

Aspectos práticos em Pneumologia

Leser-Trélat – Um sinal clínico revisitado.

Leser-Trélat – An revisited clinical sign.

Rogério de Mattos Bártholo¹, Thiago Prudente Bártholo², Ryssia Alvarez Florião³.

DADOS CLÍNICOS

Caso 1

Homem de 68 anos foi atendido no ambulatório do Serviço de Pneumologia do Hospital Geral de Jacarepaguá, queixando-se de tosse. Relatava, ainda, hemoptóicos diários, há 20 dias, além de perda ponderal de cinco quilos nos últimos seis meses. Hipertenso de longa data, em uso de Diltiazem e Indapamida, e portador de aneurisma da aorta abdominal. História progressiva de dois infartos agudos do miocárdio, o último há 6 anos. Tabagista de 50 maços-ano e etilista social.

Apresentava-se em bom estado geral, corado, hidratado, eufórico com pressão arterial de 140 x 80mmHg. Ausência de linfonodomegalia cervical. Presença de lesões hipercrômicas em dorso sugestivas de ceratose seborréica com evolução rápida nos últimos 6 meses. Feita hipótese diagnóstica de sinal de Leser Trélat (Figura 1). Ausculta respiratória com murmúrio vesicular universalmente diminuído, sem ruídos adventícios. Aparelho cardiovascular e abdome sem alterações. Sinais de insuficiência venosa crônica em membros inferiores.

Exames laboratoriais: hemoglobina = 15,2mg/dL; hematócrito = 46,2%; leucometria = 11.700/mm³ (diferencial sem alterações); plaquetas = 285.000. Velocidade de hemossedimentação = 10mm/h. Glicose, uréia, creatinina e transaminases normais. Proteína C reativa ultrasensível = 1,53. Prova de função respiratória revelando distúrbio obstrutivo leve a moderado com res-

posta broncodilatadora positiva. Radiografia de tórax normal (Figura 2). Tomografia de tórax com pequenas opacidades de contornos irregulares no lobo superior direito e massa heterogênea de contornos lobulados adjacente à traquéia, à direita, e anterior ao brônquio-fonte direito (Figura 3).

Realizada broncofibroscopia que observou laringe e traquéia normais. Carina principal fina e móvel. Árvore brônquica esquerda pérvia. À direita, brônquio do lobo superior direito com mucosa infiltrada reduzindo a luz e comprometendo a carina lobar. Realizada biópsia deste local, além de aspirado, escovado e lavado brônquico. Diagnóstico histopatológico da peça revelou neoplasia maligna de pulmão subtipo adenocarcinoma.



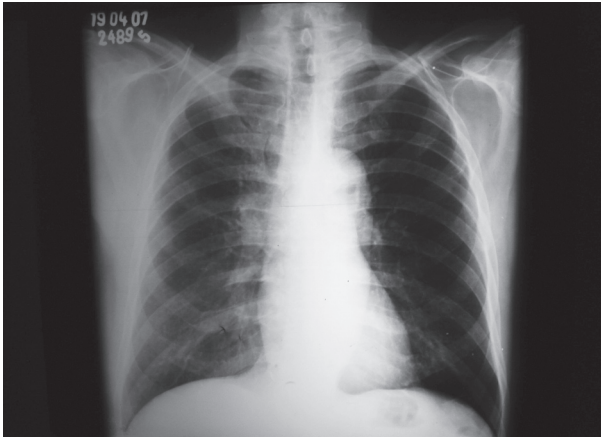
Figura 1 – Lesões hipercrômicas em dorso sugestivas de Leser-Trélat.

1. Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital de Jacarepaguá. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Residente do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

3. Médica do Serviço de Dermatologia do Hospital de Jacarepaguá. Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Trabalho realizado no Hospital de Jacarepaguá. Não há conflito de interesse por parte de nenhum dos autores.



Figuras 2 e 3 – Radiografia de tórax normal e tomografia de tórax revelando massa heterogênea em lobo superior direito.

