

特鲁索综合征1例并文献复习

罗圆圆

青岛大学医学部, 山东 青岛

收稿日期: 2022年3月6日; 录用日期: 2022年3月29日; 发布日期: 2022年4月11日

摘要

特鲁索综合征(Trousseau syndrome)是一种副肿瘤综合征, 病因不明, 可能与炎症和高凝状态有关, 中风和猝死的短期复发率很高, 严重影响患者总体生存期和生活质量。本文通过分析一例特鲁索综合征患者的诊治过程及相关文献复习, 以期提高临床医生对该病的认识, 早期识别, 及时诊治, 改善预后。

关键词

特鲁索综合征, 诊断, 治疗

Trousseau Syndrome: A Case Report and Literature Review

Yuanyuan Luo

Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 6th, 2022; accepted: Mar. 29th, 2022; published: Apr. 11th, 2022

Abstract

Trousseau syndrome is a paraneoplastic syndrome with unknown etiology, which may be related to inflammation and hypercoagulability. The short-term recurrence rate of stroke and sudden death is very high, which seriously affects the overall survival time and quality of life of patients. This paper analyzes the diagnosis and treatment process of a patient with Trousseau syndrome and reviews the relevant literature, in order to improve the clinician's understanding of the disease to improve early identification, timely diagnosis and treatment and the prognosis.

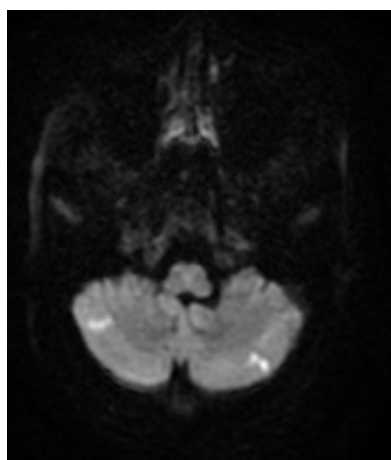
Keywords

Trousseau Syndrome, Diagnosis, Treatment

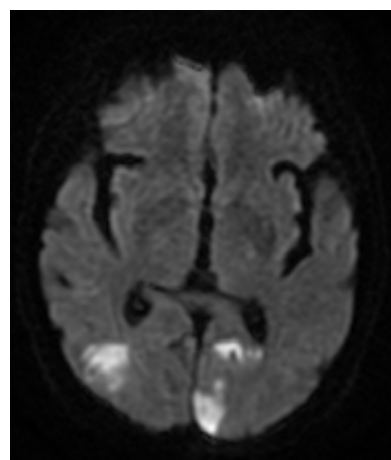


1. 病例资料

患者,男,71岁,以“头晕1周,反应迟钝3天”于2021年9月10日就诊于青岛大学附属医院神经内科。患者入院前1周前无明显诱因出现头晕,变换体位时明显,伴恶心,无呕吐,无言语不清、肢体活动不灵,无意识障碍、肢体抽搐,无饮水呛咳、吞咽困难,无大小便失禁,无头痛、发热,就诊于当地医院,颅脑及颈椎CT示腔隙性脑梗死、颈椎间盘突出,未口服药物治疗。3天前出现反应迟钝,伴记忆力下降、视物模糊,无复视、视野缺失等不适,就诊于我院,查血常规:白细胞计数 $13.31 \times 10^9/L$,血红蛋白52 g/L,降钙素原0.146 ng/mL,高敏肌钙蛋白T 0.239 $\mu\text{g/L}$,心电图未见明显异常,颅脑MR示双侧额顶枕叶、双侧小脑半球脑梗死(见图1),以“脑梗死”收入我科。既往“黑便”3个月,未进行整治,无吸烟饮酒史,无家族史。入院查体:T:36.5°C,P:68次/分,R:17次/分,BP:121/69 mmHg。神志清,精神可,贫血貌,双侧瞳孔等大等圆,对光反应灵敏,伸舌居中,鼻唇沟对称,右侧肢体肌力5-级,肌张力正常,腱反射(++),病理征阴性,颈部无抵抗感。入院后完善相关辅助检查:血常规:红细胞计数 $2.41 \times 10^{12}/L$,血红蛋白62 g/L,C-反应蛋白7.78 mg/L,血小板 $100 \times 10^9/L$;网织红细胞百分率5.95%;贫血相关检测:铁蛋白15.47 ng/mL,可溶性转铁蛋白受体4.10 mg/L,维生素B12 1023.00 pmol/L;血凝常规:D-二聚体8300.00 ng/mL,纤维蛋白原1.30 g/L,凝血酶时间20.90 sec,TT比值1.61R;心梗三项:高敏肌钙蛋白T 0.492 $\mu\text{g/L}$,N末端B型尿钠肽前体1161.00 pg/mL;男性肿瘤标志物筛查:癌胚抗原18.45 ng/mL,糖类抗原19-9 12,743.00 U/mL,FPSA/TPSA 0.10,糖类抗原72-4 11.83 U/mL。胸部CT平扫:双肺散在小结节影,双肺少许慢性炎症,双侧胸腔少量积液。上腹部CT平扫:胃窦Ca可能大,胃窦周围、腹膜后多发肿大淋巴结,淋巴结转移不排除。下腹部CT平扫:腹膜后多发肿大淋巴结,转移不排除。盆腔CT平扫、脑动脉CT血管造影、颈动脉CT血管造影未见明显异常。诊断为:脑梗死上消化道出血胃窦恶性肿瘤可能性大胃窦旁、腹膜后淋巴结继发恶性肿瘤可能性大重度贫血冠状动脉粥样硬化性心脏病急性心肌梗死心功能I级(Killip分级)。给予禁饮食、心电监护、吸氧、抗感染、改善循环、营养、护胃、补液、输血、补充白蛋白及对症支持治疗。后病情平稳后转肿瘤科继续治疗。



