

· 病例研究 ·

持续抗凝治疗下仍反复发生脑动脉血栓栓塞的特鲁索综合征一例报道并文献复习

郭功兵, 陈敏, 张小乔

扫描二维码
查看更多

【摘要】 肿瘤患者发生静脉血栓栓塞 (VTE) 临床常见, 其主要治疗原则是抗凝和治疗肿瘤原发病。目前针对肿瘤相关动脉血栓栓塞的研究较少, 本文报道1例肝胆管细胞癌患者, 其在持续抗凝治疗下仍反复发生脑动脉血栓栓塞, 为典型的特鲁索综合征病例, 以提高临床医生对肿瘤相关动脉血栓栓塞的重视, 并探索抗凝治疗策略。

【关键词】 特鲁索综合征; 静脉血栓形成; 肺栓塞; 栓塞性卒中; 病例报告

【中图分类号】 R 543 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.263

Trousseau's Syndrome with Recurrent Cerebral Arterial Thromboembolism under Continuous Anticoagulant Therapy: a Case Report and Literature Review

GUO Gongbing, CHEN Min, ZHANG Xiaoqiao

Department of Geriatrics, Taihe Hospital of Shiyang/Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyang 442000 China

Corresponding author: ZHANG Xiaoqiao, E-mail: Little_bridge@126.com

【Abstract】 Tumor patients have venous thromboembolism (VTE) is common in clinical condition, and the main treatment principles are anticoagulation and treatment of the tumor primary disease. At present, there is few studies on tumor-related arterial thromboembolism. This article reports a patient with hepatobiliary duct cell carcinoma suffered recurrent cerebral arterial thromboembolism under continuous anticoagulation therapy, which is a typical case of Trousseau's syndrome, so as to raise clinicians' attention to tumor-related arterial thromboembolism and explore anticoagulant strategies.

【Key words】 Trousseau's syndrome; Venous thrombosis; Pulmonary embolism; Embolic stroke; Case reports

特鲁索综合征 (Trousseau's syndrome) 指肿瘤患者发病过程中因不同程度凝血和纤维蛋白溶解机制异常而并发的自发性反复发作性游走性动静脉血栓栓塞事件, 于1865年由TROUSSEAU首次报道^[1]。肿瘤患者发生静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 较常见, 其发病率为4%~20%, 主要治疗方案是抗凝和治疗肿瘤原发病^[2]。目前针对肿瘤相关动脉血栓栓塞的研究较少, 本文报道1例持续抗凝治疗下仍反复发生脑动脉血栓栓塞的特鲁索综合征患者, 以提高临床医生对肿瘤相关动脉血栓栓塞的重视, 并探索其抗凝治疗策略。

1 病例简介

患者, 女性, 55岁, 体质量50 kg。主因“左下肢肿胀、疼痛2月余, 加重2 d”于2023-01-25就诊于十堰市太和医院。患者于2个月前在无明显诱因下出现左下肢肿胀、疼痛, 症状呈持续性, 活动后加重, 平卧后稍缓解。不伴有发热, 无咳嗽、咳痰、心悸、胸闷、呼吸困难, 无恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状。2 d前患者左下肢肿胀、疼痛加重, 伴行走困难, 遂急诊入院治疗。2021年曾行胆囊切除术。否认

