

Enfermedad cerebrovascular y trastornos de hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer: reporte de caso y revisión de la literatura

Stroke and prothrombotic states in cancer patients: case report and literature review

Basilio Vagner Ramírez¹, Natalia Andrea Henao Rendón², María Isabel Oliveros Ortíz².

Resumen

La Enfermedad Cerebrovascular (ECV) es una entidad que puede tener diversas etiologías, considerando el Cáncer (CA) como una de éstas, ya sea dentro del contexto de las lesiones metastásicas o dentro de los trastornos de hipercoagulabilidad. Se reporta en la literatura que aproximadamente el 15% de los pacientes con CA desarrollan ECV en el transcurso clínico de su enfermedad.

El CA y la ECV en su orden son la segunda y tercera causa de muerte en los Estados Unidos respectivamente. Desafortunadamente la coexistencia de CA y su respectivo tratamiento incrementa el riesgo de ECV y las comorbilidades acentúan la morbilidad y la mortalidad.

Se describe a continuación el caso clínico de un paciente que presentó un evento vascular isquémico cerebeloso derecho con extensión a vermis y compromiso del tallo cerebral, presentando además deterioro neurológico progresivo. Sin factores de riesgo para enfermedad vasculares cerebral conocidos; durante la realización de una endoscopia para determinar la viabilidad de gastrectomía por compromiso de los reflejos de deglución, se observó una masa gástrica que posteriormente fue reportada como adenocarcinoma difuso Borrmann I.

Se realiza una revisión del tema y métodos diagnósticos.

Palabras clave: desordenes cerebrovasculares, cáncer, hipercoagulabilidad.

Abstract

Cerebrovascular disease is usually associated to cancer and problems of hypercoagulability, with literature reporting that approximately 15% of the patients with cancer develop cerebrovascular disease in the clinic course of the illness. Cancer and cerebrovascular disease are the second and the third cause of death in United States. Unfortunately the coexistence of cancer and its treatment increase the risk of cerebrovascular disease and the comorbidity attenuate the morbidity and the mortality.

We presented the case of a patient that presented ischemic cerebrovascular disease in the right cerebellum with progression of neurological damage in the absent of vascular risk factors. For the continuous abdominal pain the patient has an ecography and for problems in the deglution, an endoscopy was performed to evaluate the need for a gastrectomy. The result of the test was the presence of gastric mass that was identified as a diffuse adenoma Borrmann I. A literature review is performed

Key words: cerebrovascular disorders, cancer, hypercoagulability.

¹ Neurólogo. Departamento de neurología Hospital Pablo Tobón Uribe.

² Estudiantes Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana.

Correspondencia: Basilio Vagner Ramírez. Correo electrónico: basilio_vagner@hotmail.com

Fecha de recibido: Junio 20 de 2008

Fecha de aprobado: Agosto 6 de 2008

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 55 años de edad, residente en Medellín, hospitalizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín-Colombia), por episodio de alteración del estado de conciencia, cefalea y cifras tensionales elevadas.

La acompañante (esposa) refiere un cuadro clínico de ocho días de evolución, consistente en síntomas gripales, los cuales fueron manejados con antihistamínicos: cuatro días antes del ingreso, el paciente refirió dolor intenso en la región occipital, asociado a pérdida de conciencia con recuperación espontánea. El día de hospitalización sufrió episodio súbito de mareo asociado a emesis, diaforesis e incremento de la cefalea.

En la atención inicial en urgencias, presentó paresia del hemicuerpo izquierdo, con desviación tónica de la mirada a la izquierda, cifras tensionales elevadas (248/120 mmHg) y posterior deterioro del estado de conciencia con Glasgow de 3/15, por lo cual se realizó protección de la vía aérea con intubación orotraqueal y traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Al examen físico en la UCI, se encontró un paciente en malas condiciones generales con cifras tensionales elevadas, frecuencia cardiaca (FC) de 122 latidos por minuto, frecuencia respiratoria (FR) de 28 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno del 99%, FIO₂ 50%, temperatura corporal de <35°C, Glasgow 7/15, sin Babinski ni rigidez de nuca.

