

· 病例报告 ·

累及全身多个系统栓塞的 Trousseau 综合征 1 例及文献复习

刘娟丽¹, 王磊², 颜津津¹, 黄志勇¹, 邢建庞^{3*}

(广州医科大学附属惠州医院:¹ 神经内科,² 心血管内科, 惠州 516000;³ 河北宣化钢铁公司职工医院外一科, 张家口 075000)

【关键词】 Trousseau 综合征; 肺栓塞; 心肌梗死; 小细胞肺癌; 急性多发性脑梗死

【中图分类号】 R743.33; R734.2

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.09.160

Trousseau 综合征是指由恶性肿瘤并发的各种血栓栓塞事件, 临床表现包括游走性静脉炎、深静脉血栓形成、周围动脉闭塞、心肌梗死、脑血管意外等^[1]。上述症状多单独出现, 而短时间内合并多个器官栓塞的病例临床较为罕见。现报道广州医科大学附属惠州医院神经内科收治的合并多个器官栓塞的典型 Trousseau 综合征患者 1 例, 以期为临床实践提供參考。

1 临床资料

患者, 男性, 61 岁, 主因“肢体反复疼痛 2 年余, 再发 1 个月, 腹痛、左肢无力 2 d”于 2018 年 1 月 30 日入我院神经内科。患者 2 年多前无明显诱因出现肢体疼痛, 至当地医院就诊给予对症治疗(具体不详), 效果欠佳。患者肢体疼痛反复发作, 长期口服止痛药物治疗, 疼痛严重时患者自行“放血”治疗(曾因“放血”至当地医院输血治疗)。1 个月前患者左下肢再次疼痛, 并出现左足小趾颜色逐渐发黑, 自服去痛片效果欠佳, 2 d 前患者无明显诱因出现腹痛, 以中上腹为主, 无恶心、呕吐, 无腹泻, 无里急后重, 无胸痛、心悸、呼吸困难, 无肢体无力等, 遂至当地医院就诊, 诊断为“急性胆囊炎”待排, 就诊期间出现左侧肢体乏力, 行 CT 发现脑梗死, 遂送至我院急诊, 急诊以“脑梗死”收神经内科, 作进一步诊治。入院后给予阿司匹林、氯吡格雷抗血小板聚集, 阿托伐他汀钙 40 mg、依达拉奉、尤瑞克林等治疗。动态复查心肌酶、肌钙蛋白, 2018 年 2 月 6 日 11:00 左右患者突发呼吸困难、气急, 血氧下降, 血氧饱和度 82%, 呼吸 33 次/min, 心率 134 次/min, 血压 228/147 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。急查心电图(2018 年 2 月 6 日)示窦性心动过速, 下壁及右心室 ST 段改变, 考虑下壁及右心室心肌梗死, Q-T 间期延长, 前壁 ST 段缺血性改变。化验结果(2018 年 2 月 6 日): 肌钙蛋白 36.6 ng/ml, 肌酸激酶(creatinine kinase, CK)335 U/L, 血气分析: 氧分压(oxygen partial pressure, PO₂)51.90 mmHg, 二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PCO₂)69.9 mmol/L, pH 7.29。会诊考虑急性肺栓塞、急性心肌梗死, 家属签字放弃治疗, 回家当日死亡。

既往病史 高血压病史, 血压最高 160/80 mmHg, 未规

律服药, 血压控制不详; 否认“冠心病、糖尿病”等慢性病史, 否认“肝炎、结核”等传染病史; 否认药敏史; 预防接种史不详。否认吸烟、酗酒史。

入院查体 体温 36.8℃; 心率 110 次/min; 呼吸 20 次/min; 血压 193/110 mmHg。一般情况可, 双肺呼吸音清, 未闻及喘鸣音, 未闻及胸膜摩擦音。心界不大, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平坦, 未见肠型及蠕动波, 腹软, 中上腹压痛(+), 无反跳痛, 肝、脾肋下未及, 肠鸣音正常。双下肢无水肿; 右下肢多处疤痕, 左足小趾坏疽。神经系统查体: 神志清楚, 言语欠清。智能正常。颅神经查体(-)。左侧肢体肌力 4+级, 四肢肌张力正常。指鼻试验未查, 跟-膝-胫试验大致正常。生理反射存在。左下肢巴彬斯基征(+)。颅脑 CT 示右侧额顶叶、右侧小脑梗死。

