

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI DE DIAGNOSTIC ALE ANOMALIILOR DE DEZVOLTARE ALE ENCEFALULUI ȘI MĂDUVEI SPINĂRII

Svetlana Hadjiu, Natalia Rață, Diana Pașa, Angela Jelihovschi,
Elena Rusu, Rodica Bubucea

Clinica de Neuropediatrie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Clinical particularity and diagnosis of development anomalies of brain and spinal cord

In the study was evaluated the frequency of congenital brain malformations and their clinical manifestations to the new born and infants. It was appreciated their role in child's neurological disability. All children included in the study underwent a complete neurological examination, were investigated neurosonographically, computed tomography (CT) - brain and magnetic resonance imaging (MRI). It was concluded that agenesis of the corpus callosum was the most common congenital brain malformation in children aged under 1 year, and most rare congenital brain malformations were anencephaly, and microgiria, hemimegalencefalia. The most common clinical manifestations were: neuropsychic retardation of varying degrees, axial and limb hypotonia, partial seizures / infantile spasms. Congenital malformations affects neurological development and reduced the ability of children, leaving a severe prognosis, in many cases.

Rezumat

În studiu a fost evaluată frecvența malformațiilor cerebrale congenitale și manifestările lor clinice la nou-născuții la termen și sugari. A fost studiat rolul acestora în invaliditatea neurologică al copilului. Toți copiii incluși în studiu au fost supuși unui examen clinico-neurologic complex, au fost efectuate următoarele investigații: examenul neurosonografic, tomografie computerizată cerebrală (TC) și rezonanța magnetică nucleară (MRI). S-a constatat, că agenezia corpului calos este una din cele mai frecvente malformații cerebrale congenitale la copiii cu vârsta sub 1 an, iar cele mai rar întâlnite malformații cerebrale congenitale sunt: anencefalia, hemimegalencefalia și microgiria. Cele mai frecvente manifestări clinice întâlnite la copiii cu malformații congenitale: retardul neuropsihic de diferit grad, hipotonia axială și a membrelor, crizele convulsive parțiale/spasmele infantile. Malformațiile congenitale marchează neurodezvoltarea și stigmează abilitățile copilului, lăsându-i un prognostic sever, în multe cazuri

Actualitatea

Importanța domeniului abordat reiese din faptul ca, atit in lume, cit și in Republica Moldova, morbiditatea, mortalitatea și invalidizarea neuropsihica a copiilor cu malformații cerebrale congenitale este înaltă; cu o frecvența estimată la 10-25% din totalul malformațiilor, și 40% din decesele din primul an de viața.

Conform datelor din literatura de specialitate, malformațiile cerebrale congenitale sunt anomalii morfologice determinate de stoparea sau devierea procesului de dezvoltare al SNC [1].

Scopul

Aprecierea frecvenței malformațiilor congenitale cerebrale la nou-născuții la termen și sugari, prin notificarea manifestărilor clinice (anamneza, antecedentele eredo-colaterale, examenul clinic și neurologic complet) și examene imagistice.

Obiectivele

1. Selectarea celor mai frecvente MCC la nou-născuții la termen și sugari.
2. Determinarea etiologiei MCC și rolul factorilor nocivi asupra dezvoltării sistemului nervos al copilului.

3. Studiul manifestărilor neurologice la copiii cu MCC și rolul lor în stigmarea sistemului nervos al copilului.
4. Aprecierea rolului MCC în invalidizarea neuropsihică al copilului. Studiul frecvenței sechelelor neurologice la copiii cu MCC.
5. Analiza comparativă a rezultatelor obținute cu datele din literatura de specialitate.

Materiale și metode

Grupul de studiu a fost format din 55 copii [selectați din toți cei internați pe perioada noiembrie 2010 – decembrie 2011 în secțiile neurologice ale IMSP ICȘDOSMC: 429 copii – nou născuți la termen (14,5%) și sugari (85,5%)], cu vârsta cuprinsă între 2 săptămâni și 12 luni. 55 copiii din lotul de studiu au fost examinați prin: metoda clinică (anamneza, antecedentele eredo-colaterale, examenul clinic și neurologic complet) și imagistică (s-au utilizat tehnicile de tomografie computerizată cerebrală, rezonanța magnetică nucleară cerebrală, neurosonografie). A fost stabilit diagnosticul definitiv de malformație congenitală cerebrală.

