

# Síndrome de Trousseau como Causa de Infarto Cerebral en Joven

## Reporte de Caso

Luis Manuel Murillo-Bonilla<sup>1,2</sup>, Javier de la Cabada-Bauche<sup>3</sup>, Ángel Ávila-Baray<sup>4</sup>, Guillermo Hernández-Godínez<sup>5</sup> y Mistral Castellanos-Mares<sup>6</sup>

<sup>1</sup> *Departamento de Neurología, Hospital Ángeles del Carmen*

<sup>2</sup> *Departamento de Investigación, Instituto Panvascular de Occidente*

<sup>3</sup> *Departamento de Infectología, Hospital Ángeles del Carmen*

<sup>4</sup> *Departamento de Radiología, Hospital Ángeles del Carmen*

<sup>5</sup> *Departamento de Ecocardiografía, Hospital Ángeles del Carmen*

<sup>6</sup> *Residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Carmen*

**Fecha de recepción del manuscrito:** 26/Julio/2020

**Fecha de aceptación del manuscrito:** 21/Septiembre/2020

**Fecha de publicación:** 30/Septiembre/2020

**DOI:** 10.5281/zenodo.4075407

---

### Resumen— Síndrome de Trousseau como Causa de Infarto Cerebral en Joven

El síndrome de Trousseau se caracteriza por la presencia de eventos trombóticos venosos o arteriales asociados a un paciente con cáncer visceral. Presentamos el caso de una mujer de 43 años sin antecedentes que presentó cuadro clínico de embolismos sistémicos con fiebre y que desarrolló infartos cerebrales múltiples de características embólicas. El cuadro progresivo y de eventos múltiples con fiebre y uso múltiple de antibióticos hizo sospechar como primera posibilidad endocarditis bacteriana. Se ingresó a hospital por recurrencia de infarto cerebral a pesar de tratamiento con aspirina para diagnóstico y tratamiento. Se confirmó la presencia de endocarditis no bacteriana asociada a carcinoma de ovario, haciéndose el diagnóstico de Síndrome de Trousseau. La evolución hospitalaria de la paciente fue tórpida presentándose hemorragia cerebral asociada a anticoagulantes, complicaciones sistémicas, y finalmente defunción de la paciente a los 61 días de iniciado el cuadro clínico. **Ictus 2020;1(1):e30092001006**

**Palabras clave**—Infarto Cerebral, adenocarcinoma de ovario, síndrome de Trousseau

---

### Abstract— Trousseau Syndrome as a Cause of Ischemic Stroke in the Young

Trousseau syndrome is characterized by the presence of venous or arterial thrombotic events associated with a patient with visceral cancer. We present the case of a 43-year-old woman previously healthy, who presented a clinical picture of systemic embolisms with fever and who developed multiple strokes with embolic features. The progression and multiple-event symptoms with fever and multiple use of antibiotics raised the suspicion of bacterial endocarditis as the first possibility. She was admitted to hospital due to recurrence of ischemic stroke despite aspirin treatment, for diagnosis and treatment. The presence of non-bacterial endocarditis associated with ovarian carcinoma was confirmed, making the diagnosis of Trousseau syndrome feasible. The patient's hospital evolution was torpid, presenting cerebral hemorrhage associated with anticoagulants, systemic complications, and finally death of the patient 61 days after the first symptom. **Ictus 2020;1(1):e30092001006**

**Keywords**—Ischemic Stroke, ovarian adenocarcinoma, Trousseau Syndrome

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l infarto cerebral en joven (ICJ) se presenta en pacientes menores de 45 años, y representa un reto diagnóstico para el clínico debido a las múltiples causas que lo producen, causas frecuentemente diferentes de la aterosclerosis, cardioembolismo de primer orden y enfermedad de pequeño vaso secundaria a hipertensión arterial (infarto lacunar).<sup>1,2</sup>

El ICJ representa el 5% al 20% de los ictus, y entre sus causas frecuentes se encuentra: disección arterial, coagulopatías hereditarias (deficiencia de proteína C, proteína S y Antitrombina III, mutación del Factor V de Leiden, Mutación del gen de la Protrombina, Mutaciones en la vía de la Homocisteína) o adquiridas (infecciones y uso de fármacos o drogas), y problemas reumatológicos (Lupus Eritematoso, Síndrome Antifosfolípidos y Vasculitis Inflamatorias).<sup>3</sup> A pesar de estudio completo, hasta el 30% de los pacientes pueden quedar sin diagnóstico.<sup>4</sup>

Más allá de los estudios convencionales (imagen vascular y ultrasonido cardiaco), en jóvenes con IC criptogénico (ICC), es necesario complementar estudios como tomografía toracoabdominal, marcadores tumorales y/o la biopsia para establecer el diagnóstico etiológico, en especial en los casos con recurrencia a pesar de tratamiento y en los pacientes con ICJ.

