

胆囊癌致特鲁索综合征一例 并文献回顾

张薇, 李伟, 王真, 韩征

西安医学院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年8月15日; 录用日期: 2022年9月9日; 发布日期: 2022年9月16日

摘要

特鲁索综合征(Trousseau syndrome, TS)指恶性肿瘤引起高凝状态所导致的各种血管栓塞事件, 仅次于肿瘤本身, 成为肿瘤第二大常见的死亡原因。极少部分患者以急性缺血性卒中为肿瘤首发表现, 且卒中复发率高、病死率高, 易误诊。现将我科收治一例以急性缺血性卒中起病的胆囊癌所致典型的特鲁索综合征病例报道如下。

关键词

特鲁索综合征, 缺血性卒中, 溶栓, 胆囊癌

A Case Report and Literature Review of Trousseau Syndrome Because of Gallbladder Cancer

Wei Zhang, Wei Li, Zhen Wang, Zheng Han

Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 15th, 2022; accepted: Sep. 9th, 2022; published: Sep. 16th, 2022

Abstract

Trousseau syndrome is the second-leading cause of death after malignant tumors in cancer patients, referring to thromboembolic complication caused by hypercoagulability associated with malignancy. Minority malignant tumors presenting with acute cerebral infarction, characteristic of high recurrence rate and high fatality rate, are commonly misdiagnosed in clinics. This paper reported a case of multiple ischemic strokes because of gallbladder cancer.

Keywords

Trousseau Syndrome, Ischemic Strokes, Thrombolysis, Gallbladder Cancer

Copyright © 2022 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

特鲁索综合征(Trousseau syndrome, TS)指恶性肿瘤引起高凝状态所导致的各种血管栓塞事件。急性缺血性卒中作为恶性肿瘤的首表现,是TS的一种极为罕见表现形式。特鲁索综合征的发病机制尚不明确且复杂,目前认为恶性肿瘤的存在可能通过改变凝血相关分子情况并促进肿瘤细胞的生长、进展和转移,严重影响宿主凝血和纤溶系统。MRI表现为多区域、多灶性的急性脑梗死。

