

Paraneoplastik İskemik İnme: Olgu Sunumu ve Derleme / Paraneoplastic Ischemic Stroke: Case Report and Review

Murat Sumer,¹ Akçay Övünç Özön,¹ Ayşenur Cila²

Ankara Özel MESA Hastanesi Nöroloji¹ ve Radyoloji² Bölümleri, ANKARA

ABSTRACT

Paraneoplastic Ischemic Stroke: Case Report and Review

Objective: Paraneoplastic etiology is not frequent among cerebrovascular disorders. This rare disorder is interesting with different mechanisms, clinical manifestations and treatment options. Diagnosis may be overlooked for its rarity. We present a paraneoplastic ischemic stroke patient with its clinical and imaging characteristics for recalling this rare disease.

Case: A sixty years old woman with a history of ovarian and colon cancer and liver metastasis admitted with acute left sided hemiplegia. Brain magnetic resonance imaging showed multiple ischemic lesions at the same age. Laboratory findings were compatible with chronic disseminated intravascular coagulopathy. She was anticoagulated but the clinical findings were not changed. She died one month after her discharge from the hospital.

Conclusions: Paraneoplastic ischemic stroke is rare and it should be recognized by the clinician to differentiate from other ischemic strokes by its different mechanisms, imaging characteristics and treatment modalities. Prognosis depends on the characteristics of the primary tumor.

Keywords: paraneoplastic, ischemic stroke

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

M. Murat Sumer
Ankara MESA Hastanesi
Yaşam Cad. No:5 06510 Söğütözü/ANKARA
Tel: 0312 292 99 50
msumer@mesa.com.tr

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 01.08.2008
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 21.10.2008

ÖZET

Amaç: Paraneoplastik etiyoloji beyin damar hastalıkları içinde sık değildir. Farklı oluşum mekanizmaları, klinik görünüşleri ve tedavi süreçleri bu sık görülmeyen tabloyu ilginç kılmaktadır. Sık görülmemesi gözden kaçmasına yol açabilmektedir. Kliniğimizde paraneoplastik iskemik inme tanısı alan olgunun klinik ve görüntüleme bulguları bu nadir görülen tabloyu anımsatmak amacı ile gözden geçirilmiştir.

Olgu: Over ve kolon karsinomu ve karaciğer metastazı olan 60 yaşındaki kadın hasta, akut sol hemipleji ile kliniğimize başvurdu. Manyetik rezonans görüntülemesinde aynı yaşta multipl infarktleri saptandı. Laboratuvar parametreleri kronik yaygın damar içi pıhtılaşma ile uyumlu idi. Antikoagüle edilen hastanın klinik bulgularında değişiklik olmadı. Bir ay sonra evinde yaşamını kaybettiği öğrenildi.

Yorumlar: Nadir görülen paraneoplastik iskemik inme, iskemik inme ayırıcı tanısında yer alan, farklı oluşum mekanizmaları, görüntüleme bulguları ve tedavi yöntemleri ile bilinmesi gereken bir klinik tablodur. Prognoz, tablodan sorumlu tümörün özellikleri ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: paraneoplastik, iskemik inme

