

El signo de Leser-Trélat ¿Un predictor de neoplasias útil en clínica?

The Leser-Trélat sign A useful predictor of neoplasms in clinic?

ALIRIO FERNANDO MANTILLA, LUIS ALFONSO DÍAZ-MARTÍNEZ,
ZULLY JOHANNA BALLESTEROS, MARIO JAHIR CHÁVEZ, LAURA LIZETH MEZA,
JESÚS SOLIER INSUASTY • BUCARAMANGA (COLOMBIA)

Resumen

Propósito: el signo de Leser-Trélat conjuga la presencia simultánea de queratosis seborreica eruptiva con una neoplasia maligna, pero existen publicaciones de pacientes con queratosis con o sin la neoplasia. Se buscó establecer si hay evidencia sobre esta asociación para considerar la potencialidad de la aparición de tales lesiones dermatológicas como un hallazgo precoz de neoplasias malignas.

Fuente de datos: revisión sistemática de la literatura ubicada en Medline, Cochrane, Lilacs, Scholar Google e Imbiomed.

Selección de estudios: se evaluaron todos los artículos afines a queratosis seborreica eruptiva y cáncer, sin límite en edad, sexo, tipo de artículo o idioma.

Extracción de datos: se leyeron de 668 resúmenes y se revisaron 120 artículos completos, 66 utilizados en este informe.

Resultados: la evidencia que apoya la asociación entre queratosis seborreica súbita y cáncer es pobre: sólo existen cuatro estudios de casos y controles cuyos resultados no apoyan esta asociación.

Conclusiones: la gran mayoría de las publicaciones son producto del hallazgo al azar de las dos entidades y no producto de la búsqueda sistemática de una de ellas cuando aparece la otra, lo que refleja una especie de sesgo de selección a la hora de publicar dichos casos. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 272-278)

Palabras clave: *signo de Leser-Trélat, queratosis seborreica, neoplasia gastrointestinal, cáncer, diagnóstico.*

Abstract

Purpose: the sign of Leser-Trélat conjugates the simultaneous presence of eruptive seborrheic keratoses with a malignancy, but there are reports of patients with keratosis with or without neoplasia. The establishment of whether there is evidence for this association to consider the potential for the occurrence of such skin lesions as an early finding of malignant neoplasms was sought.

Data Sources: a systematic review of the literature located on Medline, Cochrane, Lilacs, Scholar Google and Imbiomed.

Study Selection: all articles related to eruptive seborrheic keratosis and cancer, with no limit on age, sex, type of article or language were evaluated.

Data Extraction: 668 abstracts were read and 120 full articles were reviewed, 66 used in this report.

Results: the evidence supporting the association between sudden seborrheic keratosis and cancer is poor: there are only four case-control studies whose results do not support this association.

Conclusions: the vast majority of publications are the product of chance finding of the two entities and not the result of a systematic search of one of them when the other appears, reflecting a kind of selection bias in publishing such cases. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 272-278)

Keywords: *sign of Leser-Trélat, seborrheic keratosis, gastrointestinal neoplasm, cancer diagnosis.*

Dr. Alirio Fernando Mantilla Otero: Residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander; Dr. Luis Alfonso Díaz-Martínez: Pediatra Epidemiólogo; Grupo Paidós UIS; Profesor, Departamentos de Pediatría y Ginecoobstetricia, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander; Dra. Zully Johanna Ballesteros Zárate: Dermatóloga, Grupo Germina UIS; Profesor, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander; Dres. Mario Jahir Chávez Berbeo, Laura Lizeth Meza Moreno: Estudiantes de Medicina Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander; Dr. Jesús Solier Insuasty Enríquez: Internista-Oncólogo; Unidad de Oncología, Hospital Universitario de Santander; Grupo Germina UIS. Profesor Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga (Colombia).
Correspondencia. Dr. Jesús Solier Insuasty Enríquez. Bucaramanga (Colombia).
E-mail: jesusinsuastyasco@hotmail.com.
Recibido: 17/X/2013 Aceptado: 25/VIII/2014

Introducción

La aparición súbita o eruptiva de lesiones de queratosis seborreica, o el rápido aumento en número y tamaño de estas, se ha postulado como una dermatosis paraneoplásica, en la medida que se considera desencadenada por la presencia de una neoplasia interna (1). De esta manera aparece el llamado signo de Leser-Trélat, el cual debe su nombre al alemán Edmund Leser (1828-1916) y al francés Ulysse Trélat (1828-1890), dos cirujanos europeos quienes de forma independiente describieron el cuadro dermatológico en 1890, manifestaciones que fueron ligadas a la presencia de cáncer por Hollander en 1900 (2).

La definición del signo de Leser-Trélat implica la presencia simultánea de queratosis seborreica eruptiva y una neoplasia. En la literatura médica hay más de 100 artículos de reporte de caso con pacientes que presentan los dos elementos del signo: el cutáneo y el oncológico, pero también hay casos publicados en los que se describen las lesiones de queratosis seborreica eruptiva junto con otras condiciones no neoplásicas, inclusive en pacientes sin otro hallazgo, lo cual ha sido llamado pseudosigno de Leser Trélat (3).

Desde este punto de vista, es importante entonces evaluar la evidencia disponible sobre la asociación entre queratosis seborreica eruptiva y cáncer, por lo que se exploró sistemáticamente la literatura médica relativa a las características clínicas del signo, su fisiopatología y la evidencia existente disponible respecto a su asociación con cáncer, con miras a determinar si existe asociación entre queratosis seborreica eruptiva y cáncer, sobre todo para considerar la potencialidad de la aparición de tales lesiones dermatológicas como un hallazgo precoz de la presencia de neoplasias malignas.