Entre los diagnósticos complejos en el ICJ, el IC asociado a cáncer (ICAC) debe ser considerado. Presentamos el caso de una mujer de 43 años que debutó con infarto cerebral (IC) agudo, y su diagnóstico fue adenocarcinoma de Ovario, cumpliendo con los criterios de Síndrome de Trousseau (SxT).

## CASO CLÍNICO

Mujer de 43 años sin antecedentes. Inicia su padecimiento con dolor agudo y moderado en brazo izquierdo con duración de 24 horas y remisión. El segundo día presenta diarrea líquida con fiebre de 39°C, a las 4 am del tercer día es despertada por vértigo subjetivo y vómito autolimitado; por la mañana presentó osciloscopia y disestesia en brazo y pierna derechos por lo cual recibió antibiótico no especificado. La fiebre y diarrea remitieron en 48 horas y la osciloscopia y disestesia en 72 horas. El quinto día presentó dolor de espalda intenso a la inspiración, tos seca y fiebre de 38°. El sexto día aparecieron petequias en primer orjejo de pie izquierdo y 5 a 10 lesiones en ambas palmas. El séptimo día se encontró: GGT 343 UI/L (7-64 UI/L), fosfatasa alcalina 764 UI/L (40-150 UI/L), proteinuria con esterasa leucocitaria y 3 leucocitos x campo, por lo cual recibió cambio un segundo antibiótico vía oral. Tres días después remitió la fiebre y dolor pleural, pero se presentó mareo constante con lateropulsión indistinta, requiriendo apoyo para deambular. El onceavo día se inicia

gentamicina IM, persistiendo el cuadro de mareo y lateropulsión a la marcha. El día decimocuarto se solicita resonancia magnética (RM) encontrando múltiples infartos agudos subcorticales y pequeños de características embólicas, y uno subagudo distal en hemisferio cerebeloso derecho. Se inicia aspirina 100mg/día y atorvastatina 40mg/día. Se realizó ecocardiograma transesofágico (ETE) y holter de 24 horas reportándose normales.

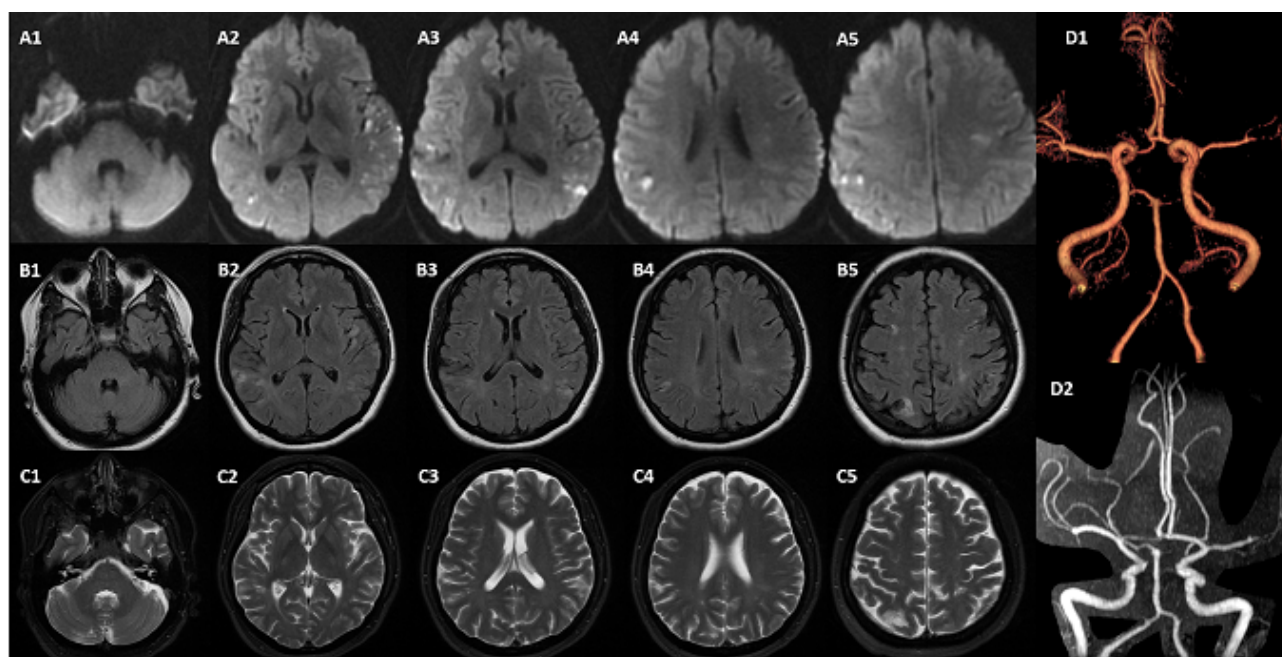
Treinta días después (Día cuadragésimo cuarto) se presenta hemiparesia faciocorporal derecha de 30 minutos de duración y afasia motora que persistió, asociadas a la suspensión de aspirina 7 días previos. El día cuadragésimo séptimo se realizó: ultrasonido Doppler de cuello, normal; biometría hemática con 11 mil 600 leucocitos y plaquetas en 285 mil; RM con más infartos subcorticales y distales de predominio frontal. El día quincuagésimo primero acude a reumatología y presenta parálisis facial central derecha por lo cual se ingresa a hospital.

