

- LIFR mutation: causal for prominent congenital pain insensitivity phenotype with progressive vertebral destruction [J]. Clin Genet, 2015, 89: 210-216.
- [6] 刘智鸿,李胜,高德海,等.先天性无痛无汗症家系致病基因的研究[J].中国医学工程,2021,29(3):1-6.
- [7] HAGA N, KUBOTA M, MIWA Z, et al. Hereditary sensory and autonomic neuropathy types IV and V in Japan [J]. Pediatr Int, 2015, 57: 30-36.
- [8] INDO Y, TSURUTA M, HAYASHIDA Y, et al. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis [J]. Nature Genetics, 1996, 13 (4) : 485-488.
- [9] 李璐璐,孔元原.先天性无痛无汗症最新研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2021,29(12):1796-1798.
- [10] 耿兴柱.先天性无痛无汗症的遗传学研究[D].北京:北京协和医学院,2018.
- [11] 余慕雪,潘思年,冯嘉丽,等.新生儿先天性无痛无汗症1例 NTRK1 基因突变家系分子遗传学分析和随访[J].中国当代医药,2021,28(8):23-26,封4.
- [12] 王庆利,胡光俊,谈世刚,等.无痛无汗症患儿骨骼损伤临床特征分析[J].临床儿科杂志,2019,37(3):200-202.
- [13] BAR-ON E, WEIGL D, PARVARI R, et al. Congenital insensitivity to pain. Orthopaedic manifestations [J]. J Bone Joint Surg Br, 2002, 84(2):252-257.
- [14] TSUCHIHASHI N, UEHARA N, MIWA Z, et al. Perception of pungent, gustatory and olfactory stimuli in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis [J]. J Oral Sci, 2020, 63 (1): 104-110.
- [15] 葛海霞,金忠芹,武庆斌,等.酪氨酸激酶受体1型基因突变致先天性无痛无汗症1例报告并文献复习[J].中国实用儿科杂志,2019,34(1):59-61.
- [16] 宋菲,陈大蔚,周平,等.NTRK1 基因新发突变致遗传性感觉和自主神经病4型的遗传学分析及出生缺陷阻断研究[J].中华生殖与避孕杂志,2021,41(7):650-654.

(收稿日期:2022-10-21,修回日期:2022-12-12)

引用本文:颜谈,许静,汝宁,等.以急性多发性脑梗死为主要表现的特鲁索综合征3例[J].安徽医药,2024,28(2):386-389.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.02.039.



◇临床医学◇

## 以急性多发性脑梗死为主要表现的特鲁索综合征3例

颜谈,许静,汝宁,陈巨罗,王幼萌

作者单位:阜阳市人民医院神经内科,安徽 阜阳 236000

通信作者:王幼萌,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为脑血管病的诊治,Email:3527743266@qq.com

**摘要** **目的** 分析以急性多发性脑梗死为主要表现的特鲁索综合征(Trousseau's syndrome, TS)的临床及影像学特征。**方法** 回顾分析2019年12月至2021年12月阜阳市人民医院神经内科收治的3例以急性多发性脑梗死为主要表现的TS病人的临床资料,并结合相关文献分析该病的临床和影像特征。**结果** 其中男1例,女2例;发病年龄范围为52~85岁;3例病人D-二聚体均明显升高;头颅MRI均显示为以“三流域征”为特点的急性多发性脑梗死;伴腹腔转移瘤1例,伴静脉系统血栓2例;1例予低分子肝素抗凝+双抗抗血小板聚集,2例予低分子肝素抗凝治疗。**结论** 急性多发性脑梗死是TS的一个重要表现;对于不符合血管分布的急性多发性脑梗死,病因需考虑恶性肿瘤所致高凝状态可能;D-D是诊断TS的重要线索。

**关键词** 副肿瘤综合征;神经系统; 栓塞和血栓形成; 特鲁索综合征; 脑梗死; 三流域征; 恶性肿瘤

### Three cases of Trousseau's syndrome with acute multiple cerebral infarction as the main manifestation

YAN Tan, XU Jing, RU Ning, CHEN Juluo, WANG Youmeng

Author Affiliation: Department of Neurology, The People's Hospital of Fuyang, Fuyang, Anhui 236000, China

