

**Т.А. Гайдина*, А.С. Дворников, П.А. Скрипкина**

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ЛЕЗЕРА-ТРЕЛЯ (LESER-TRÉLAT): КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

T.A. Gaydina*, A.S. Dvornikov, P.A. Skripkina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paraneoplastic Leser-Trélat Syndrome: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment

Резюме

Осмотр кожного покрова — широкодоступный и простой метод обследования пациента, который, тем не менее, позволяет диагностировать системные нарушения и заболевания на ранних стадиях. Врач любой специальности может столкнуться в клинической практике с дерматологическими паранеопластическими синдромами, которые представляют собой группу кожных заболеваний, связанных со злокачественными новообразованиями, но не имеющими прямого отношения к первичной опухоли или ее метастазам. Своевременный анализ дерматологических паранеопластических синдромов позволяет заподозрить злокачественные опухоли, и срочно направить пациента к онкологу с целью ранней диагностики и лечения потенциально излечимого онкологического заболевания. В клинической практике достаточно часто встречается паранеопластический синдром Лезера-Треля (Leser-Trélat), который проявляется внезапным повлением множественных себорейных кератом (в основном, в области спины и живота) и увеличением их числа и размеров в течение небольшого промежутка времени (недели, месяцы). Лечение данного синдрома можно проводить как одновременно, так и после лечения основного злокачественного заболевания. Дерматологические паранеопластические синдромы требуют дальнейшего углубленного изучения для понимания патогенеза, создания четкой классификации и разработки алгоритмов действия врача.

Ключевые слова: паранеопластические синдромы, дерматологические паранеопластические синдромы, синдром Лезера-Треля, кератома, множественные себорейные кератомы

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.01.2022 г.

Принята к публикации 08.06.2022 г.

Для цитирования: Гайдина Т.А., Дворников А.С., Скрипкина П.А. ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ЛЕЗЕРА-ТРЕЛЯ (LESER-TRÉLAT): КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(5): 325-329. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-325-329. EDN: JUVOZQ

Abstract

Examination of the skin is a widely available and simple method of examining the patient, which nevertheless allows you to diagnose systemic disorders and diseases in the human body at an early stage. A doctor of any specialty may encounter dermatological paraneoplastic syndromes in his practice, which are a group of skin diseases associated with malignant neoplasms, but not directly related to the primary tumor or its metastases. Timely analysis of dermatological paraneoplastic syndromes makes it possible to suspect malignant tumors that cause them and urgently refer the patient to an oncologist for the purpose of early diagnosis and treatment of a potentially curable oncological disease. In clinical practice, paraneoplastic Leser-Trélat syndrome is very common, which is manifested by the sudden appearance of multiple seborrheic keratomas (mainly in the back and abdomen) and an increase in their number and size over a short period of time (weeks, months). Treatment of this syndrome can be carried out both simultaneously and after treatment of the underlying malignant disease. Dermatological paraneoplastic syndromes require further in-depth study to understand the pathogenesis, create a clear classification and develop algorithms for the doctor's actions in case of their detection.

Key words: *paraneoplastic syndromes, dermatological paraneoplastic syndromes, Leser-Trélat syndrome, keratoma, multiple seborrheic keratomas*

*Контакты: Татьяна Анатольевна Гайдина, e-mail: doc429@yandex.ru

*Contacts: Tatiana A. Gaydina, e-mail: doc429@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.01.2021

Accepted for publication on 08.06.2022

For citation: Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Skripkina P.A. Paraneoplastic Leser-Trélat Syndrome: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 325-329. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-325-329. EDN: JUVOZQ

ДПС — дерматологические паранеопластические синдромы, СЛТ — синдром Лезера-Треля

Введение

Осмотр кожного покрова входит в протокол обследования пациентов у врачей подавляющего большинства специальностей и может указать на системные нарушения, происходящие в организме человека, включая недиагностированные злокачественные новообразования. Дерматологические паранеопластические синдромы (ДПС) представляют собой группу кожных заболеваний, связанных со злокачественными новообразованиями, но не имеющих прямого отношения к первичной опухоли или ее метастазам. Для врача любой специальности важно знать и уметь идентифицировать ДПС, чтобы как можно раньше заподозрить и диагностировать злокачественные опухоли, которые их вызывают.

