

特鲁索综合征一例并文献复习

王乐乐, 张传涛, 侯和磊, 张晓春*

青岛大学附属医院肿瘤科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年1月27日; 录用日期: 2024年2月21日; 发布日期: 2024年2月28日

摘要

特鲁索综合征(Trousseau syndrome, TS)是一种恶性肿瘤引发体内高凝状态导致血栓栓塞的临床表现, 目前发病机制尚未明确, 可与恶性肿瘤相继发生, 患者易反复发作脑区多血管梗死, D-二聚体水平异常升高, 治疗上多给予低分子肝素抗凝, 预后多不良。本文报道1例突发脑梗死的肺癌患者病例, 并结合相关文献, 探讨该病抗肿瘤治疗改善预后的价值, 以期提高临床医生对特鲁索综合征的诊疗水平, 尽早发现并积极治疗原发病, 使患者生存获益。

关键词

恶性肿瘤, 脑梗死, 特鲁索综合征, 免疫治疗, 靶向治疗

Trousseau Syndrome: A Case Report and Literature Review

Lele Wang, Chuantao Zhang, Helei Hou, Xiaochun Zhang*

Oncology Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 27th, 2024; accepted: Feb. 21st, 2024; published: Feb. 28th, 2024

Abstract

Trousseau syndrome (TS) is a clinical manifestation of thromboembolism caused by hypercoagulability *in vivo* caused by malignant tumor. At present, the pathogenesis is not clear, and it can occur one after another with malignant tumor. Patients are prone to recurrent multi-vessel infarction in the brain area, and the level of D-dimer is abnormally elevated. Low molecular weight heparin is often given for anticoagulation in treatment, resulting in poor prognosis. This paper reports a case of lung cancer with sudden cerebral infarction, and discusses the value of anti-tumor therapy to improve the prognosis of the disease, in order to improve the level of clinical diagnosis and treat-

*通讯作者。

ment of Trousseau syndrome, find and actively treat the primary disease as soon as possible, and benefit the survival of patients.

Keywords

Malignant Tumors, Brain Infarction, Trousseau Syndrome, Immunotherapy, Targeted Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

TS 是一类副肿瘤综合征,主要表现为发生时,患者体内的凝血系统被异常激活,从而造成血栓栓塞。产生粘蛋白的腺瘤(如胃癌、肺癌、胰腺癌和卵巢癌等)更容易引发特鲁索综合征[1]。TS 的诊断主要依据磁共振成像(MRI)中弥散加权成像(DWI)显示的多灶同时高强度病变,以及急性期二聚体水平升高所显示的高凝状态[2]。合并恶性肿瘤的脑梗死患者 D-二聚体水平异常高,影像学表现为“三区征”,可能较肿瘤标志物更敏感[3]。通过对伴有急性脑梗死的特鲁索综合征的临床因素的分析,这可能有助于提高对该疾病的准确认识和增加早期干预治疗的可能,从而延长患者生存期。由于特鲁索综合征较低的发病率,目前的治疗方案仍遵循低分子肝素抗凝对症治疗原则,但提示预后多不良。研究表明,癌症显著增加了急性脑梗死的风险[4]。一项研究发现约 15% 的癌症患者都合并脑血管相关疾病[5]。癌症患者的治疗方案包括手术、化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等多种方法[6]。在这篇文章中,我们报告了 1 位肺腺癌合并急性脑梗死患者应用化疗联合靶向、免疫治疗的病例,这可能有助于提高对该疾病的准确认识和增加早期干预治疗的可能,从而延长患者生存期。