**Abstract** **Objective** To analyze the clinical and imaging features of Trousseau's syndrome manifested as acute multiple cerebral infarction. **Methods** The clinical data of 3 patients with Trousseau's syndrome presenting as acute multiple cerebral infarction admitted to the Department of Neurology the People's Hospital of Fuyang from December 2019 to December 2021 were retrospectively analyzed, and the clinical and imaging characteristics of the disease were analyzed in combination with related literature. **Results** Of the 3 patients, 2 were female and the other was male; The age of onset ranged from 52 to 85 years old; D-dimer level was significantly elevated in all 3 patients; cranial MRI of all of the 3 patients showed multiple cerebral infarction, 1 case with abdominal metastasis; 2 cases with thrombosis of the venous system; 1 case received anticoagulant and antiplatelet therapy. Two patients received anticoagulation therapy

oflow molecular weight heparin. **Conclusions** An important manifestation of Trousseau's syndrome is acute multiple cerebral infarction. Hypercoagulability caused by malignant tumor should be considered as the etiology of multiple acute cerebral infarction that does not conform to vascular distribution. D-dimer is an important clue in the diagnosis of Trousseau's syndrome.

**Keywords** Paraneoplastic syndromes, nervous system; Embolism and thrombosis; Trousseau's syndrome; Cerebral infarction; Threterritory sign; Malignant tumor

特鲁索综合征(Trousseau's syndrome, TS)是由Trousseau于1865年首次描述的癌症导致的静脉血栓栓塞事件<sup>[1]</sup>。后来有学者将定义扩展为由恶性肿瘤凝血及纤溶机制异常导致的包括动脉血栓栓塞、无菌性血栓性心内膜炎、弥漫性血管内凝血、静脉血栓等在内的一系列综合征<sup>[2]</sup>。颅内多发性脑梗死是TS的一个重要的临床表现,其发病率低,部分病人伴有传统脑血管病高危因素,容易漏诊或误诊。现分析阜阳市人民医院神经内科2019年12月至2021年12月收治的以多发性急性脑梗死为主要临床表现的3例特鲁索综合征病人的临床特征及诊治要点,以期为大家以后工作中遇到类似的病人提供参考。该病例报道得到了病人及其近亲属的知情同意及授权。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 病例1,女,52岁,因“突发失语伴肢体活动障碍2 d”入院。查体不配合:心率68次/分,血压134/100 mmHg。神清,问而不答。双瞳孔等大等圆,直径约3 mm,光反射敏感。双眼球居中,眼球方向运动充分。右侧鼻唇沟变浅,示齿伸舌不配合。左侧肢体刺激有反应,右侧肢体刺激无反应,右侧Babinski征(+).既往结肠癌手术1年余,脑梗死病史4个月,术后6次化疗。无高血压、2型糖尿病史,无心房颤动病史。十二导心电图示窦性心动过速,完全性右束支阻滞,T波改变(Ⅱ、Ⅲ、aVF)。头颅MRI示小脑蚓部、左侧小脑半球、左侧额颞顶叶、右侧放射冠急性期脑梗死;右侧颞枕叶陈旧性病灶。头颅MRI增强扫描未见转移灶。头颅MRA示右侧颈内动脉末端狭窄,右侧大脑中动脉未见显示;右侧大脑后动脉显示不佳。心脏彩超提示二尖瓣退行性变伴中量反流,主动脉瓣少量反流,左室舒张功能降低。

病例2,女,85岁,因“左侧肢体麻木、无力17 h余”入院。查体:心率55次/分钟,血压141/57 mmHg。神清,语利,对答切题。鼻唇沟对称,示齿口角无歪斜,伸舌居中。左侧肢体浅感觉减退。四肢活动正常,双侧Babinski征(-)。既往类风湿性关节炎病史40年余,高血压病史10年余,否认房颤病史。十二导心电图示窦性心动过缓。头颅MRI是

双侧小脑半球、双枕叶、右大脑脚、双额叶、左基底节区、双顶叶多发急性期脑梗死。头颅MRA示右颈内动脉末端狭窄,右侧大脑中动脉未见显示;右侧大脑后动脉显示不佳。心脏彩超示室间隔基底段增厚,主动脉瓣退行性变伴少量反流,二、三尖瓣少量反流,肺动脉高压(轻度),左室舒张功能降低。

