

TRASTORNOS HEREDITARIOS DE SUSTANCIA BLANCA. CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Jade García Espinosa, Alberto Martínez Martínez, Elena Moya Sánchez, Jorge Pastor Rull, Javier Martínez Bosch

Objetivos Docentes

El **objetivo** de nuestro trabajo es proporcionar claves para hacer un diagnóstico diferencial entre las enfermedades de sustancia blanca:

- Diferenciar la hipomielinización de otras enfermedades de sustancia blanca
- Diferenciar enfermedades DESmielinizantes y DISmielinizantes
- Diferenciar las enfermedades dismielinizantes entre sí

Revisión del tema

INTRODUCCIÓN:

Los trastornos de la sustancia blanca o leucoencefalopatías comprenden todas las alteraciones que exclusiva o predominantemente afectan a la sustancia blanca del cerebro.

Existen multitud de leucoencefalopatías o enfermedades de sustancia blanca, que pueden ocurrir a cualquier edad. Pueden ser progresivas o estáticas, genéticas o adquiridas. Su estudio es muy complejo pero la RM ha demostrado ser la técnica de imagen fundamental para el diagnóstico de los pacientes con leucoencefalopatías, por dos motivos:

- Presenta muy alta sensibilidad para la detección de anomalías de sustancia blanca. El TC es una técnica mucho menos sensible para este fin.
- Presenta una especificidad aceptable ya que existen enfermedades de sustancia blanca con patrones de aparición específicos.

Podemos diferenciar tres tipos de leucoencefalopatías:

1. Enfermedades **desmielinizantes**: Son las más frecuentes representando el 99% de todas las leucoencefalopatías
2. Enfermedades **dismielinizantes**: Se deben a anomalías en la formación o conservación de la mielina. Pueden ser provocadas por un defecto genético, enzimático o ambos. Son enfermedades

muy infrecuentes afectando fundamentalmente a la población pediátrica y adolescente. Un sinónimo por el que se conoce este tipo de enfermedades es LEUCODISTROFIA.

3. Retraso en la mielinización o hipomielinización.

BREVE RECORDATORIO DEL PROCESO NORMAL DE MIELINIZACIÓN

La mielinización normal es un proceso que se inicia alrededor del quinto mes de vida fetal y finaliza en torno a los dos años de vida, siguiendo un patrón establecido y predecible.

La vaina de mielina es una extensa membrana plasmática que envuelve en forma de espiral a una porción del axón. Además de su importancia en la conducción del impulso nervioso, la mielina puede tener una relación simbiótica con el axón influyendo en su desarrollo, de modo que el citoesqueleto axonal no se forma correctamente en ausencia de mielina.

Es bien conocido que la RM permite una evaluación del estado de maduración (y por tanto de la mielinización) del cerebro del niño. Con la formación de la mielina por los oligodendrocitos y el engrosamiento y endurecimiento progresivo de las vainas de mielina, se produce un incremento en la concentración de lípidos cerebrales y un descenso en el contenido en agua. Por tanto, las estructuras mielinizadas mostrarán un acortamiento en el tiempo de relajación T1 y T2 en relación con la sustancia gris (no mielinizada), así como una reducción en la difusión del agua. En RM, esto se traduce en la visualización de una sustancia blanca mielinizada hiperintensa T1 e hipointensa T2 con respecto a la sustancia gris. Lo primero que ocurre es el aumento de lípidos cerebrales y posteriormente la reducción del agua, por lo que en RM el primer hallazgo en la sustancia blanca mielinizada será la hiperintensidad T1 y posteriormente la hipointensidad T2.

Normalmente, la mielinización progresa de **caudal a craneal**, de **dorsal a ventral** y en **dirección centrífuga**, desde el centro a la periferia. Maduran antes las fibras sensitivas que las fibras motoras y las de proyección antes que las de asociación, en relación con las superficies utilizadas en las primeras etapas de la vida y con el desarrollo filogenético.

Las últimas áreas en madurar son las llamadas **terminales**, que finalizan su proceso de maduración en la edad adulta temprana.

Para fines educativos podría dividirse la maduración del cerebro en varias etapas, aunque en la práctica, este proceso es dinámico y estas etapas se superponen.