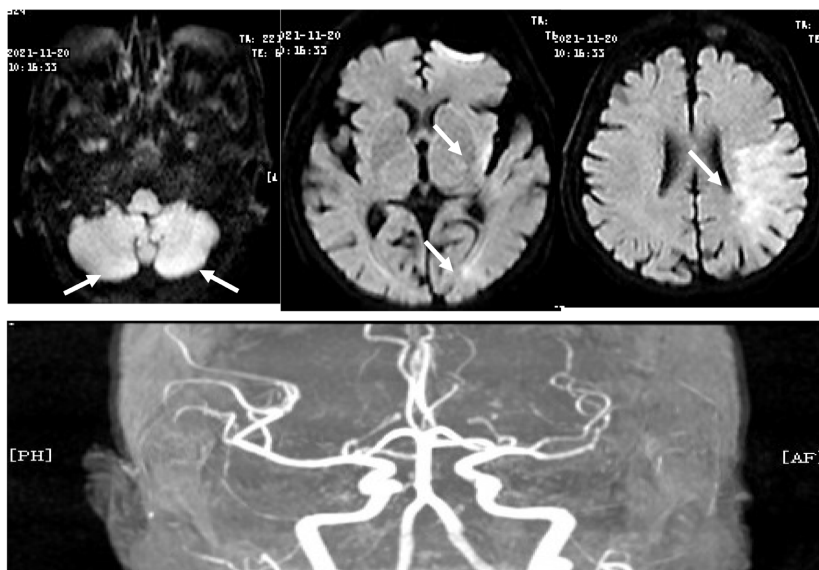
2. 临床资料

患者女性,82岁,以“发现言语不能伴右侧肢体活动不灵2小时”代诉于2021年11月20日就诊于我院急诊科。患者入院前2小时摔倒后被家属发现言语不能,问话不答,无法听懂家人言语,伴右侧肢体活动不灵。无抽搐,无头晕、头痛,恶心、呕吐等其他伴随症状。既往无高血压、糖尿病、冠心病。否认吸烟、饮酒及家族性脑血管病病史。查体:生命体征、一般情况及心肺腹查体未见异常。神经系统查体:神志清楚,不全混合性失语,双眼向左侧凝视,右侧中枢性面瘫,伸舌右偏,右上肢近端肌力IV级,远端0级,右侧下肢肌力IV级。肢体共济不合作,感觉查体不合作,双侧巴氏征阳性。入院NIHSS评分12分。急诊查头颅CT平扫:双侧侧脑室旁白质脱髓鞘改变并多发腔梗,脑萎缩。颅脑核磁(图1)示:右额叶、左额顶颞岛枕叶、双侧小脑半球多发性超急性期脑梗死可能;左侧大脑中M2-3段、右侧大脑后动脉P3段局限性狭窄。排除静脉溶栓禁忌证后,给予阿替普酶(0.9 mg/kg)静脉溶栓治疗。溶栓后NIHSS评分8分。该患者溶栓后于2021年11月21日晨起突发肢体无力较前加重,查体:嗜睡,右上肢肌力0级,右下肢近端肌力II级,远端0级。左侧肌力V级,余神经系统查体同前。查颅脑CT(图2):左侧额颞顶枕叶稍低密度影并其内高密度影,考虑脑梗死并局部出血可能。给与输注新鲜冰冻血浆200 mL。

完善化验及检查:D-二聚体29.15 mg/L、纤维蛋白原降解产物(FDP)98.7 ng/L、降钙素原3.284 mmol/L;肿瘤标志物:CEA 5.14 ng/mL、CA-125 822.35 ng/mL、CA15-3 86.71 ng/mL、CA19-9 > 2000.00 ng/mL、铁蛋白668.12 ng/mL;同型半胱氨酸23.9 mmol/L。血尿粪常规、肝肾离子、心肌损伤标志物、血脂、甲状腺功能、糖化血红蛋白、红细胞沉降率均无明显异常。颈部血管超声:双侧颈动脉及右侧锁骨下动脉粥样硬化斑块形成。心脏超声无异常。上下腹及盆腔CT(图3):胆囊体积增大,并与肝脏分界不清,肝内稍低密度影;脾略大;上腹部增强CT(图3)提示:胆囊体积增大并壁局部增厚、不均匀强化,肝右叶多发异常强化影,考虑胆囊癌,侵及肝实质并肝内转移可能;肝门部及腹膜后多发肿大淋巴结;脾略大,脾脏斑片状轻度强化稍低密度影;扫及双肾片状轻度强化稍低密度影;右侧胸腔少许积液。继续予调脂稳定斑块、改善脑循环治疗。于2021-12-09出院,出院时一般状态可,面神经查体同前,肌力较前好转,右侧肢体肌力II级,左侧肢体肌力V级。

初步诊断:大面积脑梗死(右额叶、左额顶颞岛枕叶、双侧小脑半球)、胆囊肿瘤伴特鲁索综合征、额颞顶枕叶脑出血。

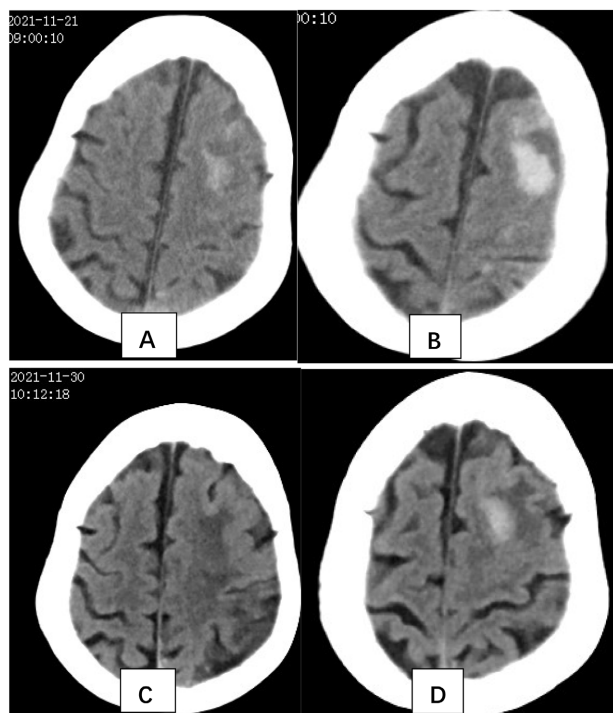
随访：患者家属拒绝手术活检及全身 PET/CT，放弃继续检查，要求自动出院，经随访，患者于出院后约 1 个月因突发心肌梗死去世。



