

# Leucomalácia periventricular como causa de encefalopatia da prematuridade

## *Periventricular leukomalacia as causes of encephalopathy of prematurity*

Luiz Antônio Tavares Neves<sup>1</sup>, Josana Lucas Araújo<sup>2</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20150013

### RESUMO

A leucomalácia periventricular (LPV) é, na atualidade, a causa mais importante de lesão cerebral no lactente prematuro, determinando sequelas ao neurodesenvolvimento. Este trabalho objetiva avaliar o conhecimento atual acerca da fisiopatologia da LPV, seus principais tipos de lesões, métodos diagnósticos disponíveis, tratamento e as consequências ao neurodesenvolvimento dos prematuros e métodos preventivos. Foi realizada a busca de artigos na base de dados do Medline, por meio do Pubmed, usando os termos: leucomalácia periventricular, paralisia cerebral e prematuridade. Foram selecionados os artigos mais relevantes, além de estudos históricos. A LPV difusa caracteriza-se por lesões microscópicas e deve-se à destruição de pré-oligodendrócitos e as sequelas neuropatológicas são a diminuição da mielinização e ventriculomegalia. Existe associação causal entre infecção materna, inflamação placentária e a leucomalácia periventricular, por ocasionarem aumento de citocinas inflamatórias na circulação fetal. Não existe tratamento médico corrente para LPV. Inibidores de radicais livres estão sendo investigados para determinar se eles têm papel na prevenção da injúria aos oligodendrócitos na LPV. A prevenção do nascimento prematuro é o meio mais importante de prevenir LPV; e serviços de *follow up* para esses recém-nascidos são necessários para se diagnosticar déficits precocemente e iniciar estímulos que possam minimizar os danos neurológicos. **Palavras-chave:** Leucomalácia Periventricular; Paralisia Cerebral; Prematuro.

### ABSTRACT

*Periventricular leukomalacia (PVL) is currently the most important cause of brain damage in premature infants determining sequels to neurodevelopment. This study aims to evaluate the current knowledge about the pathophysiology of PVL, its main types of lesions, diagnostic methods available, treatment, consequences to the neurodevelopment of preterms, and preventive methods. A search for articles in the Medline database through Pubmed was conducted using the terms: periventricular leukomalacia, cerebral palsy, and prematurity. The most relevant articles were selected in addition to historical studies. The diffuse PVL is characterized by microscopic lesions due to pre-oligodendrocyte destruction, and the neuropathological consequences are declining myelination and ventriculomegaly. There is a causal association between maternal infection, placental inflammation, and periventricular leukomalacia caused by inflammatory cytokines increase in fetal circulation. There is no current medical treatment for PVL. Free radical inhibitors are being investigated to determine whether they have a role in preventing injury to oligodendrocytes in the PVL. The prevention of a preterm birth is the most important means of preventing PVL; follow-up services to these newborns are necessary to diagnose early deficits and the start of stimuli that can minimize neurological damage.*

**Key words:** Leukomalacia, Periventricular; Cerebral Palsy; Infant, Premature.

<sup>1</sup> Médico. Doutor em Pediatria. Professor do Mestrado em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Chefe da UTI Neonatal e Pediátrica do Hospital Albert Sabin. Juiz de Fora, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFJF. Bolsista do Projeto de Extensão "Follow up de Recém-nascidos de risco" do Hospital Universitário (HU) da UFJF. Juiz de Fora, MG – Brasil.

Recebido em: 27/10/2011  
Aprovado em: 24/03/2014

Instituição:  
Universidade Federal de Juiz de Fora  
Departamento Materno Infantil, Serviço de Pediatria  
Juiz de Fora, MG – Brasil

Autor correspondente:  
Luiz Antônio Tavares Neves  
E-mail: latneves@terra.com

## INTRODUÇÃO

A agressão cerebral no recém-nascido pode ser causada por diversos fatores como hemorragia da matriz germinativa, hidrocéfalo pós-hemorrágico e leucomalácia periventricular (LPV). Com a redução da incidência das primeiras duas lesões citadas, a terceira causa, que é a leucomalácia periventricular, aparece agora como a mais importante causa de lesão cerebral no lactente prematuro, determinando os resultados do neurodesenvolvimento. A leucomalácia periventricular tem sido descrita classicamente como uma desordem caracterizada por áreas multifocais de necrose, formando cistos na matéria branca cerebral profunda, as quais são frequentemente simétricas e ocorrem adjacentes aos ventrículos laterais. Essas lesões necróticas correlacionam-se estreitamente com o desenvolvimento de paralisia cerebral espástica em lactentes com extremo baixo peso.

