

C.Z.U.:616.831.37-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.06>

LEUCOMALACIA PERIVENTRICULARĂ – PROVOCARE CLINICO-IMAGISTICĂ. REVISTA LITERATURII

^{1,2}Cătălina DONCĂ,¹Zinaida BÎLHAC,¹Tatiana PLEȘCAN,^{1,2}Marina SANGHELI¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: catalinacaus1@gmail.com

Rezumat.

Leucomalacia periventriculară (LMP) este un termen folosit pentru a descrie leziunea substanței albe a creierului prematur al copiilor, atât cu o componentă focală, cât și cu una difuză. Scopul studiului a constat în analiza datelor bibliografice cu referire la cauzele, factorii de risc, modul de prezentare clinică, criteriile imagistice de diagnostic și diagnostic diferențial al leucomalaciei periventriculare cu alte patologii. Metodologia de selectare a surselor bibliografice a cuprins accesarea bazelor medicale de date PubMed - Medline, Hinari, folosind cuvintele cheie: "leucomalacie periventriculară", "imagerie prin rezonanță magnetică", "scleroză multiplă", "microangiopatie cerebrală", "diagnostic diferențial" pentru perioada ultimilor 25 de ani. Din circa 2000 de publicații au fost selectate 25 de surse științifice în limba engleză relevante pentru subiectul studiat.

Rezultate: Cuvântul „leucomalacia” este derivat din greacă în „leukos” ce semnifică alb și „malacia” care înseamnă înmuiere. Leucomalacia periventriculară este definită morfologic de 2 componente histopatologice - o componentă necrotică focală în regiunea periventriculară a substanței albe cerebrale și o componentă difuză caracterizată prin glioză reactivă în substanța albă înconjurătoare. Vascularizația de tip "watershed" a regiunii periventriculare determină sensibilitatea sporită la evenimentele hipoxico-ischemice, cu dezvoltarea ulterioară de leziuni periventriculare cu deformarea peretelui ventricular ce pot fi diagnosticate prin ultrasonografia transcraniană la nou-născuți sau prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la pacienții de diferite vârste. Leziunile periventriculare în hipersemnal T2w nu sunt caracteristice doar pentru leucomalacia periventriculară, acestea fiind evidențiate și în patologii precum scleroza multiplă, microangiopatia cerebrală, dar pot exista ca și variantă a normei în zonele terminale de mielinizare ale substanței albe. Provocările diagnosticului diferențial al leucomalaciei periventriculare apar în special în cazurile când pacienții nu au prezentat manifestări clinice caracteristice patologiei în copilărie, dar fiind examinați prin IRM cerebral la vârsta de adult pe alte motive, se evidențiază modificări imagistice aparent similare celor din scleroza multiplă, lacunarismul cerebral ș.a. Atunci când apar discrepanțe între manifestările clinice și cele imagistice, acestea trebuie tratate cu prudență și impun necesitatea unor investigații suplimentare.

Concluzii: Cunoașterea manifestărilor radiologice tipice ale LMP cu modificări în regiunea periventriculară, asociate cu tracția peretelui ventricular și atrofie locală a substanței albe afectate, va permite evitarea diagnosticului eronat al acestei patologii. Pentru o interpretare cât mai corectă a leziunilor caracteristice LMP în cadrul diagnosticului diferențial cu cele periventriculare de altă genă este importantă colaborarea clinicianului și medicului imagist în vederea oferirii datelor din istoricul bolii a pacientului, inclusiv datelor legate de perioada antenatală și post-natală precoce, pentru o decizie terapeutică corectă în beneficiul pacientului.

Cuvinte cheie: leucomalacie periventriculară, imagerie prin rezonanță magnetică, scleroză multiplă, microangiopatie cerebrală, diagnostic diferențial.

Summary. Periventricular leukomalacia – the clinical-imaging challenge. A narrative review.

Periventricular leukomalacia (PLM) is a term used to describe white matter damage to the brain of premature infants, with both a focal and diffuse component. The aim of the study was to analyze bibliographic data with reference to the causes, risk factors, clinical presentation and imaging criteria for the differential diagnosis of periventricular leukomalacia with other pathologies. The methodology for selecting bibliographic sources included accessing the medical databases PubMed - Medline, Hinari, using the keywords: "periventricular leukomalacia", "magnetic resonance imaging", "multiple sclerosis", "cerebral microangiopathy", "differential diagnosis", for the last 25 years. From about 2000 publications, 25 scientific sources in English relevant to the studied subject were selected.