Se realizó Tomografía (TAC) simple de cráneo sin evidencia de lesión, junto con punción lumbar con estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo interpretado como normal. Los resultados de algunos de los exámenes de laboratorio más representativos son: hemoglobina 12.4gr/dl, hematocrito 41%, plaquetas 398.000/microlitro, leucocitos 9800/microlitro, Ionograma: Na 138 Meq/L, K 3.1 Meq/L, Cl 113 Meq/L, Ca 7.0 Meq/LT, pruebas de coagulación: INR 1.24 seg, PTT 29 seg, TP 15 seg, otros: proteína C reactiva 22.5 mg/dl, bilirrubina total 1.6 mg/dL, ácido láctico 12.3 miliosmoles/L.

Se inició el manejo con antihipertensivos, analgésicos, profilaxis para Trombo Embolismo Pulmonar (TEP) con heparinas de bajo peso molecular, ranitidina, lovastatina y ASA, estancia en UCI por dos días, hasta su estabilización y posterior traslado a piso. Durante su hospitalización, presentó dificultad respiratoria con disminución de la saturación de oxígeno e hipotensión, sin hallazgos notorios a la auscultación. Se solicitó rayos X de tórax, compatible con proceso neumónico (neumonía por broncoaspiración) para lo cual se iniciaron antibióticos de amplio espectro.

Se solicitó nuevamente TAC de cráneo simple en donde se observó lesión hemisférica cerebelosa derecha, junto con doppler de circulación extracraneana y ecocardiograma transtorácico, interpretados como normales.

La resonancia magnética cerebral con reconstrucción vascular mostró gran infarto con compromiso de todo el hemisferio cerebeloso derecho con extensión a vermis e hidrocefalia obstructiva.

El paciente presentó incremento de paresia del miembro superior izquierdo y compromiso de reflejos deglutorios. Se solicitó nasofibrolaringoscopia en donde se observó una vía aérea superior anatómicamente normal, con compromiso de la sensibilidad, sin mecanismos reflejos de protección en la vía inferior, con estrechamiento laríngeo y escurrimiento continuo de saliva hacia la tráquea. Se le realizó traqueotomía percutánea.

Durante su estancia en piso presentó dolor abdominal persistente por lo que se solicitó ecografía abdominal sin evidencia de alteraciones. Se realizó interconsulta a gastroenterología para determinar la posibilidad de realizar gastrostomía por compromiso de reflejos de deglución y durante la endoscopia se observó masa gástrica que posteriormente fue reportada como adenocarcinoma difuso Borrmann I.

DISCUSIÓN

Inicialmente se deben tener en cuenta dos conceptos básicos: 1) La ECV entendida como una alteración de la circulación cerebral que ocasiona un déficit neurológico, el cual incluye manifestaciones sintomáticas y asintomáticas y que puede ser de tipo isquémico o hemorrágico y 2) el CA como entidad, el cual produce alteración morfológica y funcional seguida de una proliferación descontrolada de las células de un tejido que invaden, desplazan y destruyen localmente y a distancia, otros tejidos sanos del organismo.

Los pacientes con CA tienen un incremento en el riesgo de sufrir un evento cerebrovascular ya sea por los efectos directos o indirectos de su malignidad, esto se puede ver evidenciado aproximadamente en 15% de los pacientes^{1,2}.

Ciertos mecanismos de la ECV son específicos al CA, como la compresión y la oclusión de los vasos cerebrales por el tumor, las coagulopatías que predisponen a hemorragias y fenómenos trombóticos, además de la aterosclerosis relacionada con el tratamiento. La consideración especial para estos mecanismos tiene que ser hecha evaluando los pacientes con CA, y el tratamiento debe apuntar a la prevención secundaria incorporando el pronóstico y los objetivos del cuidado.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Las neoplasias malignas y la Enfermedad Cerebro Vascular (ECV) son la segunda y tercera causa de muerte en Estados Unidos, respectivamente. Desafortunadamente el cáncer (CA) y su respectivo tratamiento incrementa el riesgo de ECV; además, las comorbilidades acentúan la morbilidad y la mortalidad¹.