(a)



(b)

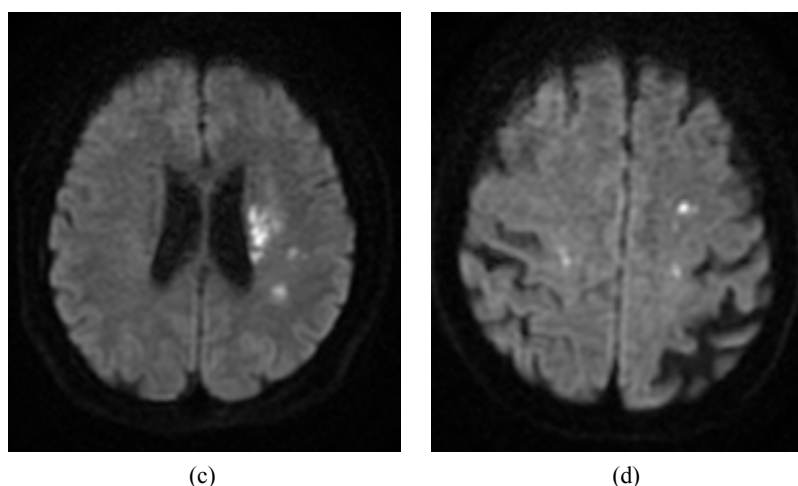


Figure 1. Brain MR showed bilateral frontal parietal occipital lobe and bilateral cerebellar hemisphere cerebral infarction

图 1. 颅脑 MR 示双侧额顶枕叶、双侧小脑半球脑梗死

2. 讨论

Trousseau 综合征最早由法国内科医生 Armand Trousseau 发现，是一种癌症相关的高凝状态，导致静脉或动脉血栓栓塞事件[1]。脑梗塞是动脉栓塞最常见的结果，可以在检测到肿瘤之前，可以同时发生或可以在其发展过程中发展，有的患者是在尸检时发现。Trousseau 综合征可发生于几乎所有类型的恶性肿瘤，但最常见于粘液腺癌，如胰腺癌[2]、胃癌[3]、胆囊癌[4]、直肠癌[5]、肺癌[2]、卵巢癌[6]等，也可见于弥漫大 B 淋巴瘤等血液病[7]、急性髓系白血病[8]、口腔鳞癌[9]等等。

该病发病机制复杂，主要与高凝状态和炎症有关。既往研究认为该病是由肿瘤细胞自身激活凝血级联反应引起，但最近基础研究提出炎症在癌症相关卒中的病理生理机制中的作用。癌细胞与其他炎症细胞因子一起产生循环细胞外小泡、组织因子和癌症促凝剂，导致中性粒细胞活化增加，形成网状结构，为红细胞、血小板、纤维蛋白原和血小板粘附分子聚集提供支架，同时激活导致下游血栓形成的内源性和外源性凝血途径[10]。