Caso 2

Homem, 83 anos, pardo, viúvo, aposentado, morador de Vila Kennedy. Internado no Serviço de Pneumologia do Hospital de Jacarepaguá com quadro de astenia intensa e dor epigástrica há 6 meses. Há 3 meses houve aparecimento de disfagia progressiva. Referia emagrecimento de 8kg nos últimos 6 meses. Ao exame físico, precário estado geral, lícido, hipocorado (+3/+4), hidratado e eupnéico em repouso. Exame do aparelho respiratório com murmúrio vesicular difusamente diminuído. Ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas hipofonéticas, FC = 72bpm. PA = 160X80mmHg. Presença de lesões hiperocrômicas em dorso e face. As lesões, segundo a filha, apresentaram rápida evolução nos últimos oito meses. Estas eram sugestivas de sinal de Léser-Trélat (Figuras 4 e 5). Exame do abdome sem alterações. Edema de membros inferiores (++)/4. Volumosa hidrocele à direita. Em uso de hidroclorotiazida (50 mg) pela manhã.

Exames de Laboratório: hemácias = 3,4 milhões/mm³; hemoglobina = 9,5g/dL; hematócrito = 29,8%; leucócitos = 7850/mm³ com diferencial normal; plaquetas = 77.0000/mm³; Velocidade de hemossedimentação = 132mm. Uréia, creatinina e glicemia, cálcio e hepatograma normais. Ferro sérico = 80mcg/dL. Urina: EAS normal. Fezes: parasitológico normal.



Figuras 4 e 5 – Lesões hiperocrômicas em face e dorso sugestivas de LT.

A radiografia de tórax mostrou tumoração em lobo superior direito, assim como a tomografia computadorizada de tórax (Figura 6).

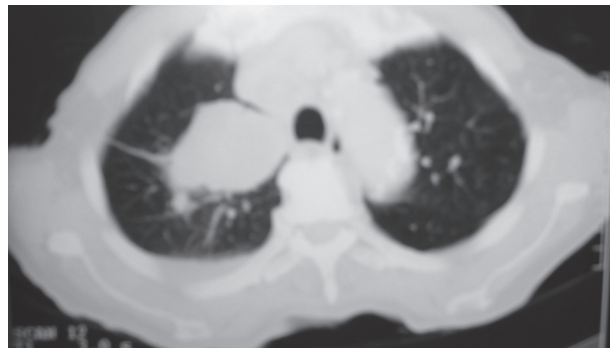


Figura 6 – Tomografia de tórax revelando tumoração em lobo superior direito.

Esofagogastroduodenoscopia: gastrite endoscópica atrofica. Presença de lesão gástrica ulcero-infiltrante sugestiva de tumor gástrico Bormann III. Histopatologia da biópsia da lesão revelou adenocarcinoma gástrico.

Broncofibroscopia: brônquio principal direito visualizado e pérvio com sua luz infiltrada. Carina lobar alargada. Lesão vegetante comprometendo a luz do segmento apical do lobo superior direito. Realizado lavado brônquico e biópsia da lesão. Lavado brônquico e histopatologia: carcinoma broncogênico tipo *oat-cell*.

DIAGNÓSTICO DOS DOIS CASOS APRESENTADOS

Sinal de Leser-Trélat. Primeiro caso: adenocarcinoma de pulmão. Segundo caso: tumor sincrônico tipo *oat-cell* do pulmão e adenocarcinoma no estômago.

COMENTÁRIOS

As manifestações dermatológicas associadas a neoplasias não cutâneas incluem metástases para pele, genodermatoses associadas a malignidades, dermatoses induzidas por carcinógenos ambientais e dermatoses paraneoplásicas. Esta última compreende um grupo de condições cutâneas não hereditárias que manifestam a presença de malignidade interna. Este grupo heterogêneo compreende mais 40 entidades, muitas delas com patogênese pouco entendida. Chung *et al.* selecionaram 16 entidades que apresentaram forte associação com neoplasia, considerando parâmetros como relação causal e curso paralelo e, dentre estas, encontra-se o sinal de Leser-Trélat. O reconhecimento destas é importante, pois pode determinar o diagnóstico precoce de uma neoplasia, assim como seu tratamento e ajudar na monitorização da recorrência.¹ Em aproximadamente 1% dos casos, a manifestação cutânea paraneoplásica é o primeiro sinal de malignidade.²