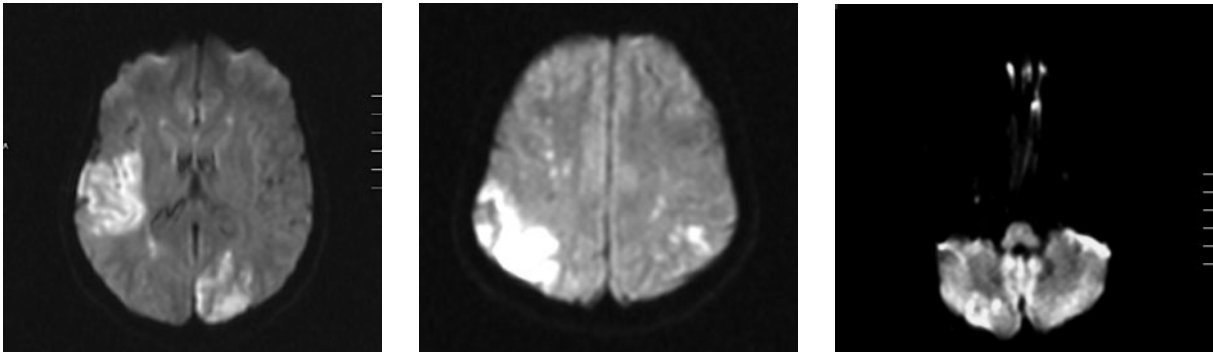
GİRİŞ

Beyin damar hastalıkları, tanı - tedavi ve bakım ilkelerindeki ilerlemelere karşın önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Başta hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, kalp hastalıkları olmak üzere aterosklerotik süreçte yer alan hastalıklar ve kardiyembolik nedenler, beyin damar hastalıklarının büyük bölümünün oluşumundan sorumludur. Beyin damar hastalıklarının daha nadir görülen nedenleri arasında arteriyel diseksiyonlar, fibromusküler displazi, vaskülitler, migrenöz infarktlar, Moyamoya hastalığı ve paraneoplastik inmeler sayılabilir. Paraneoplastik inmeler sık görülmemeleri nedeni ile etiopatogenez ve tedavi ilkeleri açısından gözden kaçmaktadırlar. Bu yazıda, paraneoplastik iskemik inme tanısı alan bir olgu, konu ile ilişkili ayrıntılı literatür bilgisi ile birlikte sunulmaktadır.

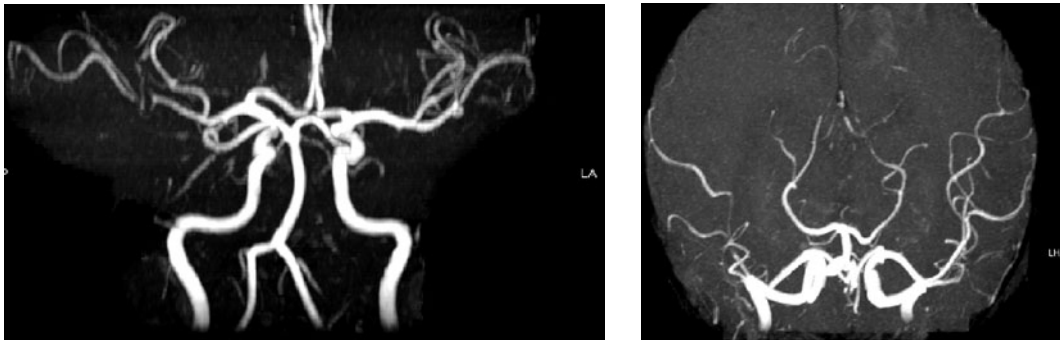
OLGU

60 yaşında kadın hasta, ani gelişen sol hemipleji nedeni ile hastaneye yatırıldı. Özgeçmişinde 4 yıldır

over karsinomu nedeniyle takip ve tedavi altında olduğu ve yakın dönemde karaciğerde metastazının saptandığı, ayrıca 2 ay önce over tümöründen bağımsız olarak kolon kanseri tanısı aldığı öğrenildi. Vasküler risk faktörlerinden hipertansiyonu vardı ve düzenli ilaç kullanımı tarif ediliyordu. Nörolojik muayenede bilinç açık, koopere idi. Sol santral fasial paralizi, sağ homonim hemianopsi, sol hemipleji ve ihmali vardı. Kraniyal manyetik rezonans (MR) tetkikinde, sağ serebellumda, bilateral ön-orta ve arka serebral arter traselerinde yaygın, embolik görünümde akut iskemik lezyonlar saptandı (Şekil 1, 2, 3). Manyetik rezonans anjiyografide (MRA), sağ orta serebral arterin üst trunkusunda uzun segmentli darlık, sol posterior serebral arterin distali ve sağ posterior serebral arterin oksipital dalında ileri derecede daralma, ve sol orta serebral arterin inferior trunkus proksimalinde daralma saptandı (Şekil 4, 5). Laboratuvar tetkiklerinde hipokrom mikrositer anemi, lökositoz ve CRP yüksekliği; 425 (N: 0-5) vardı. Kültürlerinde üreme olmadı. Karaciğer fonksiyon testleri yüksek, albumin düşük, fibrin yıkım ürünleri >20 (Normal: <5), D-dimer 10.5