Obtención de datos

En junio de 2013 se adelantó una revisión sistemática de todos los artículos disponibles en Medline, Cochrane, Lilacs, Google Académico e Imbiomed, sin ninguna limitación (ej: idioma, tipo de artículo o fecha de publicación), y que incluyeran en las palabras clave, título o resumen los términos “Síndrome de Leser-Trélat”, “Queratosis seborreica”, tanto como texto libre o como palabra MeSH (ej: “*Keratosis, Seborrheic*”) o sus equivalentes al idioma correspondiente a lugar de búsqueda. Igualmente se procedió con las palabras MeSH, DeCS o libres relacionadas con cáncer, malignidad o neoplasia. Todos los artículos hallados por medio de las palabras relacionadas con cualquiera de las lesiones dermatológica se combinaron con la expresión booleana “OR” o equivalente; de la misma manera se procedió con las relativas a cáncer o malignidad.

Para detectar los artículos que informan sobre el síndrome de Leser-Trélat o la queratosis seborreica eruptiva, relacionados o no con neoplasias, se miró cuáles de los artículos relativos a las lesiones dermatológicas estaban en la otra lista de artículos derivados de las expresiones relativas a cáncer y cuáles no. Así, por ejemplo, en Medline aparecían 149 artículos ligados la oración libre “Leser-Trélat” y 570

a la palabra MeSH “*Keratosis, Seborrheic*”, para un total de 665 artículos potenciales por esa ruta, 470 de los cuales estaban relacionados igualmente con las palabras relativas al cáncer. A los títulos y resúmenes leídos inicialmente de Medline sólo se le agregaron tres artículos hallados en Lilacs, sin que se identificaran artículos adicionales desde Cochrane, Google Académico o Imbiomed.

A partir de la lectura del título y el resumen de los 668 artículos se descartaron 548 artículos en la medida que corresponden, principalmente, a descripciones o revisiones sobre la queratosis seborreica crónica (no eruptiva, como corresponde al concepto de síndrome de Leser-Trélat) o relativas a las dificultades que existen para hacer el diagnóstico diferencial entre lesiones dermatológicas no malignas de las lesiones malignas incipientes o con cuadros clínicos no usuales. Finalmente, revisaron *in extenso* 120 artículos: cuatro estudios analíticos, 88 series de casos o informes de caso y 28 artículos de otro tipo (por ejemplo, revisiones o editoriales).

Para este informe se utilizaron 66 de estos 120 artículos (Figura 1); los restantes correspondían a casos clínicos que no aportaban elementos adicionales de soporte al análisis que se refleja a continuación y que estaban aglutinados en el trabajo de Husain y sus colegas (3).

Resultados

La gran mayoría de los artículos hallados corresponden al informe de uno o pocos pacientes con queratosis seborreica eruptiva y alguna neoplasia, generalmente gastrointestinal y pancreatobiliar (3-26), aunque hay casos de la lesión cutánea asociada a linfoma de células T, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide o linfocítica crónica, melanoma; cáncer en pulmón, útero, mama, ovario, próstata, riñón, vejiga, nasofaringe, médula espinal, tiroides y hueso (3, 27-46). Aunque menos, también hay publicaciones de pacientes con la lesión dermatológica y condiciones como hiperinsulinismo, eritrodermia, trasplante cardiaco, tratamiento con citarabina o adalimumab, VIH, adenoma de células

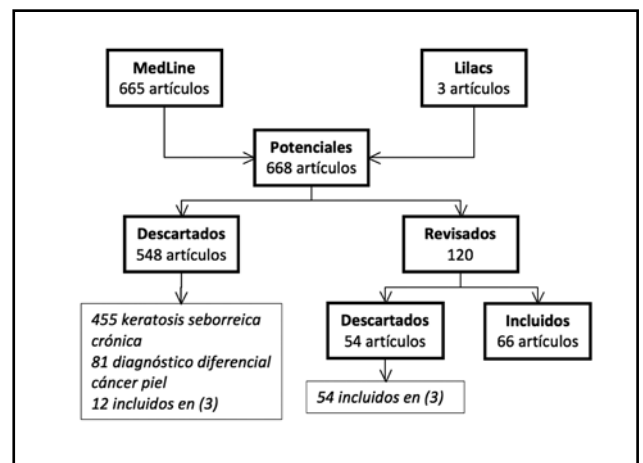


Figura 1. Secuencia de captación y selección de los artículos.

de Leydig, adenoma hipofisiario, acromegalia o embarazo (47-52) e, incluso, pacientes sanos (53). Por otro lado, la evidencia que apoya la asociación entre queratosis seborreica eruptiva y cáncer es escasa, con solo cuatro estudios analíticos que la evalúan (54-57).

Características clínicas y fisiopatológicas del signo de Leser-Trélat

La queratosis seborreica corresponde a lesiones cutáneas, con patrón aislado o diseminado, que comprometen usualmente la cara, el tronco y las extremidades superiores. Se manifiesta inicialmente como pápulas pequeñas de 1-3 mm de diámetro para luego pasar a ser placas bien circunscritas e hiperpigmentadas de 1-6 cm de diámetro, con superficie verrugosa de aspecto grasiento y presencia de quistes córneos a la dermatoscopia (Figura 2). Generalmente aparecen luego de los 50 años y siguen presentes durante toda la vida, aumentando su diseminación a medida que avanza la edad. Evolucionan a lo largo de meses o años dado que son tumores epidérmicos que representan proliferación benigna de queratinocitos inmaduros (1).