A encefalomielite congênita foi o termo inicialmente descrito por Virchow<sup>1</sup>, em 1987, para descrever uma doença em recém-nascidos que demonstravam zonas de palidez e amolecimento dentro da matéria branca periventricular na autópsia. Banker e Larroche, em 1962<sup>2</sup>, introduziram o termo leucomalácia periventricular para definir a alteração característica encontrada em 20% das lesões em lactentes que morreram antes de completar um mês de idade. A LPV é a agressão cerebral isquêmica mais comum em lactentes prematuros. A isquemia ocorre nas adjacências dos ramos terminais da vascularização arterial, determinando lesão da matéria branca adjacente aos ventrículos laterais. Os achados principais para o diagnóstico da LPV são ecodensidades periventriculares ou cistos detectados pela ultrassonografia transfontanela. O diagnóstico é importante devido a significativa porcentagem de prematuros sobreviventes desenvolverem atraso cognitivo, paralisia cerebral ou lesões neurossensoriais.

## METODOLOGIA

Este estudo é revisão não sistemática da literatura científica. Foi realizada a busca de artigos na base de dados do Medline, por meio do Pubmed, usando os termos: leucomalácia periventricular, paralisia cerebral e prematuridade. Foram selecionados os artigos mais relevantes, além de estudos históricos, totalizando 28 publicações. As obras selecionadas foram

lidas na íntegra, tendo sido identificadas as informações relativas ao desenvolvimento de leucomalácia periventricular em recém-nascidos prematuros, seu diagnóstico, tratamento e prevenção.

## NEUROPATOLOGIA MICROSCÓPICA

A topografia das lesões é uniforme, afeta primariamente a matéria branca profunda do corpo subcaloso, fascículo superior fronto-occipital longitudinal e a matéria branca adjacente aos cornos dos ventrículos laterais e occipitais. Essas áreas aparecem pálidas nos exames de autópsia, usualmente bilaterais, mas sem simetria definida.

## NEUROPATOLOGIA MACROSCÓPICA

Estudos atuais chamaram a atenção para o dano à matéria branca difusa que é macroscopicamente caracterizada por atrofia de toda a matéria branca, afinamento do corpo caloso e em estágios tardios há ventriculomegalia com mielinização retardada. A matéria branca periventricular profunda é propensa à necrose focal, por estar intimamente relacionada aos ramos terminais da vascularização arterial cerebral que é mais evidente na substância branca central, ao passo que a lesão difusa da matéria branca poderia ser caracterizada principalmente pela morte ou injúria de pré-oligodendrócitos.<sup>3</sup>

## VULNERABILIDADE DAS CÉLULAS DA OLIGODENDRÓGLIA

Várias fontes de evidências indicam que o dano aos oligodendrócitos imaturos, ou seja, pré-oligodendrócitos, durante um período específico de vulnerabilidade é o fator significativo na patogênese da LPV.<sup>4</sup>

Os pré-oligodendrócitos proliferam e morrem por morte celular programada, que é regulada por fatores tróficos tais como o fator de crescimento insulina *like* e os fatores de crescimento derivados das plaquetas. Porém, a ativação de receptores de citoquinas sobre a superfície dessas células pode levar à sua morte precocemente. Estudos *in vitro* mostram que as citoquinas inflamatórias como fator de necrose tumoral e interferon-gama são extremamente tóxicas para os

pré-oligodendrócitos. Marcadores imunocitoquímicos têm identificado aumento da atividade celular da micróglia na agressão da matéria branca difusa. Essas células são altamente capazes de produzir mediadores inflamatórios potencialmente tóxicos, radicais livres e intermediários reativos de oxigênio. A atividade fagocítica da micróglia potencializa os efeitos inflamatórios da interleucina B, fator de necrose tumoral e os lipossacarídeos bacterianos. Os microglócitos já estão amplamente presentes na matéria branca no feto com 22 semanas de idade gestacional.