生化检查 肌钙蛋白 I 0.961 ng/ml, 乳酸脱氢酶 389 U/L, 糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125 48.0 U/ml(0.0~35.0)U/ml, CA153 92.8 U/ml(0.0~31.3); 甘油三酯 1.87 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 3.55 mmol/L, 高敏 C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)89.33 mg/L; 肌酸激酶同工酶 MB(creatinine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)43 U/L; D-二聚体(D-dimer, DD)18.2 mg/L(0.0~0.5 mg/L)。神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)80.28 ng/ml(0.00~16.30 ng/ml), 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)25.50 pg/ml(≤8.10), 鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCAg)0.954 ng/ml。动态复查心肌酶、肌钙蛋白、凝血功能等。抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)IgA、IgG、IgM 均正常。

辅助检查 心电图示窦性心律, ST 段改变、U 波变化, 心脏超声未见栓子。颈部超声示双颈、椎动脉硬化并右颈动脉斑块形成, 提示颈部多发肿大淋巴结。胸部 CT 示右肺上叶占位, 伴远端阻塞性炎症, 肿块与纵隔关系密切, 并沿纵隔向下延至右肺门。胃镜示慢性浅表性胃炎伴糜烂。胸部上腹部增强 CT 示右肺上叶团块状影, 考虑肺癌并周围阻塞性肺炎。右肺上叶、左肺散在小结节灶, 考虑转移灶。胸椎椎体内多发斑片影; 脾内多发斑片状低密度影, 考虑脾梗死可

能性大;右肾低密度斑片影,考虑肾梗死。颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) + 弥散加权扫描(diffusion-weighted imaging, DWI)示急性多发性脑梗死。

诊疗经过 本研究患者以急性脑梗死入神经内科,未发现房颤、心脏栓子等心源性栓塞证据。颅脑 MRI 提示多个血管支配区梗死病灶,急性多发性脑梗死诊断明确,入院前1个月出现足趾坏疽考虑动脉闭塞所致,入院后查出肺癌及多个器官的梗死,考虑肿瘤患者高凝状态所致。患者 ACA 阴性,可除外 ACA 综合征所致高凝状态。患者肺癌合并急性多发性脑梗死、脾脏梗死、肾脏梗死、肺栓塞、心肌梗死,故考虑 Trousseau 综合征。NSE 升高是判断发生小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的重要标志物^[2],特异性高达75%~95%,本研究患者 NSE 明显升高,故考虑 SCLC 可能性大。SCLC 是具有高侵袭性的神经内分泌肿瘤,肿瘤发生之前可出现副肿瘤综合征,故推测患者入院2年前肢体反复疼痛为副肿瘤综合征所致游走性静脉炎或静脉血栓可能性大。

2 讨论

Trousseau 综合征目前尚无确切概念,1865年法国医师 Armand Trousseau 发现胃癌患者易形成静脉血栓^[3],后来 Armand Trousseau 本人也患上游走性静脉炎,随后2年因胃癌去世。此后人们将癌症患者并发游走性静脉炎称为 Trousseau 综合征。随着人们认识水平的提高, Trousseau 综合征疾病谱逐渐增多,其中最常见的疾病为深静脉血栓^[4-6]和肺栓塞。而目前公认的 Trousseau 综合征是指恶性肿瘤高凝状态相关的栓塞事件,包括自发、复发或迁移的浅静脉炎、深静脉血栓及外周动脉、器官栓塞。有学者通过研究发现,双侧栓塞性脑梗死为 Trousseau 综合征的特殊表现^[7],其特点为累及多个动脉支配区的多发性急性脑梗死并伴血 DD 水平显著升高^[8]。本研究患者为急性多发性脑梗死, DD 水平异常升高,且合并多个器官栓塞,与上述文献报道一致,但之前国内尚无报道。患者短时间内出现多脏器栓塞事件,考虑与肿瘤所致高凝状态相关。