Results: The word "leucomalacia" is derived from the greek "leukos" meaning white and "malacia" meaning softening. Periventricular leukomalacia is morphologically defined by 2 histopathological components - a focal necrotic component in the periventricular region of the cerebral white matter and a diffuse component characterized by reactive gliosis in the

surrounding white matter. The “watershed” vascularization of the periventricular region determines increased sensitivity to hypoxic-ischemic events, with the subsequent development of periventricular lesions with ventricular wall deformation that can be diagnosed by transcranial ultrasonography in newborns or by magnetic resonance imaging (MRI) in patients of different ages. Periventricular lesions in T2w hypersignal are not characteristic only for periventricular leukomalacia, they are also evidenced in pathologies such as multiple sclerosis, cerebral microangiopathy, but can exist as a variant of the norm in the terminal myelination areas of the white matter. The challenges of the differential diagnosis of periventricular leukomalacia arise especially in cases when patients did not present clinical manifestations characteristic of the pathology in childhood, but being examined by cerebral MRI in adulthood for other reasons, imaging changes apparently similar to those in multiple sclerosis, cerebral lacunar infarcts, etc. are highlighted. When discrepancies appear between clinical and imaging manifestations, they should be treated with caution and require additional investigations.

Conclusions: Knowledge of the typical radiological manifestations of PLM with changes in the periventricular region, associated with ventricular wall traction and local atrophy of the affected white matter, will allow avoiding the wrong diagnosis of this pathology. For a more accurate interpretation of the characteristic PLM lesions in the differential diagnosis with periventricular changes of other genesis, it is important to collaborate between the clinician and the imaging physician in order to provide data from the patient’s disease history, including data related to the antenatal and early postnatal period, for a correct therapeutic decision for the benefit of the patient.

Keywords: periventricular leukomalacia, magnetic resonance imaging, multiple sclerosis, cerebral microangiopathy, differential diagnosis.

Резюме. Перивентрикулярная лейкомаляция – клиничко-визуализационные аспекты. Обзор литературы.

Перивентрикулярная лейкомаляция (ПЛМ) – термин, используемый для описания поражения белого вещества головного мозга недоношенных детей, как с фокальным, так и с диффузным компонентом. Цель исследования: проанализировать библиографические данные с точки зрения причин, факторов риска, клинической картины и визуализационных критериев дифференциальной диагностики перивентрикулярной лейкомаляции с другими патологиями. Методика отбора библиографических источников включала доступ к медицинским базам данных PubMed – Medline, Hinari с использованием ключевых слов: «перивентрикулярная лейкомаляция», «рассеянный склероз», «церебральная микроангиопатия», «дифференциальный диагноз» за последние 25 лет. Из примерно 2000 публикаций было отобрано 25 научных источников на английском языке, имеющих отношение к изучаемой теме.

Результаты. Слово «лейкомаляция» происходит от греческого «*leukos*», что означает «белый», и «*malacia*», что означает «размягчение». Перивентрикулярная лейкомаляция морфологически определяется двумя гистопатологическими компонентами – очаговым некротическим компонентом в перивентрикулярной области белого вещества головного мозга и диффузным компонентом, характеризующимся реактивным глиозом в окружающем белом веществе. Васкуляризация перивентрикулярной области по типу «watershed» обуславливает повышенную чувствительность к гипоксически-ишемическим событиям с последующим развитием перивентрикулярных поражений с деформацией стенки желудочка, что можно диагностировать с помощью транскраниального УЗИ у новорожденных или магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов разного возраста. Перивентрикулярные поражения при гиперсигнальном T2w характерны не только для перивентрикулярной лейкомаляции, они также выделяются при таких патологиях, как рассеянный склероз, церебральная микроангиопатия, но могут существовать как вариант нормы в терминальных участках миелинизации белого вещества. Трудности дифференциальной диагностики перивентрикулярной лейкомаляции возникают особенно в тех случаях, когда у больных в детском возрасте не наблюдалось клинических проявлений, характерных для патологии, однако при МРТ обследовании головного мозга во взрослом возрасте по другим причинам визуализируются изменения, сходные с таковыми при рассеянном склерозе, церебральных лакунарных инфарктах и т. д. При возникновении расхождений между клиническими и визуализационными данными, к ним следует относиться с осторожностью и решать необходимость дальнейшего исследования.