- **Al nacimiento:** Las áreas mielinizadas son el bulbo raquídeo, el mesencéfalo dorsal, los pedúnculos cerebelosos, el brazo posterior de la cápsula interna, parte de la corona radiada, el tálamo ventral, la corteza perirolándica, la corteza occipital medial (alrededor de la fisura calcarina) y la ínsula posterior (relacionada al área auditiva). [Fig. 1](#)
- **A los 3-4 meses:** Las áreas mielinizadas serán la sustancia blanca de los hemisferios cerebelosos, el pedúnculo cerebeloso medio, el tronco ventral, los tractos corticoespinales y las radiaciones ópticas. Las áreas mielinizadas supratentoriales serán más extensas, extendiéndose a mayor parte de la corona radiada y al esplenio del cuerpo caloso.
- **A los 8-12 meses:** Se demuestra un claro gradiente anteroposterior, existiendo una mielinización casi completa del cerebro posterior y la fosa posterior y quedando restos de sustancia blanca frontal inmaduros.
- **A los 15-18 meses:** La maduración es prácticamente completa, quedando únicamente por madurar las áreas terminales, que lo hacen en la 2ª- 3ª décadas de la vida. [Fig. 2](#).

Este proceso o cualquier alteración en el patrón normal pueden ser detectados por RM.

CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ENFERMEDADES DE SUSTANCIA BLANCA

En la tabla [Fig. 3](#), se exponen algunas de las múltiples enfermedades de sustancia blanca existentes. Todas ellas presentan una característica común en RM: Ocasionalmente hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2 de la sustancia blanca afectada, entre otros hallazgos. Dada la presencia de este signo

común debemos encontrar otros hallazgos, características o patrón de aparición que nos permitan diferenciar las diversas entidades, o al menos proporcionar al clínico un diagnóstico diferencial lo más breve posible que le permita realizar un estudio más orientado.

Son **cuatro las preguntas** que debemos formularnos ante la presencia en imagen por RM de hiperintensidad T2 de la sustancia blanca:

1. ¿A QUÉ SE DEBE LA HIPERINTENSIDAD T2? CLAVES PARA DIFERENCIAR LA HIPOMIELINIZACIÓN O RETRASO EN LA MIELINIZACIÓN DE OTRAS LEUCOENCEFALOPATÍAS

Es importante tener en cuenta la edad del paciente que estamos estudiando, ya que en pacientes menores de 18 meses la hiperintensidad T2 de la sustancia blanca forma parte del proceso de **mielinización normal**. En este caso debemos conocer la secuencia de mielinización normal para confirmar que las áreas hipomielinizadas son concordantes con la edad del paciente. En niños mayores de 2 años la mayor parte de la sustancia blanca debe estar completamente mielinizada, por lo que ante cualquier alteración de señal a partir de esta edad debemos sospechar patología.

Una vez descartado que la hiperintensidad de señal T2 de la sustancia blanca esté en concordancia con el proceso de mielinización normal en niños pequeños debemos descartar una de estas dos opciones:

1. Que se trate de una **mielinización deficiente o hipomielinización**
2. Que se trate de otra **leucoencefalopatía**

Si somos capaces de contestar esta pregunta ya podemos eliminar de nuestro diagnóstico diferencial el 50% de la patología posible. Estas son las **claves para responderla**:

1. **Evaluar las secuencias potenciadas en T1**: En la hipomielinización o en el retraso de la mielinización la señal de la sustancia blanca cerebral en las imágenes potenciadas en T1 dependerá de la cantidad de la mielina, siendo más hiperintensa que la sustancia gris cuando la cantidad de mielina es normal, isointensa si existe disminución de la cantidad de mielina de forma leve e hipointensa si el déficit es severo o si la mielina está ausente. Por el contrario, en el resto de leucoencefalopatías, la intensidad de señal no depende de la cantidad de mielina, por lo que la alteración de señal será siempre más prominente. [Fig. 4](#)
2. En la hipomielinización la alteración de señal es **difusa**, no evidenciándose lesiones focales, a diferencia de otras leucoencefalopatías en las que podemos encontrar este hallazgo. [Fig. 5](#)
3. En la hipomielinización o retraso en la mielinización podemos observar que la RM de nuestro paciente es **idéntica a la de un niño menor de 18 meses** sin esta patología. Un truco, por tanto, sería comparar estudios de niños diferentes.
4. En pacientes con hipomielinización o retraso en la mielinización, solemos encontrar áreas mielinizadas que suelen ser las primeras que lo hacen (regiones posteriores, cerebelo, troncoencéfalo...) mientras que en otras leucoencefalopatías la afectación puede darse en cualquier área, sin necesidad de respetar estas estructuras.