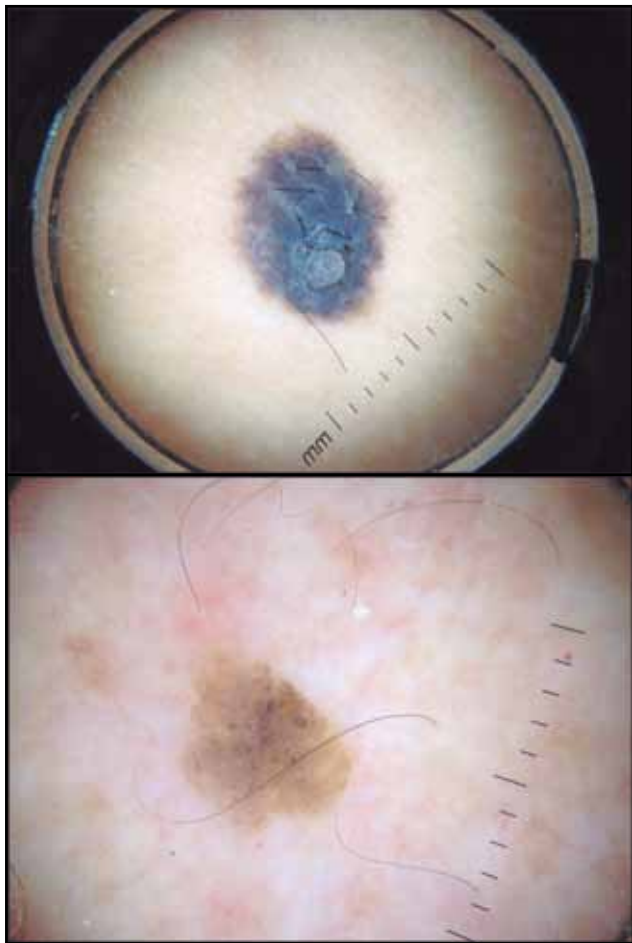


Figura 2. Queratosis seborreica. Panel superior: placa de 6 mm de diámetro, hiperpigmentada, bien circunscrita, con aspecto grasiento y superficie verrugosa (40x). Panel inferior: en el dermatoscopia se evidencia pseudoquistes córneos y tapones foliculares.

El signo de Leser-Trélat se fundamenta en la aparición súbita de lesiones de queratosis seborreica antes del diagnóstico de cáncer, concomitantemente o luego del hallazgo del mismo; sin embargo, no existen criterios universales en cuanto al número de lesiones y tiempo de evolución de las mismas: Fink *et al* (55) proponen la aparición de 20 o más lesiones en un lapso menor o igual a seis meses, y Lindelöf *et al* (54) definen el intervalo de tiempo en 3-18 meses.

Algunos autores (50, 58) describen el signo de Leser-Trélat semejando a un árbol de navidad o tipo salpicadura (Figura 3); la mayoría de las lesiones comprometen primordialmente el tronco en 18.9%, la espalda en 15.8%, el pecho en 11.7%, las extremidades en 10.8%, la cara en 8.6%, el cuello en 8.1%, y el abdomen en 5.1% (59). El prurito puede ser una característica prominente en 26-51% de los casos (50); también en dos de cada cinco pacientes puede acompañarse de acantosis nigricans (3). De hecho, la asociación de queratosis seborreica con acantosis nigricans maligna es una de varias de las características que apoyan su legitimidad como un verdadero trastorno paraneoplásico (60).

Su etiología es desconocida; sin embargo, se postula que en pacientes predispuestos pueden liberarse productos por parte de una neoplasia de base, como el factor de crecimiento epidérmico y el factor transformador del crecimiento alfa, proteínas que se unen a sus receptores cutáneos, estimulando la proliferación de los queratinocitos (50). Estos receptores



Figura 3. Queratosis seborreica. Múltiples lesiones con patrón en salpicadura.

normalmente se encuentran en las células de los estratos epidérmicos basales, y van disminuyendo en los estratos superiores; sin embargo, en pacientes con ciertas neoplasias se ha visto una sobreexpresión de los mismos. En el trabajo de Ellis *et al* (60) se tomaron biopsias a las lesiones de queratosis seborreica que presentaban los pacientes con signo de Leser-Trélat asociado a melanoma, encontrando una intensa tinción para receptores del factor de crecimiento epidérmico en todos los estratos, excepto el córneo; además de niveles elevados del factor transformador del crecimiento alfa en la orina, observándose disminución en la concentración urinaria de éste último y en el número de receptores luego que el melanoma era extirpado. Este fenómeno se ha descrito para otros tipos de neoplasias, incluyendo su exacerbación en caso de reaparición neoplásica (10, 16, 28, 30, 61, 62).

El diagnóstico diferencial de la queratosis seborreica incluye una serie de entidades muy variadas, pero la clave de su diagnóstico está en el aspecto clínico verrugoso de las lesiones seborreicas, las cuales usualmente están bien circunscritas, a menudo con escamas hiperpigmentadas localizadas con mayor frecuencia en el tronco, cara y extremidades superiores. La inspección cercana con una lupa a menudo muestra la presencia de quistes córneos o tapones de queratina oscuros. La biopsia puede ser necesaria sólo para confirmar el diagnóstico de lesiones atípicas (59).