Выводы: Знание типичных радиологических проявлений ПЛМ с изменениями в перивентрикулярной области, а также с тракцией стенки желудочка и локальной атрофией пораженного белого вещества, позволит избежать ошибочной диагностики данной патологии. Для наиболее правильной интерпретации изменений при визуализационных техниках исследования характерных для ПЛМ, при дифференциальной диагностике с перивентрикулярными поражениями другого генеза, важно сотрудничество клинициста и врача-радиолога с целью предоставления данных анамнеза заболевания пациента, в том числе данных связанных с антенатальным и раннем послеродовом периодом, для принятия правильного терапевтического решения на благо пациента.

Ключевые слова: перивентрикулярная лейкомаляция, магнитно-резонансная томография, рассеянный склероз, церебральная микроангиопатия, дифференциальный диагноз.

Introducere.

Leucomalacia periventriculară (LMP) este un termen folosit pentru a descrie leziunea substanței albe a creierului prematur al copiilor, atât cu o componentă focală, cât și cu una difuză. Cuvântul „leucomalacia” este derivat din greacă în „leukos” ce semnifică alb și „malacia” care înseamnă înmuiere. Tulburarea este cauzată de lipsa oxigenului sau a fluxului sanguin în zona periventriculară a creierului. Provocările cele mai mari în practica medicală neurologică apar la etapa de stabilire a diagnosticului de leucomalacie periventriculară și excludere a altor patologii.

Scopul acestei cercetări a fost evaluarea detaliată a literaturii de specialitate în vederea analizei tabloului clinico-imagistic a leucomalaciei periventriculare și diagnosticul diferențial a acesteia cu alte patologii asemănătoare prin prezentarea lor imagistică.

Metodologia cercetării.

Studiul efectuat este unul descriptiv, bazat pe sinteza narativă a literaturii. Cercetarea a fost realizată conform recomandărilor PRISMA și a inclus articole publicate în limba engleză, cu textul integral disponibil în bazele de date PubMed – Medline folosind termenii de căutare „leucomalacie periventriculară”, „imagerie prin rezonanță magnetică”, „scleroză multiplă”, „microangiopatie cerebrală”, „diagnostic diferențial”. În prima etapă au fost identificate toate articolele relevante pentru subiectul studiat din ultimii 25 de ani. Din aproximativ 2400 de articole au fost excluse cele care erau prezente doar sub formă de rezumat și cele care abordau leucomalacia periventriculară doar la nivel pediatric. După colectarea articolelor, a urmat selecția informațiilor necesare din acestea și extragerea datelor relevante. În final au fost incluse 25 articole relevante subiectului dat.

Rezultate și discuții

Leucomalacia se prezintă atât printr-o componentă focală cât și prin una difuză. Componenta focală a LMP este o necroză localizată cu pierderea tuturor elementelor celulare adânci în substanța albă periventriculară, de obicei în jurul colțurilor superioare și exterioare ale ventriculilor laterali. Leziunile mai vechi pot deveni chistice. Componenta difuză a LMP afectează mai larg substanța albă a creierului și se caracterizează prin astroglioză și microglioză severă, inițial printr-o scădere a oligodendrocitelor și neuronilor premielinizanți [1]. Aceasta reprezintă principala formă de leziune cerebrală ischemică la nou-născuții prematuri, cu o incidență în creștere odată cu prematuritatea, greutatea mică la naștere și ventilația asistată post-partum mai mult de o săptămână [2], fiind dependentă, inclusiv de ratele crescute de supraviețuire ale bebelușilor prematuri [3]. Adesea duce la tulburări de dezvoltare neurologică,

cum ar fi paralizie cerebrală, epilepsie, dizabilitate intelectuală și tulburări auditive și vizuale [4]. LMP reprezintă leziuni de origine hipoxico-ischemică cu sau fără infecție intrauterină asociată și este alcătuită dintr-o componentă necrotică, focală și o componentă difuză ce se manifestă prin: hipomielinizare, activare microglială, astroglioză reactivă și moarte neuronală [5, 6], deseori fiind însoțită și de hemoragie intra- sau periventriculară [7].

Substanța albă periventriculară fiind localizată în zona arterială de vascularizare de tip „watershed” la frontiera dintre arterele penetrante lungi și scurte, manifestă o sensibilitate sporită față de hipoperfuzia cerebrală și radicalii liberi [5, 8]. Etiologia LMP este multifactorială și implică factori prenatali și perinatali. Ruperea prematură a membranelor amniotice, corioamniionita, asfixia la naștere, apneea recurentă, ductul arterial patent, sepsisul, convulsiile, durata ventilației mecanice au o asociere semnificativă cu LMP [7].