Es importante diferenciar el **retraso en la mielinización** de la **hipomielinización permanente**. El retraso de la mielinización es una característica que se observa en niños con retraso del desarrollo de cualquier causa mientras que la hipomielinización permanente tiene un diagnóstico diferencial específico.

La diferenciación entre ambas es fácil realizando una RM en dos momentos de la vida del niño. La hipomielinización permanente se define como un **"patrón sin cambios en la mielinización deficiente en dos RM realizadas en un intervalo de 6 meses en un niño mayor de un año"**. Como el proceso de mielinización normal finaliza en el segundo año, no podemos diagnosticar una hipomielinización permanente dentro de ese periodo de tiempo. [Fig. 6](#)

La hipomielinización también puede presentarse en enfermedades degenerativas neuronales de inicio temprano. En estos casos atrofia cerebral e hipomielinización se encontrarán asociadas. [Fig. 7](#)

La hipomielinización permanente suele asociarse a afectación de nervios periféricos (por ejemplo en la hipomielinización asociada a catarata congénita), por lo que tendremos que evaluarlos al hacer el diagnóstico de hipomielinización.

Cabe señalar que, actualmente, la causa de la hipomielinización permanente sigue siendo desconocida en

muchos pacientes y constituye, en estos casos, una categoría aislada.

Una vez descartado el gran grupo de patologías que cursan con hipomielinización permanente o retraso en la mielinización seguimos teniendo un diagnóstico diferencial muy amplio, para reducirlo nos formulamos la 2ª pregunta:

2. ¿LA ALTERACIÓN DE SUSTANCIA BLANCA ES CONFLUENTE O AISLADA Y MULTIFOCAL? CLAVES PARA DIFERENCIAR LAS LEUCODISTROFIAS DE LEUCOENCEFALOPATÍAS ADQUIRIDAS

La mayoría de enfermedades congénitas de sustancia blanca (**dismielinizantes o leucodistrofias**) presentan alteración de señal **CONFLUENTE**, que suele ser **bilateral** y **simétrica**, mientras que en las leucoencefalopatías **adquiridas** la afectación suele ser **aislada y multifocal** con distribución **asimétrica**. [Fig. 8](#)

Esta regla tiene **excepciones**: Existen varios trastornos adquiridos muy conocidos que se caracterizan por alteración de la sustancia blanca de forma confluyente, bilateral y simétrica. Ejemplos de esto son las leucoencefalopatías provocadas por tóxicos (ejemplo: heroína inhalada), encefalopatía por VIH, y la desmielinización posthipóxico.

Por otra parte algunos trastornos genéticos pueden provocar afectación de sustancia blanca de forma aislada y multifocal como por ejemplo algunos defectos mitocondriales, aciduria glutárica, algunos casos de leucoencefalopatía con afectación del tronco y médula espinal, mucopolisacaridosis, síndrome MELAS, [Fig. 9](#), galactosemia y alteraciones cromosómicas como mosaicismos y síndrome 6p.

Algunas leucoencefalopatías adquiridas muestran, en algunas ocasiones, lesiones multifocales sólo en una etapa de la enfermedad, por ejemplo en la esclerosis múltiple, donde en fases avanzadas la alteración puede llegar a ser difusa y confluyente simulando una leucodistrofia (en estos casos vamos a disponer de estudios previos, con lo que es difícil la confusión).

Una vez descartadas las leucoencefalopatías adquiridas sólo nos queda acotar el diagnóstico diferencial de las leucodistrofias. Para ello nos formulamos la 3ª y 4ª pregunta.

3. ¿QUÉ ÁREA ES LA PREDOMINANTEMENTE AFECTADA? CLAVES PARA DIFERENCIAR LAS DIFERENTES LEUCODISTROFIAS ENTRE SÍ

Las leucodistrofias pueden clasificarse según el órgano afectado. La clasificación de Van der Knaap las divide en 7 grupos: [Fig. 10](#)

Las diferentes localizaciones que se afectan en las leucodistrofias son los lóbulos frontales, parieto-occipitales, sustancia blanca periventricular, sustancia blanca subcortical, afectación cerebral difusa y fosa posterior.