Şekil 1, 2 ve 3. Difüzyon MR'da bilateral ön-orta ve arka serebral arter traselerinde, sağ serebellumda difüzyon kısıtlılığı görülmektedir.



Şekil 4, 5. Sağ orta serebral arterin üst trunkusunda ve sol orta serebral arterin inferior trunkusunda daralma, sol posterior serebral arterin distali ve sağ posterior serebral arterin oksipital dalında çapta ileri derecede daralma görülmektedir.

(N: <0.5), aktive parsiyel tromboplastin zamanı 39.6 (N: 25-36) ve Protrombin zamanı 16, INR 1.3 idi. Antinükleer antikor, antikardiolipin antikorları negatif, antitrombin III, protein C ve S düzeyleri normaldi. Embolik serebrovasküler hastalık açısından yapılan transtorasik ekokardiografisi normaldi, karotis dopler ultrasonografisinde anlamlı stenoz saptanmadı. Genel durumu uygun olmadığı için planlanan serebral anjiyografi ve transözofageal ekokardiografi yapılamadı. Bu bulgularla hastanın maligniteye bağlı kronik yaygın damar içi pıhtılaşma tablosunda olduğu düşünüldü. Paraneoplastik iskemik inme tanısı ile antikoagüle edildi. Yedi gün sonra yapılan nörolojik muayenesinde fark saptanmayan hasta antikoagülasyon dozu ayarlanarak evine gönderildi. Bir ay sonra evde genel durumu bozulan hastanın eksitus olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

Paraneoplastik sendromlar tümörlerin klinik ilerlemesi sırasında ortaya çıkan, ancak primer tümöre veya metastazının direkt etkilerine bağlı olarak gelişmeyen bir grup hastalıklardır. Tümör tanısı konduğu anda hastaların %7-10'unda, malign tümörü olan hastaların klinik izlemi süresince tamamında paraneoplastik sendrom gelişir.¹ Paraneoplastik sendromlar sinir sisteminin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Paraneoplastik sendromların küçük bir bölümünden otoimmün patogeneze sorumludur. Normalde sadece nöron dokusundan eksprese edilen proteinler, ektopik olarak tümör dokusu tarafından eksprese edilir. İmmün sistem bu proteinleri yabancı olarak değerlendirir ve ona karşı antikor oluşturur. Sonuçta antijenik olarak duyarlı nöronlar tahrip olur.² Nörolojik manifestasyonların çoğunluğu ise kan damarlarındaki değişiklikler, hemostaz-koagülasyon bozuklukları, kan elemanlarının bozuklukları, metabolik değişiklikler ve infeksiyonlar gibi nonnörolojik organ-sistem bozukluklarının sonucu olarak gelişir. Burada mekanizma otoimmünite ya da tümör tarafından salgılanan prokoagülanlara bağlıdır. Mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, von Willebrand hastalığı,

antifosfolipid sendromu ve vaskülit otoimmüniteye bağlı gelişir. Mikroanjiopatik hemolitik anemi genellikle trombositopeniye bağlıdır ve mide, meme, akciğer kökenli müsinöz adenokarsinomalarında görülür.³

