

Hematologiczne podłoże udarów mózgu

Przemysław Nowacki¹, Barbara Zdziarska²

¹Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

²Klinika Hematologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

STRESZCZENIE

Hematologiczne przyczyny udaru mózgu należy zaliczyć do grupy rzadszych, tak zwanych pozamiażdżycowych, czynników ryzyka tej choroby. Zwykle kojarzone są one z powikłaniami krwotocznymi, choć należy podkreślić, że epizody niedokrwienne zdarzają się znacznie częściej niż się powszechnie przypuszcza. W pracy przedstawiono najważniejsze nabyte i wrodzone zaburzenia i choroby hematologiczne, predysponujące do powikłań zakrzepowych i krwotocznych w ośrodkowym układzie nerwowym, wskazując, że niektóre z tych zaburzeń mogą prowadzić zarówno do zmian zakrzepowych, jak i krwotocznych. Zwrócono również uwagę na odmienny charakter objawów klinicznych tych powikłań w porównaniu z typowymi udarami terytorialnymi lub „klasycznymi” krwotokami śródmózgowymi. Celem niniejszej pracy było zwrócenie uwagi na konieczność wnikliwej analizy badań układu hemostazy zwłaszcza u chorych, u których współwystępujące klasyczne czynniki ryzyka udaru mózgu sugerują jego „typową” przyczynę.

Polski Przegląd Neurologiczny 2011; 7 (2): 73–77

Słowa kluczowe: udar niedokrwieny, krwotok mózgowy, udar żylny, patogeneza, hematogenne czynniki ryzyka

Wprowadzenie

Udar mózgu stanowi problem społeczny. Już dawno osiągnął rangę choroby cywilizacyjnej, zarówno w krajach cywilizacji zachodniej, jak i wielu innych obszarach świata. Jest trzecią pod względem częstości, po chorobie niedokrwiennej serca i nowotworach, przyczyną zgonów, oraz pierwszą

pod względem częstości przyczyną trwałego inwalidztwa, zwłaszcza u osób po 60. roku życia. Wyróżnia się trzy rodzaje udaru: niedokrwieny, stanowiący 80–85% wszystkich naczyniowych epizodów mózgowych, krwotok śródmózgowy (10–15%) oraz krwotok podpajęczynówkowy (ok. 5%). Spośród udarów niedokrwienych około 75% powstaje w mechanizmie zakrzepowo-zatorowym, a około 20% jest wywołanych przez zator pochodzenia sercowego. Pozostałe, rzadsze przyczyny odpowiedzialne są za 5% udarów niedokrwienych [1].

Hematologiczne przyczyny udaru mózgu należy zaliczyć do rzadszych, pozamiażdżycowych czynników ryzyka tej choroby. Mogą one prowadzić zarówno do udarów krwotocznych, z którymi są zwykle kojarzone, jak i epizodów niedokrwienych. Te ostatnie występują znacznie częściej niż się powszechnie przypuszcza.

Najczęstsze choroby i zaburzenia hematologiczne predysponujące do powikłań zakrzepowych w ośrodkowym układzie nerwowym (tab. 1)

Zaburzenia hematologiczne w przebiegu chorób nowotworowych

Nowotwory lite

Do zmian niedokrwienych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) dochodzi u 12–15% chorych z nowotworami litymi, przy czym kliniczne objawy udaru rozwijają się u połowy tych pacjentów [2]. Na podłoże nowotworowe powinna zwrócić uwagę zakrzepica żylna mózgu lub zatok żylnych [3, 4].

Podłożem epizodów niedokrwienych w przebiegu chorób nowotworowych mogą być nabyte zaburzenia hematologiczne [5, 6]. Najważniejsze z nich przedstawiono w tabeli 2 [7]. Zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) w przebiegu nowotworów litych ma często charakter przewlekły.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Przemysław Nowacki
Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
tel.: 91 425 32 51, faks: 91 425 32 60
e-mail: przemyslaw.nowacki@pum.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2011, tom 7, 2, 73–77
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2011 Via Medica

Tabela 1. Najczęstsze choroby i zaburzenia hematologiczne predysponujące do powikłań zakrzepowych w ośrodkowym układzie nerwowym**Choroby i zaburzenia nabyte**

Choroby nowotworowe:

- nowotwory lite
- choroby rozrostowe krwi

Zespół antyfosfolipidowy

Stosowanie estrogenów (doustne leki antykoncepcyjne, hormonoterapia zastępcza)