双侧小脑半球、左侧额岛叶及左侧颞枕叶皮质下超急性期脑梗死(2021-11-20)。

Figure 1. Cranial magnetic resonance imaging

图 1. 颅脑核磁



注：A、B 为 2021-11-21 颅脑 CT 检查结果，C、D 为 2021-11-30 颅脑检查结果左侧额叶血肿较前有所吸收。

Figure 2. Cranial computed tomography

图 2. 颅脑 CT



注：A 为 2021-11-21 腹部平扫 CT 检查结果，B 为 2021-12-06 腹部增强 CT 动脉期检查结果，C 为 2021-12-06 腹部增强 CT 静脉期检查结果。胆囊体积增大，胆囊壁局部增厚，肝右叶多发异常信号影。

Figure 3. Abdominal plain scan and enhanced CT

图 3. 腹部平扫及增强 CT

3. 讨论

1865 年法国医生 Armand Trousseau 首次提出静脉血栓可能是隐性恶性肿瘤的前兆[1]。目前将恶性肿瘤患者因高凝状态而导致的各种血栓栓塞事件统称为特鲁索综合征。临床表现主要包括深静脉血栓形成、肺栓塞、非细菌性心内膜炎相关的慢性弥散性血管内凝血、和动脉血栓。其中动脉血栓发生率为 2.5%，占血栓并发症的 10%~30% [2] [3]。急性多发性缺血性卒中是动脉血栓栓塞的表现形式之一。Suk Jae Kim 等的一项回顾性研究中纳入了 348 名隐源性卒中患者，结果显示 20.4% 的患者患有活动性癌症，10 名 (0.4%) 患者在经过全面检查后，确诊为潜在肿瘤[4]。

急性缺血性卒中作为恶性肿瘤的首发表现，是 TS 的一种极为罕见表现形式。肿瘤相关缺血性脑卒中的主要发病机制为高凝状态、NBTE 和慢性 DIC [5]。

据报道 90% 的恶性肿瘤患者存在高凝状态[6]，在无传统危险因素的不明原因卒中中，肿瘤相关的高凝状态被认为是一个主要病理生理机制[7]。肿瘤细胞促进 TF 生成和释放，诱导凝血因子 VII 向 VIIa 的转化，激活外源性凝血；通过 GPIIB IIIA 整合素与血管壁相互作用，破坏血管内皮的连续性，激活凝血因子 XII 启动内源性凝血[8]。其次恶性肿瘤患者血管内皮细胞受损抗凝血酶 III 水平降低。肿瘤细胞诱导巨噬细胞产生肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 等细胞因子，影响蛋白 C 系统的抗凝作用[9]。肿瘤细胞分泌的纤溶酶原激活物抑制剂-1 可以影响纤溶系统，导致高凝状态。

血浆 D-二聚体水平是高凝状态的分子标志物，一定程度上反映高凝状态的严重程度，与 TS 患者大面积脑梗死预后不良有关[10] [11]。既往研究认为 D-二聚体水平升高 (>5.5 mg/L) 对预测缺血性卒中隐匿性癌症患者的敏感性和特异性将超过 93% [12]。Umemura 等表明癌症相关缺血性卒中患者纤维蛋白原降解产物水平显著高于非癌症的脑卒中患者[13]。因此在临床中的隐源性卒中患者需要检测并关注 D-二聚体和 FDP 指标有无异常。CA-125 升高提示存在腺癌相关潜在肿瘤，主要是卵巢癌、腹膜癌及子宫内膜癌的肿瘤标志物。浙江省人民医院发现 CA-125 水平与胆囊神经内分泌癌(Gallbladder neuroendocrine carcinoma, GB-NEC)具有相关性，但该研究样本量小，因此未来有必要进行多中心、精心设计的研究，以评估 CA-125 水平对 GB-NEC 肿瘤预后的预测作用[14]。CA-199 在消化系统肿瘤中升高最为明显，不仅是诊断指标，也是胆囊癌预后的独立危险因素，[15]。特鲁索综合征的影像学特征主要表现为：两个以上血管区域多发病变，累及双侧前后循环，无相应大血管的狭窄[7]。弥散加权成像(DWI)表现为非强化、非环形、聚集成团或单一部位的高信号，以小梗死灶为主，分水岭区及单纯大面积梗死少见。无弥漫皮质带状或深部灰质核团受累[7] [16]。