Mecanismele care stau la baza patogenezei LMP au fost până acum legate de leziunea ischemică prenatală a creierului inițiată în al treilea trimestru, care are ca rezultat întârziere globală cognitivă și de dezvoltare asociată cu tulburări motorii. În ultimii câțiva ani, mai multe studii epidemiologice și experimentale au implicat infecția intrauterină și corioamniionita drept cauze în patogeniza LMP [9].

O altă patogenie a leziunilor substanței albe a sistemului nervos central este mediarea imună, care poate apărea atât în perioada perinatală, cât și la adulți și poate duce la deficite neurologice severe și persistente. În leucomalacia periventriculară, studiile clinice arată că atât mecanismele hipoxice/ischemice, cât și mecanismele imune înăscute contribuie la distrugerea oligodendroglii imature și a axonilor din substanța albă cerebrală profundă. Mecanismele imune cu afectarea oligodendrocitelor sunt implicate și în scleroza multiplă (SM), o boală inflamatorie a substanței albe care debutează adesea la vârsta adultă tânără, în careare loc distrugerea multifocală a oligodendroglii mature și a axonilor, modificări care, în cele din urmă, duc la dizabilitate neurologică cumulativă substanțială. Anumite polimorfisme genetice contribuie la susceptibilitatea la SM [10].

Afectarea funcțiilor vizuale reprezintă una dintre cele mai importante sechele la subiecții cu LMP, pe lângă deficiența motorie. Deficiența vizuală este asociată cu modificări care implică radiațiile optice ale căilor vizuale post-chiasmatică și cortexul vizual. De fapt, mai multe studii au descris deficite ale funcțiilor vizuale, cum ar fi acuitatea vizuală, câmpul vizual sau motricitatea oculară la pacienții cu LMP [11,12]. Paralizia cerebrală descrie un grup

de tulburări permanente ale mișcării și posturii, care cauzează limitarea activității și care sunt atribuite tulburărilor neprogresive care au apărut în creierul fetal sau imatur în curs de dezvoltare. Tulburările motorii ale paraliziei cerebrale sunt adesea însoțite de tulburări de senzație, percepție, cogniție, comunicare și comportament, de epilepsie și de probleme musculo-scheletice secundare [13].

Diagnosticul de LMP se bazează în special pe metodele imagistice ce pot oferi o imagine amplă a structurilor cerebrale, în special a zonei periventriculare. Ca primă metodă de diagnostic la copiii nou-născuți a fost utilizată ultrasonografia transcraniană, deoarece oferă o examinare de screening non-invazivă, relativ ieftină și accesibilă în cazul pacienților instabili hemodinamic [14]. Pentru un diagnostic corect este esențială efectuarea de ultrasonografii repetate, pe parcursul câtorva săptămâni, deoarece zona de ecogenitate sporită ce coincide cu zona de infarct a substanței albe poate apărea la 24-48 de ore din momentul declanșator, pe când dezvoltarea necrozei și formarea chisturilor vor putea fi evaluate doar peste 2-4 săptămâni [15].

O clasificare generală a modificărilor cerebrale depistate la ultrasonografie este următoarea (Figura 1):

Grades of periventricular leukomalacia



Figura 1. Gradele leucomalaciei periventriculare [16]. (<https://radiopaedia.org/cases/grades-of-periventricular-leukomalacia-illustrations>)

Gradul 1: arie cu ecogenitate sporită, vizibilă în primele 24-48 de ore de la producerea evenimentului ischemic, ce persistă mai mult de 7 zile, fără formare de chisturi.

Gradul 2: dezvoltarea de chisturi mici, periventriculare, localizate de obicei în regiunea fronto-parietală.

Gradul 3: arii cu ecogenitate crescută, în care se dezvoltă chisturi periventriculare extinse în regiunile occipitale și frontoparietale.

Gradul 4: arii cu ecogenitate crescută în care se dezvoltă chisturi subcortice extinse, inclusiv în substanța albă cerebrală profundă

Totuși, ultrasonografia transcraniană este destul de limitată, aceasta fiind dependentă de persistența fontanelor și fiind inutilizabilă la pacientul adult. De aceea, imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) reprezintă modalitatea de diagnostic de elecție pentru evaluarea in vivo, neinvazivă a dezvoltării structurilor cerebrale și aprecierea integrității acestora.

În LMP leziunile vizualizate la IRM se pot clasifica în acute și tardive: leziunile acute se caracterizează prin restricție de difuzie (hipersemmnal DWI, hiposemmnal pe harta ADC), iar cele cronice se manifestă prin hipersemmnal T2w/Flair, periventricular, cu sau fără dilatare ex-vacuo a ventriculilor laterali [8].