2. 病历资料

患者老年男性,此次因“发热伴双下肢水肿 1 周”入院,完善相关辅助检查:血凝常规: D-二聚体 11,530.00 ng/mL。血常规(无网红) + CRP: 白细胞计数 $10.45 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $7.17 \times 10^9/L$, C-反应蛋白 60.33 mg/L, 血小板 $238 \times 10^9/L$, 血红蛋白 130 g/L, 红细胞计数 $4.90 \times 10^{12}/L$ 。肝功:谷丙转氨酶 63.00 U/L, 谷草转氨酶 53.00 U/L, 白蛋白 38.74 g/L, 直接胆红素 2.55 $\mu\text{mol}/L$, 总胆汁酸 2.60 $\mu\text{mol}/L$ 。肾功:尿素氮 4.33 mmol/L, 肌酐 75.00 $\mu\text{mol}/L$, 尿酸 350.00 $\mu\text{mol}/L$ 。血脂分析:高密度脂蛋白 0.94 mmol/L, 甘油三酯 1.13 mmol/L, 总胆固醇 5.03 mmol/L, 低密度脂蛋白 2.80 mmol/L。CK + CKMB 测定:肌酸激酶 45.00 U/L。男性肿瘤标志物筛查:甲胎蛋白 7.41 ng/mL, 神经元特异性烯醇化酶 27.81 ng/mL, 癌胚抗原 98.00 ng/mL, 糖类抗原 72-4 603.10 U/mL。降钙素原检测:降钙素原 0.090n g/mL, 传染性标志物、电解质、血磷、血钙、血镁未见明显异常。胸部 CT 提示:右肺肺癌并双肺多发转移、右肺门及纵隔淋巴结转移可能性大;上腹部 CT 提示:肝内多发低密度灶,转移瘤可能性大;全身骨显像检查结果示:第 3、4 腰椎骨转移瘤可能性大;颅脑 MR + DWI 示:左侧额顶颞枕叶见小斑片状长 T1、长 T2 信号影,在 FLAIR 及 DWI 像上呈高信号。双侧幕上脑白质内见多发斑片状、斑片状等 T1、长 T2 异常信号影,在 FLAIR 像上呈高信号, DWI 信号不高。影像诊断:左侧额顶颞枕叶脑梗死,特鲁索综合症可能性大(见图 1);下肢血管超声示:双侧小腿肌间静脉血栓形成;后行锁骨上淋巴结穿刺活检术,病理回示:肺腺癌,多基因检测检测项目:EGFR、ALK、ROS1、BRAF、KRAS、NRAS、HER2、PIK3CA、RET、MET 未检测

到相应基因的突变。主要诊断：肺腺癌(cT4N3M1, IV 期)(特鲁索综合征)。

一线治疗(PP + 免疫治疗): 排除治疗禁忌后, 于 2021-03-30 开始行 2 个周期 PP+帕博利珠单抗治疗, 2 周期 PP 方案联合免疫治疗后疗效评估为 PD (PFS: 1 个月)。

二线治疗(TP + 免疫治疗): 2021-05-21 开始行 4 个周期 TP 联合帕博利珠单抗治疗, 4 周期后 PR。于 2021-08-13 行第 5 周期帕博利珠单抗联合安维汀治疗, 伊班膦酸钠抗骨转移治疗。维持治疗后 PD。经低分子肝素抗凝、化疗联合免疫治疗后肿瘤标志物癌胚抗原数值逐渐下降, 且 D-二聚体也呈下降趋势。后患者病情较前进展, CEA 及 D-dimer 开始持续升高(见图 2) (PFS: 2.7 个月)。

三线治疗: 2021-10-12 开始行安罗替尼联合帕博利珠单抗治疗。于 2022-12-20 日感染新型冠状病毒后死亡。PFS: 14.25 个月(OS: 20.6 个月)。