Rezultate

Studiul a cuprins 55 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 2 săptămâni-12 luni, diagnosticați cu malformații cerebrale congenitale [25 (45%) fete și 30 (55%) băieți], din ei: 8 copii (14,5%) nou-născuți la termen și 47 copii (85,5%) sugari. După evaluarea clinică și paraclinică a pacienților a fost efectuată analiza detaliată a bolnavilor implicați în studiu. A fost colectată minuțios anamneza. A fost efectuat examenul clinic și neurologic complet. Toți bolnavii au fost investigați prin examene suplimentare: neurosonografie, tomografie computerizată cerebrală și rezonanța magnetică nucleară cerebrală. Pacienții au fost repartizați în dependență de tipul malformației cerebrale (MC) diagnosticate.

Conform studiului am obținut următoarele rezultate:

- agenezia corpului calos (ACC) a fost diagnosticată la 23 copii (42%),
- microcefalie (MIC) – 15 copii (27%),
- agenezia de sept pellucid (ASP) – 6 copii (11%),
- porencefalie (POR) – 5 copii (9%),
- hidrancefalie (HDC) – 3 copii (5%),
- anencefalie (ANC) – 1 copil (2%),
- hemimegalencefalie (HGC) – 1 copil (2%),
- microgirie (MG) – 1 copil (2%).

Conform studiului realizat, s-a constatat că, malformația cerebrală congenitală sub formă de agenezia corpului calos s-a întâlnit cel mai frecvent la copiii cu vârsta sub 1 an. Agenezia corpului calos deseori se asociază cu agenezia de sept pellucid. Frecvent, acestea se manifestau clinic prin crize epileptice (36%). Microcefalia (27%) deseori îmbracă patologia neurologică, expresia clinică fiind retardul mental. Aceste date sunt în tangență cu datele din literatura studiată (Popa Constantin “Neurologie”; Lacey D.J. “Agenesis of the corpus callosum” și Dobyns W.B. “Agenesis of the corpus callosum and gyral malformations”). Cele mai rar întâlnite malformații cerebrale congenitale au fost: porencefalia, hidranencefalia, anencefalia, hemimegalencefalia și microgiria.

Malformațiile cerebrale congenitale se manifestă clinic prin diverse simptome neurologice. Simptomele clinice întâlnite la copiii din grupul de studiu au fost: hipotonia axială și a membrelor s-a întâlnit în 50% cazuri; crizele convulsive parțiale și spasmele infantile – 36%; retardul neuropsihic grad ușor până la sever – 91%; hemi/tetraplegia spastică – 15%; dimensiuni mici ale perimetrului cranian, cu 5-6 cm sub limita normei de vârstă – 20%; tulburări de coordonare fină – 20%, hemianopsia – 5%; nistagmusul – 5%, ataxia – 4%, asimptomatice – 3,5%.

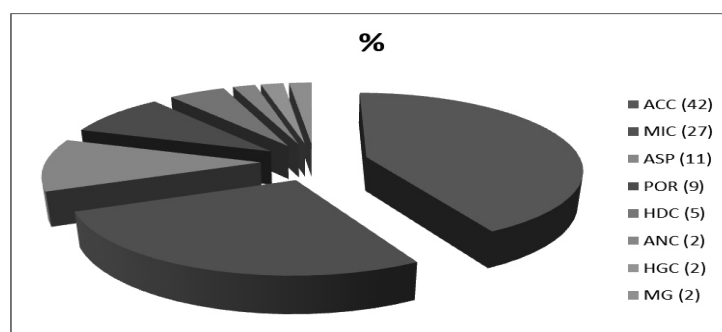


Fig. 13.1. Frecvența malformațiilor cerebrale congenitale în lotul de copii cercetați în studiu.

Sugerăm că manifestările neurologice cele mai frecvente sunt: retardul psihomotor și epilepsiile simptomatice. Printre crizele epileptice, cele mai des întâlnite, sunt spasmele infantile, accesele parțiale și generalizate. În literatura de specialitate sunt descrise aceste momente (Paetau A, Salomen R, Haltia M “Brain pathology”).