O altă clasificare IRM pentru LMP deosebește 3 grade de afectare a substanței albe cerebrale:

- grad ușor: lezuni minore ale substanței albe periventriculare fără dilatarea secundară a ventriculului lateral;
- grad moderat – afectare evidentă a substanței albe cu o ușoară dilatare ex-vacuo a ventriculilor laterali prin tracție;
- grad sever – afectare difuză a substanței albe cu dilatarea semnificativă a ventriculului lateral [17] și vacuolizare (formarea defectelor tisulare mici de tip "lacune post-ischemice" cu pierderea volumului substanței albe).

Constatările imagistice IRM în stadiul tardiv al LMP includ ventriculomegalie cu margini neregulate la nivelul corpurilor ventriculilor laterali și în regiunea trigonului ventricular, atrofia substanței albe periventriculare cu hipersemmnal T2w și subțierea corpului calos (Figura 2.1, 2.2) [18].

Totuși, leziunile în hipersemmnal T2w adiacent ventriculilor laterali, vizibile în studiul IRM, deseori pot prezenta o adevărată provocare pentru medicul imagist, acestea fiind prezente în diferite nozologii cerebrale, cum ar fi scleroza multiplă, microangiopatia cerebrală, dar pot exista ca și variantă a normei în zonele terminale de mielinizare ale substanței albe cerebrale [19].

Persistența unei zone în hipersemmnal T2w, periventricular, după vârsta de 2 ani este considerată zonă terminală de mielinizare. Aceasta reprezintă o variantă de normă ce poate fi întâlnită la pacienți până la vârsta de 30 de ani și nu trebuie confundată cu leziuni ale substanței albe [20]. Zonele terminale de mielinizare se localizează preponderent în substanța albă cerebrală profundă, periventricular dorsal și superior în regiunea trigonului și prezintă un hipersemmnal T2w mai slab comparativ cu leziunile LMP. De asemenea a fost descrisă prezența unei

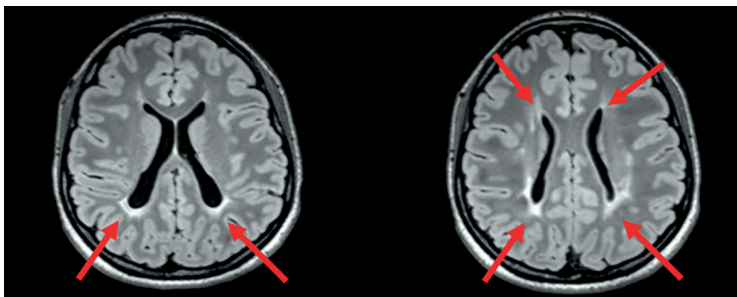


Figura 2.1. Pacienta F. 28 de ani, motivul adresării – suspiciune pentru proces demielinizant. Constatările imagistice IRM în stadiul tardiv al LMP. Imagini T2 Flair în proiecție axială, cu vizualizarea leziunilor în hipersemnal, adiacente pereților ventriculari cu deformarea acestora.

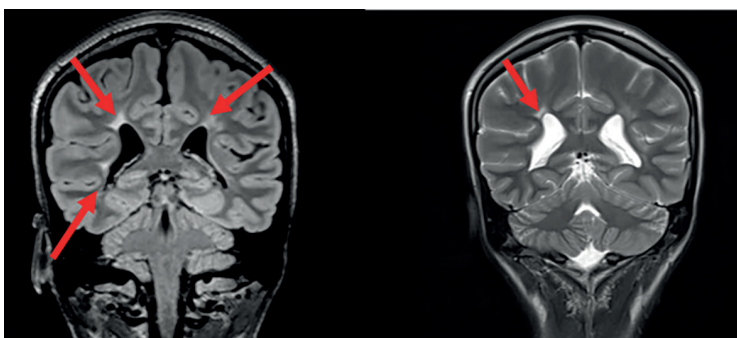


Figura 2.2. Pacienta F. 28 de ani, motivul adresării – suspiciune pentru proces demielinizant. Constatările imagistice IRM în stadiul tardiv al LMP. Imagini T2Flair și T2w în proiecție coronală, cu vizualizarea deformării peretelui ventricular secundar leziunilor adiacente.