Małopłytkowość poheparynowa

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (zespół Moshkowitza)

Choroby wrodzone

Mutacja genu czynnika V typu Leiden

Mutacja genu protrombiny 20210A

Niedobór antytrombiny III

Niedobór białka C

Niedobór białka S

Tabela 2. Najczęstsze przyczyny udarów niedokrwiennych mózgu w nowotworach litych

Nabyty niedobór białka S

Przeciwciała antyfosfolipidowe

Hiperfibrynogenemia

Trombocytoza

Zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (raczej o charakterze przewlekłym)

Sprzyja wówczas bardziej występowaniu zmian niedokrwiennych w wyniku licznych zakrzepów w małych naczyniach tętniczych i żylnych. Wyniki badań wskazujących na przewlekły (skompensowany) DIC (D-dimery, czas protrombinowy, stężenie osoczonego fibrynogenu) mogą jedynie nieznacznie odbiegać od normy, a liczba płytek krwi może być nawet wyraźnie podwyższona. Niedokrwiennie incydenty mózgowie mogą być również wywołane przez niektóre cytostatyki, stosowane w leczeniu nowotworów litych, na przykład cisplatinę, metotreksat i l-asparaginazę [8].

Choroby rozrostowe krwi

Inna grupa schorzeń rozrostowych, sprzyjających udarom niedokrwiennym, to choroby mieloidne i limfoproliferacyjne. Wydłużenie czasu przeżycia chorych na ostre białaczki (AL, *acute leukemia*) i chłoniaki nieziarnicze (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), a tym samym dłuższa ekspozycja układu nerwowego na białaczkę lub chłoniak zwiększa ry-

Tabela 3. Najczęstsze przyczyny udarów niedokrwiennych mózgu w chorobach rozrostowych krwi

Nadkrwistość

Nadpłytkowość

Znaczna hiperproteinemia

Leki: l-asparaginaza, cisplatina, metotreksat

zyko wystąpienia powikłań neurologicznych. Powikłania neurologiczne często decydują o czasie przeżycia chorego. Spośród zaburzeń hematologicznych, które mogą doprowadzić do udaru niedokrwiennego, choroby rozrostowe krwi stanowią około połowę przypadków [9]. Odsetek ten wydaje się zaskakująco duży, ponieważ choroby hematologiczne, w tym rozrostowe, zwykle są kojarzone z udarami krwotocznymi. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że choroby krwi są odpowiedzialne za zaledwie 2% udarów niedokrwiennych [8]. Do niedawna sądzono, że odsetek ten jest jeszcze mniejszy (0,5–1,3%) [10, 11]. Najważniejsze przyczyny udaru niedokrwiennego w przebiegu chorób rozrostowych krwi przedstawiono w tabeli 3. Udar niedokrwienny jest częstym powikłaniem przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych, szczególnie czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Ryzyko zakrzepicy jest największe u chorych powyżej 60. roku życia z wcześniejszym epizodem zakrzepowym. Ryzyko zakrzepicy nie jest proporcjonalne do liczby płytek krwi, maleje ono w przypadku znacznej nadpłytkowości (> 1000 G/l), która częściej wiąże się z udarem krwotocznym. Udary niedokrwiennie w przebiegu chorób rozrostowych krwi mają znamienne częściej charakter wielogniskowy w porównaniu z udarami na tle miażdżycowym, kardiogenym oraz związanymi z chorobami małych naczyń. Naturalne jest współwystępowanie z udarami hematogenymi klasycznych czynników ryzyka udaru. Zależy to od wieku zachorowania — u osób starszych klasyczne czynniki będą występowały częściej. Dotyczy to przede wszystkim nadciśnienia tętniczego. Koincydencja klasycznych czynników z podłożem hematologicznym może stanowić źródło pomyłek diagnostycznych u chorych, u których udar wyprzedza ujawnienie się objawów hematologicznych. Pomocny jest wielogniskowy charakter objawów neurologicznych i obecność rozsianych zmian naczyniowych w badaniach neuroobrazowych.