Embora as lesões de LPV demonstrem perda disseminada de oligodendrócitos<sup>5</sup>, Damann *et al.*<sup>6</sup> acrescentaram que o dano à matéria branca envolve também axônios e não apenas oligodendrócitos.

## FISIOPATOLOGIA

As duas maiores teorias propostas na fisiopatologia da LPV são as seguintes:

- lesão de isquemia/reperfusão em zonas arteriais limítrofes da área periventricular; e/ou
- corioamnionite ou vasculite materna com a produção de citocinas levando ao dano inflamatório na área periventricular no cérebro em desenvolvimento.

De acordo com a teoria isquêmica, a LPV é a lesão bilateral da matéria branca de lactentes prematuros que pode resultar de hipotensão, isquemia e necrose de coagulação nas zonas vasculares limítrofes dos vasos de penetração profunda da artéria cerebral média. Lactentes prematuros têm a autorregulação vascular prejudicada e são suscetíveis à hemorragia intracraniana, bem como à LPV. Quando em uso de ventilação mecânica podem desenvolver hipocarbia, que também pode ser um dos precursores do aparecimento da lesão cerebral.<sup>7</sup>

A injúria poderá ocasionar déficits funcionais relacionados ao trato corticoespinal descendente, radiações visuais e radiações acústicas.

Em recente estudo epidemiológico, Leviton *et al.*<sup>8</sup> evidenciaram, em detalhada análise, associação entre infecção materna, inflamação placentária e leucomalácia periventricular. Eles observaram que a resposta inflamatória fetal é refletida pela vasculite fetal (infiltração de leucócitos polimorfonucleares na banda coriônica ou cordão umbilical), e não pelo dano direto da infecção intra-amniótica ao cérebro fetal.

A infecção materna, refletida pela administração de antibiótico, está também associada ao dano cerebral fetal, embora não signifique existência de infecção cerebral no feto. Várias citocinas maternas são, também, associadas à patogênese da LPV.

Não existe tratamento médico corrente para LPV. Agentes inativadores de radicais livres estão sendo investigados para determinar se desempenham papel na prevenção da injúria aos oligodendrócitos na LPV.<sup>9,10</sup>

## FREQUÊNCIA

A incidência de LPV nos Estados Unidos varia de 4-26% entre os lactentes prematuros nas unidades de cuidados intensivos neonatais. A incidência é mais alta nos estudos de autópsia, podendo alcançar evidência de mais de 75% no exame *post-mortem*. A incidência na autópsia varia consideravelmente de um centro neonatal para outro. A forma clássica com cistos poroencefálicos corresponde a apenas pequena porção dos casos totais.

A incidência da LPV varia de acordo com a modalidade da imagem usada, sendo que a forma não cística da doença somente pode ser diagnosticada pela ressonância magnética. A ressonância magnética pode identificar tanto a forma cística quanto a forma não cística da LPV, que é difícil de estabelecer, devido às áreas microscópicas e subsequente cicatriz glial da LPV não cística. Vários fatos são muito claros em relação à LPV, sendo que a lesão é observada particularmente nas seguintes situações: em lactentes prematuros, sobrevivência de poucos dias, que tiveram hemorragia intracraniana, em lactentes com evidência de distúrbio cardiorrespiratório, parada cardíaca, hipotensão grave, cirurgia cardíaca, uso de oxigenação por membrana extracorpórea e em lactentes com evidência de infecção fetal.