TA 130/80 mmHg, FC 70 lpm, FR 16 rpm, Temp. 36.5°C; afasia motora, paresia facial central derecha y hemiparesia 4/5 derecha con NIHSS de 5 puntos. RM de ingreso nuevos infartos córtico-subcorticales agudos y sin evidencia de vasculitis en TOF (Figura 1). Se realizó angio-tomografía (angioTC) de troncos supraaórticos descartando vasculopatía de grandes vasos; y se pidieron estudios protrombóticos (Proteína C, Proteína S, resistencia a la proteína C activada, Antitrombina III, Homocisteína) y reumatológicos (Anticuerpos antinucleares, anticuerpos antifosfolípidos, B2 glucoportefina, anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-citoplasmáticos) resultandos normales. Se agregó clopidogrel 75mg/día y clexane 40mg/día.

Debido al evolución clínica con fiebre, síntomas pulmonares y tratamiento con antibióticos en 3 ocasiones, se repitió ETE para descartar endocarditis bacteriana (ECB), encontrando lesión mixomatosa en válvula mitral a expensas de tumoración esférica de 11 x 8 mm compatible con fibroelastoma versus ECB (Figura 2).

El diagnóstico inicial fue ECB y se agregó tratamiento con cefotaxima 1 gr cada 8 horas. El día quincuagésimo quinto de evolución (cuarto de internamiento) la paciente presentó hemiparesia derecha 1/5 con afasia global y desviación tónica de la mirada hacia la izquierda (NIHSS 19 puntos), realizándose trombectomía mecánica con stent recuperador de trombo por oclusión del segmento distal de M1, logrando su recanalización 3 horas después. Presentó mejoría a NIHSS de 6 puntos a las 24 horas.

El quinto día de internamiento en la exploración física de documentó lesión tumoral localizada en fosa iliaca derecha de tamaño de 15 a 20 cm. La tomografía de abdomen reportó imagen compatible con adenocarcinoma de ovario derecho (Figura 3). Se pidieron marcadores tumorales encontrando antígeno CA-125 3,385.3 U/ml (0 a 35 U/ml).



**Figura 1:** Imagen por resonancia magnética de cráneo que muestra las secuencias de difusión (Panel A), FLAIR (Panel B), T2 (Panel C) y la secuencia TOF (Panel D). Se muestra en difusión la presencia de infartos múltiples córtico-subcorticales agudos de predominio supratentoriales y localizados principalmente a nivel frontal izquierdo y parietal derecho. En la secuencia de FLAIR se muestran los infartos en etapa aguda y subaguda, y en secuencia T2 los eventos subagudos a crónicos, principalmente uno localizado a nivel de la corteza del hemisferio cerebeloso derecho. En la secuencia TOF se descarta vasculitis y se muestra disminución del flujo del segmento M1 de la arteria cerebral media izquierda por oclusión de ramos distales en M2.

El diagnóstico final fue endocarditis no bacteriana (ECNB) con trombo en válvula mitral secundario a cáncer de ovario, por lo cual se suspendieron antiplaquetarios y se inició anticoagulación con apixaban 5 mg/12 hr. Treinta y seis horas después (día 58 de evolución) la paciente presentó deterioro neurológico y en la tomografía (TC) se mostró hemorragia difusa parenquimatosa y subaracnoidea. La evolución de la paciente fue tórpida a partir de ese momento y presentó inestabilidad hemodinámica entrando en muerte cerebral y falleciendo a los 11 días de hospitalización (día sexagésimo primero de evolución).

El diagnóstico final de la paciente fue síndrome de Trousseau secundario a adenocarcinoma de ovario.