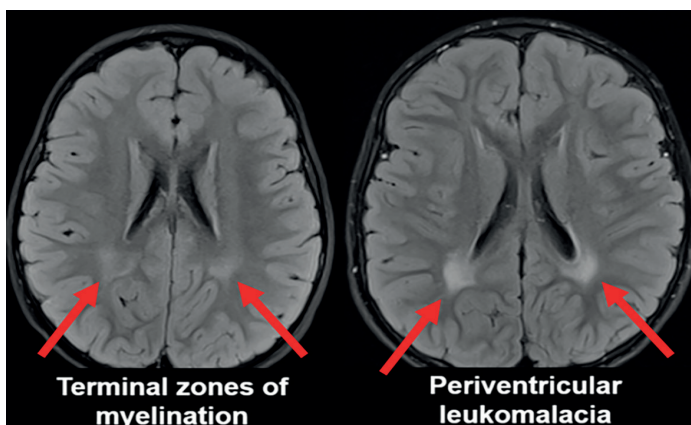


Figura 3. Imagini T2 Flair axial, leziuni hiperintense periventriculare, în mielinizarea tardivă și în PVL (<https://x.com/theneuroradguy/status/1683072611671048192>)

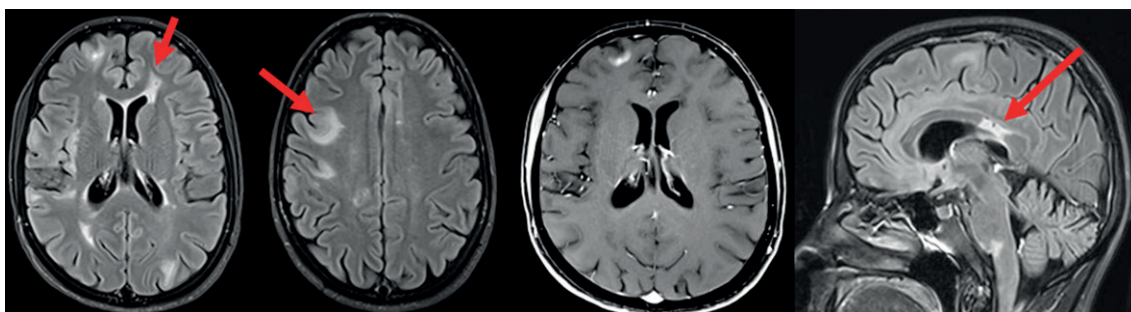


Figura 4. Prezentarea IRM a sclerozei multiple

Pacienta F. 32 de ani, motivul adresării – suspiciune pentru proces demielinizant. Imagini axiale T2Flair – leziuni hiperintense adiacent pereților ventriculari, în asocieră cu leziuni juxtacortice; imagine T1w axial post-contrast – leziune activă, intens gadolinofilă, juxtacortical pe dreapta; imagine T2 Flair sagital – leziune în spleniul corpului calos.

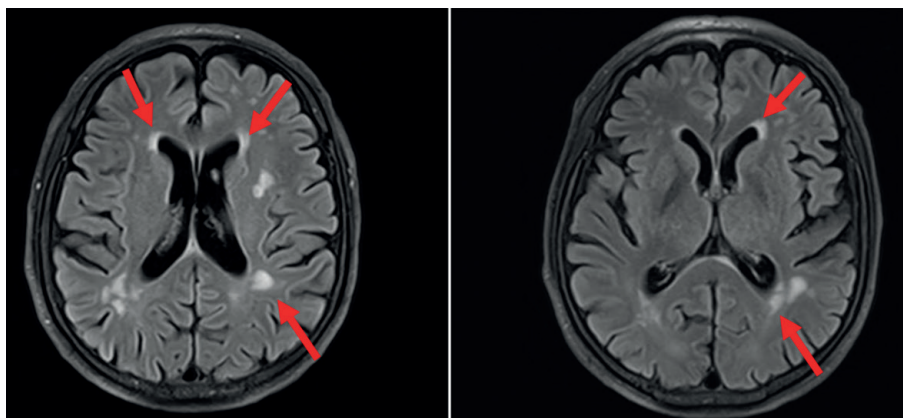


Figura 5. Leziunile în microangiopatii.

Pacientul B. 65 de ani, motivul adresării – suspiciune pentru AVC ischemic.

Imagini T2 Flair axial – leziuni gliotice, difuz diseminate în substanța albă cerebrală subcorticală și periventriculară, cu confluență incipientă adiacent coarnelor posterioare ale ventriculilor laterali Fazekas gr.2.

fășii fine de substanță albă cerebrală interpusă între leziunile cu mielinizarea tardivă, comparativ cu cele din LMP care implică direct peretele ventricular (Figura 3) [21].