Estudios de necropsias practicadas a pacientes con CA han demostrado que aproximadamente una tercera parte de los pacientes con esta patología presentan lesiones en el sistema nervioso central, siendo las más habituales las metástasis, seguidas de la ECV como la entidad neurológica más frecuente⁴; de hecho, como un

ciclo causa – efecto, efecto - causa, los pacientes con CA tienen mayor riesgo de sufrir un evento cerebrovascular ya sea por los factores directos (lesiones metastásicas) o indirectos (estados de hipercualgulabilidad) de esta entidad^{1,2}.

Desde la observación hecha por Armand Trousseau en 1865, numerosos estudios han confirmado la asociación entre el CA y los fenómenos trombóticos². Aproximadamente el 15 % de los pacientes con CA desarrollan ECV durante su curso clínico^{1,4} y no menos de 50 % de los pacientes con CA tienen pruebas que demuestran la presencia de tromboembolismo venoso en el momento de la autopsia^{1,4-6}.

Los eventos trombóticos en el CA no están limitados sólo al sistema venoso. La trombosis arterial de la circulación periférica en las extremidades superiores e inferiores y en la vasculatura cerebral arterial, también son sitios comúnmente afectados^{4, 7,8}.

Algunos tumores tienen más riesgo de complicaciones cerebrovasculares que otros, su asociación con el ECV está relacionada con el tipo de tumor y el estadio del mismo¹.

En Estados Unidos, por ejemplo, según un estudio hecho a 1 372 910 pacientes con CA por la Sociedad Americana de CA, el CA de próstata es el más comúnmente asociado a la ECV (17%) seguido del CA de mama (15%) y del CA de pulmón (13%). De igual manera, otros investigadores han reportado la coexistencia de ECV y CA así: en el estudio de Lindvig et al, realizado en 5.151 pacientes, el CA gastrointestinal es más común (27.7%), seguido del CA de pulmón (13.4%) y el CA de piel (12.4%); en el estudio de Chaturvedi et al, con 33 pacientes, el CA ginecológico se encuentra como el principal tumor asociado a ECV (20.6%), seguido del CA renal/genitourinario (10.5%) y del CA gastrointestinal (10.5%); por último, en el estudio de Cestari et al, realizado a 96 pacientes, el CA de pulmón (30%) se encuentra en el primer lugar mientras que el de cerebro (9%) y próstata (9%), ocupan un segundo y tercer lugar respectivamente^{1,3}.

La frecuencia de las isquemias cerebrales y las hemorragias cerebrales asociadas a los procesos tumorales son similares entre sí, a diferencia de lo que ocurre en los enfermos sin neoplasias, donde la relación infarto/hemorragia cerebral es aproximadamente de 4-5/1. Los mecanismos más comunes de isquemia cerebral asociados al CA, son la aterosclerosis, la endocarditis trombotica no bacteriana, la Coagulación Intravascular Diseminada (CID), la infección, el embolismo tumoral y la trombosis de los senos venosos longitudinales. Los mecanismos más habituales de hemorragia cerebral asociados a CA son: hemorragia intratumoral, la hemorragia hipertensiva y las coagulopatías^{1,3,4}.

Comorbilidades

El evento cerebrovascular puede ser un signo de presentación sistémica del CA¹. En un estudio realizado en 1.099 pacientes, del Hospital del Sagrat Cor en Barcelona, quienes sufrieron un primer episodio cerebrovascular, se identificaron 14 pacientes en los que el ictus (12 de eventos isquémicos y dos de eventos hemorrágicos) constituyó la forma de inicio de una enfermedad hematológica previamente no conocida; las neoplasias hematológicas fueron las más frecuentes, siendo la trombocitopenia esencial la más común en estos casos (seis pacientes)⁴.