## DISCUSIÓN

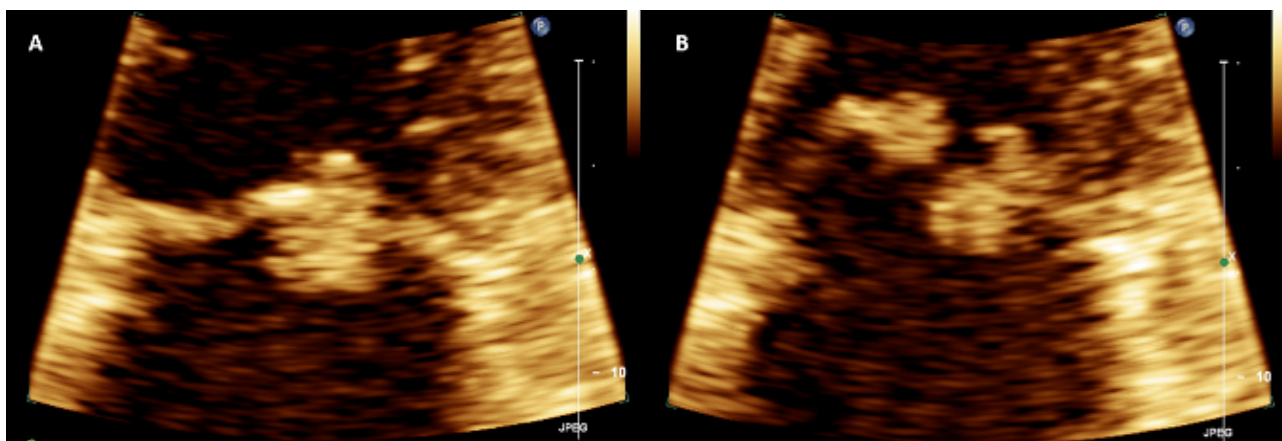
Nuestro caso clínico fue un reto diagnóstico debido que la evolución fue escalonada y progresiva en 2 meses, iniciando con diarrea y fiebre y posteriormente dolor tipo pleural, haciendo que recibiera 3 antibióticos diferentes antes del ingreso hospitalario. La evolución con dolor en brazo derecho y la presencia de petequias en 5° orjejo de pie y manos sugería embolismo, y el cuadro aparentemente infeccioso junto con la evolución escalonada y luego las imágenes de RM, hacían altamente sospechosa la posibilidad diagnóstica de ECB, por eso, a pesar de tener un ETE normal se repitió en el internamiento con los hallazgos ya referidos. De inicio el diagnóstico de ECB concordaba con la hipótesis diagnóstica, pero al encontrar la lesión tumoral en abdomen con CA-125 elevado, fue evidente que estábamos ante un fenómeno trombógeno asociado a cáncer, que recibe el nombre de Síndrome

de Trousseau (SxT).

La complicación más frecuente del sistema nervioso central en pacientes con cáncer son las metástasis cerebrales seguidas por ictus. El 15% de los pacientes con cáncer presentan ictus pudiendo ser hemorragia cerebral (HIC), pero más frecuentemente IC.<sup>5,6</sup> En un estudio población Suizo se encontró a los 6 meses una incidencia estandarizada de 2.2 para IC vs 1.6 para HIC.<sup>7</sup>

El ictus se puede presentar en pacientes con diagnóstico de cáncer, pero también se puede presentar antes del diagnóstico, por eso la importancia del estudio completo en pacientes con ictus, en especial IC criptogénico.<sup>8,9</sup> El cáncer como comorbilidad del IC se presenta en 1 de cada 10 pacientes hospitalizados en estos Unidos.<sup>10</sup> En un estudio de 1,274 pacientes ingresados a una unidad de ictus, el 12% tenían diagnóstico de cáncer, siendo los más frecuentes los urogenitales, mama y gastrointestinales;<sup>11</sup> en tanto que pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, páncreas, colorrectal, mama y próstata, el riesgo de ictus fue mayor en comparación con otras localizaciones.<sup>12</sup>

Es bien conocido que los pacientes con cáncer tienen 7 veces más riesgo de presentar tomoembolismo venoso, y esta complicación se presenta hasta en el 20% de los pacientes con cáncer,<sup>13</sup> pudiendo ser asociado a inmovilidad, procedimientos invasivos, alteraciones en la coagulación, plaquetas y disfunción endotelial; por otro lado, la asociación de cáncer con tromboembolismo arterial no ha sido totalmente estudiada.



**Figura 2:** La imagen muestra ecocardiograma transesofágico en un acercamiento apical de las cámaras izquierdas (ventrículo y aurícula izquierda) que muestra la válvula mitral con ecotextura aumentada por tejido mixomatoso. Existe tumoración esférica de 11 mm x 8 mm, adherida a cara auricular de la valva posterior, muy probablemente fibroelastoma versus endocarditis. En la figura A se muestra la lesión esférica en sístole y en B se muestra como la lesión está en ambas valvas (anterior y posterior) en diástole.

Un estudio de casos y controles anidado en la cohorte de datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER, de sus siglas en inglés) de las reclamaciones 2002 a 2012 de Medicare en Estados Unidos, demostró que los eventos arteriales tromboembólicos tienen una incidencia a 6 meses de 4.7% vs 2.2% del grupo control, y de IC de 3.0% vs 1.6% (HR .19 IC95% 1.8 – 2.0), siendo el cáncer de pulmón el de mayor asociación.<sup>14</sup>