Paraneoplastik kökenli trombositopeni otoimmün nedene bağlı olabilir ve kronik lenfositik lösemi, B hücreli lenfomalar ve solid tümörlerde gelişebilen trombotik trombositopenik purpura ile ortaya çıkar.⁴ Bu olgularda serebral mikrosirkülasyonda fibrin depozitleri ve trombosit kümeleri görülür. Bu durumda tıkaçıcı ve kanamalı beyin damar hastalıkları ortaya çıkar. Von Willebrand hastalığının edinilmiş formu lenfoproliferatif ve myeloproliferatif neoplazmları olan hastalarda tanımlanmıştır.⁵ Antifosfolipid sendromu arteriyel ve venöz tıkanmalara yol açabilir, primer olarak görülebileceği gibi neoplazmlara bağlı olarak da ortaya çıkabilir.⁶ Vaskülit arter duvarının inflamasyonuna bağlı ortaya çıkan multisistemik bir süreçtir. Vaskülitte santral sinir sistemi iskemisi iki mekanizma ile oluşur: 1. Tromboza uygun koşul oluşması ve damar geçirgenliğinin değişmesi sonucu tıkanıklık ortaya çıkması ve 2. Tümör kökenli antijenlerin damar duvarında biriken immün kompleksleri oluşturarak, sonuçta inflamasyona yol açması.

Santral sinir sistemi granülomatöz anjiitisi lenfoproliferatif neoplazmların %7'sinde görülür ve sık olarak fokal nörolojik bulgulara neden olur.⁷ Temporal arteritis, neoplazm ve inme arasındaki ilişkiye, bu hastaların ileri yaşta olmaları ve diğer hastalıkları potansiyel olarak taşımaları nedeni ile karar verilemez.⁸ Neoplazi ile temporal arterit birlikteliği %3.5 ile 16 arasında tahmin edilmekte,⁹ bu hastaların %7'sinde transient iskemik atak ve infarktlar görülmektedir.¹⁰

Serebrovasküler hastalıklar kanserli hastaların otopsilerinde ikinci en sık görülen santral sinir sistemi hastalığıdır. Kanserli hastaların %15'inde paraneoplastik beyin damar hastalıkları ortaya çıkar, bunların da yarısında klinik semptomlar ölümden önce görülür. Paraneoplastik serebrovasküler

hastalıklarda sıklıkla yukarıda bahsedilen ikinci grup etiopatogenetik mekanizmalar sorumludur. Burada tümör dokusundan salgılanan prokoagülan maddelerin yol açtığı hiperkoagülabilitate iskemik süreçte rol oynar. Nonbakteriyel trombotik endokardit kanserli hastaların semptomatik serebral infarktlarında en fazla rol oynayan nedendir.¹¹ Özellikle sol tarafta olmak üzere kalp kapaklarında fibrin ve trombosit birikimine bağlıdır ve sıklıkla serebral intravasküler trombozla birliktedir. Kanserli hastaların otopsilerinde %1-2 oranında görülmüştür.¹² Bu tablo her türlü malignenside görülebilmekle birlikte, akciğer ve mide kökenli müsinöz adenokarsinomlarda daha sıktır.

Kanser hastalarının %90'ında artmış fibrin yıkım ürünleri, trombositoz, hiperfibrinogenemi, trombosit yapışkanlığında ve sayısında artış ile karakterize dissemine intravasküler koagülasyon gelişir. Burada tümör hücrelerinden sirkülasyona prokoagülan maddelerin salınması sorumludur.³ Dissemine intravasküler koagülasyonun kronik formunun oluşturduğu hiperkoagülabilitate, fibrin-platelet trombüslerinin küçük serebral arterleri ve venülleri tıkanmasına, kalp kapaklarında birikim oluşturmaya ve nonbakteriyel trombotik endokardite yol açar.¹³ Dissemine intravasküler koagülasyonun bu kronik formu kanserli hastaların semptomatik serebral infarktlarının ikinci sık nedenidir.^{14,15} Dissemine intravasküler koagülasyon gastrik ve pankreatik müsinöz adenokarsinomlarda, akciğer kanserinde, over ve prostat kanserinde ve myeloproliferatif sendromlarda sıktır.^{3,13,16} Kanser her evresinde bu tabloya rastlanabilir, ancak ileri evrelerde ve sepsiste daha sıktır. Dissemine intravasküler koagülopatiye bağlı serebral infarktta klinik tanı karakteristik hematolojik bulgularla konur. Derin ven trombozu, pulmoner embolizm, myokard infarktüsü ve sistemik kanamalar, serebral semptomlarla beraber görülürler. Laboratuvar bulguları dissemine intravasküler koagülopatiyi destekler. Beyin omurilik sıvısı analizinde saptanabilen pleositoz vaskülit lehine değerlendirilmelidir.⁷ Transözofajeal ekokardiogramda dahil olmak üzere nonbakteriyel trombotik endokarditte yapılan ekokardiografiler