Malformațiile cerebrale congenitale marchează neurodezvoltarea și abilitățile copilului, lăsându-i un prognostic sever, în multe cazuri. Consecințele neurologice sunt moștenirea și expresia clinică dată de malformațiile cerebrale congenitale. În studiu au fost analizate și sistematizate manifestările neurologice ale copiilor deținători de malformații cerebrale congenitale. Acestea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 13.1.

Frecvența și structura consecințelor neurologice la copiii cu malformații cerebrale congenitale cu vârsta < 1an (55 copii)

Nr. d/o	Indicii în dependență de tipul consecințelor	Numărul de copii (nr.)	%
1.	Consecințe: total	55	100
2.	Retard neuropsihic ușor	19	17
3.	Retard neuropsihic moderat	21	21
4.	Retard neuropsihic sever	16	11
5.	Afectare vizuală moderată	5	7
6.	Afectare vizuală severă	2	3
7.	Dereglări motorii, hipotonie	20	18
8.	Dereglări motorii, spasticitate	10	11
9.	Crize convulsive	20	36

Astfel, s-a constatat ca cea mai frecventa malformație cerebrală congenitală diagnosticată la copiii din lotul studiat a fost agenezia corpului calos (23 copii – 42%), cu o frecvență puțin mai joasă s-au întâlnit ageneziile de sept pellucid și microcefaliile, după care au urmat: porencefalia, hidranencefalia, anencefalia, hemimegalencefalia și microgiria. Cea mai frecventă manifestare clinică a malformațiilor cerebrale congenitale notificată la copiii din lotul de studiu a fost retardul neuropsihic (91%), urmată de hipotonie axială și a membrelor (50%) și epilepsiile (36%). Se cunoaște că epilepsia și retardul neuropsihic duce la realizarea invalidizării infantile [8].

Conform rezultatelor obținute, în lotul de pacienți incluși în studiu (55 copii din 429, cu vârsta sub 1 an, internați în secție), s-a constatat că, frecvența malformațiilor congenitale cerebrale s-a diagnosticat în 14,5% din cazuri la nou-nascuți și 85,5% la sugari. Cele mai frecvente complicații neurologice întâlnite la copiii cu malformații cerebrale înnașcute, care se asociază cu un prognostic nefavorabil sunt: reținere în dezvoltarea neuropsihică de diferit grad (48%), dereglările motorii (29%), crizele convulsive (36%), afectarea vizuală de diferit grad (11%).

Analzând structura morbidității copiilor aflați sub urmărire medicală (copii internați în secțiile neurologice), s-a stabilit o majorare a incidenței malformațiilor congenitale (MC) osteoarticulare și cardiace cu 2-3%, comparativ cu MC oftalmice, ale SNC, gastrointestinale, care au scăzut cu 1-2%. La fel, a crescut și rata infecțiilor (în total cu 2%), pe contul infecțiilor generalizate cu afectarea SNC. Printre infecțiile cu afectarea SNC se numără infecțiile citomegalovirale (au crescut cu 3.2%) etc. Infecțiile respiratorii s-au micșorat cu 4%. Nivelul infecțiilor urogenitale a rămas același -1%. La copiii investigați, concomitent cu maladiile de bază au fost depistate diverse maladii concomitente: anemie (40%), prematuritate (8.6%), rahitism (4.8%), icter neonatal (8.5%), dermatite alergice (3.7%), hipotrofii (1.7%). Majoritatea copiilor sufereau câte 2-3 maladii concomitente. Acestea au complicat evident evoluția maladiei de bază și au mărit durata tratamentului.

Discuții

Dezvoltarea cerebrală antenatală include 3 perioade critice – se consideră acele etape de evoluție în care datorită sensibilității înalte față de factorii endo/exogeni se produc anomalii de dezvoltare.

1. Perioada embrionară (coresp. I trim. de viață i/u; 1-12 săptămâni):

- neurulația (formarea șanțului neural și închiderea tubului neural) – formarea veziculelor cerebrale (proencefal, rombencefal); formarea și diviziunea telencefalului în 2 emisfere și ventriculele laterale; diferențierea comisurilor de la placa comisurală; neurogeneza (multiplicarea neuroblaștilor în zonele germinative periventriculare).

2. Perioada fetală precoce (coresp. II trim. i/u; 12-28 săptămâni): multiplicarea glială și debutul mielinizării; creșterea prelungirilor celulelor nervoase și intensificarea diferențierii sectoarelor creierului.