W AL i NHL może dojść także do zespołu nadmiernej lepkości. Zespół ten jest przyczyną wielu objawów neurologicznych wynikających z zaburzeń w mikrokrążeniu prowadzących do niedo-

krwienia tkanki nerwowej w mechanizmie wysokiego hematokrytu lub leukostazy. Są to bóle i zawroty głowy, nudności, nieźborność, upośledzenie słuchu, pogorszenie widzenia, zaburzenia mowy, a nawet zaburzenia świadomości i śpiączka, w zależności od lokalizacji i rozległości niedokrwienia. W hiperleukocytarnych AL i NHL zespół nadmiernej lepkości występuje z różną częstością. Zależy to od liczby i objętości krwinek białych (leukokryt) oraz ich zmniejszonej odkształcalności. Szczególnie duże (350–600 fl) i słabo odkształcalne są mieloblasty, toteż zespół ten występuje częściej u chorych z ostrą białaczką mieloblastyczną, rzadziej natomiast w ostrej białaczce limfoblastycznej i NHL, w których objętość komórek wynosi 190–250 fl. Ponieważ czynnikiem reologicznym jest niedokrwistość współwystępująca często z zespołem nadmiernej lepkości, objawy kliniczne zespołu mogą się rozwinąć nagle, po przetoczeniu choremu koncentratu krwinek czerwonych. U chorych ze szpiczakiem mnogim przyczyną zespołu nadmiernej lepkości jest wysokie stężenie białka monoklonalnego [12].

Należy też wspomnieć o zdarzeniach niepożądanych, spowodowanych chemioterapią. L-asparaginaza może doprowadzić do zakrzepu zatok żylnych czaszki, niekiedy powikłanych udarem żylnym.

Zespół antyfosfolipidowy

Zespół antyfosfolipidowy charakteryzuje się obecnością antykoagulantów toczniowych i przeciwciał przeciwko kardiolipinom (przeciwciała skierowane przeciwko fosfolipidom). Przeciwciałom tym przypisuje się uszkodzenie śródbłonna naczyń, aktywację płytek krwi, interferencję z białkiem C i S oraz hamowanie fibrylizacji. Zaburzenia hemostazy w tym zespole prowadzą przede wszystkim do zakrzepicy żyłnej.

Stosowanie estrogenów

Stosowanie estrogenów (doustne preparaty antykoncepcyjne lub hormonoterapia zastępcza) prowadzi do stanu prokoagulacyjnego, powodując wzrost stężenia czynników krzepnięcia oraz obniżenie stężenia białka S i antytrombiny. Stan ten zwiększa ryzyko udaru niedokrwienego mózgu, szczególnie w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka, takich jak wiek, otyłość, palenie tytoniu lub migrena [13].

Małopłytkowość poheparynowa

Małopłytkowość poheparynowa to stosunkowo rzadko występujące powikłanie długotrwałego leczenia heparyną niefrakcjonowaną, w którym powstanie kompleksów immunologicznych prowadzi do agregacji płytek, mikrozakrzepów, w tym również w mózgowiu, oraz do małopłytkowości. Ma-

łopłytkowość poheparynową należy podejrzewać u chorego leczonego heparyną, u którego liczba płytek krwi zmniejszy się do wartości poniżej 100 G/l lub obniży się o 30–40% w stosunku do stanu wyjściowego. Powikłanie to sugeruje również pojawienie się nowego zakrzepu po kilku dniach stosowania heparyny. W przypadku małopłytkowości poheparynowej konieczne jest przerwanie stosowania heparyny i podanie alternatywnego leku przeciwzakrzepowego.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

W zakrzepowej plamicy małopłytkowej (zespół Moshkowitza; TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) może dojść do przejściowych napadów niedokrwienych (TIA, *transient ischaemic attack*) lub udaru niedokrwienego wskutek aktywacji płytek krwi i tworzenia mikrozakrzepów płytkowych z domieszką fibrynogenu w drobnych naczyniach mózgowych. W obrazie klinicznym oprócz objawów neurologicznych występuje niedokrwistość hemolityczna, niewydolność nerek i gorączka. Choroba występuje rzadko i wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie intensywnego, wielotygodniowego leczenia, polegającego na wymiennej transfuzji osocza jest jedyną szansą uratowania życia chorego.

Wrodzone zaburzenia prokoagulacyjne predysponują do zmian zakrzepowych głównie w naczyniach i zatokach żylnych mózgowia, dlatego zostaną omówione w dalszej części pracy.