normaldir. Bunun olası nedeni, verrülerin küçük olmasıdır. Vaskülit ve nonbakteriyel trombotik endokardit tanısında en yararlı tanı yöntemi anjiyografidir.¹⁷

Olgumuzda laboratuvar bulguları kronik dissemine intravasküler koagülopati ile uyumlu bulunmuş ve antikoagüle edilmiştir. Hastamızda MR'da nerede ise tüm damar alanlarında aynı yaşta multipl infarkt alanları saptanmıştır. Bu alışıldık olmayan durum, patogeneizde noninfeksiyöz trombotik endokardit kökenli embolik infarktların olabileceğini düşündürmüştür. Hastamızın transtorasik ekokardiografisi normal bulunmuştur. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi ekokardiografi sıklıkla normal bulunmaktadır. Olgumuza transözofajeal ekokardiografi yapılamamış olması kesin yorum yapmamızı engellemektedir. Literatürdeki paraneoplastik iskemik inme örneklerinde de farklı damar alanlarında multipl infarktlar en dikkat çekici görüntüleme özelliğidir. Hastamızın görüntüleme özellikleri ise bu açıdan diagnostiktir. Multipl akut iskemik lezyonların temel nedeni, multipl emboli ya da embolinin parçalanarak distal dalları tıkanması ileldir.¹⁸ Farklı damar alanlarında yer alan eş zamanlı infarktların ayırıcı tanısında atriyal fibrillasyon, miksoma, subaraknoid kanama sonrası vazospazm, serebral perfüzyon bozukluğu ve border-zon infarktlara yol açan hipotansiyon, spontan bilateral karotis arter diseksiyonu ya da oklüzyonu, migrene bağlı infarktlar, madde kullanımına bağlı infarktlar, çeşitli vaskülitler yer almaktadır. Ancak hastanın klinik öykü-gidişi, MRA'da vaskülit görünümünün olmaması ve laboratuvar tetkiklerinde saptanan kronik dissemine intravasküler koagülasyon tablosu ayırıcı tanıda yer alan diğer olasılıkları ekarte etmiştir. Antikoagülasyon sonrası ilerleme olmamış, ancak taburcu olduktan sonra hasta evde kaybedilmiştir. Paraneoplastik iskemik inmede prognoz primer tümör ile doğrudan ilişkilidir. Hastamızın olumsuz prognozunun primer tümörün agresif karakterine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Tekrarlayan, yer değiştiren tromboflebit ve neoplazm birlikteliği, Trousseau sendromu olarak ilk tanımlanan