病例3,男,60岁,因“双下肢活动不灵2 d”入院。查体:心率72次/分,血压191/139 mmHg。神清,反应迟钝,言语欠清,高级皮层功能下降。左下肢肌力Ⅳ,右下肢肌力Ⅱ级,肌张力低,双上肢肌力Ⅴ级,双侧Babinski征(-)。既往2型糖尿病、高血压病史10余年,脑梗死病史6年病史,无房颤病史。头颅MRI示双侧小脑半球、丘脑、右侧额颞枕叶及左侧顶叶多发急性期脑梗死,两侧侧脑室旁多发缺血灶,左侧顶叶脑软化灶。头颈部CTA示双侧颈总动脉分叉处混合型斑块伴管腔轻度受压;两侧颈内动脉虹吸部硬化斑块伴管腔狭窄;左侧胚胎性大脑后动脉;右侧大脑后动脉起始段局限性变细。心脏彩超示左室舒张功能降低。十二导心电图示窦性心律。

**1.2 检查方法** 病人入院后评估美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)评分;头颅MRI、头颅MRA或头颈部CTA及十二导联心电图、心脏彩超。参考既往研究,定义直径小于2 cm梗死灶为小病灶,将影像学表现分为<sup>[3]</sup>:(1)单血管流域多发小病灶(multiple small lesions in a single vascular territory, MSS);(2)单血管流域多发大、小病灶(multiple small and large disseminated lesions in a single vascular territory, MSLS);(3)多血管流域多发小病(multiple small lesions in multiple vascular territories, MSM);(4)多血管流域多发大、小病灶(MSLM)。

## 2 结果

**2.1 临床特点** 本组3例病人年龄范围为52~85岁,1例发病前确诊为结肠癌,3例均以多发急性脑梗死为主要表现,2例为首发;2例有传统脑卒中高危因素;病人均以局灶性神经功能缺损为主要表现,NIHSS评分为(1~17)分。1例给予抗凝+抗血小板聚集治疗,2例给予抗凝治疗。

**2.2 影像学特征** 病人均为多血管流域急性脑梗

死,且表现为累及双侧前后循环的MSM和MSLM。3例头颈部血管均存在狭窄表现。

**2.3 其他辅助检查结果** 病人都查凝血功能,D-二聚体均升高(D-D,正常值0~0.5 mg/L);2例检查肿瘤标志物,1例CA125、CA199升高,1例CA153、CA125、CA199、CEA升高;2例病人存在其他部位栓塞,其中1例存在腹腔内多发转移;3例病人心脏彩超均未发现心脏附壁血栓及心脏瓣膜赘生物。

**2.4 类似文献检索** 通过万方医学网以“特鲁索综合征”为检索词可以发现,近4年来题目中含有以多发性、多灶性或多流域脑梗死为主要表现的文献等有4篇个案报道及1篇病例分析<sup>[4-8]</sup>与本文报道的3例病人在影像学、实验室检查及治疗方面均存在许多异同之处,它们相互支持,共同为以脑梗死为主要表现的TS病人提供诊断依据及治疗预后指导。

### 3 讨论

心源性栓塞是多发性脑梗死常见的病因,房颤最常见。分水岭梗死亦常表现为多发性脑梗死,根据其典型部位及责任血管不难鉴别。然而,另外一个少见且重要的病因-恶性肿瘤所致的血管多流域脑梗死却常常被忽视。头颅MRI的“三流域征(DWI序列中双侧前后循环的急性缺血性病变)”被认为是恶性肿瘤所致的多发性脑梗死的特征性影像学表现。重要研究<sup>[9]</sup>表明,在涉及3个血管区域的DWI病变病人中,大约五分之一的缺血性梗死与恶性肿瘤有关。在没有可明确的栓子来源的情况下,75%的病例是伴有癌症相关高凝状态的缺血性梗死。有研究<sup>[10]</sup>显示,就病因而言,恶性肿瘤组与心房纤颤组相比,累及1个及2个大血管流域的多发性脑梗死,两组间无明显差别;然而累及3个及以上血管流域前者是后者6倍。因此,我们认为“三流域征”是诊断恶性肿瘤相关性脑梗死高度特异性的影像学表现。但是三流域征还可见于嗜酸性粒细胞增多症、原发性中枢神经系统血管炎、急性播散性脑脊髓炎等疾病,已逐一鉴别排除。本研究中,3例病人梗死部位多发,不符合狭窄血管分布,且均存在“三流域征”,结合实验室及影像学检查,目前高度支持恶性肿瘤高凝状态所致。然而2例病人有脑血管病传统高危因素,3例均存在脑血管狭窄,亦不能完全排除动脉粥样硬化因素的参与,因此还需随访复查。由于种种原因,以上3例均未行微栓子监测、动态血压、动态心电图、发泡实验等检查。使TS诊断与心源性病因鉴别诊断效力有所下降。