En una pequeña serie de autopsias realizadas a pacientes con endocarditis trombotica no bacteriana y CA, cinco de ocho pacientes tenían un evento cerebrovascular como manifestación inicial de su CA^{1,9}. Esta relación también fue reportada en un estudio hecho por Chaturvedi et al, donde el 73% de 33 eventos cerebrovasculares identificados en pacientes con CA, desarrollaron ECV en algún momento de su enfermedad o seis meses antes del diagnóstico de CA^{1,6}.

Un estudio realizado en 1 559 pacientes, sobre la incidencia de la ECV y del Ataque Isquémico Transitorio (AIT) en pacientes con CA de pulmón de células pequeñas en estado avanzado y CA de próstata, demostró que la edad mayor de 70 años, la historia de ECV previo o AIT y la presencia de metástasis en el hígado o en

el pulmón eran los únicos factores de riesgo estadísticamente significativos para eventos cerebrovasculares^{1,10}.

Otro estudio practicado en el Centro Cancerológico Memorial Sloan-Ketterin (CCMSK), el cual incluyó 96 pacientes evaluados en el servicio de neurología, entre los años de 1997 y 2000; con diagnóstico de ECV tipo isquémico, llegó a la conclusión que el evento embólico era la causa más común de ECV en pacientes con CA (ECV de tipo embólico 54% y no embólico 46%), debido en parte a trastornos de hipercoagulabilidad, mientras que la aterosclerosis fue considerada en 22% de los pacientes con ECV en esta población. El resultado fue determinado principalmente por la malignidad subyacente y la condición neurológica del paciente³.

Mecanismos relacionados entre enfermedad cerebrovascular, cáncer e hipercoagulabilidad

La ECV es heterogénea y está clásicamente dividida en mecanismos hemorrágicos y tromboembólicos. Estos efectos, vistos desde una óptica general pueden ser: directamente relacionados con el tumor (enfermedad embólica oclusiva, compresión o extensión meníngea del tumor), como consecuencia de las complicaciones médicas del CA tales como la coagulopatía (puebas de coagulación rutinarias han mostrado hipercoagulabilidad hasta en 92 % de los pacientes con CA), los procesos infecciosos^{1,7}, por los esquemas terapéuticos los cuales pueden inducir trombocitopenia, hipercoagulabilidad y por último la radioterapia por su capacidad de acelerar el proceso de la aterosclerosis^{1,3-7}.

Raras veces un tumor puede limitar la perfusión del tejido cerebral directamente por la compresión en el suministro del flujo arterial. Esto ocurre con mayor frecuencia cuando las lesiones ejercen su efecto de masa contra un vaso sanguíneo o una estructura craneal fija yuxtapuesta como el hueso esfenoides o la hoz dural. La compresión puede resultar en un drenaje venoso inadecuado y una alta

impedancia capilar que induce presiones como las vistas en la compresión del seno venoso por una metástasis o meningioma¹. De igual manera, los tumores pueden crecer a lo largo de las estructuras venosas adyacentes a la duramadre, invadiendo el drenaje del seno y ocasionando un infarto venoso¹.

El tumor diseminado dentro del espacio leptomeníngeo puede conducir a un compromiso de los vasos sanguíneos que viajan por este lugar, seguir los espacios de Virchow-Robin y rodear las arterias penetrantes. La infiltración puede causar congestión vascular e inflamación¹.

La oclusión vascular puede ser el resultado de fenómenos embólicos a partir de una lesión tumoral; esto por lo general ocurre en el caso del CA primario de pulmón o en pacientes con metástasis pulmonares, donde el tumor entra en la circulación pulmonar para posteriormente desplazarse a la circulación arterial o bien, por metástasis intracardiaca o tumores primarios como mixomas que pueden embolizar directamente a la circulación cerebral. Las células tumorales también pueden invadir la pared de los vasos cerebrales, produciendo por lo tanto la formación de un aneurisma¹¹.