Hay enfermedades que presentan localizaciones típicas: [Fig. 3](#)

- Predominio **frontal**: enfermedad de Alexander, variante frontal de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X y la leucodistrofia metacromática, especialmente la variante del adulto.
- Predominio **parieto-occipital**: variante más común de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X y enfermedad de Krabbe. La desmielinización progresiva de la sustancia blanca parieto-occipital y de fosa posterior puede verse en las enfermedades peroxisomales. En la hipoglucemia neonatal de causa genética o adquirida podemos encontrar alteración predominantemente de la sustancia blanca parieto-occipital con degeneración multiquística.
- Predominio **periventricular** y preservación de las fibras en U: se presenta en múltiples trastornos, lo que limita su utilidad de diagnóstico.
- Predominio **subcortical**: mucho más inusual y se ha descrito en trastornos específicos.
- Afectación **difusa** de la sustancia blanca: suele encontrarse, como hemos mencionado anteriormente, en la hipomielinización así como en fases finales de procesos degenerativos adquiridos. No obstante, algunas leucodistrofias cursan con afectación difusa de la sustancia blanca, como la leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales o algunas enfermedades mitocondriales entre otras.
- Predominio **cerebeloso**: enfermedad de Alexander, enfermedades peroxisomales, histiocitosis,

estadios precoces de la enfermedad con orina en jarabe de arce, sd. de X frágil (afectación de pedúnculos cerebelosos medios).

- Predominio en **troncoencéfalo**: enfermedad de Wilson, Sd de Leigh, leucoencefalopatías con afectación del tronco y médula y elevación de lactato, enfermedades peroxisomales, etc. No obstante, si también existe afectación de la sustancia blanca supratentorial es probable que no se trate de una leucodistrofia, sino de una leucoencefalopatía adquirida extensa.

4. ADEMÁS DE LA ALTERACIÓN DE SEÑAL, ¿PRESENTA CARACTERÍSTICAS ADICIONALES O ESPECÍFICAS POR RM?

Algunas características adicionales altamente específicas son:

- Degeneración quística
- Quistes de localización temporal anterior: Por ejemplo en E. de van der Knaap. [Fig. 11](#)
- Megalencefalia
- Espacios perivasculares dilatados o microquistes de sustancia blanca: Por ejemplo en mucopolisacaridosis. [Fig. 12](#)
- Lesiones de la sustancia gris adicionales (displasia cortical, lesiones corticales, lesiones de los ganglios basales). Un ejemplo de esto es la aciduria glutárica. [Fig. 13](#).
- Realce tras la administración de contraste: merece la pena realizar secuencias sin y con la administración de gadolinio en algún momento a las leucoencefalopatías, ya que la presencia de realce puede ayudar a acotar el diagnóstico diferencial.
- Depósitos de calcio: Recomendable añadir secuencias eco de gradiente para visualizarlo
- Microhemorragias (pensar en vasculopatías subyacentes): Recomendable añadir secuencias eco de gradiente para visualizarlas.
- Participación de la médula espinal: es más frecuente en leucoencefalopatías adquiridas (EDAM, neuromielitis óptica, esclerosis múltiple, brucelosis), aunque puede aparecer en leucodistrofias como enfermedad de Alexander y enfermedades mitocondriales
- Evolución en el tiempo

Imágenes en esta sección:

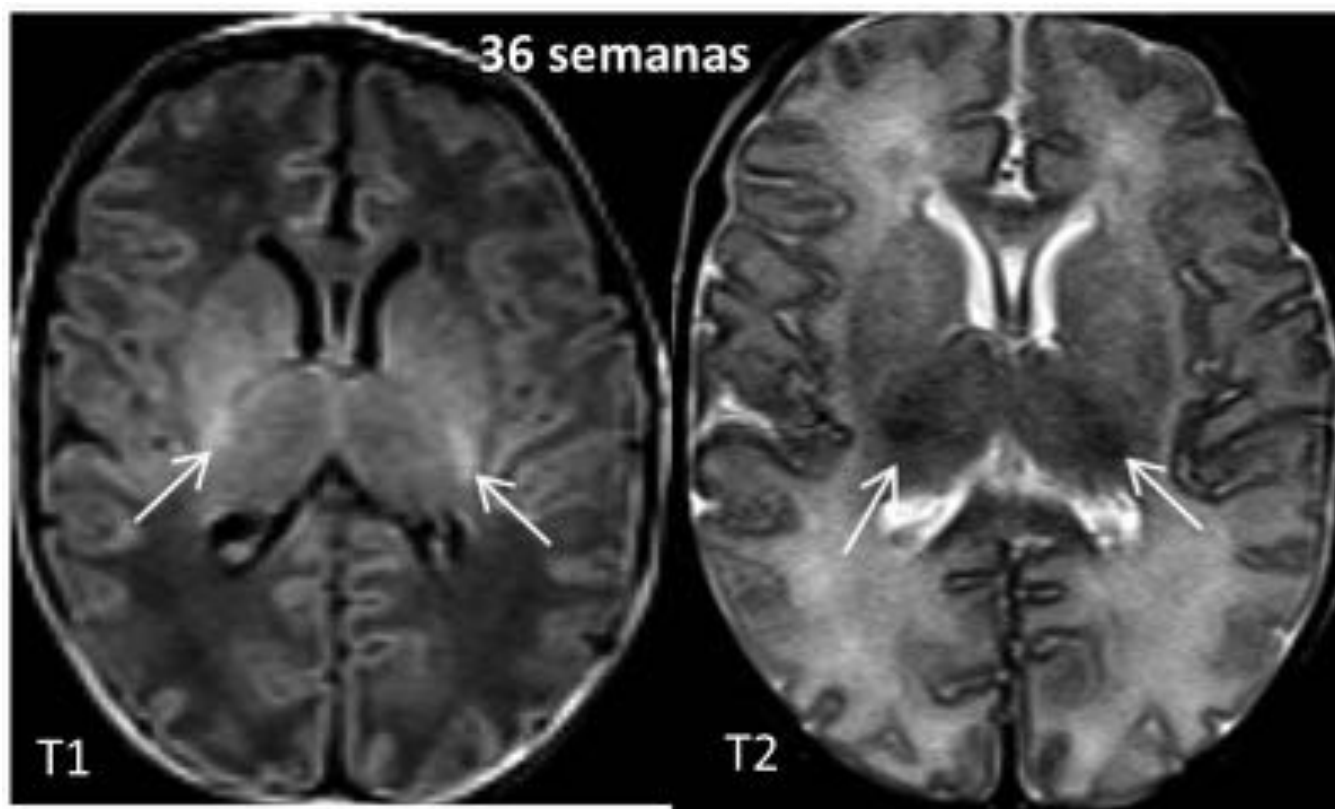


Fig. 1: RM de cráneo en recién nacido de 36 semanas donde se visualiza la sustancia blanca hipointensa en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensa T2 salvo en brazo posterior de ambas cápsulas internas donde se muestra hiperintensa T1 e hipointensa T2 (flechas) al ser áreas mielinizadas al nacimiento.