本报道患者为老年女性急性起病，突发言语不能、右侧肢体活动不灵。头颅核磁检查患者右额叶、左额顶颞岛枕叶、双侧小脑半球多发超急性期脑梗死(前、双侧后循环多发梗死灶)，未发现颅内肿瘤存在、MRA 无颅内外大动脉明显狭窄。住院期间 D-二聚体 29.15 mg/L、纤维蛋白原降解产物(FDP) 98.7 ng/L、CA-125 822.35 ng/mL、CA19-9 > 2000.00 ng/mL。上腹部增强 CT 考虑胆囊癌。综上，头颅 DWI 表现符合特鲁索综合征影像特点、D-二聚体及 FDP 升高是 Trousseau 综合征的关键线索。而 CA125、CA199 升高进一步提示可能存在腺癌相关潜在肿瘤。遗憾的是患者高龄且在院期间全身状况较差，未作病理检查。出院 1 月后随访，患者未经及时治疗死于急性心肌梗死。

目前特鲁索综合征主要包括抗凝治疗和潜在肿瘤的控制。低分子肝素被推荐为肿瘤相关栓塞事件的首选用药。既往研究表明，如果肿瘤得到控制 FDP 和 D-二聚体水平降低，卒中的复发风险也会随之降低。但抗癌药物会增加血栓栓塞事件的发生风险[8] [17]。国内外指南均未将肿瘤纳入溶栓的禁忌症，Nam KW [18] 纳入了 12 例活动性肿瘤伴急性缺血性卒中接受静脉注射 t-PA 治疗的患者，其中 7 例(58%)发生出血转化。Murthy 等[19] 研究表明肿瘤相关卒中患者较肺肿瘤相关卒中患者相比，院内死亡率和脑出血率未见明显增加。然而，上述研究观察的患者病例数较少，因此特鲁索综合征患者急性缺血性卒中急性溶栓治疗的安全性和有效性仍需进一步临床研究。

临床上以缺血性脑卒中为首发症状的恶性肿瘤并不常见。与其他类型脑梗死相比，特鲁索综合征进展更快，常危及生命，及时有效地诊断对改善预后极其重要。因此，对于不明原因卒中，影像学上表现为多个动脉供血区域梗死灶合并 D-二聚体升高，需要考虑可能合并有恶性肿瘤。