La asociación entre eventos vasculares y cáncer recibe el nombre de SxT, su autor murió en 1967, 2 años después de haberlo descrito, con diagnóstico de cáncer gástrico y complicaciones tromboembólicas.<sup>15</sup> La primera observación entre cáncer y fenómenos trombóticos fue en 1823 por el estudiante de medicina Jean Baptiste Bouillaud, pero fue el médico internista Armand Trousseau quien formuló la teoría de asociación entre ambas patologías.<sup>16</sup> La descripción original del SxT fue la de un estado hipercoagulable que incrementa el riesgo de trombosis venosa (migratoria) en pacientes con cáncer visceral. Sack, et. al. Fueron los primeros en extender la definición original para incluir pacientes con coagulación intravascular diseminada asociada a microangiopatía, endocarditis no bacteriana (ECNB) y embolismo arterial en pacientes con cáncer.<sup>17</sup> Estudios de autopsia han demostrado que las fuentes embólicas más frecuentes en el SxT son ECNB, coagulación intravascular diseminada (CID) y embolismo paradójico por foramen oval.<sup>5</sup> En nuestra paciente el mecanismo de IC fue una ECNB localizada en ambas valvas de la válvula mitral.

El 40% de los IC en pacientes con cáncer son criptogénicos, y este porcentaje aumenta en pacientes jóvenes, recibiendo el nombre de IC asociado a cáncer (ICAC). El patrón clínico del ICAC es el de múltiples lesiones de aspecto embólico en diferentes territorios arteriales, implicando en su fisiopatología un estado hipercoagulable y microembólico, por lo cual se saben que desarrollan SxT.<sup>18</sup>

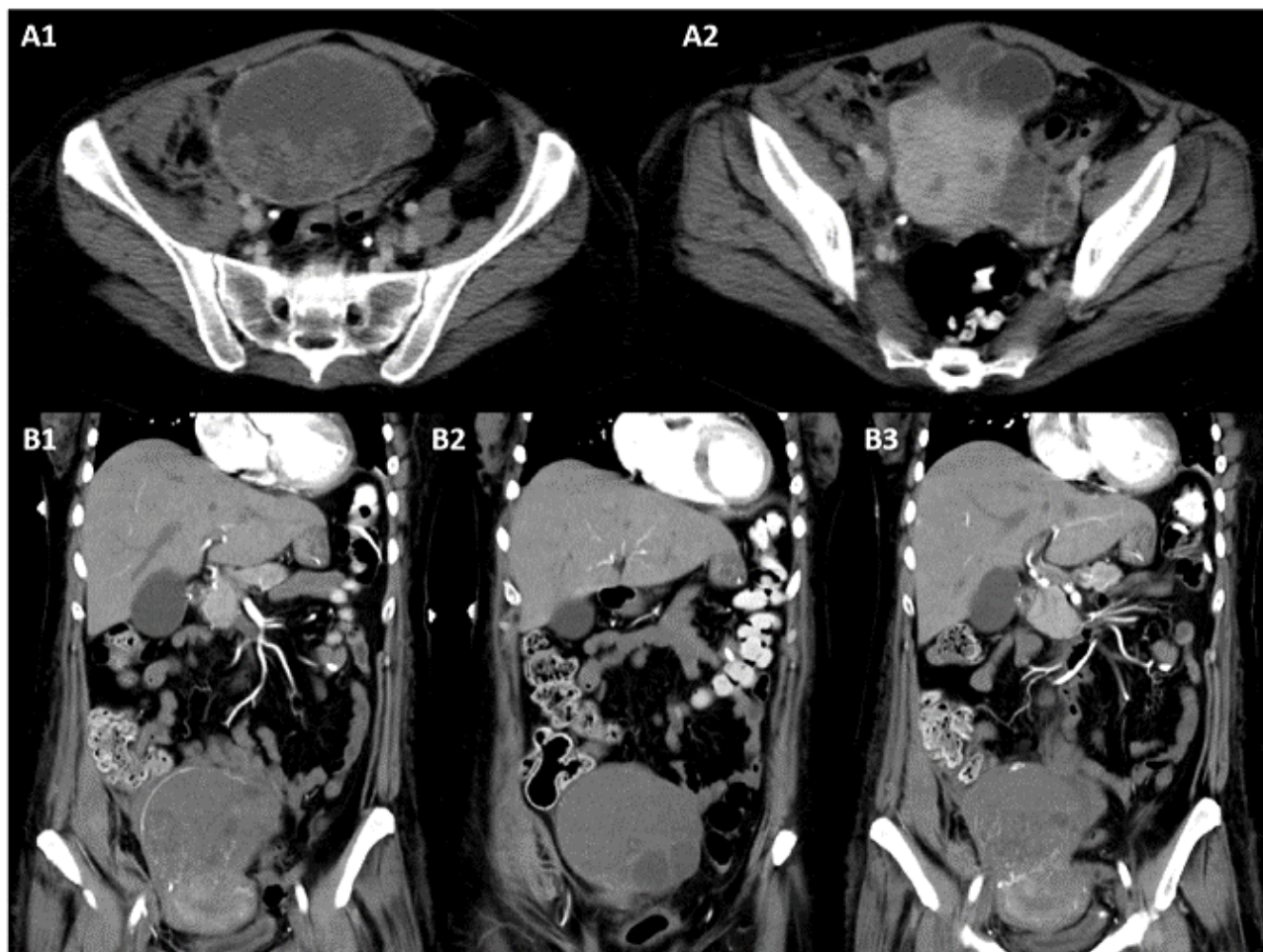
La fisiopatología del SxT en el ICAC es compleja, pero se acepta que está involucrado un estado hipercoagulable u