## MORBIDADE E MORTALIDADE

A paralisia cerebral pode ocorrer aproximadamente entre 60 e 100% dos casos em lactentes com sinais tardios de LPV. A diplegia espástica é a forma mais comum de paralisia cerebral e associa-se a formas leves de LPV, já a quadriplegia está frequentemente associada às formas graves da doença. O sistema cognitivo pode apresentar vários graus de atraso, possivelmente associado a alterações do desenvol-

vimento neuropsicomotor na LPV grave. Disfunção visual pode ocorrer com nistagmo, dificuldade de fixação, estrabismo e cegueira. Alguns casos de disfunção visual em associação com LPV ocorrem na ausência de retinopatia da prematuridade, sugerindo dano às radiações ópticas. A idade em que mais frequentemente ocorre a LPV é em prematuros menores de 32 semanas de idade gestacional e naqueles com menos de 1.500 g. Muitos dos casos apresentaram doença respiratória, como doença de membrana hialina, pneumonia, hipotensão, além de enterocolite necrosante ou canal arterial patente. No exame físico, muitos prematuros são assintomáticos, embora sintomas sutis possam ocorrer em 10-30% dos lactentes, sendo os seguintes: tônus diminuído nas extremidades inferiores, tônus aumentado nos extensores do pescoço, eventos apneicos, bradicardia, irritabilidade, alimentação escassa com paralisia pseudobulbar e convulsões clínicas.<sup>11</sup>

Causas associadas à LPV:

- lactentes prematuros ventilados mecanicamente nascidos com menos de 32 semanas de gestação e/ou peso abaixo de 1.500 g;
- hipotensão, hipoxemia e acidose podem resultar em agressão cerebral isquêmica e LPV;
- hipocarbúria acentuada em lactentes ventilados;
- anastomose vascular placentária, gestação gemelar, hemorragia anteparto, corioamionite e funisite.

## MODELOS DE ENCEFALOPATIA DA PREMATURIDADE: IMPLICAÇÕES PARA PATOGÊNESE

### Hipoperfusão e isquemia-hipóxia como causa de leucomalácia periventricular

Insultos de hipoperfusão e isquêmico-hipóxico têm sido reproduzidos em grande variedade de espécies animais, incluindo ratos, coelhos, porcos e cachorros. Na maioria dos estudos eles produzem dano na matéria cinzenta (mimetizando lesões observadas em lactentes a termo).<sup>12</sup> Asfixia de feto de carneiros mostraram que podem induzir doença na matéria branca periventricular tanto focal quanto difusa, acompanhados por perda aguda de astrócitos e oligodendrócitos. Esses estudos confirmam o conceito de que ocorrem lesão focal periventricular (lesões císticas) e lesões

difusas (ativação microglial difusa e destruição de pré-oligodendrócitos) na matéria branca.<sup>13</sup> Os aminoácidos excitatórios também participam ativamente da patogênese das lesões na matéria branca.

Os muitos fatores preconceptionais, perinatal e pós-natal implicados na fisiopatologia dessas lesões incluem a isquemia-hipóxia, desequilíbrio endócrino, fatores genéticos, deficiência do fator de crescimento, superprodução de radicais livres, infecção materna com superprodução de citocinas e outros agentes inflamatórios, exposição a toxinas, estresse materno e desnutrição. Portanto, trata-se de uma doença multifatorial em que a hipoperfusão, isquemia-hipóxia e a inflamação têm papel especial. Vários estudos experimentais em animais têm sido realizados com o modelo isquêmico-hipóxico e em muitos casos resultou inicialmente em insulto à matéria cinzenta e em casos graves ocorre extensão para a matéria branca.<sup>14</sup>

A exposição de ratas grávidas ou de seus recém-nascidos à hipóxia induz alterações patológicas na matéria branca periventricular que reproduzem a leucomalácia periventricular do recém-nascido humano, com inflamação, astrogliose, retardo intenso de mielinização no modelo pré-natal, atrofia da substância branca, ventriculomegalia e alteração na maturação da sinapse. Embora o insulto inicial seja exclusivamente hipóxico, os efeitos observados são comumente a combinação de diferentes mecanismos, tais como a hipoperfusão, isquemia, inflamação e/ou estresse oxidativo induzido pela hipóxia protraída e pela fase subsequente de reperfusão.