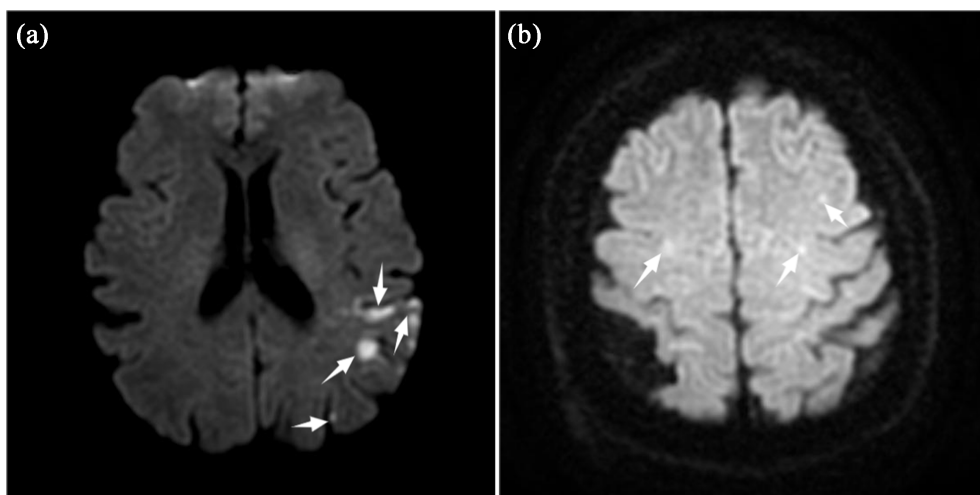


Figure 1. Imaging findings in patients with Trousseau syndrome

图 1. TS 患者的影像学检查表现

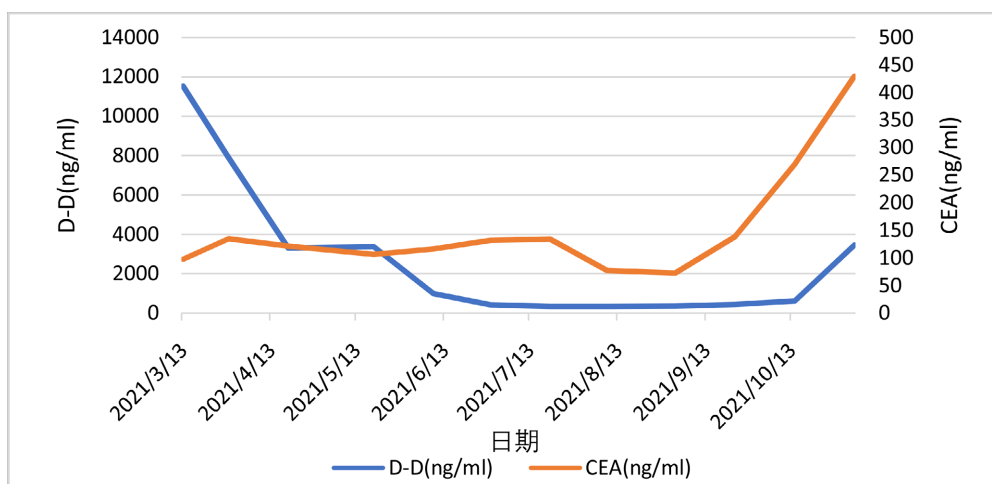


Figure 2. Altered curves of serum CEA and D-dimer in patients with Trousseau syndrome

图 2. TS 患者的血清 CEA 及 D-dimer 的改变曲线

3. 讨论

1865 年, Armand Trousseau 首次将 TS 描述为迁移性浅表血栓性静脉炎。由于特鲁索的报告被认为

是第一份描述癌症与血栓形成(癌症相关血栓形成)之间联系的报告,因此自发现以来,癌症与高凝状态的结合常常被称为 TS [7]。因此 TS 是一种相对常见且有时致命的癌症相关凝血障碍。鉴于癌症患者在几乎所有内科住院的高患病率,所有临床医师都必须:(a)充分意识到在无明显诱因出现静脉血栓栓塞(VTE)患者中可能检测到以前未诊断的癌症;(b)熟悉可能导致 VTE 的临床情况;(c)培养识别和评估癌症患者易患 VTE 第一次发作及其可能复发的危险因素的技能;(d)当使用血栓性化疗药物时,医源性 VTE 并不罕见;(e)学会进行血栓预防并适当治疗每一个特定事件[8]。一项研究发现,TS 伴急性脑梗死与性别、年龄、吸烟和(或)饮酒史、D-二聚体、CRP 和肿瘤标志物数值的异常以及 DWI 中特有的累及梗死部位相关。具有这些异常特征的患者应高度警惕隐匿性恶性肿瘤的存在[9]。