临床表现为复发性游走性血栓性静脉炎；特殊部位的血栓，包括腋/锁骨下静脉及颈、胸、腹部的浅静脉或内脏或脑静脉；华法林治疗无效；肝素治疗常有效但停药后立即复发；可致非细菌性血栓性心内膜炎；典型情况下肿瘤小或隐匿性腺癌。脑梗塞是动脉栓塞最常见的结果，短期内复发率高，可以在检测到肿瘤之前，可以同时发生或可以在其发展过程中发展，有的患者是在尸检时发现。少数患者也可出现急性冠脉综合征[6]，甚至发生兰伯氏赘生物[11]，引起心源性猝死。

病理上，Matsumoto Naoki 对一位肺癌合并基底动脉闭塞的病人和另一位胰腺癌合并大脑中动脉闭塞的患者行血栓切除术，发现 Trousseau 综合征的血栓呈白色，经手动压缩后呈固体，而其他原因的血栓则呈红色且易碎。从微观上看，Trousseau 综合征的血栓主要含有纤维蛋白。另一方面，与动脉粥样硬化或心脏栓塞相关的血栓形成的血纤维蛋白面积较小，其中有大量的红细胞和白细胞[2]。

血液检查显示高凝状态、低蛋白血症和肿瘤标志物异常升高。

在磁共振成像中，Trousseau 综合征相关性卒中多累及大脑的两个以上的区域，通常同时累及双侧前循环和后循环，且多发生在皮层，呈点状分布，需与严重急性贫血脑梗死、嗜酸性粒细胞增多症脑梗死、烟雾病脑梗死相鉴别。严重急性贫血引起的脑梗死多集中在放射冠 - 半卵圆中心，同时有血压下降、失血症状、尿量减少、血红蛋白下降、红细胞容积减低等症状。嗜酸性粒细胞增多症脑梗死多表现为双侧

内外分水岭区, 血常规中嗜酸性粒细胞增多, 常继发寄生虫、药物、自身免疫病等。烟雾病脑梗死完善颅脑 MRA 可排查。颈部、下肢血管超声可排查有无相应部位血栓及血管炎。心脏超声可查看有无心内膜下赘生物, 同时排除卵圆孔未闭等疾病。

治疗, 针对潜在的肿瘤是防止该病反复的基础[12]。对症治疗反面, 该病对华法林治疗无效, 肝素治疗常有效但停药后立即复发, 新型口服抗凝剂预防 Trousseau 综合征的有效性仍不清楚, 因此单独抗凝治疗对特鲁索综合征无效[13]。血管内治疗使闭塞动脉的再通有可能显著改善患有特鲁索综合征的大血管闭塞绝症患者的生活质量, 对于因 Trousseau 综合征而可能致残的脑梗塞患者的功能恢复至关重要[14]。同时建议加强二级卒中预防。

预后, 有研究显示中位生存期为中风诊断后 4.5 个月, 30 天内死亡率为 25% [1]。Cao Shugang 发现血浆 D-二聚体水平较高的患者(第 3 至 4 个四分位数)显示总体生存期和 1 年生存期降低(分别将 HR 调整为 2.19 [95% CI, 1.46~3.31]和 2.70 [1.68~4.35]), 抗凝治疗后, 治疗后 D-二聚体水平显著降低, 并与不良的 1 年生存率相关(调整后的 HR, 每增加 1 $\mu\text{g}/\text{ML}$, HR 1.03 [95% CI, 1.01~1.05], $P = 0.015$), 高凝性的成功校正是 1 年生存的保护因素(校正后的 HR 0.26 [95% CI 0.10~0.68], $P = 0.006$) [15]。因此, 除积极治疗原发病外, 改善高凝状态、较早血管再通、减少卒中及其他栓塞发生次数能改善患者预后。

3. 总结

综上所述, 分水岭区多发性脑梗死患者应警惕特鲁索综合征, 尤其是合并高凝状态、肿瘤标志物升高的患者, 早期完善心脏超声、胸腹部 CT 等排查肿瘤是有必要的, 以期及早诊断, 早期干预治疗, 提高生活质量, 防止复发。