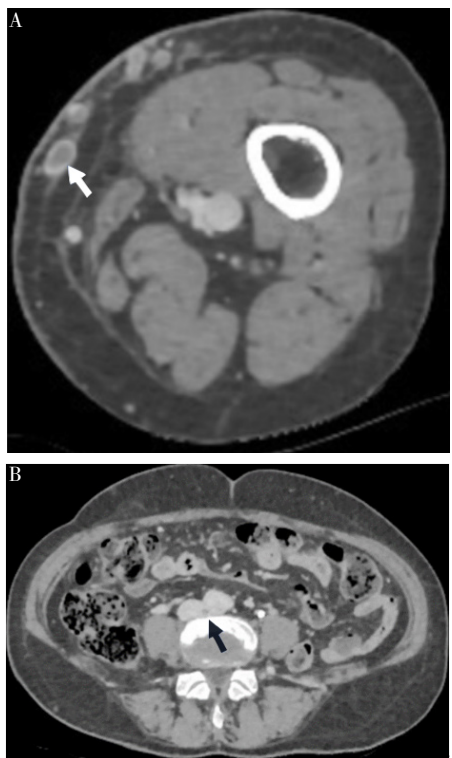
高血压、冠心病、糖尿病史, 否认乙型肝炎、肺结核等慢性病史, 否认药物过敏史。入院查体: 体温36.2℃, 脉搏89次/min, 呼吸频率20次/min, 血压108/89 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 血氧饱和度100%。心、肺、腹无异常, 左侧下肢轻度肿胀, 以小腿明显, 皮温较对侧升高, 局部压痛(+), 活动可, 右侧下肢无肿胀, 双下肢活动自如, 双下肢动脉搏动可, 足背动脉尚可扪及。门诊下肢静脉彩超检查提示: 左侧下肢浅静脉曲张并血栓形成, 双下肢深静脉血栓形成。

诊治经过: 患者入院后完善相关检查, 血常规、肝肾功能、电解质、血气分析、下肢动脉彩超检查、心脏彩超检查未见明显异常, D-二聚体17.60 mg/L (参考范围: 0~0.25 mg/L), 纤维蛋白原降解产物149 mg/L (参考范围: 0~5 mg/L), 癌胚抗原48 μg/L (参考范围: 0~10 μg/L), 甲胎蛋白11 μg/L (参考范围: 0~10 μg/L), 糖类抗原CA-125 174 U/ml (参考范围: 0~35 U/ml), 糖类抗原CA199 3 963 U/ml (参考范围: 0~35 U/ml), 糖类抗原CA724 53 U/ml (参考范围: 0~10 U/ml)。胸部CT检查显示: 右肺上叶前段结节, 肺癌可能性大, 见图1。腹部CT检查显示: 肝多发低密度灶, 肝左叶密度减低, 肿瘤? 见图2。下肢CT静脉造影 (computed tomography venography, CTV) 检查显示: (1) 左下肢深、浅静脉血栓, 右下肢肌间静脉血栓; (2) 下腔静脉远端血栓; (3) 左下肢浅静脉曲张, 见图3。肺动脉CT血

作者单位: 442000湖北省十堰市太和医院 湖北医药学院附属医院老年医学科

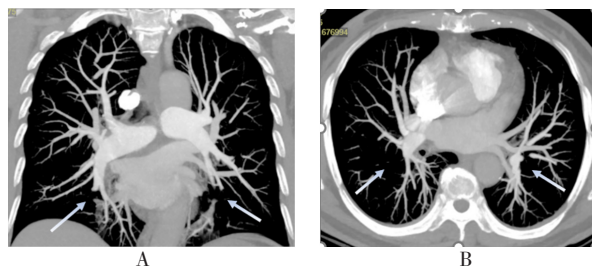
通信作者: 张小乔, E-mail: Little_bridge@126.com