Ahora bien, entre las entidades que se podrían confundir y obliga a hacer diagnóstico diferencial se encuentran los nevus (no tienen apariencia verrugosa y cursan sin escala), el melanoma (tiene apariencia verrugosa, los márgenes están mal definidos, las lesiones son asimétricas y hay historia de un lunar que cambia), carcinoma basocelular (deben tener un historial de una lesión cambiando poco a poco, con una apariencia cerosa; se observan vasos sanguíneos dilatados y ulceración), y la dermatosis papulosa nigra, la cual es una variante de la queratosis seborreica que se encuentran comúnmente en los rostros de los pacientes afrodescendientes (lesiones papulares pequeñas de color oscuro que pueden ser pedunculadas). Más infrecuentes aún son el nevus melanocítico común adquirido y el nevus de Spitz variante verrugosa, el lentigo solar y los nevus displásicos (59).

El tratamiento del signo de Leser-Trélat consiste en el manejo de la neoplasia de base, lo cual en la mayoría de los casos se realiza con cirugía, radioterapia, quimioterapia o combinación de las anteriores. Las queratosis seborreicas son lesiones benignas y no requieren intervención; sin embargo, si son muy sintomáticas o cosméticamente inaceptables por el paciente, pueden ser tratadas con retinoides, ácido tricloroacético, dermoabrasión, láser o criocirugía, con o sin curetaje (3).

Con respecto a la respuesta de las queratosis seborreicas al tratamiento instaurado contra la neoplasia, se ha visto que en 45% de los casos hay disminución en el número y tamaño de las lesiones, en 30% no se observa ningún cambio, en 15% hay exacerbación de las mismas y en 10% de los casos hay una disminución inicial, seguida de exacerbación, lo cual

podría estar relacionado con recidiva del cáncer previo o aparición de nueva malignidad. Sin embargo, se resalta que las lesiones pueden no desaparecer por completo, aun con el tratamiento y respuesta completa del tumor. El pronóstico de los pacientes con signo de Leser-Trélat depende de la neoplasia asociada, las cuales generalmente son agresivas y tienen alta tasa de mortalidad (3, 11, 16, 28, 30, 61).

Validez de la asociación entre queratosis seborreica eruptiva y cáncer

Aproximadamente 50% de los casos publicados de Leser-Trélat son pacientes con adenocarcinomas (32% de origen gastrointestinal), 20.6% se asocian a neoplasias linfoproliferativas y 29.4% restante se encuentra en diferentes tipos de cánceres, según el estudio de Ellis *et al* (58), en el cual se analizaron 68 casos de pacientes con Leser-Trélat. Schwartz (60) analizó 52 pacientes con el signo de Leser-Trélat que tenían únicamente adenocarcinoma, documentando 12 casos en pacientes con neoplasia gástrica (23%), siete con cáncer colorrectal (13.4%), dos con hepatocarcinoma (3.8%) y uno con neoplasia duodenal, esofágica, pancreática, vesícula biliar y conducto biliar, respectivamente (1.9% cada una).

La discusión contra la validez del signo de Leser-Trélat parte de que tanto las queratosis seborreicas como los procesos neoplásicos son frecuentes en las personas de edad avanzada (58, 60, 62). No obstante, se han reportado casos de signo de Leser-Trélat en pacientes jóvenes; por lo tanto, la senectud no es un factor determinante para su presentación (53, 61). Además, Gill *et al* (62) describieron que la prevalencia de queratosis seborreica fue de 23.5% entre 170 jóvenes australianos de 15-30 años; ellos encontraron compromiso del tronco en 77.5% de los pacientes y de las extremidades, cabeza y cuello en 22.5%, siendo mayor la prevalencia entre los pacientes de mayor edad.

Otros autores (50, 56, 62) no aceptan la existencia del signo de Leser-Trélat, postulando que la coexistencia de estos dos factores obedece a simple coincidencia. Sin embargo, a pesar de estas observaciones, se mantiene el argumento de que el hallazgo de queratosis seborreica de aparición súbita o eruptiva puede ser útil como marcador de cáncer y que, en caso de presentarse, debe descartarse la presencia de neoplasias asociadas (3).

Un intento para obtener evidencia más allá de lo meramente anecdótico de los casos de queratosis seborreica súbita con o sin neoplasias son los estudios analíticos, de los cuales existen tan sólo cuatro en la literatura, todos en población europea, y con diseño de casos y controles. En ellos no se ha encontrado asociación entre las lesiones de queratosis seborreica eruptiva con neoplasias. Sin embargo, los cuatro estudios tienen algunas limitaciones que pudieron alterar los resultados de los objetivos buscados, como se describe a continuación (Tabla 1).

Schwengle *et al* (55), a través de un estudio de casos y controles, compararon 36 pacientes con cáncer y edad comprendida entre 50 y 80 años, con un grupo de 36 controles de

Tabla 1. Estudios de casos y controles realizados para demostrar la asociación entre queratosis seborreica eruptiva y cáncer.