对于 TS 相关脑梗死的诊断,目前还没有明确的指南。Tsushima 等人对 496 名急性脑梗塞患者进行了回顾性研究。研究发现,TS 患者入院时的血浆 D-二聚体和 CRP 水平显著高于其他原因的脑栓塞患者。此外,女性患者、DWI 上多处病变的存在以及血小板和 BNP 水平偏低是 TS 导致脑卒中的重要预测因素。这可能为脑栓塞患者是否合并 TS 的诊断提供重要的临床意义[10]。有研究发现,在栓子来源不明确或合并其他器质性疾病情况下,影像学检查对明确并鉴别诊断有一定意义,DWI 显示的多灶同时高强度病变,提示梗死部位多涉及双侧前、后循环 3 个特定的区域,临床上称为“三区征”(Three Territory Sign, TTS),TTS 的出现提示缺血性卒中与恶性肿瘤高度相关[11],与心房颤动相关的急性脑梗死相比,恶性肿瘤相关的卒中患者更常出现 TTS,而且 TTS 与恶性肿瘤相关的卒中患者的不良预后密切相关,这表明 TTS 对恶性肿瘤相关的高凝脑卒中具有诊断和预后价值[12]。为明确隐匿性肿瘤的诊断,防止延误原发病的治疗提供了有意义的临床思路。本案例中患者因急性脑梗死为首发症状入院后完善相关检验检查,血清指标均有不同程度的变化,例如 D-Dimer 和 CRP 数值大大高于正常值,颅脑 MR+DWI 提示特鲁索综合征可能,最终明确肺恶性肿瘤诊断,从而能够积极给予抗凝及抗肿瘤治疗。

对于无常规卒中危险因素而发生不明原因播散性急性脑梗死的卒中患者,尤其是同时伴有多器官栓塞的患者,癌症相关的高凝状态应被视为重要病因。新型口服抗凝剂可能是在有效的癌症治疗下长期控制癌症相关动脉血栓栓塞的替代疗法[13]。目前癌症相关静脉血栓栓塞的标准治疗方案是低分子量肝素(Low molecular weight heparin, LMWH)抗凝至少使用 3~6 个月[14]。对于需要长期应用抗凝治疗,应用 LMWH、艾多沙班或利伐沙班至少 6 个月目前是首选方案,它们比维生素 K 拮抗剂(Vitamin K antagonists, VKA)有更好的疗效。如果无法使用 LMWH 或直接口服抗凝药(Direct oral anticoagulants, DOAC),则可以使用 VKA [14]。值得注意的是,DOAC 在胃肠道和泌尿生殖系统恶性肿瘤中可能会增加一定的出血风险,在临床上要慎重使用[15]。在癌症患者中,比较直接口服抗凝剂与低分子量肝素的随机对照研究仍有限,并且尚不推荐直接口服抗凝剂用于治疗癌症相关的静脉血栓栓塞[16]。为了预防血栓和更有效的抗癌治疗,这将依赖于血浆蛋白质组学技术的进步来探索不同的癌基因导向和凝血导向方法[17]。尽管还需要未来的研究,但就目前的研究表明:前哨淋巴结取样和(或)增强局部免疫的辅助疗法,如放疗或免疫疗法,可能需要优先考虑血浆 D-D 水平高的原发性侵蚀性病损或凝血病患者[18]。该患者脑梗死发生后持续予低分子肝素钠注射液抗凝,后行 1 周期化疗联合免疫治疗,出院前复查凝血指标:D-D 较前降低。且在后续治疗过程中,未发生再次卒中,与单纯化疗的患者相比,再次卒中的概率大大降低,这可能说明免疫治疗、靶向治疗在一定程度上对改善 TS 的预后具有积极意义。

4. 总结

综上所述,TS 引起的脑栓塞可能是癌症的首要表现,因此缺血性中风可能是未确诊癌症的第一个表现,TS 进展迅速,且往往预后不佳、卒中复发早,死亡率高。如果误诊为其他类型的中风,TS 的具体治疗策略可能会推迟,从而使病情恶化。因此,通过对临床预测因素的分析得出恶性肿瘤合并特鲁索综