Дерматологические паранеопластические синдромы

По данным исследователей ДПС встречаются примерно у 7-15% пациентов онкологическими заболеваниями, при этом развитие ДПС может как предшествовать диагностике злокачественного новообразования, так и возникать на поздних стадиях онкологического процесса или быть первым признаком рецидива [1]. Своевременная диагностика и правильная интерпретация ДПС могут привести к более раннему выявлению злокачественных новообразований и увеличению продолжительности жизни пациентов.

F. Hebra в 1868 году одним из первых предложил гипотезу о том, что внезапные изменения пигментации кожи могут быть связаны с наличием злокачественного процесса [2].

В 1976 году Helene Ollendorff Curth предложила критерии для анализа взаимосвязи дерматозов с другими заболеваниями, в том числе злокачественными опухолями внутренних органов. Критерии постановки ДПС по Curth представлены ниже:

1. Начало дерматоза должно совпадать с началом злокачественного заболевания.
2. Оба процесса развиваются параллельно.
3. Дерматоз не распознается как часть генетического синдрома.
4. Специфический дерматоз сопровождает специфическую опухоль.
5. Дерматоз редко встречается в общей популяции.
6. Существует высокая степень ассоциации дерматоза со злокачественным заболеванием [3, 4].

Чтобы предположить связь между дерматозом и злокачественным заболеванием не обязательно наличие всех шести критериев. Двух первых критериев достаточно, чтобы рассмотреть дерматоз как процесс, относящийся к злокачественной опухоли. Разделение на главные и второстепенные критерии для определения ДПС предложили Ortega-Loayza A.G. с соавторами в 2010 году [5].

Единой общепризнанной классификации ДПС не существует. Наиболее часто ДПС классифицируют по частоте выявления при определенных злокачественных новообразованиях, по клинико-морфологическому принципу, по известным этиологическим механизмам. Ряд отечественных авторов по частоте выявления при определенных злокачественных новообразованиях выделяет облигатные ДПС (почти всегда ассоциируются со злокачественными новообразованиями), факультативные (связь статистически предсказуема) и вероятные (частота у онкологических пациентов выше, чем в общей популяции) [6]. Зарубежные исследователи по частоте выявления при определенных злокачественных новообразованиях делят ДПС на две большие группы: облигатные и факультативные [7, 8]. Облигатные ДПС включают редкие дерматозы, возникновение которых всегда связано с наличием злокачественного новообразования. Факультативные ДПС включают более распространенные дерматозы различной этиологии, о появлении которых как паранеопластического процесса неоднократно сообщалось в литературе (Таблица 1) [8].

Синдром Лезера-Треля (Sign Leser-Trélat)

В практике врача общего профиля из облигатных ДПС достаточно часто встречается синдром Лезера-Треля (СЛТ), который проявляется внезапным появлением множественных себорейных кератом (в основном, в области спины и живота) и увеличением их числа и размеров в течение небольшого промежутка времени (недели, месяцы) [9]. Впервые синдром был описан французскими хирургами A. Leser и U. Trélat в 1880 году как появление множественных ангиом на коже при злокачественной висцеральной опухоли. В 1900 году Holander был первым, кто связал появление множественных себорейных кератом с наличием злокачественной висцеральной опухоли, но эпоним остался за Leser-Trélat [2]. В 1916 году Balo и Koprassi пришли к выводу, что онкологические процессы у пациентов с множественными себорейными

Таблица 1. Взаимосвязь облигатных и факультативных дерматологических парапарапластических синдромов со злокачественными новообразованиями

Table 1. Relationship of obligate and facultative dermatological paraneoplastic syndromes with malignant neoplasms