Estudio	No. de pacientes		Queratosis seborreica		Signo de Leser-Trélat	
	No.	%	No.	%	No.	%
Schwengle <i>et al</i> (53)	Casos	36	21	58.3	0	-
	Controles	36	22	61.1	0	-
Grobb <i>et al</i> (54)	Casos	82	54	65.8	1	1.2
	Controles	82	50	60.9	1	1.2
Lindelof <i>et al</i> (51)	Casos	62	62	100	6	9.7
	Controles	62	62	100	5	8.1
Fink <i>et al</i> (52)	Casos	150	62	41.3	2	1.3
	Controles	150	64	42.6	0	-

similares características en cuanto a edad y sexo. Encontraron queratosis seborreica en 21 pacientes (58.3%) del grupo de casos y en 22 (61.1%) del grupo de controles; a cada uno de estos pacientes les calculó el número, tamaño y patrón de distribución anatómica de las lesiones, sin encontrar diferencias entre ambos grupos. No se reportó ningún caso de signo de Leser-Trélat. De los 43 pacientes con queratosis seborreica, el 25% desconocían cuándo habían aparecido las lesiones y los demás indicaron un periodo de tiempo entre un año y varias décadas. Como limitación de este estudio cabe resaltar que no hay claridad con respecto al tiempo de diagnosticado el cáncer al momento de la inclusión de los casos, ya que podría implicar un sesgo de selección al incluir tan sólo sobrevivientes; no se suministra información sobre la hipótesis que permitió el cálculo del tamaño de muestra, ni sobre los criterios empleados para definir el signo de Leser-Trélat según el número de lesiones cutáneas y su tiempo de evolución.

Grobb *et al* (56) compararon un grupo de 82 pacientes con cáncer diagnosticado en los tres meses previos y edad comprendida entre 40 y 80 años, con un grupo de 82 controles con iguales características de edad y género. Encontraron queratosis seborreica eruptiva en sólo un paciente caso (1.2%) y en otro del grupo control (1.2%). Una limitación de este estudio fue que el diagnóstico de queratosis seborreica fue hecho sólo clínicamente, por lo cual lesiones de queratosis seborreica pudieron haberse confundido con lentigos seniles o queratosis solares; además, no se enuncia en el estudio cuál criterio se utilizó para definir el carácter eruptivo de la queratosis seborreica, ni en términos del número de lesiones ni de su tiempo de evolución.

Fink *et al* (54) compararon 150 pacientes con cáncer diagnosticado en los doce meses previos (47.3% adenocarcinoma, 28% carcinoma escamocelular, 16% neoplasia hematológica y 8.7% con otras neoplasias), con edad promedio de 66.5 años, frente a 150 controles sin cáncer con características similares respecto a edad y sexo. El diagnóstico de queratosis seborreica se realizó por clínica y dermatoscopia, encontrándose en 41.3% de los casos y en 42.7% de los controles. En este estudio se definió como signo de Leser-Trélat la aparición de 20 o más lesiones de queratosis seborreica dentro de los

seis meses previos al diagnóstico de la neoplasia, el cual estuvo presente en dos casos (un paciente con adenocarcinoma de páncreas y otro con carcinoma escamocelular de esófago), lo que implica una prevalencia de 1.3%. Como limitación de este estudio, no se expone bajo qué criterios se calculó el tamaño de la muestra.

El estudio más sofisticado en su proceso de selección de los pacientes es el de Lindelof *et al* (50), quienes identificaron 1 138 pacientes atendidos entre 1958 y 1973 por queratosis seborreica en el Departamento de Dermatología del Hospital Karolinska de Estocolmo, Suecia. Posteriormente consultaron el registro de cáncer de Suecia para determinar cuántos de estos pacientes presentaban neoplasias (exceptuando cáncer de piel). Encontraron que 62 de estos pacientes tuvieron diagnóstico de cáncer un año antes o después del diagnóstico de queratosis seborreica. Estos pacientes fueron llamados casos, quienes se compararon con un grupo control sin cáncer, apareado por sexo y edad, procedente de “la población de estudio”. Como resultado de los 62 casos, obtuvo seis con signo de Leser-Trélat, definido en este estudio como la aparición súbita de 20 o más lesiones de queratosis seborreica en un lapso de 3-18 meses antes del diagnóstico de cáncer; de los 62 controles, cinco reunieron criterios para una erupción súbita de queratosis seborreica (tiempo de aparición de las lesiones cutáneas de 3-8 meses). Las tres principales limitantes de este estudio fueron: antes de 1975 los pacientes disponibles para ser caso habían sido diagnosticados sólo por histopatología, mientras que de ahí en adelante también se incluyeron pacientes con diagnóstico dermatológico clínico; no se estableció una definición universal para la queratosis seborreica eruptiva, encontrándose diferencias de hasta diez meses en los intervalos de tiempo en ambos grupos; y que no es clara la manera como fueron captados los pacientes control más allá de señalar que eran pacientes sin cáncer de “la población de estudio”.

Conclusiones

Aunque la observación que asoció cáncer, particularmente gastrointestinal, y queratosis seborreica eruptiva, en el llamando signo de Leser-Trélat se dio hace más de 100 años (2), poco se ha avanzado para afianzar la existencia de esta asociación, la que sólo se fundamenta en casos aislados.

Por un lado, la definición estricta del signo incluye la presencia de los dos elementos: cáncer y queratosis seborreica eruptiva, por lo que se ha dado por sentado que la presencia del segundo elemento implica la existencia del primero, el cual indefectiblemente debe buscarse. Esto es particularmente atractivo en la medida que, de los más de cien casos registrados en la literatura, el 68.3% de los episodios de queratosis fueron detectados antes del hallazgo de la neoplasia, 9.6% fueron detectados de manera simultánea y, en el restante 22.1%, primero se detectó el cáncer y luego la lesión dermatológica (3).