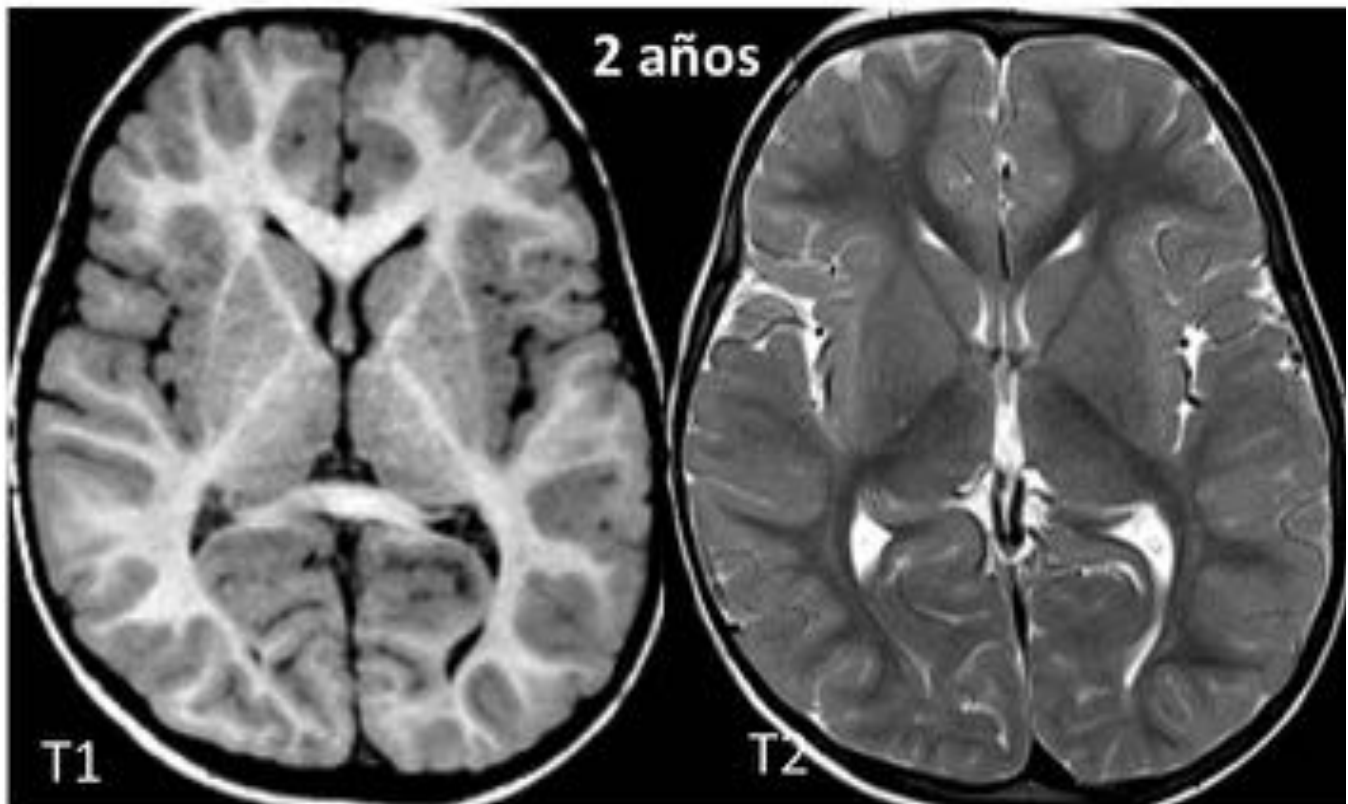


Fig. 2: RM de cráneo en niño de dos años de edad donde se visualiza la sustancia blanca completamente mielinizada, hiperintensa en secuencias potenciadas en T1 e hipointensa en T2.

| | | |
|------------------------------|---|--|
| HIPOMIELINIZACIÓN | ASOCIADA A OTRAS ENTIDADES | |
| | <p>Con afectación asociada del SNP: Hipomielinización asociada a catarata congénita, sd de Cockayne, hipomielinización asociada a hipogonadismo hipogonadotrófico, etc.</p> <p>Sin afectación típica del SNP: E. de Pelizaeus Merzbacher, hipomielinización con atrofia de ganglios basales, fucosidosis, galactosemia, etc.</p> | |
| COMO ENTIDAD AISLADA | | |
| OTRAS LEUCOENCEFALOPATÍAS | AFECTACIÓN CONFLUENTE | Predominio frontal: E. de Alexander, Variante frontal de adrenoleucodistrofia ligada al X, leucodistrofia metacromática (Variante del adulto), etc. |
| | | Predominio parieto-occipital: Adrenoleucodistrofia ligada al X (Variante más común), E. de Krabbe, Hipoglucemia neonatal, etc. |
| | | Predominio periventricular: Leucodistrofia metacromática, e. de Krabbe, sd de Sjogren-Larsson, etc. |
| | | Predominio subcortical: Aciduria glutárica, acidemia propiónica, etc |
| | | Predominio en fosa posterior: Enfermedades peroxisomales, e. de leigh, etc. |
| | Difuso: Leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales, distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina, enfermedades mitocondriales, etc. | |
| AFECTACIÓN MULTIFOCAL | Suelen ser leucoencefalopatías adquiridas como enfermedades infecciosas (CMV, brucelosis...), esclerosis múltiple, encefalomiелitis aguda diseminada, neuromielitis óptica, enfermedades vasculares (CADASIL, Fabry, vasculitis...) aunque existen ejemplos de leucodistrofias con afectación multifocal (mucopolisacaridosis, aciduria glutárica, MELAS, etc.) | |

Fig. 3: Tabla resumen de enfermedades de sustancia blanca más frecuentes.