3. Perioada fetală tardivă (coresp. III trim. de sarcină; 28 săptămâni- nașterea fătului): creierul format continuă să crească în dimensiuni; continuă procesul de mielinizare; dezvoltarea intensă a sistemului vascular [3].

Factorii de risc în apariția malformațiilor cerebrale congenitale sunt:

1. Defecte ale aparatului genetic;

2. Factori exogeni:

a) fizici (radiațiile ionizante, hipertermia, cimpul electromagnetic);

b) chimici (medicamentele, alcoolul, tutunul, drogurile, poluanții mediului înconjurător – metale grele, pesticide, dioxinele);

c) infecțioși (herpes, varicela, toxoplasmoza, sifilis, citomegalovirus, listerioza etc.)

3. Factori combinați (defecte genetice și factori exogeni – 80%) [10].

Clasificare:

1. Malformații congenitale cerebrale precoce:

Perioada embrionară 1-12 săptămâni:

a) Malformații disrafice (tulburări de închidere a tubului neural): anencefalia; meningoencefalocelul, encefalocelul;

b) Malformații prin tulburarea inducției ventrale holoproencefalia (alobară, semilobară, lobară) - agenezia corpului calos (izolată, asociată; completă, parțială), agenezia de septum pellucidum.

Perioada fetală precoce 12-28 săptămâni:

a) Malformații prin tulburări de migrare celulară: agiria (lisencefalia), microgria, displazia corticală focală

b) Malformații prin tulburări de proliferare celulară: microcefalia, megalencefalia, hemimegalencefalia.

2. Malformații congenitale cerebrale tardive:

a) Malformații cu tulburări marcate în dinamica lichidiană: porencefalia, hidranencefalia, hidrocefalia, stenoza de apeduct Sylvius.

b) Malformații ale fosei posterioare (cerebelului): agenezia simplă a viermisului - malformația Dandy-Walker; agenezia emisferelor cerebeloase [5].

Conform studiului efectuat, cele mai frecvent întâlnite malformații cerebrale congenitale sunt:

***Agenezia corpului calos :** care reprezintă lipsa parțială sau totală a corpului calos; ca rezultat a unei dereglări de diferențiere a plăcii comisurale la a 18-20 săptămâna i/u (Fig. 14.1.). Incidența – 1/10 mii nou-născuți.

Etiologia: aberațiile cromozomiale (trisomia 18,13,8; monosomia 1,18); alcoolismul, boli metabolice (hiperglicinemie noncetonică, deficitul Dopa decarboxilaza, homocistinuria).

Forme clinice: a) Parțială b) Totală c) Izolată d). Asociată cu alte anomalii ale SNC: Sindromul Aicardi, ce reprezintă agenezia comisurii caloase, a comisurii albe anterioare, heterotopii periventriculare și displazie corticală întinsă; Sindromul Shapiro, caracterizat prin agenezia de corp calos, cu episoade de hipotermie și uneori, hiperhidroza.

Manifestări clinice: retard mental, hipotonie axială și a membrelor cu retardul mersului, care sunt frecvent primele simptome; hemipareză, ataxie, hemianopsie, nistagmus, insuficiența adenohipofizară/hipotermie recurentă.

Diagnostic:

1. Eco-cerebrală antenatală (absența chistului septului și deplasarea laterală a ventriculilor laterali, în special în regiunea occipitală).
2. Eco-transfontanelară (orientarea radiară a șanțurilor feței interne a emisferelor).
3. TC și MRI cerebrală (deplasare externă frontală și ascensionarea V-III).

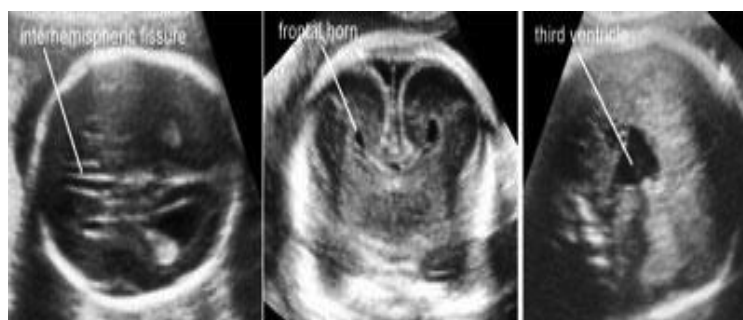


Figura 14.1. Agenezia totală a corpului calos.

