

# Pathophysiologie des Trousseau-Syndroms

F. Langer, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hubertus Wald Tumorzentrum – Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH), Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

▲ Im Jahr 1865 beschrieb der französische Arzt *Armand Trousseau* den Zusammenhang zwischen Malignomen des Gastrointestinaltraktes und oberflächlichen Venenentzündungen (Thrombophlebitis migrans). Seit diesen Beobachtungen werden klinisch relevante Gerinnungsstörungen bei Tumorpatienten unter dem Begriff des Trousseau-Syndroms zusammengefasst. Während im klinischen Alltag venöse oder arterielle Thromboembolien im Vordergrund stehen, können als Folge komplexer systemischer Koagulopathien (z.B. disseminierte intravasale Gerinnung, hämolytische thrombotische Mikroangiopathie oder Hyperfibrinolyse) auch schwerste Blutungskomplikationen auftreten. Das Nebeneinander von Thrombosen und Blutungen stellt dabei eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar (sog. thrombohämorrhagisches Syndrom).

Die Pathophysiologie des Trousseau-Syndroms betrifft typischerweise sämtliche Aspekte der Virchow-Trias (2). Während ein gestörter Blutfluss durch Bettlägerigkeit, zentrale Venenverweilkatheter oder Kompressionssyndrome bedingt sein kann, ist eine Alteration der Gefäßwand durch direkte Tumordinfiltration, zytotoxische Substanzen (z.B. Cisplatin), Hypoxämie und die Wirkung inflammatorischer Zytokine (z.B. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) möglich. Von besonderer Bedeutung sind zudem die zellulären und molekularen Mechanismen, die der Hyperkoagulabilität des Blutes bei soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien zugrunde liegen. Diesbezüglich spielen die tumorzelluläre Überexpression von Tissue-Faktor (TF), dem Initiator der extrinsischen Gerinnungskaskade, und die Freisetzung von TF-tragenden Mikropartikeln aus dem Tumor in die Blutzirkulation eine zentrale Rolle (3).

TF, dessen Expression zumindest teilweise der Kontrolle durch Mutationen in Onko- (z.B. K-ras, EGFR, PML/

RAR-alpha, MET) und Tumorsuppressorgenen (z.B. p53, PTEN) unterliegt, ist dabei sowohl in die Thrombusentstehung als auch in die Progression maligner Erkrankungen involviert. Weitere wichtige prokoagulatorische Mediatoren sind Karzinomuzine, die adhäsive Interaktionen zwischen aktivierten Blutplättchen, Leukozyten und Endothelzellen vermitteln, sowie Cyclooxygenase-2 (COX-2) und Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1). Im Gegensatz dazu ist die Rolle des cancer procoagulant (CP), einer Zysteinproteinase, die Faktor X unabhängig von Faktor VIIa aktivieren kann, umstritten.

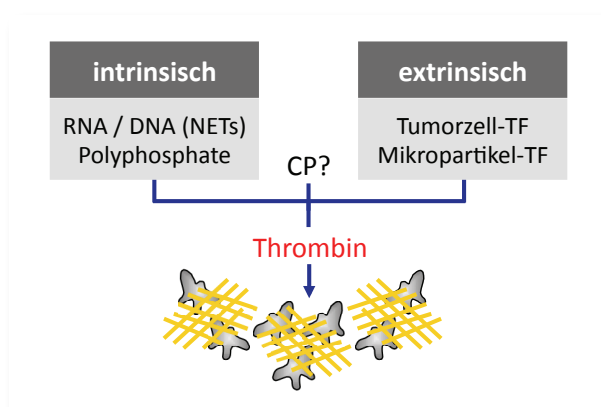


Abb. 1: Intrinsische und extrinsische Gerinnungsaktivierung beim Trousseau-Syndrom.

Aktuelle Erkenntnisse legen jedoch nahe, dass neben der TF-abhängigen Aktivierung des extrinsischen Gerinnungsweges auch eine Kontaktaktivierung der intrinsischen Gerinnungskaskade für die Pathophysiologie paraneoplastischer Hämostasestörungen von Bedeutung ist. In vivo ist eine Aktivierung von Faktor XII über

negativ geladene Polymere, wie zum Beispiel aus Tumorzellen oder Leukozyten freigesetzte Nukleinsäuren (RNA/DNA) oder Polyphosphate, die unter anderem in den dichten Granula von Thrombozyten gespeichert sind, möglich. Insbesondere spezifisch stimulierte neutrophile Granulozyten sind über die Freisetzung von sogenannten neutrophil extracellular traps (NETs) in der Lage, sowohl die Initiierung als auch das weitere Wachstum einer intravaskulären Thrombose zu fördern (1). NETs enthalten neben dreidimensionalen DNA-Strängen verschiedene Proteinkomponenten, wie zum Beispiel Histone, Elastase und Myeloperoxidase, die zur Fibrinbildung und Plättchenaktivierung beitragen.

Somit scheint das Trousseau-Syndrom aus einem komplexen Zusammenspiel von intrinsischer und extrinsischer Hämostaseaktivierung zu resultieren (Abb. 1).

*Der Beitrag beruht auf einem Vortrag bei der 59. Jahrestagung der GTH am 24.-27. Februar 2015 in Düsseldorf.*

## Literatur

1. Demers M, Wagner DD. NETosis: a new factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:277-283.
2. Dicke C, Langer F. Pathophysiology of Trousseau's syndrome. *Hamostaseologie* 2015;35:52-59.
3. Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hamostaseologie* 2012;32:95-104.

---

## Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Florian Langer  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Hubertus Wald Tumorzentrum – Universitäres  
Cancer Center Hamburg (UCCH)  
Universitätsklinikum Eppendorf  
Martinistr. 52, 20246 Hamburg  
E-Mail: langer@uke.de