参考文献

- [1] Walusinski, O. (2020) Armand Trousseau (1801-1867), a Neurologist before Neurology. *Revue Neurologique (Paris)*, **176**, 531-542. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.12.002>
- [2] Sanon, S., Lenihan, D.J. and Mouhayar, E. (2011) Peripheral Arterial Ischemic Events in Cancer Patients. *Vascular Medicine*, **16**, 119-130. <https://doi.org/10.1177/1358863X10388346>
- [3] Di Nisio, M., Ferrante, N., Feragalli, B., De Tursi, M., Iacobelli, S., Cucurullo, F. and Porreca, E. (2011) Arterial Thrombosis in Ambulatory Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Thrombosis Research*, **127**, 382-383. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.10.001>
- [4] Kim, S.J., Park, J.H., Lee, M.J., Park, Y.G., Ahn, M.J. and Bang, O.Y. (2012) Clues to Occult Cancer in Patients with Ischemic Stroke. *PLOS ONE*, **7**, e44959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044959>
- [5] Chen, W., He, Y. and Su, Y. (2018) Multifocal Cerebral Infarction as the First Manifestation of Occult Malignancy: Case Series of Trousseau's Syndrome and Literature Review. *Brain Circulation*, **4**, 65. https://doi.org/10.4103/bc.bc_1_18
- [6] Spyropoulos, A.C., Hussein, M., Lin, J. and Battleman, D. (2009) Rates of Venous Thromboembolism Occurrence in Medical Patients among the Insured Population. *Thrombosis and Haemostasis*, **102**, 951-957. <https://doi.org/10.1160/TH09-02-0073>
- [7] Kim, S.G., Hong, J.M., Kim, H.Y., Lee, J., Chung, P.W., Park, K.Y., Kim, G.M., Lee, K.H., Chung, C.S. and Bang, O.Y. (2010) Ischemic Stroke in Cancer Patients with and without Conventional Mechanisms: A Multicenter Study in Korea. *Stroke*, **41**, 798-801. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571356>
- [8] Adess, M., Eisner, R., Nand, S., Godwin, J., Messmore Jr., H.L. and Wehrmacher, W.H. (2006) Thromboembolism in Cancer Patients: Pathogenesis and Treatment. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **12**, 254-266. <https://doi.org/10.1177/10760296060291432>
- [9] 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 (London)*, **82**, 1-7. <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0696>
- [10] Nam, K.W., Kim, C.K., Kim, T.J., An, S.J., Oh, K., Mo, H., Kang, M.K., Han, M.K., Demchuk, A.M., Ko, S.B. and Yoon, B.W. (2017) Predictors of 30-Day Mortality and the Risk of Recurrent Systemic Thromboembolism in Cancer Patients Suffering Acute Ischemic Stroke, *PLOS ONE*, **12**, e0172793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172793>
- [11] Ito, S., Kikuchi, K., Ueda, A., Nagao, R., Maeda, T., Murate, K., Shima, S., Mizutani, Y., Niimi, Y. and Mutoh, T.

- (2018) Changes in Serial D-Dimer Levels Predict the Prognoses of Trousseau's Syndrome Patients. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article No. 528. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00528>
- [12] Guo, Y.J., Chang, M.H., Chen, P.L., Lee, Y.S., Chang, Y.C. and Liao, Y.C. (2014) Predictive Value of Plasma (D)-Dimer Levels for Cancer-Related Stroke: A 3-Year Retrospective Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **23**, e249-e254. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.022>
- [13] Umemura, T., Yamamoto, J., Akiba, D. and Nishizawa, S. (2017) Bilateral Cerebral Embolism as a Characteristic Feature of Patients with Trousseau Syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*, **42**, 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.04.014>
- [14] Chu, H., Zhang, C., Shi, Y., Wu, W., Hu, Z., Zhang, J. and Huang, D. (2020) Gallbladder Neuroendocrine Carcinoma: A Single Center Experience. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e21912. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021912>
- [15] 连峰. 原发性胆囊癌术后预后影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [16] Wen, H.M., Lam, W.W., Rainer, T., Fan, Y.H., Leung, T.W., Chan, Y.L. and Wong, K.S. (2004) Multiple Acute Cerebral Infarcts on Diffusion-Weighted Imaging and Risk of Recurrent Stroke. *Neurology*, **63**, 1317-1319. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140490.22251.B6>
- [17] Ishikawa, M., Nakayama, K., Ishibashi, T., Sato, E., Nakamura, K., Katagiri, H. and Kyo, S. (2016) Case Series of Cerebral Infarction with Trousseau's Syndrome Associated with Malignant Gynecological Tumors. *Molecular and Clinical Oncology*, **5**, 138-142. <https://doi.org/10.3892/mco.2016.888>
- [18] Masrur, S., Abdullah, A.R., Smith, E.E., Hidalgo, R., El-Ghandour, A., Rordorf, G. and Schwamm, L.H. (2011) Risk of Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke in Patients with Current Malignancy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **20**, 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.010>
- [19] Murthy, S.B., Karanth, S., Shah, S., Shastri, A., Rao, C.P., Bershad, E.M. and Suarez, J.I. (2013) Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients with Cancer: A Population Study. *Stroke*, **44**, 3573-3576. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003058>