Sin embargo, la gran mayoría de los casos publicados fueron producto del azar la detección sincrónica o asin-

crónica de los dos elementos del signo, o bien producto de la búsqueda exhaustiva en uno u otro sentido en cada paciente específico. Prácticamente ninguno se dio como resultado de la búsqueda sistemática en todos los pacientes que pudieran tener una u otra condición, lo que claramente representa un sesgo de selección a la hora de “demostrar” o “refutar” la existencia de la asociación entre los dos elementos del signo (62). De hecho, prácticamente todas las publicaciones culminan recomendando adelantar investigaciones que permitan entender mejor el signo y la secuencia de eventos que ocurren, si es que este fenómeno realmente existe (3, 64-66).

Como un espejo de la estrategia para probar la existencia del signo a partir de casos aislados de cáncer, existe una estrategia contraria, igualmente sesgada, y que confunde más la comprensión del fenómeno: la de los pacientes con queratosis seborreica eruptiva en los que no se demuestra la existencia de cáncer o como resultado de reacción a otras condiciones clínicas o simplemente como evento aislado, sin comorbilidad. Los artículos en ese sentido hablan de “signo de Leser-Trélat sin cáncer”, “pseudosigno de Leser-Trélat” o de la lesión dérmica misma pero sin asociarla con neoplasias (25, 51, 52, 63).

La falta de claridad frente a la relación entre queratosis seborreica eruptiva y cáncer contamina las definiciones clínicas empleadas en las publicaciones, incluso en los cuatro estudios de casos y controles existentes (50, 55-56), en donde todos reconocen la existencia de pacientes con el signo entre los controles, que por definición no tiene cáncer, y quienes, por tanto, ¡no podrían tener el signo! Tres de los artículos tratan de solventar la inconsistencia midiendo el tiempo de aparición de la queratosis seborreica eruptiva.

De allí que sea prácticamente imposible sostener con la evidencia actualmente disponible la relación de pronóstico entre la aparición de queratosis eruptiva súbita y el cáncer (ni siquiera gastrointestinal); mucho menos es posible sostener una relación causal directa o indirecta.

La solución definitiva para resolver la duda sobre la asociación entre cáncer y queratosis seborreica eruptiva sería hacer un estudio de cohortes de pacientes con y sin queratosis seborreica, todos sin cáncer, de quizás alrededor de los 30 o 40 años (cuando no se ha iniciado el pico de incidencia de neoplasias), y seguirlos hasta que presenten con mayor frecuencia la dermatosis (para quienes debutan con cáncer) o el cáncer (para quienes debutan con la malignidad). En teoría sería el mejor enfoque posible, pero no es nada práctico en la medida que los periodos de inducción de ambas entidades son largos, pero dada la cada vez mayor incidencia de cáncer en la población, valdría la pena tener (o descartar) de una vez por todas a este signo como una alternativa de diagnóstico precoz de cánceres ocultos.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que este artículo no ha recibido financiación externa alguna y que no tiene conflictos de interés para su publicación.