As lesões necróticas focais ocorrem profundamente na matéria branca cerebral, primariamente na distribuição da zona final das artérias de penetração longa. Os dois locais mais comuns para a necrose focal de LPV são no nível da matéria branca próxima do trígono dos ventrículos laterais e ao redor do foramen de Monro.<sup>15</sup> A predileção por esses locais pode estar ligada a fatores anatômicos e à grande concentração dos pré-oligodendrócitos vulneráveis. Injúria difusa à matéria branca cerebral tem sido enfatizada em grande número de lactentes menores, com períodos longos de sobrevivência pós-natal.<sup>16</sup>

Na leucomalácia periventricular não cística, as lesões focais são microscópicas e não são comumente detectáveis à ultrassonografia cerebral.<sup>17</sup>

A evolução dos aspectos celulares fornece uma pista importante para a sua patogenicidade. A neuropatologia celular do componente focal clássico da leucomalácia periventricular é caracterizada nas pri-

meiras seis a 12 horas após um insulto hipóxico-isquêmico, por necrose de coagulação nos pontos da lesão periventricular focal. Essa lesão aparece como uma perda da arquitetura normal e subsequente dissolução tissular e a formação de cavidades (cistos) ocorre entre uma e três semanas. Esses múltiplos cistos pequenos são geralmente grandes, o suficiente (>3 mm) para serem detectados pelo ultrassom transfontanela.

### **A neuropatologia do componente difuso da LPV cística necrótica clássica foi enfatizada inicialmente por Gilles *et al.*<sup>18</sup>**

A característica celular principal da lesão difusa é a presença de núcleos gliais picnóticos (células gliais que sofreram dano agudo) e hipertrofia de astrócitos. Diferentemente da necrose focal, a lesão difusa é menos grave. Embora mais disseminada, as lesões não afetam todos os componentes celulares. As sequelas neuropatológicas da lesão difusa são diminuições da mielinização e ventriculomegalia. Com o passar do tempo verificam-se redução do volume cerebral e ventriculomegalia. Nos estudos imunocitoquímicos ocorre diminuição importante de pré-oligodendrócitos da matéria branca nos lactentes com LPV. O alvo celular na lesão difusa é o pré-oligodendrócito.

A partir de estudos realizados em cérebro de recém-nascidos que faleceram com LPV, mostrou-se que a injúria à matéria branca foi regionalizada, com necrose focal, quando presente, localizada na substância branca periventricular profunda e menos grave; e a injúria celular específica mais difusamente na substância branca central. As áreas de necrose foram seguidas por pequenas cicatrizes da glial, mas não cistos. Essas características regionais são consistentes com zonas vasculares limítrofes e terminais mais pronunciadas na matéria branca periventricular e menos marcada mais difusamente na matéria branca central.

Na injúria difusa a morte preferencial é de pré-oligodendrócitos, que é a célula dominante na linhagem dos oligodendrócitos. Portanto, constitui o alvo celular chave na agressão difusa da matéria branca. A injúria à matéria branca difusa contém marcada proeminência de astrócitos e micróglia ativada. Também marcadores específicos mostram que a peroxidação lipídica pode desempenhar importante papel na lesão da substância branca periventricular. Esses achados sugerem que o modo de

morte dessas células é o ataque por espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio.<sup>18</sup>

A infecção e a inflamação têm importante papel na gênese da LPV, sendo consideradas a segunda causa mais importante na sua patogênese. Estudos epidemiológicos e clínicos sugerem uma ligação entre infecção materna e comprometimento fetal, causando LPV. A resposta inflamatória fetal é definida como o encontro de citocinas no sangue fetal.<sup>18</sup>