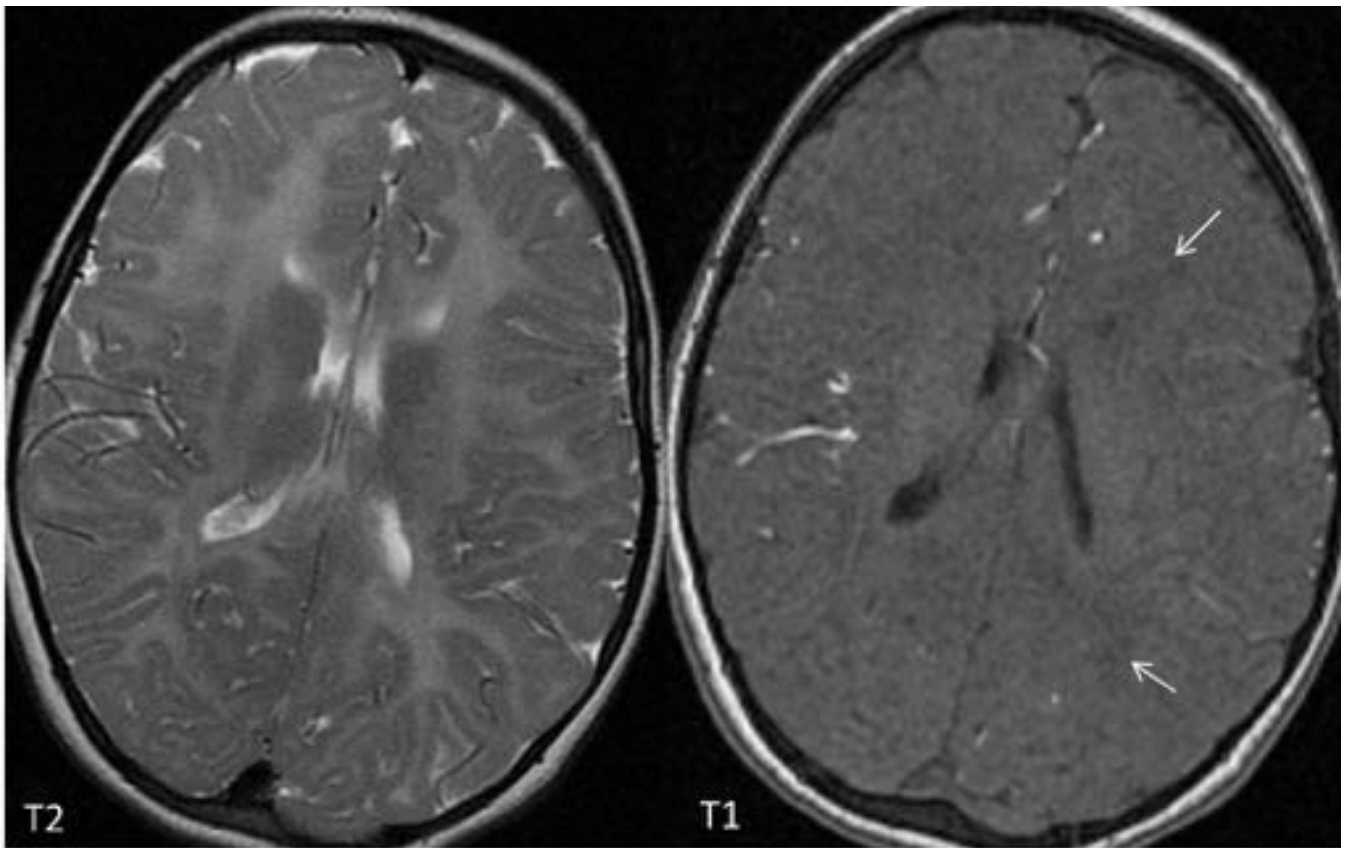


Fig. 4: RM de cráneo con secuencias potenciadas en T2 y T1 en niño de 3 años, donde se aprecia hiperintensidad T2 difusa de la sustancia blanca. En T1 la sustancia blanca es isointensa con algunas áreas hipointensas con respecto a la sustancia gris (flechas), compatible con hipomielinización.