Tratament simptomatic al crizelor epileptice, al deficitelor motorii spastice etc.

Pronosticul vital este favorabil [11].

***Agenezia de septum pelucidum:**

Septum pelucidum este o membrană fină care se întinde de la fața inferioară a corpului calos la corpul trigonului; el desparte ventriculii laterali, care comunică doar prin orificiile Monro.

Agenezia de septum pelucidum denotă lipsa acestuia, având drept consecință o comunicare largă între ventriculii laterali.

Incidența este de 1/10 mii nou-născuți.

Forme clinice :

a) izolată

b) asociată cu alte malformații SNC (agenezia de corp calos, spina bifida, displazia tractului optic și olfactiv, agiria).

Tablou clinic : adesea este asimptomatic; mai rar convulsii și tulburări mintale (forme asociate).

Diagnostic : CT-cerebrală, ventriculii laterali, formind împreună o singură cavitate.

Pronosticul vital este favorabil [11].

***Microcefalia:**

Microcefalia reprezintă o tulburare de creștere a cutiei craniene, în care perimetrul cranian este cu peste 2 cm sub media corespunzătoare vârstei, se asociază cu microencefalia, care se referă la volumul mic al creierului.

Etiopatogenia este insuficiența de proliferare celulară, moartea celulară excesivă în viața embriofetală; factori genetici, infecțiile i/u, malnutriția, alcoolismul, tulburări circulatorii și vasculare, intoxicații etc.

Forme clinice:

a) Microcefalia primară (pină în luna a 7-a i/u): Pc este cu 5-6 cm sub limita normei de vîrstă, cu frunte aplatizată, vertex ascuțit, cu tulburări de coordonare fină, hiperchinezie, epilepsie, retard mental.

b) Microcefalia secundară (după a 7-a lună i/u):

Microcefalie moderată, dar cu tablou neurologic sever, sub aspect de tetrapareze spastice, tulburări senzoriale, epilepsie și retard psihic sever.

Diagnostic: Radiografia craniană care arată reducerea în volum a craniului, predominant anterior, cu respectarea masivului facial.

Tratamentul este conservator, cu excepția formelor etiologice infecțioase [2].

*Porencefalia:

Porencefalia – reprezintă cavități anormale pline cu LCR la nivelul emisferelor cerebrale, care pot comunica cu ventriculii sau cu spațiile subarahnoidiene (Fig. 14.2.).

Etiopatogenia: este distrucția precoce a parenchimului cerebral, de origine circulatorie, survenit la sfîrșitul lunii a 2-a i/u. Cavitatea poate fi uni/bilaterală (ultima mai des), cu displazie corticală pe emisfera opusă.

Tabloul clinic variază în dependență de topografia și întinderea acestor cavitati: retard mental; crize parțiale; hemi/tetraplegii spastice; hemianopsie.

Diagnostic: Radiografia craniană unde avem asimetria boltei craniene, fie îngroșată sau subțiată, pneumatizarea incompletă a sinusurilor. TC și RMN se observă cavitate lichidiană, frecvent bilaterală. [7]

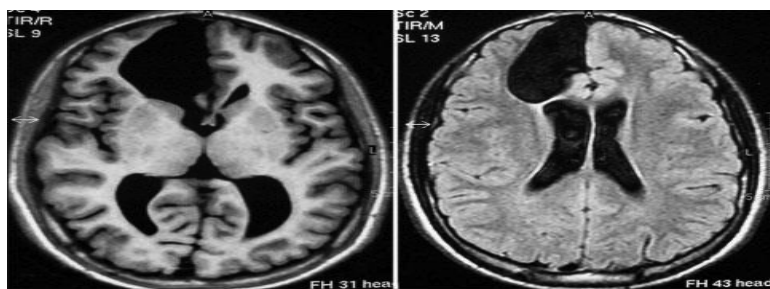


Fig 2. Male, 15 years old. MR showing right frontal porencephaly.

Fig. 14.2. Porencefalie.

*Hidranencefalia:

Hidranencefalia este caracterizată prin distrugerea lichidiană a emisferelor cerebrale, cu păstrarea doar a unei bande posterioare de cortex temporo-occipital (Fig. 14.3.).