Najczęstsze choroby i zaburzenia hematologiczne predysponujące do powikłań krwotocznych w ośrodkowym układzie nerwowym

Zaburzenia hematologiczne w przebiegu nowotworów

Nowotwory łagodne

Przyczyną mózgowych powikłań krwotocznych w przebiegu nowotworów łagodnych są koagulopatie na różnym tle (tab. 4) [14]. Zmiany krwotoczne

Tabela 4. Przyczyny koagulopatii prowadzących do mózgowych powikłań krwotocznych w przebiegu nowotworów łagodnych

Zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (raczej ostry lub podostry)
Małopłytkowość polekowa, popromienna, w wyniku nacieczenia szpiku
Pierwotna fibrylizacja
Niedobór witaminy K
Uszkodzenie wątroby toksyczne lub przez nacieki nowotworowe

mają charakter śródmiąższowy, podobnie do białaczek lub chłoniaków, lub występują w postaci krwiaka podtwardówkowego „samoistnego” bądź po niewielkim urazie głowy. Jednolite ogniska krwotoczne, trudne do zróżnicowania z samoistnymi krwotokami śródmózgowymi, związane są na ogół z krwawieniem do masy pierwotnego (gwiazdki III i IV stopnia wg *World Health Organization* [WHO] oponiaki) lub przerzutowego guza mózgu (najczęściej czerniak złośliwy, rak nerki). Ich przyczyną nie są czynniki hematologiczne.

Choroby rozrostowe krwi

Choroby rozrostowe krwi najczęściej spośród schorzeń hematologicznych prowadzą do krwotoków mózgowych. Skaza krwotoczna u chorych na AL i NHL jest zwykle złożona, obejmuje zaburzenia płytkowe, osoczowe oraz naczyniowe [15]. Objawy krwawienia do OUN występują zdecydowanie częściej w AL niż NHL. Powikłania krwotoczne są szczególnie częste w ostrej białaczce promielocytowej (M3) ze względu na typowy dla tej postaci DIC i nadmierną fibrylizę [16]. W ostrych białaczkach mieloblastycznych (M1 i M2) ryzyko krwawienia do mózgowia wynosi 50%. Jednym z najistotniejszych czynników ryzyka krwotoku do OUN jest współwystępowanie małopłytkowości poniżej 25 G/l z hiperleukocytozą ponad 100 G/l („okres krytyczny”). W następstwie koincydencji tych niezależnych czynników ryzyka prawdopodobieństwo zgonu z powodu krwotoku mózgowego jest kilkakrotnie wyższe niż w okresie występowania każdego z tych czynników osobno [17].

W mózgu krwotoki rozwijają się w istocie białej, często w okolicy podkorowej, a w mózdzku w formacjach szarych [18]. Krwotoki do OUN obserwowane są także w NHL, w których doszło do hiperleukocytarne wysiewu komórek krwi. Niekiedy, mimo długotrwałych lub nawracających okresów małopłytkowości lub osoczowych zaburzeń krzepnięcia, przebiegających często z objawami skazy krwotocznej, nie dochodzi do krwotoku do OUN. Jeśli jednak dojdzie do krwotoku, prowadzi on zwykle, w ciągu kilku dni, do zgonu chorego. Taka dynamika krwotoku zdarza się zwłaszcza przy współistniejącej hiperleukocytozie [19].

Symptomatologia kliniczna krwotoku do OUN w AL i NHL różni się istotnie od na ogół pojedynczych, samoistnych krwotoków mózgowych, występujących zwykle w jądrach podstawy, a rozwijających się w następstwie miażdżycy i nadciśnienia tętniczego. Ze względu na to, że u chorych na AL lub NHL krwawienie w mózgowiu pojawia się najczęściej równoległe w kilku miejscach, trudno jest uchwycić „ogniskowe” objawy neurologiczne. Ponadto w krótkim czasie rozwijają się ciężkie zabu-

żenia świadomości z arefleksją i zwiotczeniem mięśni, bądź też z prężeniami odmóżdzeniowymi. U chorych w głębokiej śpiączce bardzo pomocne w rozpoznaniu krwotoku jest badanie dna oka, w którym na ogół występują rozległe wybroczyny krwotoczne.

Krwotoki do kanału kręgowego opisywane są znacznie rzadziej niż śródczaszkowe. Niekiedy bywają, niestety, wynikiem nieprzemysłanego nakłucia lędźwiowego w okresie wyraźnych zaburzeń hemostazy. Prowadzą błyskawicznie do objawów całkowitego poprzecznego porażenia rdzenia kręgowego.