otros trastornos de coagulación. Estos trastornos de coagulación incluyen CID, ECNB y trombocitopenia, como los más comunes. Estos trastornos pueden ser producidos por actividad procoagulante del tumor, respuesta inflamatoria del huésped y factores extrínsecos relacionados. Los tumores liberan vesículas que contienen factores procoagulantes expresando factor tisular que libera citocinas inflamatorias y factor de crecimiento endotelial, factores que amplifican la actividad procoagulante y angiogénesis.<sup>6</sup> En los pacientes con ICAC se encuentra con mayor frecuencia disminución del hematocrito, y elevación de proteína C y velocidad de sedimentación globular, subrogados inflamatorios encontrados en otros trastornos trombógenos de la coagulación.<sup>19</sup>

En pacientes con adenocarcinomas como el adenocarcinoma de nuestra paciente, los factores protrombóticos están además asociados a la producción de mucina por parte del tumor, molécula que es glucosilada y secretada normalmente por las células endoteliales. Los tumores de páncreas, colon, mama, pulmón, próstata y ovario pueden secretar mucina directamente en el torrente sanguíneo favoreciendo un estado viscoso hipercoagulable que activa moléculas de adhesión, amplificando la activación plaquetaria y de linfocitos con la consecuencia formación de microtrombos ricos en plaquetas.<sup>20</sup>

El cáncer de ovario es el tipo de cáncer ginecológico más frecuente en los Estados Unidos y frecuentemente tiene mal pronóstico.<sup>21</sup> La asociación entre cáncer de ovario e IC ya ha sido descrita, pero es más frecuente que estos cánceres estén asociados con trombosis venosa profunda que problemas arteriales, existiendo pocos casos publicados. Potugari reportó un caso de IC paradójico en una mujer de 52 años con adenocarcinoma seroso de ovario y foramen oval permeable, en este caso se documentó trombosis venosa profunda como causa del IC.<sup>22</sup> Otros casos han encontrado la asociación de amaurosis fugax,<sup>23</sup> IC,<sup>24</sup> e IC secundario a ECNB con cáncer de ovario.<sup>25–27</sup>





**Figura 3:** . Imagen de tomografía computada de abdomen con contraste en proyecciones axial (A1 y A2) y coronal (B1 a B3) que muestra lesión anexial derecha voluminosa y heterogénea por componente quístico y sólido que mide aproximadamente 10.3 cm x 9.8 cm x 7.7 cm, acompañado de mínimo líquido adyacente; a la aplicación del medio de contraste se muestra un reforzamiento heterogéneo de predominio en la cápsula de la lesión y en la porción sólida con la presencia de múltiples vasos neoformados también en la porción sólida del tumor, sugiriendo el diagnóstico de cistoadenocarcinoma de ovario derecho.

Takano, et. al.<sup>28</sup> estudiaron la asociación entre IC y carcinoma de ovario en 827 pacientes consecutivos de 4 instituciones académicas de Japón por un periodo de 12 años, encontrando 27 pacientes (3.2%) con IC en este periodo; 14 pacientes presentaron el IC antes del tratamiento y 13 después. En la base de datos de seguros de salud de Taiwán, Kuan et. al.<sup>29</sup> ingresaron a 8,810 mujeres mayores de 20 años con diagnóstico de cáncer de ovario con al menos 1 año de seguimiento y compararon la incidencia de IC con 8,810 mujeres control. Después de 2.68 años y 3.85 años de seguimiento respectivamente, la incidencia de IC fue 1.38 veces mayor en el grupo de cáncer vs el grupo control (9.4 vs 6.8 por 100 mil personas/año). Los predictores de IC fueron edad mayor de 50 años (HR 2.21), hipertensión arterial (HR 1.84), diabetes mellitus (HR 1.71) y tratamiento con quimioterapia (HR 1.45).