Etiologia sunt leziunile vasculare, intoxicațiile cu monoxid de carbon, citomegalovirus etc.

Tabloul clinic : hipotonie axială, tetraplegie spastică, convulsii, retard neuropsihic sever.

Diagnostic:

1. Eco-cerebrală (cavitate vastă lichidiană, evidențiind aspectul translucid al celei mai mari părți a craniului).

2. TC (densitate hidrică a cvasi-totalității emisferelor cerebrale, în timp ce fosa posterioară are aparență normală).

Pronostic vital este nefavorabil, cu o supraviețuire de cîteva luni [11].

*Megalencefalia. Hemimegalencefalia:

Megalencefalia denotă creșterea de volum a creierului în absența hidrocefaliei, unui chist sau a unei tumori; Pc >2 cm față de norma corespunzătoare vîrstei.

Etiopatogenia - creșterea neuronilor și gliei anormal, giganti, cu heterotopii ale substanței albe corticale, girare anormală, polimicrogirie. Poate fi familială, cu dezvoltare intelectuală normală.

Tabloul clinic: retard mental, epilepsie generalizată secundară, sdr. piramidal al membrilor inferioare.

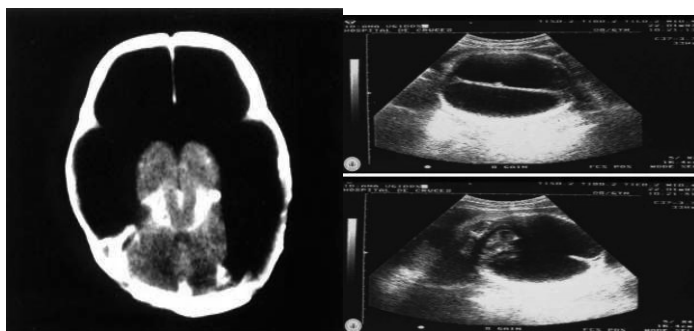


Fig. 14.3. Hidranencefalie

Diagnostic: TC, MRI cerebrală, radiografia craniană [8].

***Microgiria:**

Microgiria denotă circumvoluțiuni mici și numeroase, dezorientate, dispuse anarhic.

Etiologia - sunt aberațiile genetice, infecțiile cu citomegalovirus, intoxicațiile cu monoxid de carbon.

Tabloul clinic: crize de epilepsie, paralizie pseudobulbară, tetraplegii, tulburări de limbaj (dislexie, disgrafie), retard neuropshihic.

Diagnostic: MRI (lărgirea scizurilor silviene, atrofie cu predominantă frontală, cortex. subtire) [8].

***Anencefalia:**

Anencefalia indică forme rudimentare sau absența totală a creierului, substituit de obicei prin țesut conjunctiv bogat vascularizat, în care se găsesc frecvent resturi de neuroni sau de meninge; acoperite de o membrană subțire și piele.

Incidența este 3-4/10 mii nou-născuți, fetele fiind afectate de 3-7 ori mai frecvent decât băieții. Afecțiunea are o frecvență crescută în Scoția, Irlanda de Nord, Japonia și Franța.

Etiologia sunt factorii genetici, carențe vitaminice (acid folic, vitamina A, D); factori toxici, medicamente (anticonvulsivante: carbamazepina și valproatul sodic cresc riscul teratogen), hidroamnios etc.

Patogenia este persistența tubului neural anterior, care nu s-a închis în ziua a 24-a de dezvoltare.

Tabloul clinic : nou-născutul are ochii și fața bine dezvoltate. Se notează frecvent mișcări lente și stereotipice ale capului și membrelor, spontane sau provocate de durere și de activități reflexe ca suptul.

Diagnostic: Ecografia cerebrală începând cu a 13 săptămână a vieții intrauterine (se remarcă absența contururilor normale ale craniului, a creierului; fiind identificate masivul facial și orbitele). Hidroamnios în 20-50% cazuri, dozarea a-fetoproteinei și acetilcolinesterazei în lichidul amniotic (crescute). Anencefalii, ca regulă nu supraviețuiesc [13].