合症的早期诊断指标, 积极寻找原发病, 及时给予有效抗肿瘤治疗, 如免疫治疗、靶向治疗, 并进行全身抗凝治疗有可能在一定程度上改善 TS 的治疗预后差的结局, 延长患者的生存时间。

参考文献

- [1] Neilson, L.E., Rogers, L.R. and Sundararajan, S. (2019) Evaluation and Treatment of a Patient with Recurrent Stroke in the Setting of Active Malignancy. *Stroke*, **50**, e9-e11. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022088>
- [2] Ito, S., Kikuchi, K., Ueda, A., et al. (2018) Changes in Serial D-Dimer Levels Predict the Prognoses of Trousseau's Syndrome Patients. *Frontiers in Neurology*, **9**, 528. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00528>
- [3] 张艳召, 汪凯, 张辉, 等. 以急性脑梗死为首表现的隐匿性恶性肿瘤患者 13 例临床特点总结[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(1): 58-62.
- [4] Jeon, Y., Baik, S.H., Jung, C., et al. (2021) Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Cancer-Related Stroke: Is the Stent Retriever Alone Effective? *Journal of Neurointerventional Surgery*, **13**, 318-323.
- [5] 张静, 赵静霞. 癌症患者的缺血性卒中: 病理生理学和治理[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27(11): 871-876.
- [6] 王誉然, 米小昆, 张静, 等. 癌症患者化疗与卒中[J]. 国际脑血管病杂志, 2022, 30(1): 42-47.
- [7] Ikushima, S., Ono, R., Fukuda, K., et al. (2016) Trousseau's Syndrome: Cancer-Associated Thrombosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **46**, 204-208. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv165>
- [8] Dammacco, F., Vacca, A., Procaccio, P., et al. (2013) Cancer-Related Coagulopathy (Trousseau's Syndrome): Review of the Literature and Experience of a Single Center of Internal Medicine. *Clinical & Experimental Medicine*, **13**, 85-97. <https://doi.org/10.1007/s10238-013-0230-0>
- [9] Ling, Y., Li, Y., Zhang, X., et al. (2022) Clinical Features of Trousseau's Syndrome with Multiple Acute Ischemic Strokes. *Neurological Sciences*, **43**, 2405-2411. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05619-y>
- [10] Tsushima, M., Metoki, N., Hagii, J., et al. (2019) D-Dimer and C-Reactive Protein as Potential Biomarkers for Diagnosis of Trousseau's Syndrome in Patients with Cerebral Embolism. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 104534. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104534>
- [11] 王继蕊, 林梅青, 赵久晗, 等. 合并恶性肿瘤的脑梗死的临床特点及影响预后的相关因素分析[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(2): 136-140.
- [12] Cheng, Y., Ning, Y., Zhao, Y., et al. (2023) Association between Three-Territory Sign and Prognosis of Acute Ischemic Stroke Patients with Malignancy. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article ID: 1265715. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1265715>
- [13] Wang, Z., Miao, J., Wang, L., et al. (2021) EGFR-Mutant NSCLC Presenting with Stroke and Massive Systemic Embolization as the First Manifestation: Case Report. *BMC Neurology*, **21**, Article Number: 221. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02236-2>
- [14] Hedvat, J., Howlett, C., McCloskey, J.K., et al. (2016) Evaluation of Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism in the Oncology Population. *Blood*, **128**, 5026. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.5026.5026>
- [15] Key, N.S., Khorana, A.A., Kuderer, N.M., et al. (2020) Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 496-520.
- [16] Franco-Moreno, A., Cabezón-Gutiérrez, L., Palka-Kotłowska, M., et al. (2019) Evaluation of Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: An Update. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **47**, 409-419. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1783-2>
- [17] Rak, J., et al. (2006) Oncogenes, Trousseau Syndrome, and Cancer-Related Changes in the Coagulum of Mice and Humans. *Cancer Research*, **66**, 10643-10646.
- [18] Fujimoto, M., Ishitsuka, Y., Tanemura, A., et al. (2023) Trousseau Syndrome in a Case of Extramammary Paget's Disease. *Acta Dermato-Venereologica*, **103**, adv9405. <https://doi.org/10.2340/actadv.v103.9405>