管造影 (computed tomography angiography, CTA) 检查显示: 肺动脉干不粗, 内径约2.8 cm, 左、右肺动脉及其分支走行自然, 双侧肺动脉分支散在充盈缺损低密度影, 考虑肺动脉栓塞, 见图4。入院诊断: 下肢静脉血栓形成, 肺动脉栓塞, 肝癌肺转移? 入院后给予低分子肝素钙 (天津生物化学制药有限公司生产, 药品批号: 53220608) 5 000 U/次、1次/12 h皮下注射抗凝治疗。于2023-01-28行下腔静脉滤器植入术, 术后继续给予低分子肝素钙5 000 U/次、1次/12 h皮下注射, 连续治疗5 d, 后改为利伐沙班 (金华康恩贝生物制药有限公司生产, 药品批号: TG221001A) 15 mg/次、2次/d口服抗凝治疗, 1 d后患者出现牙龈出血、腹部皮肤瘀斑, 调整利伐沙班剂量为20 mg/次、1次/d口服, 后未见出血加重。2023-02-07转入肿瘤科进一步治疗, 超声引导下肝穿刺活检术, 病理检查显示: 肝胆管细胞癌 (腺癌), 见图5。免疫组化结果显示: CDX2 (部分+), CK7 (+), CK20 (-), CEA (多) (+), Ki-67 (50%+), TTF-1 (SPT24) (-), NapsinA (-), SATB2 (散在弱+), Villin (+)。2023-02-15经外周静脉给予度伐利尤单抗 (英国阿斯利康生产, 药品批号: AASL) 1 000 mg免疫治疗联合吉西他滨 (正大天晴药业集团股份有限公司生产, 药品批号: 2210142) 1.6 g+顺铂 (齐鲁制药有限公司生产, 药品批号: FA1A2013A) 40 mg化疗1次。2023-02-20下午患者突发言语不清、口角流涎、意识淡漠、答非所问, 无心悸、胸闷、胸痛、呼吸困难, 无肢体感觉及运动障碍。查体: 心、肺、腹无异常, 神经系统查体阳性体征为不完全感觉性失语。行颅脑MRI检查显示: 左侧额



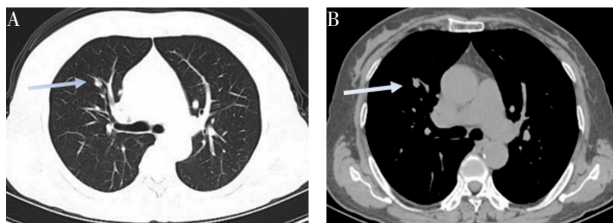
注: A显示左下肢深静脉血栓 (箭头所指); B显示下腔静脉远端血栓 (箭头所指)

图3 患者下肢CTV检查结果
Figure 3 Lower limb CTV examination results of patient



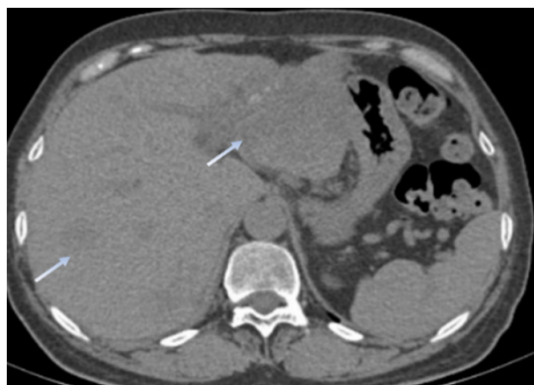
注: A为冠状面, B为水平面, 显示双侧肺动脉分支散在充盈缺损低密度影 (箭头所指)

图4 患者肺动脉CTA检查结果
Figure 4 Pulmonary artery CTA examination results of patient



注: A为肺窗, B为纵隔窗; 显示右肺上叶前段结节, 肺癌可能 (箭头所指)

图1 患者胸部CT检查结果
Figure 1 Chest CT examination results of patient



注: 显示肝多发低密度灶, 肝左叶密度减低 (箭头所指)