通过本研究患者资料并结合文献复习,总结 Trousseau 综合征发病机制可能为肿瘤细胞通过释放自身生成的促凝因子,或刺激其他细胞(内皮细胞、血小板等)的促凝活性,激活凝血和纤溶系统^[9]。而肿瘤患者出现动脉性脑梗死^[10],与非细菌感染性血栓性心内膜炎引起高凝相关,同时肿瘤相关的高凝状态亦与脑梗死相关。因此,结合发病机制得知 Trousseau 综合征需抗凝治疗,综合文献报道目前首选抗凝疗法^[11,12],其中使用最多的抗凝药物为肝素及利伐沙班,而华法林治疗、抗血小板聚集治疗均无效。文献报道 Trousseau 综合征多为肿瘤合并单个器官栓塞,但短时间内合并多个器官栓塞的病例临床罕见,国外报道^[12]了1例脑梗死合并肝脏梗死、双肾及结肠梗死的 Trousseau 综合征,以脑梗死为首发症状于神经内科就诊,这与本病例类似。2016年 Finelli 等^[13]研究发现,急性多发性脑梗死尤其 DWI 提示3个不同供血区域时考虑为 Trousseau 综合征的概率为

20%,若缺乏其他栓塞证据,需高度怀疑 Trousseau 综合征的可能,发生概率为75%。

总之,本研究病例通过临床检查考虑 SCLC 可能性大,而靶向药物对该病的治疗效果较好,如能及时识别并治疗或许可改善预后。但因担心患者发生出血风险未予以抗凝治疗。因此,通过诊治本病例得知,急性多发性脑梗死合并 DD 水平显著升高时需高度怀疑潜在恶性肿瘤导致的瘤塞可能,完善肿瘤标志物、胸腹 CT 等检查,正电子发射计算机断层显像可查找潜在肿瘤。

【参考文献】

- [1] 汪斌超,李龙芸. Trousseau 综合征[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(1): 62-64. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2003.01.029. Wang BC, Li LY. Trousseau syndrome[J]. Chin J Intern Med, 2003, 42(1): 62-64. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2003.01.029.
- [2] 沈红良,李娜. 肺癌患者血清 HE4、CEA、NSE 水平变化及临床诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(1): 109-112. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.033. Shen HL, Li N. Changes of serum HE4, CEA and NSE levels in patients with lung cancer and their clinical diagnostic value[J]. Lab Med Clin, 2018, 15(1): 109-112. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.033.
- [3] Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym[J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(12): 2463-2465. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2003.00501.x.
- [4] Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms[J]. Blood, 2007, 110(6): 1723-1729. DOI: 10.1182/blood-2006-10-053736.
- [5] Donati MB. Thrombosis and cancer: Trousseau syndrome revisited[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2009, 22(1): 3-8. DOI: 10.1016/j.beha.2009.01.005.
- [6] Kuroda H, Mabuchi S, Shigeta N, et al. Recurrent cerebral infarctions in a patient with ovarian cancer: a fatal case of Trousseau's syndrome[J]. Gynecol Obstet, 2014, 4(7): 232. DOI: 10.4172/2161-0932.1000232.
- [7] Umemura T, Yamamoto J, Akiba D, et al. Bilateral cerebral embolism as a characteristic feature of patients with Trousseau syndrome[J]. J Clin Neurosci, 2017, 42: 155-159. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.04.014.
- [8] Kalemkerian GP, Schneider BJ. Advances in small cell lung cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2017, 31(1): 143-156. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.08.005.
- [9] 黄刚,袁敏,项正兵,等. 以多发性急性脑梗死为表现的 Trousseau 综合征临床及影像学特点分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(9): 797-800. Huang G, Yuan M, Xiang ZB, et al. Clinical and imaging characteristics of Trousseau syndrome with multiple acute cerebral infarction[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2017, 34(9): 797-800.
- [10] Matsumoto N, Fukuda H, Handa A, et al. Histological examination of Trousseau syndrome-related thrombus retrieved through acute endovascular thrombectomy: report of 2 cases[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(12): e227-e230. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.041.
- [11] Kim SG, Hong JM, Kim HY, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea[J]. Stroke, 2010, 41(4): 798-801. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.571356.
- [12] Samuels MA, King ME, Balis U. Case 31-2002 — a 61-year-old man with headache and multiple infarcts[J]. New Engl J Med, 2002, 347(15): 1187-1194. DOI: 10.1056/NEJMcpe020117.
- [13] Finelli PF, Nouh A. Three-territory DWI acute infarcts: diagnostic value in cancer-associated hypercoagulation stroke (Trousseau syndrome)[J]. Am J Neuroradiol, 2016, 37(11): 2033-2036. DOI: 10.3174/ajnr.A4846.

(编辑:张美)