Referencias

1. Wolff K, Johnson AR, Surmond D. Fitzpatrick Atlas en color y sinopsis de dermatología clínica. México: Interamericana, 5 ed, 2005: 204-7.
2. Mohanna S, Bravo F, Salinas E. Signo de Leser-Trélat en una paciente con adenocarcinoma de pulmón. *Folia Dermatol Perú* 2005; **16**: 123-126.
3. Husain Z, Ho JK, Hantash BM. Sign and pseudo-sign of Leser-Trélat: case reports and a review of the literature. *J Drug Dermatol* 2013; **12**: e79-e87
4. Kameya S, Noda A, Isoe E, Watanab T. The sign of Leser-Trélat associated with carcinoma of the stomach. *Am J Gastroenterol* 1988; **83**: 664-666.
5. Sperry K, Wall J. Adenocarcinoma of the stomach with eruptive seborrheic keratoses: the sign of Leser-Trélat. *Cancer* 1980; **45**: 2434-2437.
6. Tutakne MA, Das KD, Upadhyaya VK, Ramachandra S, Narayanaswamy AS, Sarkar SK. Leser-Trélat sign associated with carcinoma of gastro-esophageal junction. *Indian J Cancer* 1983; **20**: 32-34.
7. Suzuki Y, Matsuo I, Ogufi A, Ramachandra S, Narayanaswamy AS, Sarkar SK. A case of the sign of Leser-Trélat associated with stomach cancer. *Jpn J Clin Dermatol* 1979; **33**: 261-265.
8. Pentenero M, Carrozzo M, Pagano M, Gandolfo S. Oral acanthosis nigricans, tripe palms and sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol* 2004; **43**: 530-532.
9. Nanda A, Mamon HJ, Fuchs CS. Sign of Leser-Trélat in newly diagnosed advanced gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4992-4999.
10. Ponti G, Luppi G, Losi L, Giannetti A, Seidenari S. Leser-Trélat syndrome in patients affected by six multiple metachronous primitive cancers. *J Hematol Oncol* 2010; **3**: 1-5.
11. Ginarte M, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Sign of Leser-Trélat associated with adenocarcinoma of the rectum. *Eur J Dermatol* 2001; **11**: 251-253.
12. Cohen MS, Classen RF. The sign of Leser-Trélat associated with adenocarcinoma of the rectum. *Cutis* 1993; **51**: 255-7.
13. Liddell K, White JE, Caldwell IW. Seborrheic keratoses and carcinoma of the large bowel: three cases exhibiting the sign of Leser-Trélat. *Br J Dermatol* 1975; **92**: 449-452.
14. Walter JA, Lewis JG, Robinson TWE. Eruptive basal cell papillomata with carcinoma of caecum. *Proc R Soc Med* 1972; **65**: 595-596.
15. Hodak E, Halevy S, Ingber A, Engelstein D, Sandbank M. Leser-Trélat-Zeichen bei Adenokarzinom des Colon sigmoideum: eine seltene Erscheinung. *Z Hautkr* 1987; **62**: 875-876.
16. Tajima H, Mitsuoka S, Ohtsuka E, Nakamura Y, Nakayama T, Satoh Y, et al. A case of hepatocellular carcinoma with the Sign of Leser-Trélat: A possible role of a cutaneous marker for internal malignancy. *Jpn J Med* 1991; **30**: 53-56.
17. Klimopoulos S, Kounoudes C, Pantelidaki C, Skrepetou K, Papoudos M, Katsoulis H. The Leser-Trélat sign in association with carcinoma of the ampulla of Vater. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 1623-1626.
18. Curry SS, King LE. The sign of Leser-Trélat: report of a case with adenocarcinoma of the duodenum. *Arch Dermatol* 1980; **116**: 1059-1060.
19. Hirano T, Yoshioka H, Manabe T. A case of pancreatic cancer with the sign of Leser-Trélat. *Arch Jpn Clair* 1993; **62**: 203-208.
20. Harrington CI. Leser-Trélat sign with porphyria cutanea tarda and malignant hepatoma. *Arch Dermatol* 1976; **112**: 730.
21. Jacobs MI, Rigel DS. Acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat associated with adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1981; **48**: 325-8.
22. Kocyyigit P, Akay BN, Arica E, Anadolu RY, Erdem C. Post-renal transplantation Leser-Trélat sign associated with carcinoma of the gallbladder: a rare association. *Scan J Gastroenterol* 2007; **42**: 779-781.
23. Horiuchi Y, Katsuoka K. Leser-Trélat sign associated with leiomyosarcoma of the stomach. *Int J Dermatol* 1986; **25**: 463-464.
24. Zhang N, Qian Y, Feng AP. Acanthosis nigricans, tripe palms, and sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: case report and literature review in China. *Int J Dermatol*. Article first published online: 15 May 2013; DOI: 10.1111/ijd.12034.
25. Gharwan H, Graddon JD. Seborrheic keratoses of florid eruption. *Case Rep Oncol* 2012; **5**: 576-579.
26. Constantinou C, Dancea H, Meade P. The sign of Leser-Trélat in colorectal adenocarcinoma. *Am Surg* 2010; **76**: 340-341.
27. Martínez-Morán C, Sanz-Muñoz C, Miranda-Romero A. Signo de Leser-Trélat asociado a síndrome de Sézary y a carcinoma de células transicionales de vejiga. *Actas Dermosifiliogr* 2007; **98**: 214-215.
28. Dasanu CA, Alexandrescu DT. Bilateral Leser-Trélat sign mirroring lung adenocarcinoma with early metastases to the contralateral lung. *South Med J* 2009; **102**: 216-218.
29. Li M, Yang LJ, Zhu XH, Zhang YS, Sun H, Jiang PD, et al. The Leser-Trélat