Zakrzepica żył mózgowia i zatok żylnych

Wyodrębnienie zakrzepicy w niniejszej pracy jako osobnego zagadnienia wynika z faktu, że w mechanizmie patogenetycznym współwystępują tutaj zarówno zmiany niedokrwienne, jak i krwotoczne. Te ostatnie nakładają się na ogniska martwicze, prowadząc do ukrwotoczonych zawałów w OUN. Zakrzepica może dotyczyć żył głębokich, powierzchownych mózgowia oraz zatok żylnych. Występuje u około 7% osób z chorobą nowotworową, z czego w 2% wiąże się z guzami zlokalizowanymi w OUN, w 3% z nowotworami litymi poza OUN, i w podobnym odsetku z chorobami rozrostowymi krwi [3]. Udział w rozwoju zakrzepicy mają także cytostatyki, na przykład wspomniane wcześniej l-asparaginaza i metotreksat, a także tamoksyfen czy talidomid [20, 21]. U podłoża zakrzepicy na wspomnianym tle leży nabyta nadkrzepliwość, wyzwalana aktywacją kaskady krzepnięcia [22–24]. Najczęstsze nabyte koagulopatie, prowadzące do zakrzepicy w przebiegu chorób nowotworowych i niezależnie od nich przedstawiono w tabeli 5. Zakrzepica żył mózgowia lub zatok żylnych może powstać także w wyniku wrodzonych zaburzeń w układzie krzepnięcia [25] (tab. 6). Ciężka

Tabela 5. Nabyte koagulopatie prowadzące do zakrzepicy żył mózgowia i zatok żylnych

Nadkrwistość
Niedokrwistość pokrwotoczna
Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Niedokrwistość z niedoboru żelaza
Nocna napadowa hemoglobinuria
Wtórna małopłytkowość
Niedobór plazminogenu
Zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
Małopłytkowość poheparynowa
Zespół antyfosfolipidowy

Tabela 6. Dziedziczne koagulopatie prowadzące do zakrzepicy żył mózgowia i zatok żylnych

Niedobór białka C
Niedobór białka S
Mutacja genu czynnika V typu Leiden
Niedobór antytrombiny
Mutacja G20210A genu protrombiny
Mutacja genu trombomoduliny
Białko Z
Ciężka hiperhomocysteinemia

hiperhomocysteinemia, rozwijająca się zwykle na tle wrodzonych bloków enzymatycznych, na przykład w wyniku niedoboru reduktazy tetrahydrofolianowej czy β -syntetazy cystationiny, może doprowadzić nie tylko do zakrzepicy żyłnej, ale również do udarów spowodowanych zakrzepkami tętniczymi. Wrodzone zaburzenia krzepnięcia należy mieć na uwadze u chorych, u których nie udało się wykryć wspomnianych wyżej koagulopatii nabytych lub wyzwalających je schorzeń.

Ze względu na nietypową lokalizację i niekiedy rozsiany charakter zmian zakrzepowych, obraz kliniczny nie jest łatwy do interpretacji. Dominują nieswoiste bóle głowy, obrzęk tarcz nerwów wzrokowych, uogólnione i częściowe napady padaczkowe, zaburzenia świadomości, a z objawów ogniskowych afazja i uszkodzenie nerwów czaszkowych. Konfiguracja tych zmian jest bardzo zróżnicowana.

Podsumowanie

Choroby krwi nie zwiększają istotnie ryzyka udaru niedokrwienego mózgu w porównaniu z pozostałą częścią populacji. Należy się natomiast liczyć ze zmienioną proporcją udarów krwotocznych do niedokrwienych w zależności od typu schorzenia hematologicznego. Na powstanie udaru mogą mieć wpływ zaburzenia liczby i funkcji płytek krwi, skazy krwotoczne osoczowe, skazy naczyniowe, nadmierna lepkość krwi (nadkrwistość, hiperleukocytoza, hiperproteinemia), zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, a także trombofilia zarówno wrodzona, jak i nabyta oraz rzadko występujące nocna napadowa hemoglobinuria, zakrzepowa plamica małopłytkowa czy małopłytkowość poheparynowa. Szczęólnego znaczenia zaburzenia te nabierają, jeżeli współwystępują z chłoniakami lub białaczkami. Stąd też uzasadnione jest wyróżnienie grupy chorych z udarem w przebiegu chorób krwi. Chorzy ci rokują gorzej i wymagają zwykle odmiennego postępowania terapeutycznego.