Los pacientes con el leucemia y recuento elevado de leucocitos ($>100\ 000/\text{mm}^3$) pueden desarrollar leucocitosis intravascular, lo que conduce a ECV por lo general de tipo hemorrágico. Esto se observa principalmente en pacientes con leucemia mieloide aguda. La autopsia de estos pacientes revela nódulos leucémicos parenquimatosos así como taponamiento de los pequeños vasos cerebrales¹.

El linfoma primario intravascular puede conducir a ECV con una presentación tipo vasculitis ocluyendo directamente los vasos como ocurre en el tumor de células proliferativas¹³.

Los tumores cerebrales o metástasis pueden tener una presentación parecida a la ECV como consecuencia de lesiones inducidas por convulsiones o por una hemorragia aguda del mismo tumor. Radiológicamente, una lesión cerebral hemorrágica aguda puede ser difícil

de distinguirse de ECV hemorrágico debido a otras causas más convencionales, como la lipohialinosis de vasos pequeños y la amiloidosis angiopática¹.

El mecanismo más implicado en la ECV en pacientes con CA se relaciona con las coagulopatías inducidas por el mismo CA, lo que predispone al paciente a eventos trombóticos, hemorrágicos o ambos. La incidencia de ECV asociado a hipercoagulabilidad es difícil de cuantificar debido a que los exámenes de laboratorio no siempre se obtienen y su interpretación en el evento agudo puede ser problemática^{1,6,14,15}. La etiología del estado de hipercoagulabilidad en el CA es multifactorial. Dentro de los elementos que contribuyen a su desarrollo se incluyen: alteraciones procoagulantes asociadas con la malignidad (factor tisular y expresión de factores procoagulantes por las células tumorales) la respuesta inflamatoria del huésped (expresión de factor tisular monocítico, niveles aumentados de factor VIII, fibrinógeno, y factor de Von Willebrand) así como los efectos procoagulantes adversos asociados con el tratamiento del CA (cirugía, quimioterapia y radioterapia)^{5,7,14}. (Tabla 1)

Ciertas circunstancias facilitan los estados hipercoagulabilidad en los pacientes con CA y por ende propician los efectos trombóticos y embólicos que pueden desencadenar una ECV; tales estados pueden ser la endocarditis trombótica no bacteriana, las leucemias y la CID.

La mitad de las endocarditis trombóticas no bacterianas se relacionan con infartos cerebrales, se caracterizan por la presencia de agregados acelulares de fibrina y plaquetas acumuladas en las valvas normales del corazón, esto suele ser asociado a tumores secretores de mucina como los adenocarcinomas de pulmón y tracto gastrointestinal^{1,4}. La endocarditis es una entidad poco frecuente en la población con CA, afecta sólo el 5% de los pacientes. Sin embargo, su presencia constituye un riesgo del 60% para fenómenos embólicos, según datos reportados en estudios de patología^{1,5,16}. Con

Tabla 1. CA relacionado con mecanismos protrombóticos⁵

Mecanismo protrombótico
- Procoagulantes, fibrinolíticos, y actividades proagregantes: Constitutivamente expresión de factor tisular y procoagulante cancerígeno
- Expresión de activador del plasminógeno de tipo urokinasa y tipo tisular Liberación de ADP, trombina, y otras proteasas
- Células tumorales derivadas de citoquinas: Factor de necrosis Tumoral, interleukina-1, y factor de crecimiento endotelial vascular.
- Directamente de células tumorales-interacciones de células endoteliales
- Factores relacionados con el tratamiento del CA: Cirugía, inmovilización, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, y catéteres centrales venosos

un gran riesgo de eventos embólicos a cerebro y otros órganos^{1, 5, 14, 16}.