图2 患者腹部CT检查结果
Figure 2 Abdominal CT examination results of patient

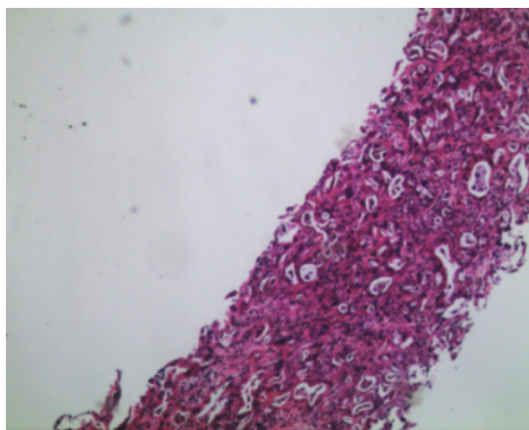


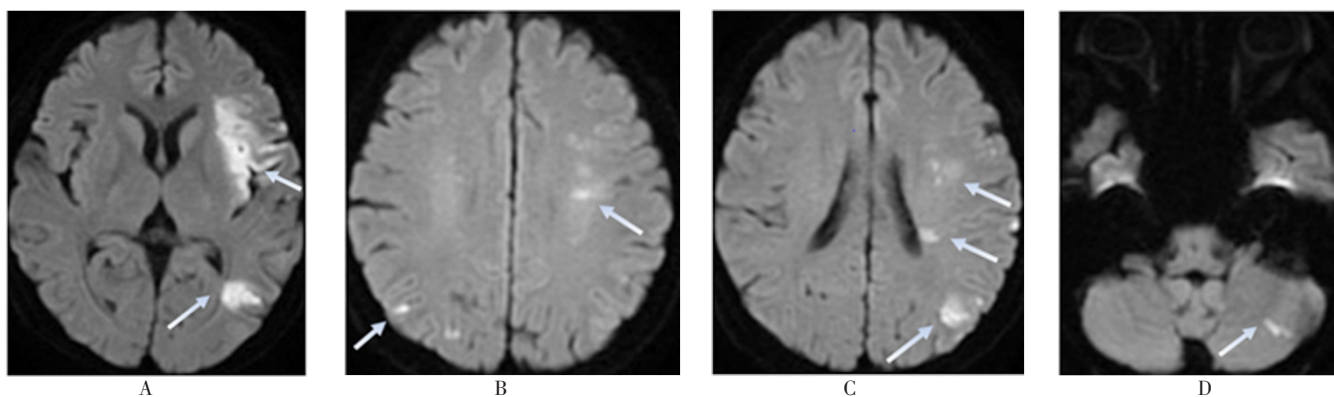
图5 患者肝穿刺活检病理检查结果
Figure 5 Pathological examination of liver puncture biopsy results of patient

叶、岛叶及颞枕叶交界区病变，栓塞？转移？颅脑弥散加权成像（diffusion weighted imaging, DWI）检查显示：左侧额叶、岛叶及颞枕叶交界区、双侧放射冠、基底核、枕叶及双侧小脑半球梗死（急性期），见图6。复查下肢静脉彩超显示：双下肢深、浅静脉多发血栓形成，左下肢静脉曲张，见图7。加用瑞舒伐他汀（瀚晖制药有限公司生产，药品批号：72210122）10 mg/次、1次/d口服降脂治疗，继续给予利伐沙班20 mg/次、1次/d口服抗凝治疗，因患者发生脑卒中，原计划于2023-02-22的化疗未能进行。1周后患者言语不清症状有所好转并出院。2023-03-07患者再次来本院进行度伐利尤单抗1 000 mg免疫治疗+替吉奥（齐鲁制药有限公司生产，药品批号：2F0243E28）60 mg/次、2次/d化疗。2023-03-07下午患者突发失语，无法咀嚼以及吞咽，伴四肢无力，神经系统查体阳性体征为混合型失语，四肢肌力3级。颅脑MRI检查显示：左侧额叶、岛叶、颞枕叶交界区亚急性性栓塞灶，双侧

大脑半球、小脑半球多发急性性栓塞灶，右侧额颞顶叶亚急性性栓塞。颅脑DWI检查显示：双侧基底核、放射冠、枕叶、额叶、顶叶、颞枕叶、颞叶、岛叶及双侧小脑半球多发梗死，见图8。考虑患者梗死灶多、面积大，警惕出血风险，给予利伐沙班10 mg/次、1次/d口服抗凝治疗，瑞舒伐他汀10 mg/次、1次/d口服降脂治疗及改善微循环、促进神经修复等治疗，因患者预后差，2023-03-10家属要求出院。院外继续口服利伐沙班10 mg/次、1次/d。电话随访，患者出院后1周再发左侧肢体无力伴口角歪斜，家属诉患者左下肢无肢体活动（肌力0级）。出院后第12天患者再次出现右侧肢体无力，完全性失语，后出现昏迷，于出院后14 d死亡。