O sinal de Leser-Trélat é definido como o aparecimento abrupto, com rápido aumento em número e tamanho, de múltiplas ceratoses seborréicas associado à presença de uma neoplasia. Este epônimo é uma homenagem ao cirurgião alemão Edmond Leser (1827-1916) e ao francês Ulysse Trélat (1827-1890), professor de Cirurgia em Bordeaux. Entretanto, ambos descreveram, de forma independente, angiomas relacionados à neoplasia e não ceratose seborréica. Na verdade, o primeiro a salientar a associação de ceratose seborréica com neoplasia foi Hollander, em 1900.³ Apesar desta associação ainda se manter controversa, já que a ceratose seborréica é uma entidade muito comum em idosos^{1,3}, muitos relatos de caso tem sido publicados recentemente, corroborando a existência desta associação. A presença do sinal de Leser-Trélat em uma mulher de 20 anos com sarcoma osteogênico é significativa⁴, assim como a detecção deste sinal em um homem de 22 anos, com um provável germinoma do corpo da pineal.⁵ O sinal de Leser-Trélat nesses dois pacientes, que seriam, por outro lado, improváveis de apresentar ceratoses seborréicas múltiplas, provê evidência da validade clínica deste sinal.

A ceratose seborréica é uma lesão papular e hiperkeratótica da epiderme que pode se apresentar com cores variadas (marrom, preta ou bronzeada), sendo geralmente bem circunscrita. A superfície é enrugada, o tamanho varia de 2-3mm e, muitas vezes, o diagnóstico diferencial com melanoma é difícil de ser elucidado clinicamente.⁶ Diversas são as causas de ceratose seborréica, destacando-se a senilidade como principal causa e, além desta, sudorese, irritação local, fricção

local, crescimento bacteriano e, algumas vezes, pode representar uma síndrome paraneoplásica.⁷

Quando associada a neoplasia, a ceratose seborréica (Leser-Trélat) apresenta-se com lesões múltiplas, pruriginosas e, geralmente, com tamanho maior que o habitual. Não só novas lesões aparecem, mas também ceratoses pré-existentes aumentam de tamanho em curto espaço de tempo. Os principais locais de aparecimento são: tórax e dorso (76%); extremidades (38%); face (21%); abdome (15%); pescoço (13%); axila (6%).³ A maioria dos autores acredita que este aparecimento súbito está relacionado à liberação do fator de crescimento tumoral alfa.^{1,3,7} Este aumentaria o número de receptores do fator de crescimento da epiderme, o que levaria ao aparecimento das lesões de forma abrupta.^{3,7}

A associação do sinal de Leser Trélat com o aparecimento concomitante de outras dermatoses paraneoplásicas vem sendo relatado, incluindo papilomatose cutânea florida, tilose palmo-plantar e, principalmente, acantose *nigricans*. Esta última é uma dermatose hiperkeratótica em velcro que predomina nas superfícies flexoras e que, geralmente, aparece em pacientes diabéticos e hipotireoideos, mas que pode ser paraneoplásica⁸ e aparecer associada a 20-35% dos casos de sinal de Leser Trélat.^{1,3}

As neoplasias mais comumente associadas com Leser Trélat, segundo Schwartz *et al.*, são os adenocarcinomas. Cinquenta e um dos 86 pacientes estudados por esses autores eram adenocarcinomas, em sua maioria de trato gastrointestinal, principalmente estômago e colon. Outros adenocarcinomas como mama, ovário, endométrio, útero, próstata e rim foram descritos. Entre os não adenocarcinomas (35/86) dos mesmos pacientes estudados, destacaram-se as neoplasias linfoproliferativas, neoplasias de pulmão *oat cell* e epidermóide, além de micose fungóide e síndrome de Sézary.³ Outras séries descrevem que um terço dos casos está relacionado a adenocarcinoma de tubo digestivo e 20% a doenças linfoproliferativas.¹ Mittal *et al.* descreveram quatro pacientes com sinal de Leser-Trélat: em um deles, foi diagnosticado carcinoma papilar de tireóide; em outro, carcinoma de cabeça de pâncreas; em um terceiro, uma massa em vesícula biliar e o último não apresentava neoplasia aparente.⁹ Um caso descrito por Timoth *et al.* também não teve diagnóstico de neoplasia aparente; entretanto, o paciente havia usado citarabina recentemente, que foi implicada na gênese da dermatose sendo, esta entidade, descrita como pseudo-Leser-Trélat.¹⁰