Leziunile demielinizante din SM de asemenea prezintă hipersemnal T2w, iar una din localizările principale conform criteriilor McDonald o reprezintă cea periventriculară. Aceste leziuni se deosebesc de cele din LMP, inclusiv etiologic: în LMP sunt de origine hipoxico-ischemică, pe când cele din SM au la bază origine autoimună. Imagistic, leziunile demielinizante reprezintă zone ovoidale în hipersemnal T2w în contact direct cu peretele ventricular, fără deformarea acestuia, asociate cu leziuni la nivelul corpului calos, juxtacorticale "Ufibers", infratentoriale și la nivelul cordonului medular, iar la administrarea agentului de contrast, în faza acută acestea prezintă gadolinofilie intensă (Figura 4) [22,23]. În schimb, leziunile din LMP reprezintă sectoare gliotice în hipersemnal, uneori asociate cu component chistic, localizate preponderent adiacent coarnelor posterioare ale VL, cu sau fără deformarea peretelui ventricular, fără captarea agentului de contrast [2,8].

În microangiopatii leziunile sunt de obicei simetrice, localizate atât periventricular, cât și în substanța albă cerebrală subcorticală (Figura 5), asociate cu dilatarea ex-vacuo, simetrică a sistemului ventricular, lacune post-AVC ischemic și/sau focare de impregnare hemosiderinică, aceste puncte fiind stipulate și în criteriile Standardelor de Raportare ale Modificărilor Vasculare în Neuroimagnostică (STRIVE) [24].

Nu există un tratament pentru a vindeca LMP, dar simptomele secundare pot fi gestionate cu grijă specială pentru copii de la o vârstă fragedă prin terapie ocupațională, logopedică și terapie fizică. În plus, terapia ocupațională îi poate ajuta pe copiii mici

să dezvolte abilități motorii brute, cum ar fi statul în picioare, mersul și alergarea, precum și abilitățile motorii fine care necesită dexteritate și coordonare ochi-mână. Obiectivele principale ale tratamentului LMP pe termen lung sunt de a îmbunătăți mobilitatea, de a maximiza independența și de a crește interacțiunile sociale [25].

În concluzie putem afirma că leziunile cerebrale ce succed evenimentelor hipoxice din perioada neonatală, pot reprezenta o adevărată capcană de diagnostic pentru medicul clinician și imagist, în special atunci când manifestări clinice ale LMP nu au fost prezente în copilărie. Este de o importanță majoră cunoașterea istoricului de boală a pacientului, inclusiv datele legate de perioada antenatală și post-natală precoce, precum și coroborarea acestora cu manifestările clinice și evoluția bolii, pentru un diagnostic cât mai corect și majorarea beneficiului pacientului. Medicii imagiști și clinicieni trebuie să fie familiarizați cu manifestările radiologice tipice ale LMP pentru a evita diagnostic incorect de scleroza multiplă sau microangiopatie cerebrală: localizare tipică periventriculară cu tracția peretelui ventricular și atrofie locală a substanței albe afectate.

Leziunile cerebrale hiperintense în substanța albă cerebrală periventriculară necesită o atenție deosebită, în special în fazele incipiente ale unor patologii grave precum scleroza multiplă și alte maladii demielinizante ale SNC, pentru evitarea erorilor de diagnostic, direcționarea și inițierea unui tratament individualizat în stadii precoce.

Bibliografie.

1. Carrie A Mohila, Cynthia E Hawkins, Abeyat Zaman-Haque. *Pathology of Periventricular Leukomalacia*. Jun 16, 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/1961885-overview>