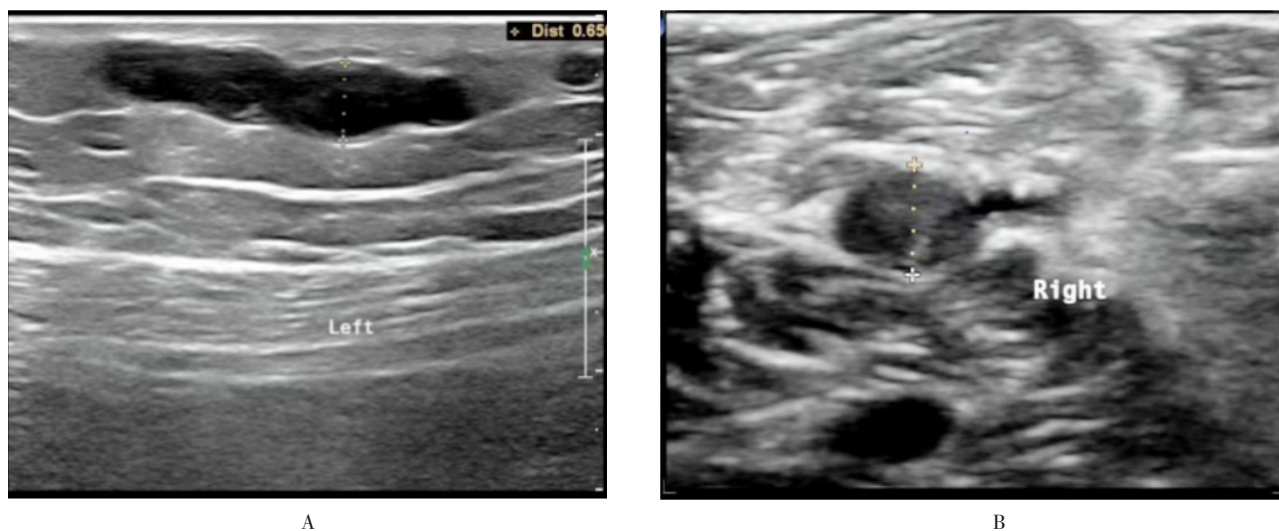
2 讨论

本例患者为肝胆管细胞癌，病程中先后发生下肢深静脉血栓形成、肺动脉栓塞，反复出现多发大脑动脉栓塞，为特鲁索综合征典型病例。有研究报道，特鲁索综合征相关急



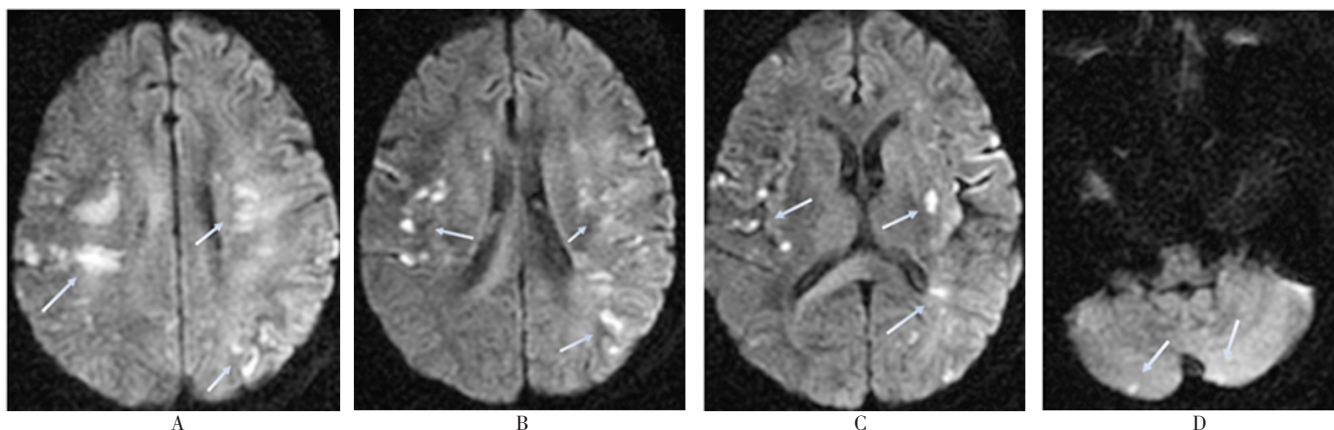
注：A显示左侧额叶、岛叶梗死（箭头所指），B显示颞枕叶交界区、放射冠梗死（箭头所指），C显示基底核、枕叶梗死（箭头所指），D显示小脑半球梗死（箭头所指）