Concluzii

1. Conform studiului realizat, sugerăm că frecvența malformațiilor congenitale cerebrale la copiii cu vârsta sub 1 an sunt sub 14% din cazurile studiate (55 copii din 429).
2. Agenezia corpului calos este una din cele mai frecvent întâlnite malformații cerebrale congenitale la copiii cu virsta sub 1 an. Cu o frecvență puțin mai joasă se întâlnesc ageneziile de sept pellucid și microcefaliile, după care urmează: porencefalia, hidranencefalia, anencefalia, hemimegalencefalia si microgiria. Aceste date sunt în corelație cu datele din literatura de specialitate.
3. MCC marchează neurodezvoltarea și stigmează abilitățile copilului, lăsându-i un prognostic sever, în multe cazuri.
4. Consecințele neurologice sunt moștenirea și expresia clinică dată de malformațiile cerebrale congenitale.
5. Cele mai frecvente complicații neurologice întâlnite la copiii cu MCC, care se asociază cu un prognostic nefavorabil sunt: reținere în dezvoltarea neuropsihică de diferit grad

(48%), dereglările motorii (29%), crizele convulsive (36%), afectarea vizuală de diferit grad (11%).

6. Crizele epileptice stigmatiză SNC. Printre crizele epileptice notificate, cel mai des întâlnite în cadrul malformațiilor cerebrale au fost spasmele infantile, accesele generalizate și parțiale.
7. MCC și consecințele neurologice date de acestea joacă un rol decisiv în neurodezvoltarea copilului.

Bibliografie

1. Aicardi J., „Disease of the nervous system in childhood”. Oxford, N. I. Mackeith Press, 1992, p. 1363.
2. Andermann E., Andermann F., Joubert M. Three familial midline malformation syndromes of the central nervous system: agenesis of the corpus callosum and anterior horn cell disease; agenesis of the cerebellar vermis; and atrophy of the cerebellar vermis. *Birth Defects*, 1975, 11, pp. 269-293.
3. Arthur K. Asbury, Guy M. Mckhaun, W. Ian McDonald. *Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology*, Vol. II, Philadelphia, London. 1986, 1653 p.
4. Diebler C., Dulac O. *Pediatric neurology and neuroradiology*, Springer-Verlag, Berlin, 1987.
5. Dobyns W.B. Aggenesis of the corpus callosum and gyral malformations. *Neurology*, 1989, 39, p. 817-82
6. Lacey D.J. Aggenesis of the corpus callosum. *AJDC*, 1985, 139, p. 953-955.
7. Lemire R.J., Beckwith J.B., Warkany J. *Anencephaly*, Raven Press, New-York, 1978
8. Iliciuc I. *Neuropediatric, C.E-P Medicina*, 2007, pp. 104-126.
9. Paetau A., Salomen R., Haltia M. *Brain pathology*, M. Press, 1985, 4, 56-62 p.
10. Popescu V. Aportul neuroimagingii în malformațiile cerebrale. *Progrese recente în pediatrie*; Bucuresti, 1996, p. 504-524.
11. Popescu V. *Neurologie pediatrică. Teora. Vol. I*, pp. 318-342.
12. Popa Constantin. *Neurologie. București*, 1997, 910 p.
13. Robain O., Dulac O. Malformations cerebrales, medullaires et craniennes. *Neurologie pediatrique, Medicine-Science, Flammarion, Paris*, 1998. 2-e ed. ch. 6, p. 167-188.
14. Robain O., Lyon G. Les microcephalies par malformation cerebrale. *Acta Neuropathol*, 1972, 26, pp. 96-109.
15. Volpe J. I., *Neurology of newborn. Third edition*, Philadelphia, London et al., W. P. Saunders company, 1995, p. 862.
16. Evaluarea Copilului cu Paralizie Cerebrală, prof. Dr. Doina Pleșca, Dr. Victoria Hurduc, Dr. Iulia Ioan, Farm. Iuliana Dinu, Clinica de pediatrie și Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de Copii “Dr. Victor Gomoiu” Bucuresti, UMF “Carol Davila”, *Revista Română de Pediatrie*- vol. LIX, nr. 2, 2010, 81 p.
17. Diagnosticul în Neurologia Pediatrică, prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Andrei Zamfirscu, Clinica de Pediatrie și Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de Copii “Dr. Victor Gomoiu” Bucuresti, *Revista Română de Pediatrie*- vol. LIX, nr. 2, 2010, 103p.