A relação entre LPV e infecção intrauterina tem sido sugerida por diversos fatores, como corioamnionite, funisite, rotura prematura de membranas, níveis elevados de citocinas, especialmente interleucina 6 e interleucina 1 no fluido amniótico e no cordão umbilical, além da evidência de ativação de célula T intrauterina. A leucomalácia periventricular cística agora é reconhecida como capaz de ocasionar apenas 5% da injúria na matéria branca, sendo que a presença comum de LPV não cística nos controles dos estudos epidemiológicos torna difícil a interpretação dos dados. A infecção pós-natal também tem sido associada à LPV, embora com estudos epidemiológicos mais fracos. Entretanto, na forma difusa da LPV, abundante expressão de interferon-gama tem mostrado estar presente nas células pré-oligodendrócitos. Esses achados são de grande interesse, por ser o interferon-gama particularmente tóxico às células pré-oligodendrócitos e essa toxicidade ser mediada pelo fator de necrose tumoral. Os achados neuropatológicos indicam que as citocinas estão presentes na LPV humana e que os alvos mais comuns de injúria são as células da micróglia e astrócitos.<sup>19,20</sup>

### **Neuroimagem da injúria à matéria branca cerebral**

A ultrassonografia neonatal é uma das técnicas mais importantes de imagem para o cérebro neonatal.<sup>8</sup> Em 1990, a ultrassonografia das ecodensidades e ecolucências da matéria branca previam alterações no desenvolvimento psicomotor melhor do que qualquer outro antecedente. Geralmente a ecogenecidade encontrada na leucomalácia periventricular precoce é similar em intensidade àquela do plexo coroide. O ultrassom pode ser visto como modo ideal de imagem para LPV cística, mas tem valor muito limitado para detectar injúria na matéria branca difusa e o processo que leva à encefalopatia da prematuridade,

como mostrado em estudos comparando a ultrassonografia neonatal com a ressonância magnética.<sup>21-23</sup>

### **Imagem de ressonância magnética convencional**

A ressonância magnética não tem papel decisivo na avaliação precoce da LPV, sendo mais útil em monitorar os lactentes com suspeita de LPV e lactentes que desenvolveram sinais clínicos sugestivos, uma vez que é capaz de demonstrar a perda da matéria branca, a intensidade de sinal aumentada da matéria branca profunda e a ventriculomegalia. A ressonância magnética demonstra adelgaçamento do corpo posterior e esplênio do corpo caloso em casos graves de LPV.<sup>24</sup> Pode mostrar sinais de anormalidade na matéria branca periventricular, que são diferentes das lesões císticas detectadas pelo ultrassom.

Achados da ressonância magnética convencional compatíveis com injúria da matéria branca crônica no cérebro imaturo são caracterizadas também por cistos comparáveis por ultrassom, mas também e mais importante por alta intensidade do sinal persistente da matéria branca, representando imagem difusa da injúria. Essa imagem característica está tardiamente associada a adelgaçamento do corpo caloso e perda do volume da matéria branca, resultando em sulco profundo e eminente. A ausência de mielinização no ramo posterior da cápsula interna na idade a termo é um ótimo indicador de prejuízo neuromotor tardio. Entretanto, cerca da metade dos lactentes pré-termos que mostraram anormalidades medianas na matéria branca teve apenas índices de desenvolvimento mental marginal na idade de dois anos.

### **Imagem por ressonância magnética por difusão**

Avaliação precoce da matéria branca periventricular em lactentes prematuros com ressonância magnética por difusão pode revelar restrição de difusão periventricular, similar à distribuição típica de LPV, quando o ultrassom e a ressonância magnética convencional não identificaram alguma alteração específica. Importante citar que a fase crônica da LPV é caracterizada pela formação de cistos e pelas hiperintensidades localizadas na substância branca. A análise de imagens de ressonância magnética por tensor de difusão tem provido novas descobertas dentro da

microestrutura do desenvolvimento da matéria branca periventricular e parece ser ideal para avaliar os caminhos da doença neurológica na matéria branca.<sup>4</sup>

### **Imagem de ressonância magnética por espectroscopia**

Um dos contribuintes essenciais para o progresso da detecção não invasiva do metabolismo tissular e bioquímico na atualidade tem sido a ressonância magnética por espectroscopia, que fornece informações químicas específicas sobre a bioquímica de numerosos metabólitos intracelulares. Similar ao alto valor diagnóstico da ressonância magnética na asfixia, pode também detectar dano à matéria branca a partir de indicadores de glicólise anaeróbica com lactato intracerebral aumentado.