图6 2023-02-20患者颅脑DWI检查结果
Figure 6 Cranial DWI examination results of patient at 2023-02-20



注：A显示左下肢血栓形成，B显示右下肢血栓形成

图7 2023-02-20患者下肢静脉彩超检查结果
Figure 7 Lower limb venous ultrasound examination results of patient at 2023-02-20



注: A显示双侧基底核、放射冠、枕叶梗死(箭头所指), B显示额叶、顶叶、颞枕叶梗死(箭头所指), C显示颞叶、岛叶梗死(箭头所指), D显示双侧小脑半球梗死(箭头所指)

图8 2023-03-07患者颅脑DWI检查结果

Figure 8 Cranial DWI examination results of patient at 2023-03-07

性脑梗死颅脑MRI表现具有一定特征性,包括病灶累及双侧前、后循环3个以上血管分布区域,病灶位于大脑半球或小脑半球皮质、皮质下或深部白质区,病灶多呈斑点状、小片状,单纯大面积病灶少见^[3-4]。本例患者两次颅脑MRI检查均显示为多发、不对称的斑点状或斑片状急性梗死病灶,符合特鲁索综合征的典型影像学表现。特鲁索综合征的原发肿瘤部位多为肺,其次为胰腺、结肠、直肠、肾脏、前列腺^[5],本例患者原发肿瘤为肝癌,临床罕见。肿瘤患者易发生血栓栓塞的机制可能为:(1)肿瘤细胞分泌的促凝剂与宿主血管之间相互作用,当巨噬细胞与肿瘤细胞相互作用时可释放IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子等,导致血管内皮损伤,促进血栓形成,或肿瘤细胞直接激活凝血因子而使机体处于高凝状态^[6]。(2)恶性肿瘤患者凝血酶、蛋白C水平降低,导致抗凝活性降低,加速血栓形成^[7]。SOGA等^[8]报道了1例发生非感染性血栓性心内膜炎的特鲁索综合征患者,ITO等^[9]报道1例子宫内肌瘤并发脑梗死患者发生非感染性血栓性心内膜炎。推测肿瘤细胞可能导致非感染性血栓性心内膜炎^[10]。本例患者外周血D-二聚体、纤维蛋白原降解产物明显升高,考虑其发生脑动脉血栓栓塞的首要原因为其血液处于高凝状态。已有研究表明,D-二聚体诊断肿瘤相关脑动脉血栓栓塞的特异度和阳性预测值较高^[11]。本例患者未行经食管心脏超声检查,是否存在非感染性血栓性心内膜炎尚不知晓。患者两次脑动脉血栓栓塞均发生在化疗后,分析原因,化疗药物可通过损伤内皮细胞而造成凝血系统异常,进而导致脑动脉血栓栓塞的发生^[12]。国外已有研究报道,感染、化疗、放疗均会增加肿瘤患者脑动脉血栓栓塞发生率^[13-14]。

对于肿瘤合并VTE的治疗,《肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版)》^[2]推荐,无抗凝禁忌证的情况下应立即给予抗凝治疗,可选用药物包括普通肝素、低分子肝素、磺达肝癸钠、华法林以及凝血因子Xa直接抑制剂(如利伐沙班),利伐沙班推荐剂量为前3周15 mg/次、2次/d,3周后维持治疗剂量为20 mg/次、1次/d;对于合并肺栓塞的患者应接受6~12个月的抗凝治疗,对于活动性肿瘤或持续存在