Diversos outros relatos de caso podem ser encontrados na literatura associando neoplasia com o sinal de Leser-Trélat. Yaniv *et al.* descreveram o primeiro caso do sinal de Leser-Trélat em paciente com carcinoma de células transicionais renais.¹¹ Em 2007, o *New England Journal of Medicine* publicou o caso de um homem de 65 anos com história de dor no flanco esquerdo, há 4 meses, e que relatava ter desenvolvido ceratoses se-

borreicas eruptivas nos últimos dois anos.¹² Foi detectado um carcinoma de células renais associado ao sinal de Leser-Trélat que é associado, mais freqüentemente, com adenocarcinoma gastrointestinal. O paciente fez nefrectomia esquerda. Quatro meses após, a tomografia computadorizada de tórax mostrou lesões metastáticas múltiplas no pulmão, sendo tratado com imunoterapia e quimioterapia.¹² Kaplan *et al.* descreveram, em 1984, o sinal de Leser-Trélat em um paciente com linfoma primário do sistema nervoso central.¹³ Heaphy descreveu associação do sinal de Leser-Trélat com hepatocarcinoma e adenocarcinoma pancreático.⁷

Em relação à associação descrita neste trabalho, de neoplasia de pulmão e sinal de Leser-Trélat, encontramos um relato feito por Heaphy *et al.* de adenocarcinoma de pulmão e sinal de Leser-Trélat. Neste relato, o autor apresentou o primeiro caso de adenocarcinoma de pulmão associado ao sinal de Leser-Trélat.⁷ Um trabalho publicado por Oztürkan avaliou as manifestações dermatológicas em pacientes com neoplasia pul-

monar, verificando que apenas um dos 44 pacientes estudados apresentava o sinal de Leser-Trélat.¹⁵

Como vimos, o sinal de Leser-Trélat é uma dermatose rara e que geralmente tem curso paralelo a neoplasia; entretanto, pode aparecer antes ou após o aparecimento desta¹ e encerra pior prognóstico e maior agressividade desta.³

Diante do sinal de Leser-Trélat, deve-se sempre investigar, exaustivamente, o paciente à procura de neoplasia.¹⁶ A história e o exame físico, associados a hemograma, bioquímica sérica, radiografia de tórax, mamografia, citologia cervical, PSA, endoscopia digestiva alta e colonoscopia são obrigatórios durante esta investigação.³ Se toda investigação for negativa e as lesões dermatológicas progredirem e se tornarem mais floridas, o paciente deverá ser reinvestigado após um hiato de tempo.⁷ Ao se realizar essa conduta, haverá maior probabilidade de estabelecer um diagnóstico precoce e intervir, possivelmente com uma proposta curativa para estes pacientes.¹⁶

REFERÊNCIAS

1. Chung VQ, Moschella SL, Zembowics A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:745-62.
2. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:19-26.
3. Schwartz RA. Sign of Leser-Trélat. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:88-95.
4. Brauer J, Happle R, Gieler U. The sign of Leser-Trélat: fact or myth? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1992;1:77-80.
5. Westrom DR, Berger TG. The sign of Leser-Trélat in a young man. *Arch Dermatol* 1986;122:1356b-57b.
6. Luba MC, Bangs SA, Mohler AM, Stulberg DL. Common benign skin tumors. *Am Fam Physician* 2003;67:729-38.
7. Heaphy MR, Millns JL, Schoeter AL. The sign of Leser-Trélat in a case of adenocarcinoma of the lung. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:386-90.
8. Weger W. Letter to the editor. Florid cutaneous papillomatosis with acantosis nigricans in a patient with carcinomas of the lung and prostate. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:907-8.
9. Mittal RR, Sonal J. The sign of Leser-Trélat. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001;67(4):177.
10. Patton T, Zirwas M, Nieland-Fisher N, Jukic D. Inflammation of seborrheic keratoses caused by cytarabine: a pseudo sign of Leser-Trélat. *J Drugs Dermatol* 2004;3(5):565-6.
11. 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 a short review. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(2):142-5.
12. Kilickap S, Yalcin B. The sign of Leser-Trélat. *N Engl J Med* 2007;356(21):2184.
13. Kaplan DL, Jegasothy B. The sign of Leser-Trélat associated with primary lymphoma of the brain. *Cutis* 1984;34(2):164-5.
14. Ozturkcan S, Ozel F, Dogan S, Seyfikli Z, Hatipoglu A. The skin manifestations in patients with lung cancers. *Tuberk Toraks* 2003;51(1):23-6.
15. Vielhauer V, Herzinger T, Korting HC. The sign of Leser-Trélat: a paraneoplastic cutaneous syndrome that facilitates early diagnosis of occult cancer. *Eur J Med Res* 2000;5(12):512-6.