### **Alterações do crescimento cerebral e desenvolvimento a longo termo**

A injúria da matéria branca periventricular tem sido fortemente associada a déficits do desenvolvimento neuropsicomotor no lactente prematuro.<sup>24,25</sup> Foi encontrada correlação entre retardo no desenvolvimento neuropsicomotor e retardo na mielinização.<sup>26</sup> A morbidade mais complexa do componente focal da LPV é a diplegia espástica. O distúrbio motor tem como ponto central a paresia espástica das extremidades, com efeito muito maior sobre os membros inferiores do que sobre os superiores. Lesões mais graves com extensão posterolateral dentro do centro semioval e corona radiata são associadas a efeitos sobre as extremidades superiores, área cognitiva e neurossensorial.

Novas técnicas de ressonância magnética em três dimensões têm permitido quantificar o volume cerebral e a quantificação absoluta de mielinização. Esses achados com mielinização deficiente em lactentes com lesão precoce podem explicar a alta incidência de déficit cognitivo. Alterações no volume cortical na ressonância magnética em três dimensões são representativas das lesões corticais e podem explicar o risco aumentado de prejuízo cognitivo e epilepsia em lactentes com déficit motor clássico (diplegia espástica) após injúria à matéria branca imatura.

O ultrassom é a modalidade inicial de escolha do dano ocasionado pela isquemia-hipóxica ao sistema

nervoso central em lactentes prematuros. O ultrassom pode ser realizado dentro da unidade neonatal, sem a necessidade de transportar as crianças frágeis. O sinal ultrassonográfico mais precoce da leucomalácia periventricular é uma ecotextura aumentada na matéria branca periventricular. Esse é um achado não específico que deve ser diferenciado a partir do halo periventricular normal e edema periventricular brando, que pode não resultar em prejuízo permanente. A ecotextura periventricular anormal da LPV geralmente desaparece entre duas e três semanas. Aproximadamente 15% de lactentes que sofrem LPV demonstram cistos periventriculares que aparecem inicialmente duas a três semanas após o aumento inicial das ecodensidades. A gravidade da LPV está relacionada ao tamanho e à distribuição dos cistos. Achados ultrassonográficos podem ser normais em pacientes que irão desenvolver tardiamente imagem de leucomalácia periventricular.<sup>27,28</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevenção do nascimento prematuro é o meio mais importante para prevenir LPV. *Follow-up* é necessário, em virtude da associação com paralisia cerebral. Antes do nascimento, o diagnóstico precoce e o manejo da corioamnionite podem prevenir a LPV. A betametasona administrada a gestantes entre 24 e 31 semanas de gravidez pode reduzir significativamente a ocorrência da leucomalácia periventricular, sugerindo o possível efeito anti-inflamatório do corticoide sobre a resposta fetal. Evitar o uso materno de cocaína e alterações no fluxo sanguíneo fetal e neonatal pode diminuir a ocorrência de leucomalácia periventricular. Os lactentes com leucomalácia periventricular estão em alto risco de déficit no desenvolvimento neuropsicomotor. A LPV branda está associada à diplegia espástica e a grave quadriplegia, com alta incidência de problemas cognitivos e neurosensoriais. O tempo da ultrassonografia inicial pode ser útil na determinação do insulto recebido. A LPV cística pode ser identificada pelo ultrassom no primeiro dia de vida, indicando que o evento hipóxico ou infeccioso pode ter sido pré-natal em vez de perinatal ou pós-natal.

## REFERÊNCIAS

1. Virchow R. Zur pathologischen Anatomie de Gehirns. I. Congenitale Encephalitis und Myelitis. Virchow Arch Pathol Anat. 1987; 38:129.