Облигатные дерматологические парапарапластические синдромы/ Obligate dermatological paraneoplastic syndromes	Связанные злокачественные новообразования/ Related malignancies
Акрокератоз парапарапластический (синдром Базекса)/ Paraneoplastic acrokeratosis (Bazex syndrome)	Плоскоклеточный рак (язык, глотка, горло, пищевод, желудок, легкие)/ Squamous cell carcinoma (tongue, pharynx, larynx, esophagus, stomach, lungs)
Парапарапластическая пузырчатка/ Paraneoplastic pemphigus	Хронический лимфолейкоз, болезнь Каслмана, тимома/ Chronic lymphocytic leukemia, Castleman's disease, thymoma
Чёрный акантоз/ Acanthosis nigricans maligna	Аденокарциномы желудочно-кишечного тракта/ Adenocarcinomas of the gastrointestinal tract
Гипертрихоз ланугинозный/ Hypertrichosis lanuginosa acquisita	Колоректальный рак, рак молочной железы, рак легких/ Colorectal cancer, breast cancer, lung cancer
Некролитическая мигрирующая эритема/ Necrolytic migrating erythema	Глюкагонома, мелкоклеточный рак легких/ Glucagonoma, small cell lung cancer
Синдром Лезера-Трела/ Leser-Trélat Syndrome	Аденокарцинома желудка, рак толстой кишки, лимфопролиферативные заболевания/ Gastric adenocarcinoma, colon cancer, lymphoproliferative diseases
Факультативные дерматологические парапарапластические синдромы/ Facultative dermatological paraneoplastic syndromes	Связанные злокачественные новообразования/ Related malignancies
Извилистая ползучая эритема Гаммела/ Erythema gyratum repens	Плоскоклеточный рак (пищевод, желудок, легкие)/ Squamous cell carcinoma (esophagus, stomach, lungs)
Гангренозная пиодермия/ Gangrenous pyoderma	Острый миелоидный лейкоз, миелодиспластические синдромы/ Acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome
Синдром Свита/ Sweet-syndrome	Острый миелоидный лейкоз, рак шейки матки/ Acute myeloid leukemia, cervical cancer
Дерматомиозит/ Dermatomyositis	Рак яичников, легких и молочной железы/ Ovarian, lung and breast cancers
Пемфигоид слизистых оболочек/ Pemphigoid of mucous membranes	Аденокарцинома (толстая кишка, желудок, легкие)/ Adenocarcinoma (colon, stomach, lungs)
Экстрамаммарная болезнь Педжета/ Paget's Extramammary disease	Рак мочеполовой и желудочно-кишечной областей/ Urogenital and gastrointestinal carcinomas
Приобретенный ихтиоз/ Acquired ichthyosis	Лимфома Ходжкина, карцинома (легкие, яичники, матка)/ Hodgkin's lymphoma, carcinomas (lungs, ovaries, uterus)

кератомами диагностируются в три раза чаще. На данный момент СЛТ описан при различных злокачественных заболеваниях, однако его патофизиология до конца не изучена. Доказано, что неопластические клетки могут секретировать факторы, подобные эпидермальному фактору роста EGF-α (Epidermal Growth Factor), изменяющие внеклеточный матрикс, стимулирующие рост кератиноцитов и способствующие образованию себорейного кератоза [10]. Также более высокие уровни трансформирующего фактора роста TGF-α были обнаружены в моче пациента с СЛТ и меланомой [11].

По данным отечественной и зарубежной литературы более 50% злокачественных новообразований, ассоциированных с СЛТ, составляют аденокарциномы желудка [12], толстой кишки, прямой кишки [13] и молочной железы [14], однако СЛТ был описан исследователями и при других злокачественных новообразованиях, включая рак легких [15, 16], почек [17], меланому кожи [18], Т-клеточные лимфомы кожи [19]. В литературе описаны случаи, когда СЛТ развивался без ассоциации с какими-либо злокачественными новообразованиями [20], что ставит под сомнение принадлежность СЛТ к группе облигатных ДПС.

Основным клиническим проявлением СЛТ является внезапное появление или быстрое увеличение размера

и количества себорейных кератом, которые представляют собой verrucous, четко очерченные бляшки различного цвета (от коричневого до черного), расположенные на коже груди, спины, конечностей, лице, животе (Рисунок 1).

Многочисленные себорейные кератомы на спине при СЛТ обычно располагаются симметрично, напоминая по узору «рождественскую елку», «брзги» или « капли дождя» [21]. Возраст пациентов с СЛТ может быть различным, однако средний возраст появления данного синдрома составляет около 61 года. Сообщения о связи СЛТ с полом или какой-либо расой отсутствуют [22]. Особую онконастороженность должны вызывать пациенты молодого возраста, которым не свойственен сенильный кератоз. Основной субъективной жалобой пациентов является зуд, но он не является обязательным. Дерматоскопическими признаками кератом являются: комедоноподобные отверстия, сосуды по типу шпилек для волос, церебриформные структуры, милиоподобные кисты, края «изъеденные молью», структуры по типу отпечатка пальца (Рисунок 2).