危险因素的患者应考虑长期抗凝治疗。

但是对于肿瘤合并动脉血栓栓塞症的治疗,目前尚无统一意见,脑动脉血栓栓塞是动脉血栓栓塞的常见类型之一,由于肿瘤相关脑动脉血栓栓塞的发病机制复杂,目前没有高质量证据来指导其急性期处理及二级预防。既往研究表明,肿瘤合并急性脑动脉血栓栓塞患者接受静脉溶栓治疗不会增加其症状性颅内出血的风险^[15],但缺乏大样本量临床随机对照试验进行证实。SEOK等^[16]研究结果显示,恶性肿瘤患者预防性应用抗凝药物后,其颈动脉血栓信号明显减弱,提示抗凝药物有降低恶性肿瘤患者脑动脉血栓栓塞发生风险的可能,但还需要更多的研究进一步证实。本例患者针对下肢深静脉血栓及肺栓塞给予利伐沙班抗凝治疗,但抗凝药物剂量不足,抗凝治疗不充分,这可能在一定程度上与患者后续反复发生脑动脉血栓栓塞相关。NAKAO等^[17]报道了1例肺腺癌患者,即使接受充足剂量的依法沙班抗凝治疗,仍反复发生脑动脉血栓栓塞。NAITO等^[18]对26例表现为脑梗死的特鲁索综合征患者分析发现,肝素治疗具有多方面的抗血栓形成作用,可能适用于肿瘤相关动脉血栓栓塞的预防。但一项关于48例肿瘤相关动脉血栓栓塞患者的临床观察性研究发现,接受新型口服抗凝药与低分子肝素治疗的患者的临床结局和安全性相似^[19]。NAVI等^[20]比较了依诺肝素和阿司匹林对肿瘤相关动脉血栓栓塞患者复发性血栓栓塞事件、大出血、生存率的影响,结果显示差异均无统计学意义。一项研究纳入了543例有肿瘤病史的脑梗死患者,结果显示,与接受阿司匹林(100 mg/次,1次/d)治疗的患者比较,接受利伐沙班(15 mg/次,1次/d)治疗的患者大出血发生率更高^[21]。国内一项研究选取28例肿瘤合并急性脑梗死患者,结果显示,小剂量利伐沙班(2.5 mg/次,2次/d)联合阿司匹林(100 mg/次,1次/d)的临床疗效优于单用阿司匹林或利伐沙班^[22]。

综上所述,恶性肿瘤患者易发生脑动脉血栓栓塞,其发生机制复杂,D-二聚体具有较高的特异度,而颅脑MRI对肿瘤相关动脉血栓栓塞具有较高的诊断价值。低分子肝素、新型口服抗凝药、阿司匹林抗凝治疗可减少脑动脉血栓栓塞复