paraneoplastik sendromlardandır. Hiperkoagülabilite ve tromboz arasındaki mekanizma komplekstir ve kısmen açıklanamamıştır.¹⁷ Trombotik aktivitenin duyarlı bir belirteci olan Fibropeptid A pek çok tümörde saptanmıştır.¹⁹ Sialik asit kalıntıları koagülasyon kaskadını aktive eden bir maddedir ve müsinöz tümörlerde salgılanabilir. Normal koşullarda endotel rüptürü ile hemostazı sağlayan diğer fosfolipidler ve doku faktörü tümörün büyümesi sırasında anormal vaskülarizasyona bağlı olarak tümör tarafından kana verilir.³ Tümörden salgılanan faktörlere bağlı ortaya çıkan trombosit hiperaktivitesi de tromboz riskini arttırır.³ Tümörden sekrete edilen IL-1, IL-6, IL-8, TNF, TGF ve ICAM gibi sitokinler kaşektik sendrom veya ateş gibi sık rastlanan paraneoplastik sendromlara yol açabileceği gibi, hiperkoagülabilite de oluşturabilirler.²⁰⁻²² Bacaklarda ya da beyinde ortaya çıkan derin venöz tromboz, pulmoner tromboembolizm, nonbakteriyel trombotik endokardite bağlı sistemik embolizm, hep bu hiperkoagülabilite durumu ile ortaya çıkan sonuçlardır.³ Nadiren bazı tümörler hiperviskoziteye yol açan paraproteinler ve monoklonal immünglobulinler salgılayarak fibrin polimerizasyonu ve koagülasyon bozuklukları oluşturarak semptomatik kanamalara neden olurlar.¹⁷

İnme hastalarındaki iskemik kökenin hakimiyetine karşın paraneoplastik etiyolojide iskemik-hemorajik inmeler eşit sıklıkta görülürler.¹⁵ Lenfoma ve karsinomlu hastalarda iskemi sık iken, lösemili hastalarda kanama daha siktir. Kanama, akut lösemilerde kronik olanlara göre ve myelojen kökenli olanlarda lenfositik kökenlilere göre daha siktir. Kanamalar çoğunlukla küçüktür ve diffüz ensefalopati bulgularına yol açarlar.^{3,16,22} Subaraknoid kanama en seyrek görülen prezantasyondur.

Fokal nörolojik bulgularla birlikte olabilen yaygın ve ilerleyici ensefalopati dissemine intravasküler koagülopati, nonbakteriyel endokardit ya da paraneoplastik vaskülitte sık görülür. Bu tablo, kanser hastalarındaki iskemik serebrovasküler hastalıkların multifokal olmasından kaynaklanır. Paraneoplastik iskemik inmeli hastalarda sıklıkla

stupor ya da komaya ilerleme görülür.¹⁷ Bizim olgumuzda beyin MR görüntüleme yaklaşık aynı yaşlarda multipl iskemik infarktın olmasına karşın bilinç bozukluğu yoktu.

Paraneoplastik serebral venöz trombozda klinik tabloya şiddetli başağrısı, konvülsiyonlar, serebral infarktlar ve progresif iskemik ensefalopati eşlik eder.²⁴ Klinik tablo, metastatik serebral venöz tromboz ya da tedaviye bağlı gelişen venöz tromboza göre daha ağırdır.

Paraneoplastik inmelerin tedavisinde temel ilkeler göz önünde bulundurulmalıdır. Paraneoplastik orijinli beyin kanamalarının tedavisi güçtür. Koagülopati olduğu için cerrahi drenaj önerilmez. Tüketim koagülabilitesi bazı durumlarda taze donmuş plazma, heparin ve trombosit konsantresi ile geri döndürülebilir. Erken evrelerde taze donmuş plazma ve heparin dissemine intravasküler koagülopatiye bağlı beyin kanamalarını önler.²⁵ Kronik myeloproliferatif hastalıklarda kemoterapi kanama riskini azaltabilir.²⁶ Ancak bazı hastalarda blastların lizisi dissemine intravasküler koagülopatiyi ortaya çıkarabilir.²⁷ Heparin nonbakteriyel trombotik endokarditte serebral infarktın önlenmesinde etkilidir ve hemorajik komplikasyon riskini arttırmaz.²⁸ Bizim olgumuzda da heparin altında hemorajik komplikasyon görülmedi ve heparin sonrası tekrar serebral infarkt gelişmedi. Vaskülit steroid ve sitostatik ajanlara yanıt verir. Esansiyel trombositemide aspirin ve sitostatikler trombotik komplikasyonların tekrarını önlemede etkilidir.¹⁷

SONUÇ

Paraneoplastik nedenli inmeler farklı oluşum mekanizmaları, klinik ve görüntüleme özellikleri, laboratuvar bulguları ile ilgi çekici özellikler taşımaktadırlar. Burada sunduğumuz olgunun eşzamanlı multipl iskemik lezyonları dikkat çekicidir. Paraneoplastik inmelerin prognozu kötüdür. Kanserli hastalarda ortaya çıkan inmelerin ayırıcı tanısında bunun göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünürüz.