Лечение себорейных кератом проводится одновременно или после лечения злокачественного заболевания, с учетом того, что количество и размер кератом может уменьшиться на фоне проводимой терапии [23].

Оптимальный метод удаления кератом определяется индивидуально с учетом особенностей каждого пациента. Наиболее часто применяют хирургическое иссечение, электроэксцизию, криовоздействие, деструкцию неодимовым или CO₂-лазером. Широко используется деструкция кератом CO₂-лазером (Рисунок 3, 4). Данный метод позволяет минимизировать термическое



Рисунок 1. Множественные кератомы на теле женщины 68-летнего возраста с аденокарциномой прямой кишки. Синдром Лезера-Треля

Figure 1. Multiple keratomas on the body of a 68-year-old woman with rectal adenocarcinoma. Leser-Trélat syndrome

повреждение здоровой кожи и получить удовлетворительный эстетический результат. Допустимо применение аппликаций химиотерапевтическими средствами: 30 % проспидиновая мазь, 5 % 5-фторурациловая мазь, «солкодерм», коллодий, содержащий 10 % салициловой и молочной кислоты. Перспективно использование при множественных себорейных кератомах у лиц молодого



Рисунок 2. Дерматоскопическая картина себорейной кератомы представлена толстыми пигментными наслоениями коричневого цвета разной интенсивности с гиперпигментированными комедоноподобными отверстиями (увеличение × 20)

Figure 2. The dermatoscopic picture of seborrheic keratoma is represented by thick brown pigment layers of varying intensity with hyperpigmented comedon-like holes (Magnification × 20)



Рисунок 3. Макроснимок кератом на коже спины женщины

Figure 3. Macro photograph of keratomas on the skin of a woman's back



Рисунок 4. Макроснимок кожи спины женщины сразу после удаления кератом CO₂-лазером

Figure 4. Micrograph of a woman's back skin immediately after removal of keratoma with a CO₂-laser

возраста системных ретиноидов [24]. После удаления кератом пациентов с СЛТ необходимо наблюдать в течение длительного времени для исключения злокачественного процесса (Порядок диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 июня 2020 г. N 548н.).

Заключение

Множественные себорейные кератомы могут встречаться в работе врача любой специальности, в том числе дерматовенеролога и врача общей практики. Важно иметь в виду, что СЛТ, в большинстве случаев, ассоциирован со злокачественным новообразованием и, следовательно, необходимо срочное направление пациента к онкологу с целью ранней диагностики и лечения потенциально излечимого онкологического заболевания. ДПС требуют дальнейшего углубленного изучения для понимания патогенеза, создания четкой классификации и разработки алгоритмов действия врача.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Гайдина Т.А. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>): сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение рукописи для публикации

Скрипкина П.А. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2730-0938>): написание текста

Дворников А.С. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>): обоснование и редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

Contribution of Authors

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Gaydina T.A. (ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>): collected the data and performed the analysis, wrote the paper, edited the manuscript

Skripkina P.A. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2730-0938>): wrote the paper

Dvornikov A.S. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>): edited the manuscript

Список литературы / References:

- Caccavale S., Brancaccio G., Agozzino M., et al. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. *Dermatol Pract Concept.* 2018; 8(3): 191-197. DOI:10.5826/dpc.0803a09
- Silva J.A., Mesquita Kde C., Igreja A.C., et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(1): 9-22. DOI:10.1590/s0365-0596201300100001
- Curth H.O. Skin lesions and internal carcinoma. *Cancer of the Skin.* 1976; 1308-1309.
- Didona D., Fania L., Didona B., et al. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(6): 2178. DOI:10.3390/ijms21062178
- Ortega-Loayza AG, Ramos W, Gutierrez EL, et al. Cutaneous manifestations of internal malignancies in a tertiary health care hospital of a developing country. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(5): 736-742. DOI:10.1590/s0365-05962010000500026
- Барабанов А.Л., Бобко Н.В., Симчук И.И. Некоторые вопросы классификации, эпидемиологии, этиопатогенеза, диагностики паранеопластических дерматозов (обзор литературы и собственные данные). *Дерматовенерология. Косметология.* 2017; 3(4): 415-425.
- Barabananu A., Babko N., Simchuk I. Some issues of classification, epidemiology, etiopathogenesis and diagnostics of paraneoplastic dermatoses. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya.* 2017; 3(4): 415-425. [In Russian].
- Caccavale S., Brancaccio G., Agozzino M., et al. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. *Dermatol Pract Concept.* 2018; 8(3): 191-197. DOI:10.5826/dpc.0803a09
- Gualtieri B, Hertl M. Tumorerkrankungen an der Haut erkennen — paraneoplastische Hauterkrankungen. *Internist (Berl).* 2020; 61(8): 860-868. DOI:10.1007/s00108-020-00831-y
- Daviti M., Lallas A. Leser-Trélat sign. *BMJ.* 2021; 374: n1966 DOI:10.1136/bmj.n1966
- Ehst B.D., Minzer-Conzetti K., Swerdlin A., et al. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Curr Probl Surg.* 2010; 47(5): 384-445. DOI:10.1067/j.cpsurg.2010.01.003
- Constantinou C., Dancea H., Meade P. The sign of Leser-Trelat in colorectal adenocarcinoma. *Am Surg.* 2010; 76(3): 340-341.
- Kirchberger M.C. Gastrointestinal: Eruptive seborrheic keratoses: sign of Leser-Trélat in gastric adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34(12): 2058. DOI:10.1111/jgh.14727
- Dourmishev L.A., Draganov P.V. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(35): 4372-4379. DOI:10.3748/wjg.15.4372
- Aouali S., Bensalem S., Saddouk H., et al. Leser-Trelat sign preceding male breast cancer. *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 72: 103065. DOI:10.1016/j.amsu.2021.103065
- Kaushik A., Kt S., Daroach M., Aggarwal D., et al. Eruptive seborrheic keratosis: A perilous clue. *Cleve Clin J Med.* 2021; 88(8): 428-430. DOI:10.3949/ccjm.88a.20124
- Asri H., Soualhi M. The sign of leser-trélat: think in the adenocarcinoma of the lung. *Pan Afr Med J.* 2018; 30: 270. DOI:10.11604/pamj.2018.30.270.16337
- Nyanti L., Samsudin A., Tiong I.K. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and Leser-Trélat syndrome as uncommon paraneoplastic manifestations of renal malignancy — a geriatric experience: a case report. *J Med Case Rep.* 2019; 13(1): 188. DOI:10.1186/s13256-019-2122-8
- Gori N., Esposito I., Del Regno L., et al. Leser-Trélat sign as a rare manifestation of cutaneous melanoma. *Dermatol Reports.* 2020; 12(1): 8665. DOI:10.4081/dr.2020.8665
- Alsaif F., Alkhayal F.A., Aldahash R., et al. Leser-Trélat Sign Presenting in a Patient with Relapsing Mycosis Fungoides. *Case Rep Oncol.* 2018; 11(2): 436-441. DOI:10.1159/000490527
- Turan E., Yesilova Y., Yurt N., et al. Leser-Trélat sign: does it really exist? *Acta Dermatovenerol Croat.* 2013; 21(2): 123-127.
- Bennett C.N., Schmieder G.J. Leser Trélat Sign. *Treasure Island (FL): StatPearls 2022.* [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470554/>. (date of the application: 16.02.2022)
- Narala S., Cohen P.R. Cutaneous T-cell lymphoma-associated Leser-Trélat sign: report and world literature review. *Dermatol Online J.* 2017; 23(1): 13030/qt0w01b1t3.
- Nagata M., Otani S., Kanai Y., et al. Laser-Trélat sign improved after the resection of a tiny ground-grass nodule: a case report. *J Surg Case Rep.* 2021; 2021(6): rjab275. DOI:10.1093/jscr/rjab275.
- Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. М.: Медицина, 2014; Т.2: 569-583.
- Skripkin Yu.K., Mordovtsev V.N. Skin and venereal diseases: a guide for physicians. M.: Meditsina, 2014; V.2: 569-583. [In Russian].