El cuadro clínico puede ser un déficit focal agudo o un cuadro multifocal asociado o no a fenómenos trombóticos cerebrales o sistémicos, secundarios a una CID concomitante y fenómenos embólicos sistémicos (coronarios, pulmonares, renales o en extremidades)⁴.

La leucemia linfocítica crónica y linfomas pueden inducir trombocitopenia autoinmune e incremento de hemorragia intracraneal^{1, 5, 12}.

La CID sintomática se asocia sobre todo a leucemias y linfomas, CA de mama, pulmón y adenocarcinomas del tubo digestivo⁴, también se puede relacionar a sepsis o al tratamiento. La leucemia promielocítica aguda se asocia a hemorragia intracerebral; este estado es inducido por gránulos procoagulantes de las células tumorales que provocan un daño que no sólo se limita a la hemorragia, sino también a la trombosis de los pequeños vasos cerebrales^{1, 5, 12}. El sustrato patológico de la CID es la formación de microtrombos en los vasos cerebrales de diámetro inferior a 100 micras, aunque también puede causar trombosis de los senos venosos intracraneales o hematoma subdural espontáneo⁴. Los resultados de las pruebas que se obtienen para CID pueden confundirse con los efectos del tratamiento para el tumor: bajos conteos plaquetarios pueden reflejar depleción de la médula ósea o infiltración; el fibrinógeno como reactante de fase aguda puede estar elevado; el tiempo de protrombina elevado puede

representar la coexistencia con disfunción hepática; los productos de la degradación de la fibrina y el Dímero-D, aunque son muy sensibles, tienen una especificidad de tan sólo 67% (el Dímero-D puede elevarse como consecuencia de la ECV por sí misma, lo que dificulta la identificación de la causa)^{1, 5, 12}. El cuadro clínico característico es el de una encefalopatía difusa de inicio agudo.

En la mayoría de los casos, los infartos cerebrales sintomáticos se asocian a formas crónicas y moderadas de CID con alteraciones inespecíficas y poco evidentes de la coagulación. Aunque la CID puede complicar el CA en cualquiera de sus períodos evolutivos, generalmente se desarrolla en sus fases más avanzadas o se asocia a procesos sépticos concomitantes⁴.

Enfermedad cerebrovascular como consecuencia del tratamiento del cáncer

La neurotoxicidad de la quimioterapia en el CA es bien reconocida para muchos medicamentos, especialmente como causantes de neuropatía periférica y encefalopatía. Sin embargo pocos agentes pueden incrementar el riesgo de ECV, entre los más reconocidos está la L-asparaginasa utilizada como componente de inducción en el régimen de la leucemia linfocítica, especialmente en la población pediátrica^{17, 18}.

Algunos fármacos, inhiben la síntesis hepática de los factores de la coagulación como el fibrinógeno, factor IX, plasminógeno,

antitrombina III, proteína C y proteína S, llevando a estados protrombóticos. La clínica se presenta en los primeros días después del tratamiento y no tiende a recurrir con dosis subsecuentes. El tratamiento consiste en el reemplazo del factor apropiado, o en casos de trombosis venosa, anticoagulación con heparina^{17,18}.

Otros agentes quimioterapéuticos pueden aumentar el riesgo de ECV por la aparición de fenómenos trombóticos; entre ellos: cisplatino, acetato de medroxiprogesterona, tamoxifeno y la combinación de la ciclofosfamida, el metrotexate y el 5-fluoruracilo. El cisplatino puede alterar la agregación plaquetaria e incrementar los niveles del factor de Von Willebrand¹⁹.

Recientemente se ha hablado de la terapia hormonal y el riesgo de ECV. El tamoxifeno, un receptor selectivo modulador de estrógeno, usado en el tratamiento del CA de mama, ha demostrado una disminución en los niveles de colesterol, fibrinógeno y del calibre de la intima-media; sin embargo, también se ha observado que disminuye los niveles de antitrombina III y posiblemente de la proteína C, hecho que lo vincula como causante de trombosis venosa cerebral¹⁹.