- sign is associated with nasopharyngeal carcinoma: case report and review of cases reported in China. *Clin Exp Dermatol* 2009; **34**: 52–54.
30. **Kluger N, Guillot B.** Sign of Leser-Trélat with an adenocarcinoma of the prostate: a case report. *Cases J* 2009; **2**: 8868.
 31. **Lynch HT, Fusaro RM, Pester JA, Lynch JF.** Leser-Trélat sign in mother and daughter with breast cancer. *J Med Genet* 1982; **19**: 218–221.
 32. **Venencie PY, Perry HO.** Sign of Leser-Trélat: report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1984; **10**: 83–88.
 33. **Yaniv R, Servadio Y, Feinstein A, Trau H.** The sign of Leser-Trélat associated with transitional cell carcinoma of the urinary-bladder: a case report and short review. *Clin Exp Dermatol* 1994; **19**: 142–145.
 34. **Fanrl PA, Melri M, Patrizi A.** The sign of Leser-Trélat associated with malignant melanoma. *Cutis* 1989; **44**: 39–41.
 35. **Smalley SR, Rubin J, Leiferman KM.** Neurofibrosarcoma and the sign of Leser-Trélat. *CA Cancer J Clin* 1984; **34**: 295–8.
 36. **Aylesworth R, Vance JC.** Multiple hamartoma syndrome with endometrial carcinoma and the sign of Leser-Trélat. *Arch Dermatol* 1982; **118**: 136–138.
 37. **Barron LA, Prendiville JS.** The sign of Leser-Trélat in a young woman with osteogenic sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 344–734.
 38. **Holguin T, Padilla RS, Ampuero F.** Ovarian adenocarcinoma presenting with the sign of Leser-Trélat. *Gynecol Oncol* 1986; **25**: 128–132.
 39. **Kuhl IC, Bakos L, Zampesi M, Weissbluth ML.** Sign of Leser-Trélat asociado a carcinoma de colo uterino: relato de un caso e mvisio bibliográfica. *Med Cutan IberoLat Am* 1986; **14**: 251–254.
 40. **Kazubasia TP, Kharkevich GI, Garkavtseva RF.** Leser-Trélat dermatosis in kidney cancer. *Vopr Onkol* 1993; **39**: 89–91.
 41. **Halevy S, Halevy J, Feuerman EJ.** The sign of Leser-Trélat in association with lymphocytic lymphoma. *Dermatologica* 1980; **161**: 183–186.
 42. **Greer KE, Hawkins H, Hess C.** Leser-Trélat associated with acute leukemia. *Arch Dermatol* 1978; **114**: 1552.
 43. **Hattofi A, Umegae Y, Katakai S, Nakajima T.** Small cell carcinoma of the lung with Leser-Trélat sign. *Arch Dermatol* 1982; **118**: 1017–1018.
 44. **Rodríguez-García JL, Perales J, Espafia A.** Carcinoma pulmonar oculto y signo de Leser-Trélat. *Rev Clin Esp* 1991; **188**: 378–379.
 45. **Kaplan DL, Jegasothy B.** The sign of Leser-Trélat associated with primary lymphoma of the brain. *Cutis* 1984; **34**: 164–165.
 46. **Bölke E, Gerber PA, Peiper M, Knoefel WT, Cohnen M, Matuschek C,** et al. Leser-Trélat sign presenting in a patient with ovarian cancer: a case report. *J Med Case Rep* 2009; **3**: 8583.
 47. **Hsu C, Abraham S, Campanelli a, Saurat J-H, Piguat V.** Sign of Leser-Trélat in a heart transplant recipient. *Br J Dermatol* 2005; **153**: 861–862.
 48. **Inamadur AC, Palit A.** Eruptive seborrheic keratosis in human immunodeficiency virus infection: a coincidence or 'the sign of Leser-Trélat'? *Br J Dermatol* 2003; **149**: 435–436.
 49. **Safa G, Darrieux L.** Leser-Trélat Sign without Internal Malignancy. *Case Rep Oncol* 2011; **4**: 175–177.
 50. **Zapata KZ, Ramírez AF.** Manifestaciones cutáneas de las neoplasias malignas. *Rev Asoc Col Dermatol* 2009; **17**: 109–120.
 51. **Eastman KL, Knezevich SR, Raugi GJ.** Eruptive seborrheic keratoses associated with adalimumab use. *J Dermatol Case Rep* 2013; **7**: 60–63.
 52. **Saraiya A, Al-Shoha A, Brodell RT.** Hyperinsulinemia associated with acanthosis nigricans, finger pebbles, acrochordons, and the sign of Leser-Trélat. *Endocr Pract* 2013; **19**: 522–525.
 53. **Westrom DR, Berger TG.** The sign of Leser-Trélat in a young man. *Arch Dermatol* 1986; **122**: 1356–1357.
 54. **Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Melander S.** Seborrheic keratoses and cancer. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 947–950.
 55. **Fink AM, Filz D, Krajinik G, Jurecka W, Ludwig H, Steiner A.** Seborrheic keratoses in patients with internal malignancies: a case-control study with prospective accrual of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**: 1316–1319.
 56. **Schwengle LE, Rampen FH, Wobbes T.** Seborrheic keratoses and internal malignancies. A case control study. *Clin Exp Dermatol* 1988; **13**: 177–179.
 57. **Grob JJ, Rava MC, Gouvernet J, Fuentes P, Piana L, Gannerre M,** et al. The relation between seborrheic keratoses and malignant solid tumours: A case-control study. *Acta Derm Venereol* 1991; **71**: 166–169.
 58. **Ellis DL, Yates RA.** Sign of Leser-Trélat. *Clin Dermatol* 1993; **11**: 141–148.
 59. **Cascajo CD, Reichel M, Sánchez JL.** Malignant neoplasms associated with seborrheic keratoses. An analysis of 54 cases. *Am J Dermatopathol* 1996; **18**: 278–282.
 60. **Schwartz RA.** Sign of Leser-Trélat. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 88–95.
 61. **Ellis DL, Kafka SP, Chow JC, Nanney LB, Inman WH, McCadden ME,** et al. Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat, and multiple acrochordons. A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1987; **317**: 1582–1587.
 62. **Rampen FHJ, Schwengle LEM.** The sign of Leser-Trélat: Does it exist? *J Am Acad Dermatol* 1989; **21**: 50–55.
 61. **Barron LA, Prendiville JS.** The sign of Leser-Trélat in a young woman with osteogenic sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 344–7.
 62. **Gill D, Dorevitch A, Marks R.** The prevalence of seborrheic keratoses in people aged 15 to 30 years: is the term senile keratosis redundant? *Arch Dermatol* 2000; **136**: 759–62.
 63. **Ioannidis JPA.** Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005; **2**: e124.
 64. **Venegas FA, Vaccaro PM, Abudinén GA, Reydet CV, Brunie FV, Arcuch JD.** Signo de Leser-Trélat asociado con cáncer gástrico: reporte de un caso. *Rev Chil Med* 2012; **140**: 1585–1588.
 65. **Abakka S, Elhalouat H, Khoummane N, Achaaban M, El-Amrani S, Bargach S,** et al. Uterine leiomyosarcoma and Leser-Trélat sign. *Lancet* 2013; **381**: 88.
 66. **Al-Ghazal P, Körber A, Klode J, Dissemmond J.** Leser-Trélat sign and breast cancer. *Lancet* 2013; **381**: 1653.