Si bien, el diagnóstico completo, la imagen por RM ayuda a identificar el ICAC, en especial si no se cuenta con el antecedente de cáncer. Nouh AM, et al, describieron el signo de los “Tres Territorios” en pacientes con SxT, dándole un valor predictivo. El signo de los tres territorios hace referencia a la presencia de lesiones agudas identificadas por la secuen-

cia de difusión en RM que afecta a ambos hemisferios y el territorio posterior, este patrón de tres territorios es 6 veces más frecuente en pacientes con cáncer vs pacientes con fibrilación auricular.<sup>30</sup> Otros autores como Umemura T, et. al. han sugerido incluso que la presencia de microémbolos en 2 territorios arteriales en estadio agudo, son suficientes para sospechar el ICAC cuando se compara el patrón de RM con pacientes con fuentes cardioembólicas o embolismo arteria – arteria diferentes.<sup>31</sup> En nuestra paciente, si bien la difusión mostró restricción en ambos territorios anteriores y no en circulación posterior, también debemos recordar que al inicio del padecimiento presento síntomas de afectación de circulación posterior y que en la secuencia FLAIR se muestra una lesión isquémica en hemisferio cerebeloso derecho, indicando que en este contexto, la paciente sí presentó lesiones agudas de 3 territorios. Si aplicamos el criterio de Umemura, nuestra paciente tenía infartos en al menos 2 territorios, haciendo la sospecha diagnóstica viable.

Además de la imagen por RM existen otros marcadores que aumentan la probabilidad de estar ante un ICAC. Recientemente se publicó la escala de Trousseau (Tabla 1).<sup>18</sup> Esta escala hace probable el diagnóstico de ICAC con 3 puntos

o más puntos, incluyendo: la medición de dímero D (2 puntos), territorios arteriales múltiples (2 puntos), cáncer activo (1 punto), plaquetas mayores de 150 mil (1 punto) y sexo femenino (1 punto). Lo que queda claro es que la imagen de resonancia magnética con infartos en territorios múltiples es el mayor predictor para sospechar en ICAC.<sup>32</sup>

Sistema de Calificación Diagnóstica para IC Relacionado con Cáncer		
Item	OR	Puntaje
Dímero D $\geq$ 10 mcg/dl	34.04	2
Lesión en territorio múltiple	13.89	2
Cáncer activo	4.02	1
Plaquetas >150 mil	3.53	1
Sexo Femenino	2.24	1

**TABLA 1:** ESCALA DE TROUSSEAU IGUAL O MAYOR A 3 PREDICE ICAC. A. LESIONES EN AMBOS HEMISFERIOS CEREBRALES O LESIONES TANTO SUPRATENTORIALES COMO INFRATENTORIALES; B. CÁNCER CONFIRMADO HISTOPATOLÓGICAMENTE LOS 6 MESES PREVIOS, TRATAMIENTO PARA CÁNCER ACTIVO, RECURRENCIA LOCAL O METÁSTASIS.

El caso de nuestra paciente fue un ICAC sin diagnóstico previo de cáncer, que a pesar de tener un ETE normal, la sospecha clínica confirmó el diagnóstico, dejando claro, que la clínica es la madre de todas las herramientas diagnósticas con la que cuenta el médico. Posteriormente en la exploración física se documentó una lesión tumoral y se confirmó por TC y antígeno Ca125 elevado que era un adenocarcinoma de ovario, no siendo necesario realizar angiografía ni biopsia para descartar vasculitis.

En tratamiento de trombectomía se realizó por la gravedad debido a la escala de NIHSS de 19 puntos, la edad de la paciente, y a que aún no teníamos diagnóstico de cáncer. La trombectomía ya se ha intentado en este contexto,<sup>33</sup> por lo cual puede ser una opción si se analizan todas las posibilidades de forma correcta.

Finalmente, la evolución de la paciente fue tórpida llegando a fallecer por complicaciones sistémica y la presencia de hemorragia cerebral. Podemos concluir que el diagnóstico de cáncer está presente como diagnóstico diferencial de pacientes con infarto cerebral criptogénico, y que la imagen por RM, la clínica de los pacientes y la aplicación de escalas diagnósticas nos ayudarán a diagnosticar de forma temprana estos casos de ICAC o síndromes de Trousseau.

## REFERENCIAS

- [1] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.STR.24.1.35
- [2] Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):502-508. doi:10.1159/000210433
- [3] Smajlovic D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. February 2015;157. doi:10.2147/VHRM.S53203
- [4] Nedeltchev K. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(2):191-195. doi:10.1136/jnnp.2004.040543
- [5] GRAUS F, ROGERS LR, POSNER JB. Cerebrovascular Complications in Patients with Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(1):16-35. doi:10.1097/00005792-198501000-00002
- [6] Dardiotis E, Aloizou A-M, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol*. January 2019. doi:10.3892/ijo.2019.4669
- [7] Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: Incidence and etiology. *Neurology*. 2004;62(11):2025-2030. doi:10.1212/01.WNL.0000129912.56486.2B
- [8] Selvik HA, Thomassen L, Logallo N, Naess H. Prior Cancer in Patients with Ischemic Stroke: The Bergen NORSTROKE Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):919-925. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.041
- [9] Selvik HA, Thomassen L, Bjerkreim AT, Naess H. Cancer-Associated Stroke: The Bergen NORSTROKE Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;5(3):107-113. doi:10.1159/000440730
- [10] Sanossian N, Djabiras C, Mack WJ, Ovbiagele B. Trends in Cancer Diagnoses among Inpatients Hospitalized with Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1146-1150. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.016
- [11] Stefan O, Vera N, Otto B, Heinz L, Wolfgang G. Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. *J Neurooncol*. 2009;94(2):221-226. doi:10.1007/s11060-009-9818-3
- [12] Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol*. 2015;77(2):291-300. doi:10.1002/ana.24325
- [13] Blom JW. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715. doi:10.1001/jama.293.6.715
- [14] Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-938. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.047
- [15] Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-1729. doi:10.1182/blood-2006-10-053736
- [16] De Stefano V. Arterial thrombosis and cancer: the neglected side of the coin of Trousseau syndrome. *Haematologica*. 2018;103(9):1419-1421. doi:10.3324/haematol.2018.197814
- [17] Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56(1):1-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/834136>.
- [18] Hasegawa Y, Setoguchi T, Sakaida T, Iuchi T. Utility of a scoring system for differentiating cancer-associated stroke from cryptogenic stroke in patients with cancer. *Neurol Sci*. 2020;41(5):1245-1250. doi:10.1007/s10072-019-04231-5