Szczęólnie zagrożone są osoby, u których udar jest pierwszą manifestacją kliniczną schorzenia hematologicznego. Celem niniejszej pracy było zwrócenie uwagi przede wszystkim na tę ostatnią grupę chorych, zwłaszcza gdy do mózgowego incydentu naczyniowego dochodzi w wieku, w którym zwykle rozwijają się udary na tle typowych czynników ryzyka. Wnikliwa analiza badań układu hemostazy i zasięgnięcie opinii hematologa pozwala uniknąć błędów, zmniejsza narażenie chorego na nawrót udaru, a ponadto umożliwia wczesne podjęcie stosownego leczenia choroby podstawowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. i wsp. Stroke. Lancet 2003; 362: 1211–1224.
2. Gaus F., Rogers L.R., Posner J.B. Cerebrovascular complications in patients with cancer. Med. (Balt.) 1985; 64: 16–35.
3. Ferro J.M., Canhao P., Stam J. i wsp. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004; 35: 664–670.
4. Grisold W., Oberndorfer S., Struhal W. Stroke and cancer: a review. Acta Neurol. Scand. 2009; 119: 1–16.
5. Hiatt B., Lentz S. Prothrombotic states that predispose to stroke. Curr. Treat. Options Neurol. 2002; 4: 417–425.
6. Matijevic N., Wu K. Hypercoagulable states and strokes. Curr. Atheroscler. Rep. 2006; 8: 324–329.
7. Ohashi S., Yazumi S., Nishio A. i wsp. Acute cerebral infarction during combination chemotherapy with s-1 and cisplatin for young patient with mucin-producing adenocarcinoma of the stomach. Intern. Med. 2006; 45: 1049–1053.
8. Periard D., Boulanger C.M., Eyer S. i wsp. Are circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles a pathogenetic factor in the cisplatin-induced stroke? Stroke 2007; 38: 1636–1638.
9. Fagniez O., Tartian G., Dreyfus M. i wsp. Hematological disorders related cerebral infarctions are mostly multifocal. J. Neurol. Sci. 2011; 304: 87–92.
10. Gonthier A., Bogusslavsky J. Cerebral infarction of arteria origin and haematological causation: the Lausanne experience and a review of the literature. Rev. Neurol. (Paris) 2004; 160: 1029–1039.
11. Arboix A., Besses C. Cerebrovascular disease as the initial clinical presentation of haematological disorders. Eur. Neurol. 1997; 37: 207–211.
12. Gatterman I., Schneider W. Leukostase syndrom. Dtsch. Med. Wschr. 1991; 116: 1399–1404.
13. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives; results of an international, multicentre, case controlled study. Lancet 1996; 348: 498–505.
14. Quinones-Hinojosa A., Gulati M., Singh V. i wsp. Spontaneous intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. Neurosurg. Focus 2003; 15: E3.
15. Woihtinas F. Haemostasestörungen bei akuten und chronischen Leukämien. Dtsch. Med. Wschr. 1991; 116: 1154–1159.
16. Sanz A., Jarque I., Martin G. i wsp. Acute promyelocytic leukemia. Cancer (Philad.) 1988; 61: 7–13.
17. Nowacki P., Zdziarska B., Fryze C., Urański I. Co-existence of thrombocytopenia and hyperleukocytosis ("critical period") as a risk factor of hemorrhage into the central nervous system in patients with acute leukemias. Haemathologia (Utrecht) 2002; 31: 347–355.
18. Nowacki P. Udział komórek białaczkowych w powstawaniu krwotoków do ośrodkowego układu nerwowego w białaczkach nielinfoblastycznych u dorosłych. Neuropat. Pol. 1987; 25: 227–234.
19. Nowacki P. W sprawie mechanizmu powstawania rozległych nacieków białaczkowych w mózgowiu. Neuropat. Pol. 1987; 25: 219–225.
20. Masjuan J., Pardo J., Callejo J.M. i wsp. Tamoxifen: a new risk factor for cerebral sinus thrombosis. Neurology 2004; 62: 334–335.
21. Lenz R.A., Saver J. Venous sinus thrombosis in patient taking thalidomide. Cerebrovasc. Dis. 2004; 18: 175–177.
22. Cestari D.M., Veine D.M., Panageas K.S. i wsp. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. Neurology 2004; 62: 2025–2030.
23. Rogers L.R. Cerebrovascular complications in patients with cancer. Semin. Neurol. 2004; 24: 453–460.
24. Caine G.J., Stonelake P.S., Lip G.Y. i wsp. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. Neoplasia 2002; 4: 465–473.
25. de Lau L.M., Leebeek F.W., Maat M.P. i wsp. A review of hereditary and acquired coagulation disorders in the aetiology of ischaemic stroke. Int. J. Stroke 2010; 5: 385–394.