KAYNAKLAR

1. Nathanson L, Hall TC. Introduction: paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol.* 1997;24(3):265-8.
2. Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol.* 1997;24(3):318-28.
3. Staszewski H. Hematological paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol.* 1997;24(3):329-33.
4. Steingart RH. Coagulation disorders associated with neoplastic disease. *Recent Results Cancer Res.* 1988;108:37-43.
5. Mohri H, Noguchi T, Kodama F, Itoh A, Ohkubo T. Acquired von Willebrand disease due to inhibitor of human myeloma protein specific for von Willebrand factor. *Am J Clin Pathol.* 1987;87(5):663-8.
6. Coull BM, Levine SR, Brey RL. The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neurol Clin.* 1992;10(1):125-43.
7. Younger DS, Calabrese LH, Hays AP. Granulomatous angiitis of the nervous system. *Neurol Clin.* 1997;15(4):821-34.
8. Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol.* 1993;20(8):1335-9.
9. Kurzrock R, Cohen PR. Vasculitis and cancer. *Clin Dermatol.* 1993;11(1):175-87.
10. Caselli RJ, Hunder GG. Giant cell (temporal) arteritis. *Neurol Clin.* 1997;15(4):893-902.
11. Patchell RA, Posner JB. Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol Clin.* 1985;3(4):729-50.
12. Biller J, Challa VR, Toole JF, Howard VJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis. A neurologic perspective of clinicopathologic correlations of 99 patients. *Arch Neurol.* 1982;39(2):95-8.
13. Posner J.B. Neurological complications of cancer. In *Contemporary Neurology.* Vol. 45 ed. R.W Reinhardt. p:199-229. 1995: Philadelphia: FA Davis.
14. Patchell RA, Posner JB. Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol Clin.* 1985;3(4):729-50.
15. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(1):16-35.
16. Koenig MA, Maleszewski J, Winters B. Multiple hemorrhagic strokes from DIC associated with occult large cell carcinoma. *Neurocrit Care.* 2006;5(3):210-2.
17. Uncommon Causes of Stroke. Julien Bogousslavsky, Louis R. Caplan. Cambridge University Press 2001 in Jose Castillo and Antoni Davalos Paraneoplastic strokes p:139-144.
18. Baird AE, Lövblad KO, Schlaug G, Edelman RR, Warach S. Multiple acute stroke syndrome: marker of embolic disease? *Neurology.* 2000 Feb 8;54(3):674-8.
19. Rickles FR, Edwards RL, Barb C, Cronlund M. Abnormalities of blood coagulation in patients with cancer. Fibrinopeptide A generation and tumor growth. *Cancer.* 1983;51(2):301-7.
20. Dinarello CA, Bunn PA Jr. Fever. *Semin Oncol.* 1997;24(3):288-98.
21. Puccio M, Nathanson L. The cancer cachexia syndrome. *Semin Oncol.* 1997;24(3):277-87.
22. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10(2):499-530.
23. Glass J. Neurologic complications of lymphoma and leukemia. *Semin Oncol.* 2006;33(3):342-7.
24. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin.* 1992;10(1):87-111.
25. Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med.* 1987;83(4):746-56.
26. Wehmeier A, Daum I, Jamin H, Schneider W. Incidence and clinical risk factors for bleeding and thrombotic complications in myeloproliferative disorders. A retrospective analysis of 260 patients. *Ann Hematol.* 1991;63(2):101-6.
27. Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Oncology.* 1994;8(6):23-30.
28. Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med.* 1987;83(4):746-56.