血浆D-二聚体(D-D)水平升高可以作为恶性肿瘤相关性脑梗死的预测因素及重要诊断线索<sup>[11-14]</sup>。一项对比恶性肿瘤和房颤所致的多发性脑梗死队

列研究显示<sup>[15]</sup>,恶性肿瘤组D-D水平高于房颤组,均值分别是 $(8.45\pm 1.79)$ mg/L和 $(1.14\pm 0.14)$ mg/L,差异有统计学意义,连续测量D-D水平可能是诊断TS的良好生物标志物。另一项研究<sup>[16]</sup>表明,血浆D-D水平明显高于其他栓塞性卒中病人,入院时升高的D-D以及特定的临床特征可能有助于多发性脑栓塞病人的TS的诊断,对鉴别TS有诊断价值的D-D最低界值是2.68 mg/L。本组3例病人入院时D-D均明显升高,提示存在高凝状态,结合头颅影像学及其他系统的栓塞或转移,肿瘤标志物异常升高,TS诊断基本明确,但该3例病人仅1例经病理明确诊断,谨慎起见,另外2例本应需要长期随访,不幸的是3例病人均于出院后3周内死亡。

以急性多发性脑梗死为主要临床表现的TS的早期抗凝治疗较其他治疗方式更重要,在预防卒中再发方面很关键<sup>[17]</sup>。有些癌细胞能够产生和分泌黏蛋白,既可导致血液高凝状态从而促进血栓形成,又能作用于某些细胞黏附分子,诱导产生以血小板为主要成分的微血栓形成<sup>[18]</sup>。在肿瘤促进凝血异常的过程中,癌细胞可表达癌症促凝剂(如半胱氨酸蛋白酶,可以独立激活凝血X因子)、组织因子,并释放可促进凝血和血栓形成的炎症因子和血管内皮生成因子,如有助于凝血酶产生的肿瘤坏死因子<sup>[18-20]</sup>。肝素不仅有抗凝血酶、缓解高凝状态的作用,还可以抑制癌细胞分泌黏蛋白,所以它能够有效缓解TS症状及预防卒中再发<sup>[21-23]</sup>。低分子肝素能选择性抑制Xa因子而不影响凝血酶,其药代动力学得到改善,降低了肝素诱导的血小板发生率,出血风险降低,因此指南共识推荐低分子肝素为首选的抗凝治疗药物<sup>[24-25]</sup>。有研究<sup>[26]</sup>提示即使国际标准化比值维持在治疗范围内,癌症病人的卒中复发风险为非癌症病人高3倍,提示华法林疗效差,TS易复发。另有研究<sup>[27]</sup>提示在预防TS病人卒中复发方面,华法林较低分子肝素有效,但出血风险较高。但是若应用低分子肝素效果差,可以选用华法林预防TS病人的血栓相关事件。目前关于新型口服抗凝剂应用于TS的研究很少,目前的证据尚不能证明Xa因子抑制剂、直接凝血酶抑制剂等药物用于防治TS的疗效。本文3例病人都应用了低分子肝素抗凝治疗,短期均未见消化道出血情况,病例1因癌症终末期回家10d后死亡,病例3因感染、恶病质等并发症到家3d后死亡,病例2病情好转后出院,1周后死亡。