参考文献

- [1] Cestari, D.M., Weine, D.M., Panageas, K.S., Segal, A.Z. and DeAngelis, L.M. (2004) Stroke in Patients with Cancer: Incidence and Etiology. *Neurology*, **62**, 2025-2030. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129912.56486.2B>
- [2] Matsumoto, N., Fukuda, H., Handa, A., Kawasaki, T., Kurosaki, Y., Chin, M., *et al.* (2016) Histological Examination of Trousseau Syndrome-Related Thrombus Retrieved Through Acute Endovascular Thrombectomy: Report of 2 Cases. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **25**, e227-e230. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.041>
- [3] Yamamoto, K., Kishino, M., Arai, S., Hayashi, R., Nitta, H., Himukai, Y., *et al.* (2022) Young Gastric Cancer Patient with High CA19-9 Complicated by Trousseau Syndrome. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **15**, 85-89. <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01541-0>
- [4] Cao, S., Zhu, X., Zhang, W. and Xia, M. (2020) Anton's Syndrome as a Presentation of Trousseau Syndrome Involving the Bilateral Optic Radiation. *The Journal of International Medical Research*, **48**, Article ID: 300060520972907. <https://doi.org/10.1177/0300060520972907>
- [5] Sierra-Montenegro, E., Sierra-Luzuriaga, G., Calle-Loffredo, D. and Rodríguez Quinde, M. (2013) Rectal Cancer and Trousseau Syndrome. Case Report. *Cirugía y Cirujanos*, **81**, 242-245.
- [6] Sakuta, K., Mukai, T., Fujii, A., Makita, K. and Yaguchi, H. (2019) Endovascular Therapy for Concurrent Cardio-Cerebral Infarction in a Patient with Trousseau Syndrome. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article No. 965. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00965>
- [7] Uchida, T., Amagasaki, K., Hosono, A. and Nakaguchi, H. (2021) Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Cranial Vault with Trousseau Syndrome: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*, **15**, Article No. 431. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02979-z>
- [8] Bu, Y., Wei, N., Liu, Y. and Han, J.Z. (2021) A Patient with Acute Myeloid Leukemia Presented with a Superior Sagittal Sinus Thrombosis as the First Manifestation of Trousseau Syndrome. *Journal of Integrative Neuroscience*, **20**, 153-155. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2021.01.277>
- [9] Aoyama, K.I., Tamura, M., Uchibori, M., Nakanishi, Y., Arai, T., Aoki, T., *et al.* (2019) Trousseau Syndrome in a Patient with Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*, **13**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1833-6>

-
- [10] Zhen, C., Wang, Y., Wang, H., Li, D. and Wang, X. (2021) Multiple Cerebral Infarction Linked to Underlying Cancer: A Review of Trousseau Syndrome-Related Cerebral Infarction. *British Journal of Hospital Medicine*, **82**, 1-7. <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0696>
- [11] Hirayama, T., Morioka, H., Fujiwara, H., Iwamoto, K., Kiyozuka, T. and Takeo, H., *et al.* (2020) An Autopsy Case of Lambli's Excrescences with Trousseau Syndrome That Caused Cardioembolic Stroke. *Internal Medicine*, **59**, 3085-3088. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5162-20>
- [12] Varki, A. (2007) Trousseau's Syndrome: Multiple Definitions and Multiple Mechanisms. *Blood*, **110**, 1723-1729. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-053736>
- [13] Yoshida, K., Kimura, T., Aburakawa, Y., Suzuki, Y., Kuroda, K. and Yahara, O. (2014) Recurrent Ischemic Stroke in a Patient with the Trousseau Syndrome Treated with Dabigatran. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **23**, 1724-1726. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.12.019>
- [14] Kai, Y., Ohara, H., Matsuda, M., Shimizu, H., Park, H.S., Myouchin, K., *et al.* (2021) Endovascular Therapy for Cerebral Infarction Due to Trousseau Syndrome in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer. *Respiratory Medicine Case Reports*, **34**, Article ID: 101531. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101531>
- [15] Lee, M.J., Chung, J.W., Ahn, M.J., Kim, S., Seok, J.M., Jang, H.M., *et al.* (2017) Hypercoagulability and Mortality of Patients with Stroke and Active Cancer: The OASIS-CANCER Study. *Journal of Stroke*, **19**, 77-87. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00570>