El riesgo de ECV no es específico de un medicamento en particular, pero puede ser consecuencia de efectos sistémicos debidos a la quimioterapia intensiva en general. Los pacientes con trasplante de médula ósea tienen mayor riesgo de desarrollar ECV (3%). Como es esperado, la ECV tiende a ser hemorrágica como resultado de la trombocitopenia severa inducida por el tratamiento²⁰.

Diagnóstico de enfermedad cerebrovascular en pacientes con cáncer

El diagnóstico puede confundirse con otros desórdenes del sistema nervioso que son prevalentes en pacientes con CA. Intervenciones dirigidas hacia la prevención secundaria tienen que ser adaptadas a los datos concretos de cada situación. Se debería tener en cuenta la supervivencia esperada para cada paciente

y el riesgo hemorrágico de las terapias tipo antiagregantes plaquetarios o anticoagulación. El estado funcional y la calidad de vida se pueden alterar considerablemente por la interacción de estas dos enfermedades (ECV y CA); es más, los objetivos de terapia para ambos deberían ser considerados en forma independiente¹. De hecho el manejo clínico y asistencial de los pacientes con ECV y CA difiere del resto de los enfermos sin neoplasias⁴.

REFERENCIAS

1. Nguyen T, Angelis L. Stroke in cancer patients. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006;6:187-192
2. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. En: *Clinique Medicale de l'Hôtel-Dieu de Paris.* Paris: Balliere ;1865. p.654 –712.
3. Cestari D, Weine D, Panageas K, Segal AZ, Deangelis LM. Stroke in patients with cancer: Incidence and etiology. *Neurology.* 2004;62:2025-2
4. Arboix A.. Cerebrovascular disease in the cancer patient. *Rev Neurol.* 2000 Dec 16-31;31(12):1250-2.
5. Khaled S, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist.* 2007;12:518-523
6. Chaturvedi S, Ansell J, Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability?. *Stroke.* 1994; 25:1215–1218.
7. Judy E, Garber. Oliva E. Case 28-1997— A 67-Year-Old Woman with Increasing Neurologic Deficits and a History of Breast and Ovarian Cancer *New England journal of medicine.*
8. Newton HB. Neurologic complications of systemic cancer. *Am Fam Physician.* 1999; 59:878-886.
9. Kooiker JC, MacLean JM, Sumi SM. Cerebral embolism marantic endocarditis, and cancer. *Arch Neurol.* 1976 ; 33:260–264.
10. Behrendt CE, Ruiz RB. Cerebral ischemic events in patients with advanced lung or prostate cancer. *Neuroepidemiology.* 2005; 24:230–236.
11. Murata J, Sawamura Y, Takahashi A, et al. Intracerebral hemorrhage caused by a neoplastic aneurysm from small-cell lung carcinoma: case report. *Neurosurgery.* 1993; 32:124–126.
12. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine.* 1985; 64:16–35.

13. Glass J, Hochberg FH, Miller DC. Intravascular lymphomatosis : a systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer*. 1993 ; 71:3156–3164.
14. Madeline C, Levine R. Thrombophilias and Stroke: diagnosis, treatment, and prognosis. *J Thromb Thrombolysis*. 20(2) ; 113–126, 2005.
15. Birgitte H, Jerahme P, Richard L. Stroke in Young Adults and Children. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001; 1:54–66.
16. Rogers L, Cho E, Kempin S, Posner J. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med*. 1987; 83:746–756
17. Feinberg W, Swenson M. Cerebrovascular complications of L-asparaginase therapy. *Neurology*. 1988; 38:127–133.
18. Mitchell L., Andrew M, Hanna K, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with Lasparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer*. 2003; 97:508–516.
19. Finelli P, Schauer PK. Cerebral sinus thrombosis with tamoxifen. *Neurology*. 2001; 56:1113–1114.
20. Coplin W, Cochran MS, Levine S, Crawford S. Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain*. 2001; 124:1043–1051.