综上所述,影像学上显示多发性病灶的脑梗死应注意鉴别是否为TS,“三流域征”是TS病人相对特异性的影像学表现。TS病人常伴有传统脑血管

病高危因素。血浆D-D水平升高提示高凝状态,需进一步完善肿瘤标志物及其他系统的影像学检查明确有无肿瘤病灶,且需注意随访。低分子肝素是首选的抗凝治疗药物。

### 参考文献

- [1] VARKIA. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms[J]. *Blood*, 2007, 110(6): 1723-1729.
- [2] SACK GH JR, LEVIN J, BELL WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1977, 56(1): 1-37.
- [3] MAIH, XIAJ, WUY, et al. Clinical presentation and imaging characteristics of occult lung cancer associated ischemic stroke[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 22(2): 296-302.
- [4] 王璐, 秦妹竹, 张佩瑶, 等. 特鲁索综合征致急性多发性脑梗死4例(附文献复习)[J]. *中日友好医院学报*, 2021, 35(6): 332-335, 封2.
- [5] 雷蕾, 范进. 以多灶性脑梗死为首表现的Trousseau综合征合并非细菌性血栓性心内膜炎1例[J]. *成都医学院学报*, 2021, 16(1): 134-136.
- [6] 曹香琪, 霍康, 宋文峰, 等. 以多流域脑梗死为特征的肺癌继发特鲁索综合征1例并文献复习[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(8): 843-849.
- [7] 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.
- [8] 林玉凤, 拱忠影, 汪志云. 以反复多灶性脑梗死起病的卵巢癌致特鲁索综合征一例[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(11): 1214-1215.
- [9] FINELLIPF, NOUHA. Three-territory DWI acute infarcts: diagnostic value in cancer-associated hypercoagulation stroke (Trousseau syndrome)[J]. *AM J Neuroradiol*, 2016, 37(11): 2033-2036.
- [10] NOUH AM, STAFF I, FINELLI PF. Three territory sign: an MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (Trousseau syndrome)[J]. *Neurol Clin Pract*, 2019, 9(2): 124-128.
- [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.
- [12] GUO YJ, CHANGMH, CHENPL, et al. Predictive value of plasma (D)-dimer levels for cancer-related stroke: a 3-year retrospective study [J/OL]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2013, 23(4): e249-e254. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.022.
- [13] ITOS, UEDAA, MURATEK, et al. Differentiation of cancer from atrial fibrillation in patients with acute multifocal stroke [J]. *J Neurol SCI*, 2016, 368: 344-348.
- [14] SORGUNMH, KUZUM, OZERIS, et al. Risk factors, biomarkers, etiology, outcome and prognosis of ischemic stroke in cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2018, 19(3): 649-653.
- [15] ITOS, KIKUCHIK, UEDAA, et al. Changes in serial d-dimer levels predict the prognoses of Trousseau's syndrome patients[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 528.
- [16] TSUSHIMAM, METOKIN, HAGIJI, et al. D-dimer and c-reactive protein as potential biomarkers for diagnosis of Trousseau's syndrome in patients with cerebral embolism [J]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2019, 29(2): 104534. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104534.
- [17] NONAGASEY, TAKEDAM, TANAKAK, et al. Treatment of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer complicated by Trousseau syndrome with gefitinib followed by osimertinib: a case report[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(50): 29532-29535.
- [18] DEARBORNJL, URRUTIAVC, ZEILERSR. Stroke and cancer-a complicated relationship [J]. *J Neurol Transl Neurosci*, 2014, 2(1): 1039.
- [19] SELVIKHA, THOMASSEN, LOGALLON, et al. Prior cancer in patients with ischemic stroke: the Bergen norstroke study [J]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2013, 23(5): 919-925.
- [20] FRANCOAT, CORKENA, WAREJ. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer [J]. *Blood*, 2015, 126(5): 582-588.
- [21] DAMMACCO F, VACCAA, PROCACCIOP, et al. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a single center of internal medicine [J]. *Clin Exp Med*, 2013, 13(2): 85-97.
- [22] YOONDW, SHINDW, CHOJH, et al. Increased risk of coronary heart disease and stroke in lung cancer survivors: a Korean nationwide study of 20,458 patients [J]. *Lung Cancer*, 2019, 136: 115-121.
- [23] 杨启舟, 付睿, 王莉莉. 肿瘤相关脑梗死发病机制的研究进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(2): 123-129.
- [24] STREIFFMB, HOLMSTROMB, ASHRANIA, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 1.2015 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(9): 1079-1095.
- [25] CALVO ROMEROJM, LIMA RODRÍGUEZEM. Extended anticoagulant treatment of venous thromboembolic disease with direct oral anticoagulants [J]. *Semergen*, 2018, 44(7): 500-503.
- [26] KEARONC, AKLEA, COMEROTAAJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J/OL]. *Chest*, 141(2 Suppl): e419S-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301.
- [27] EL-SHAMIK, GRIFFITHSE, STREIFFMB. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Oncologist*, 2007, 12(5): 518-523.

(收稿日期:2022-08-05,修回日期:2022-09-23)