发,但缺乏大样本量、长期随访研究结果,期待未来有更多关于肿瘤相关动脉血栓栓塞抗栓策略的高质量临床研究。

作者贡献:郭功兵进行文章的构思与设计,资料收集,论文撰写;郭功兵、陈敏进行资料整理;郭功兵、陈敏、张小乔进行论文的修订;张小乔负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HASEGAWA Y, SETOGUCHI T, SAKAIDA T, et al. Utility of a scoring system for differentiating cancer-associated stroke from cryptogenic stroke in patients with cancer [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41 (5): 1245-1250. DOI: 10.1007/s10072-019-04231-5.
- [2] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46 (13): 653-660. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.13.765.
- [3] NOUH A M, STAFF I, FINELLI P F. Three Territory Sign: an MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (Trousseau syndrome) [J]. *Neurol Clin Pract*, 2019, 9 (2): 124-128. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000603.
- [4] 刘国红, 卞光利, 彭爱琴, 等. 表现为急性双侧前后循环脑梗死的Trousseau综合征的MRI特征 [J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38 (3): 406-409. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2019.03.009.
- [5] 张艳召, 汪凯, 张辉, 等. 以急性脑梗死为首发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. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.01.013.
- [6] 刘海花, 吕晓辉, 刘成龙, 等. 以多灶性脑梗死起病的胰腺癌: 特鲁索综合征一例 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99 (18): 1431-1432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.18.016.
- [7] 梁国泰, 张育生. 以脑梗死为首发症状的特鲁索综合征一例 [J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2020, 14 (4): 242-244. DOI: 10.11817/j.issn.1673-9248.2020.04.012.
- [8] SOGA Y, TAIRA K, SUGIMOTO A, et al. Mitral valve nonbacterial thrombotic endocarditis: a rare multi-surgery-tolerant survivor of Trousseau's syndrome [J]. *Surg Case Rep*, 2018, 4 (1): 104. DOI: 10.1186/s40792-018-0513-5.
- [9] ITO S, YOSHITOMI H, PAK M, et al. Trousseau syndrome with nonbacterial thrombotic endocarditis in a patient with uterine cancer [J]. *Intern Med*, 2013, 52 (12): 1353-1358. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.9384.
- [10] DEVULAPALLI S, PINTO N, GANDOTHRA C, et al. A rare case of occipital stroke as a consequence of nonbacterial thrombotic endocarditis in ovarian clear cell carcinoma: a case report [J]. *Case Rep Neurol*, 2012, 4 (1): 84-91. DOI: 10.1159/000338811.
- [11] SHEN Y J, LI Y X, CHEN C M, et al. D-dimer and diffusion-weighted imaging pattern as two diagnostic indicators for cancer-related stroke: a case-control study based on the STROBE guidelines [J]. *Medicine*, 2020, 99 (4): e18779. DOI: 10.1097/MD.00000000000018779.
- [12] SAYNAK M, COSAR-ALAS R, YURUT-CALOGLU V, et al. Chemotherapy and cerebrovascular disease [J]. *J BUON*, 2008, 13 (1): 31-36.
- [13] LEE A Y. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms [J]. *Cancer Treat Rev*, 2002, 28 (3): 137-140. DOI: 10.1016/s0305-7372(02)00044-0.
- [14] DARDIOTIS E, ALOIZOU A M, MARKOULA S, et al. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54 (3): 779-796. DOI: 10.3892/ijo.2019.4669.
- [15] FUGATE J E, RABINSTEIN A A. Absolute and relative contraindications to IV rt-PA for acute ischemic stroke [J]. *Neurohospitalist*, 2015, 5 (3): 110-121. DOI: 10.1177/1941874415578532.
- [16] SEOK J M, KIM S G, KIM J W, et al. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68 (2): 213-219. DOI: 10.1002/ana.22050.
- [17] NAKAO S, MASUDA T, SAKAMOTO S, et al. Cerebral embolism during edoxaban administration for venous thromboembolism in a patient with lung adenocarcinoma: a case report [J]. *Medicine*, 2019, 98 (12): e14821. DOI: 10.1097/MD.00000000000014821.
- [18] NAITO H, NEZU T, HOSOMI N, et al. Antithrombotic therapy strategy for cancer-associated ischemic stroke: a case series of 26 patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27 (9): e206-211. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.021.
- [19] NAM K W, KIM C K, KIM T J, et al. Treatment of cryptogenic stroke with active cancer with a new oral anticoagulant [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26 (12): 2976-2980. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.029.
- [20] NAVI B B, MARSHALL R S, BOBROW D, et al. Enoxaparin vs aspirin in patients with cancer and ischemic stroke: the TEACH pilot randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75 (3): 379-381. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.4211.
- [21] MARTINEZ-MAJANDER N, NTAIOS G, LIU Y Y, et al. Rivaroxaban versus aspirin for secondary prevention of ischaemic stroke in patients with cancer: a subgroup analysis of the NAVIGATE ESUS randomized trial [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27 (5): 841-848. DOI: 10.1111/ene.14172.
- [22] 李娟, 黄燕兰, 陈晓菊. 利伐沙班联合阿司匹林口服治疗恶性肿瘤合并急性脑梗死临床观察 [J]. *山东医药*, 2022, 62 (3): 73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.03.017.

(收稿日期: 2023-06-08; 修回日期: 2023-09-18)

(本文编辑: 陈素芳)