- [19] Karlińska AG, Gromadzka G, Karliński MA, Członkowska A. The Activity of Malignancy May Determine Stroke Pattern in Cancer Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(4):778-783. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.003
- [20] Dearborn J, Urrutia V, Zeiler S. Stroke and Cancer-A Complicated Relationship. *J Neurol Transl Neurosc.* 2014;2(1):1039.
- [21] Borowski A, Ghodsizad A, Gams E. Stroke as a first manifestation of ovarian cancer. *J Neurooncol.* 2005;71(3):267-269. doi:10.1007/s11060-004-1394-y
- [22] Potugari BR, Priyanka P, Komanapalli SD, Mercier RJ. Ovarian Cancer Presenting as Cryptogenic Stroke from Patent Foramen Ovale. *Clin Med Res.* 2019;17(3-4):97-101. doi:10.3121/cmr.2019.1444
- [23] Kunitake K, Inagaki R, Furukawa S, Kitagawa S, Oguchi H, Ito Y. Alternating Amaurosis Fugax in Trousseau Syndrome: A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(7):e92-e94. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.018
- [24] Winter WE, Seidman J, Krivak TC, Pujari SG, Boice CR, Carlson JW. Papillary Serous Adenocarcinoma of the Ovary Diagnosed after Malignant Pericardial Tamponade and Embolic Stroke. *Gynecol Oncol.* 2002;84(3):453-455. doi:10.1006/gyno.2001.6505
- [25] Kanthasamy V, Natarajan I. Rare and challenging case of stroke as a manifestation of non bacterial thrombotic endocarditis in an underlying ovarian clear cell carcinoma. *JRSM Open.* 2016;7(11):205427041666930. doi:10.1177/2054270416669304
- [26] Lin Y-K, Lee J-T, Yang F-C, et al. Systemic embolic events with nonbacterial thrombotic endocarditis as manifestations of recurrent ovarian clear cell carcinoma. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(5):625-628. doi:10.1016/j.tjog.2015.08.021
- [27] Devulapalli S, Pinto N, Gandotra C, Jayam-Trouth A, Kurukumbi M. A Rare Case of Occipital Stroke as a Consequence of Nonbacterial Thrombotic Endocarditis in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Case Report. *Case Rep Neurol.* 2012;4(1):84-91. doi:10.1159/000338811
- [28] Takano H, Nakajima K, Nagayoshi Y, et al. Clinical associations of Trousseau's syndrome associated with cerebral infarction and ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2018;29(5). doi:10.3802/jgo.2018.29.e67
- [29] Kuan A-S, Teng C-J, Wu H-H, et al. Risk of ischemic stroke in patients with ovarian cancer: a nationwide population-based study. *BMC Med.* 2014;12(1):53. doi:10.1186/1741-7015-12-53
- [30] Nouh AM, Staff I, Finelli PF. Three Territory Sign. *Neurol Clin Pract.* 2019;9(2):124-128. doi:10.1212/CPJ.0000000000000603
- [31] Umemura T, Yamamoto J, Akiba D, Nishizawa S. Bilateral cerebral embolism as a characteristic feature of patients with Trousseau syndrome. *J Clin Neurosci.* 2017;42:155-159. doi:10.1016/j.jocn.2017.04.014
- [32] Chen W, He Y, Su Y. Multifocal cerebral infarction as the first manifestation of occult malignancy: Case series of trousseau's syndrome and literature review. *Brain Circ.* 2018;4(2):65. doi:10.4103/bc.bc\_1\_18
- [33] Kuroda N, Hiramatsu H, Mori M, Tanaka T. Mechanical Thrombectomy for Trousseau Syndrome in a Terminally Ill Cancer Patient. *J Pain Symptom Manage.* 2019;57(3):688-694. doi:10.1016/j.jpainsymman.2018.12.327