2. Chlapoutakis KG, Raissaki M, Giannakopoulou CA, Bakandaki A, Gourtsoyiannis N, *Periventricular Leukomalacia. Ultrasonographic diagnosis and follow-up.* 2001; DOI: 10.1594/EURORAD/CASE.819.
3. Khurana R, Shyamsundar K, Taank P, Singh A, *Periventricular leukomalacia: an ophthalmic perspective.* Med J Armed Forces India. 2021 Apr;77(2):147-153. doi: 10.1016/j.mjafi.2020.05.013. Epub 2020 Jul 15. PMID: 33867629; PMCID: PMC8042490.
4. Song J, Yue Y, Sun H et al., *Clinical characteristics and long-term neurodevelopmental outcomes of leukomalacia in preterm infants and term infants: a cohort study.* J Neurodevelop Disord 15, 24 (2023). <https://doi.org/10.1186/s11689-023-09489-7>
5. Zaghloul N, Ahmed M, *Pathophysiology of periventricular leukomalacia: what we learned from animal models.* Neural Regeneration Research 12(11):p 1795-1796, November 2017. | DOI: 10.4103/1673-5374.219034
6. Haynes RL, van Leyen K, *12/15-lipoxygenase expression is increased in oligodendrocytes and microglia of periventricular leukomalacia.* Dev Neurosci. 2013;35(2-3):140-54. doi: 10.1159/000350230. Epub 2013 Apr 20. PMID: 23838566; PMCID: PMC3860095.
7. Bashir S, Irshad M, Iqbal W, Ashraf M, *Incidence of periventricular leukomalacia in preterm very low birth neonates – A tertiary care experience.* Indian J Child Health. 2020; 7(12):495-497.
8. Alam A, Sahu S, *Magnetic Resonance Imaging in Evaluation of Periventricular Leukomalacia.* Med J Armed Forces India. 2010 Oct; 66(4):374-80. doi: 10.1016/S0377-1237(10)80022-X. Epub 2011 Jul 21. PMID: 27365746; PMCID: PMC4919828.
9. Rezaie P, Dean A, *Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system.* Neuropathology. 2002 Sep;22(3):106-32. doi: 10.1046/j.1440-1789.2002.00438.x. PMID: 12416551.
10. Pleasure D, Soulika A, Singh SK, Gallo V, Bannerman P. *Inflammation in white matter: Clinical and pathophysiological aspects.* Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 2006, 12(2), 141–146. doi:10.1002/mrdd.20100
11. Petri S, Tinelli F, *Visual impairment and periventricular leukomalacia in children: A systematic review.* Res Dev Disabil. 2023 Apr;135:104439. doi: 10.1016/j.ridd.2023.104439. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36796269.
12. Kim SH, Kim JS, *Eye Movements and Vestibulo-Ocular Reflex in Periventricular Leukomalacia.* J Clin Neurol. 2020 Jan;16(1):172-174. doi: 10.3988/jcn.2020.16.1.172. PMID: 31942779; PMCID: PMC6974811.
13. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. *Cerebral palsy in children: a clinical overview.* Transl Pediatr. 2020 Feb;9(Suppl 1):S125-S135. doi: 10.21037/tp.2020.01.01. PMID: 32206590; PMCID: PMC7082248.
14. Di Muzio B, Amer M, Elfeky M, et al. *Periventricular leukomalacia.* Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-12858>
15. Rutherford Mary A, Saunders WB, *MRI of the neonatal brain.* Published by W. B. Saunders, 2002, ISBN 10: 0702025348 / ISBN 13: 9780702025341, Part IV, Chapter 8 “Ischemic lesions in the preterm brain”.
16. Amer M, *Grades of periventricular leukomalacia (illustrations). Case study.* Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-186942>
17. Kobayashi S, Fujimoto S, Fukuda S, Hattori A, et al., *Leukomalacia with Late-Onset Circulatory Dysfunction of Premature Infants: Correlation with Severity of Magnetic Resonance Imaging Findings and Neurological Outcomes.* The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 210(4), 333–339. doi:10.1620/tjem.210.333
18. Di Muzio B, Amer M, Elfeky M, et al., *Periventricular leukomalacia.* Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 24 Oct 2024) doi.org/10.53347/rID-12858
19. Weidauer S, Wagner M, Hattingen E, *White Matter Lesions in Adults - a Differential Diagnostic Approach.* Rofo. 2020 Dec;192(12):1154-1173. English, German. doi: 10.1055/a-1207-1006. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32688424.
20. Seber T, Uylar Seber T, *Incidences of Terminal Zones of Myelination: An Evaluation of Patients aged 3–30 Years.* J Contemp Med. January 2023;13(1):78-81. doi:10.16899/jcm.1232345
21. Liauw L. et al., *Differentiation between peritrigonal terminal zones and hypoxic-ischemic white matter injury on MRI.* European Journal of Radiology 65 (2008) 395–401
22. Massimo F, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F. et al., *Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines,* Brain, Volume 142, Issue 7, July 2019, Pages 1858–1875, <https://doi.org/10.1093/brain/awz144>
23. Pongratz V, Bussas M, Schmidt P, Grahl S, et al., *Lesion location across diagnostic regions in multiple sclerosis.* Neuroimage Clin. 2023;37:103311. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103311. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36623350; PMCID: PMC9850035.
24. Singh A, Bonnell G, Prey J, et al., *Small-vessel disease in the brain.* American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice, Volume 27, March 2023, 100277, doi.org/10.1016/j.ahjo.2023.100277
25. <https://www.childbirthinjuries.com/birth-injury/periventricular-leukomalacia/>