2. Banker BQ, Larroche JC. Periventricular Leukomalacia of infancy: A form of neonatal anoxic encephalopathy. Arch Neurol. 1962 Nov; 7:386-410.
3. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental windows of vulnerability for human perinatal white matter injury. J Neurosci. 2001 Feb 15; 21(4):1302-12.
4. Bassi L, Ricci D, Volzone A, Allsop JM, Srinivasan L, Pai A, et al. Probabilistic diffusion tractography of the optic radiations and visual function in preterm infants at term equivalent age. Brain. 2008 Feb; 131(Pt 2):573-82.
5. Smith ME, van der Maesen K, Somera FP. Macrophage and microglial responses to cytokines in vitro: phagocytic activity, proteolytic enzyme release, and free radical production. J Neurosci Res. 1998 Oct 1; 54 (1):68-78.
6. Dammann O, Kuban KC, Leviton A. Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002; 8(1):46-50.
7. Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant—more common than you think. Pediatrics. 2003 Jul; 112(1 Pt 1):176-80.
8. Leviton A, Gilles F. Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and “periventricular” leukomalacia: how are they related? Pediatr Neurol. 1996 Sept; 15 (2):127-36.
9. Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010 Aug; 116(2 Pt 1):387-92.
10. Kwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2008 Mar; 93(2):F153-61.
11. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Shock. 2007 Feb; 27(2):124-33.
12. Sizonenko SV, Sirimanne E, Mayall Y, Gluckman PD, Inder T, Williams C. Selective cortical alteration after hypoxic-ischemic injury in the very immature rat brain. Pediatr Res. 2003 Aug; 54(2):263-9.
13. Mallard EC, Rees S, Stringer M, Cock ML, Harding R. Effects of chronic placental insufficiency on brain development in fetal sheep. Pediatr Res. 1998 Feb; 43(2):262-70.
14. Normann E, Lacaze-MasmonTEIL T, Eaton F, Schwendimann L, Gressens P, Thébaud B. A novel mouse model of Ureaplasma-induced perinatal inflammation: effects on lung and brain injury. Pediatr Res. 2009 Apr; 65(4):430-6.
15. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. Anatomic analyses of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. Pediatr Res. 2004 Jul; 56(1):117-24.
16. Hope PL, Gould SJ, Howard S, Hamilton PA, Costello AM, Reynolds EO. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants. Dev Med Child Neurol. 1988 Aug; 30 (4):457-71.
17. Gilles FJ, Leviton A, Dooling EC, editors. The developing Human Brain: growth and epidemiologic neuropathology. Boston: John Wright, PSG Inc, 1983. p.117-83
18. Haynes RL, Folkerth RD, Keefe RJ, Sung I, Swzeda LI, et al. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes

- is accompanied by microglial activation in periventricular leukomalacia in the human premature infant. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003 May; 62(5):441-50.
19. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology.* 2011; 99(3):177-87.
  20. Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Ann Periodontol.* 2001 Dec; 6(1):153-63.
  21. Childs AM, Cornette L, Ramenghi LA, Tanner SF, Arthur RJ, Martinez D, Levene MI. Magnetic resonance and cranial ultrasound characteristics of periventricular white matter in newborn infants. *Clin Radiol.* 2001 Aug; 56(8):647-55.
  22. de Vries LS, Eken P, Groenendaal F, van Haastert IC, Meiners LC. Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics.* 1993 Oct; 24(5):263-8.
  23. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White matter injury in the prematurity infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 May; 24(5):805-9.
  24. Lasry O, Shevell MI, Dagenais L. Cross-sectional comparison of periventricular leukomalacia in preterm and term children. *Neurology.* 2010 Apr 27; 74 (17):1386-91.
  25. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. Progress in periventricular leukomalacia. *Arch Neurol.* 2008 Oct; 65(10):1291-5.
  26. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics.* 2006 Aug; 118(2):536-48.
  27. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics.* 2007 Jan; 119(1):37-45.
  28. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. Progress in Periventricular Leukomalacia. *Arch Neurol.* 2008 Oct; 65(10):1291-5.
-