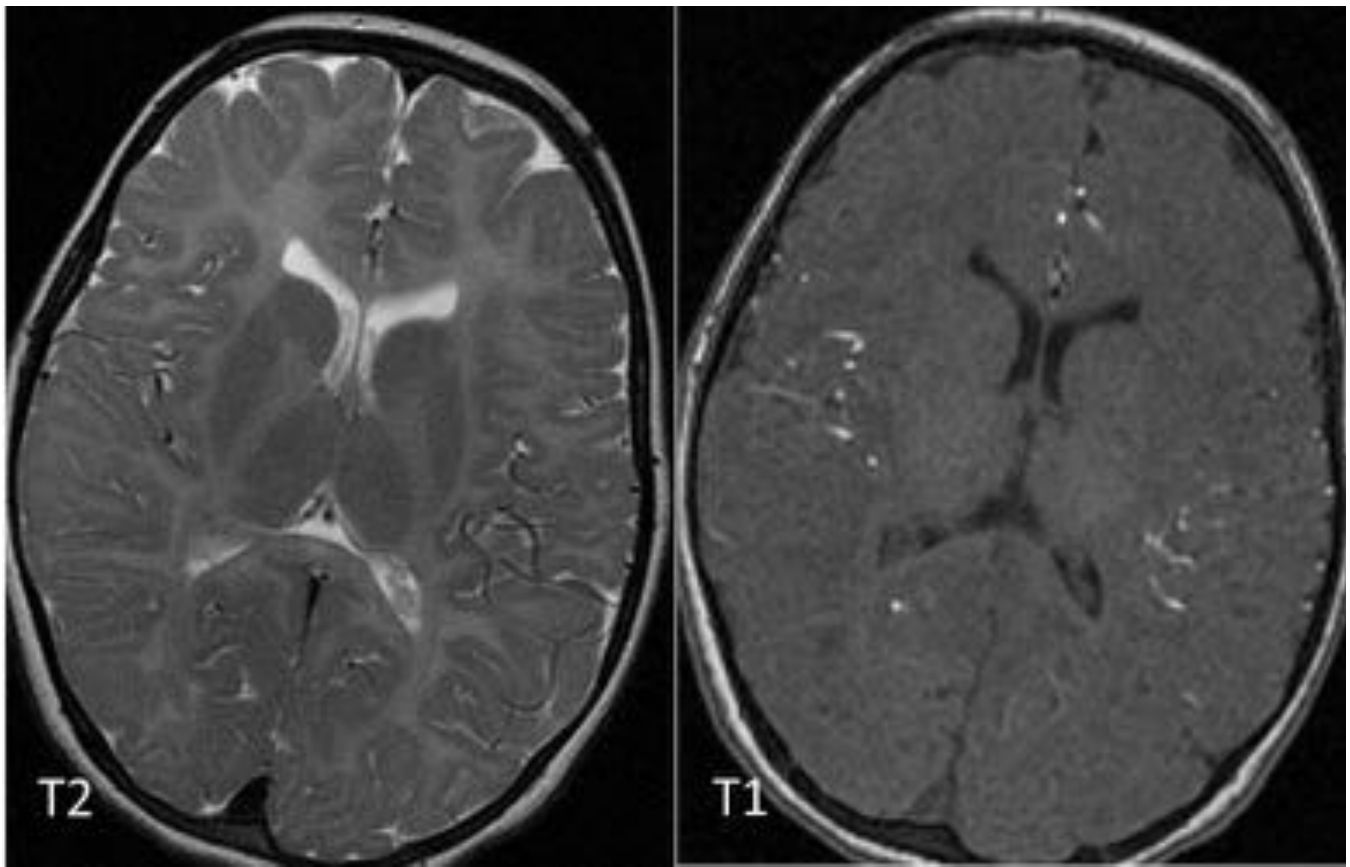


Fig. 5: RM de cráneo en paciente con hipomielinización en el que se observa alteración de la intensidad de señal en secuencias potenciadas en T2 y T1 de forma difusa.

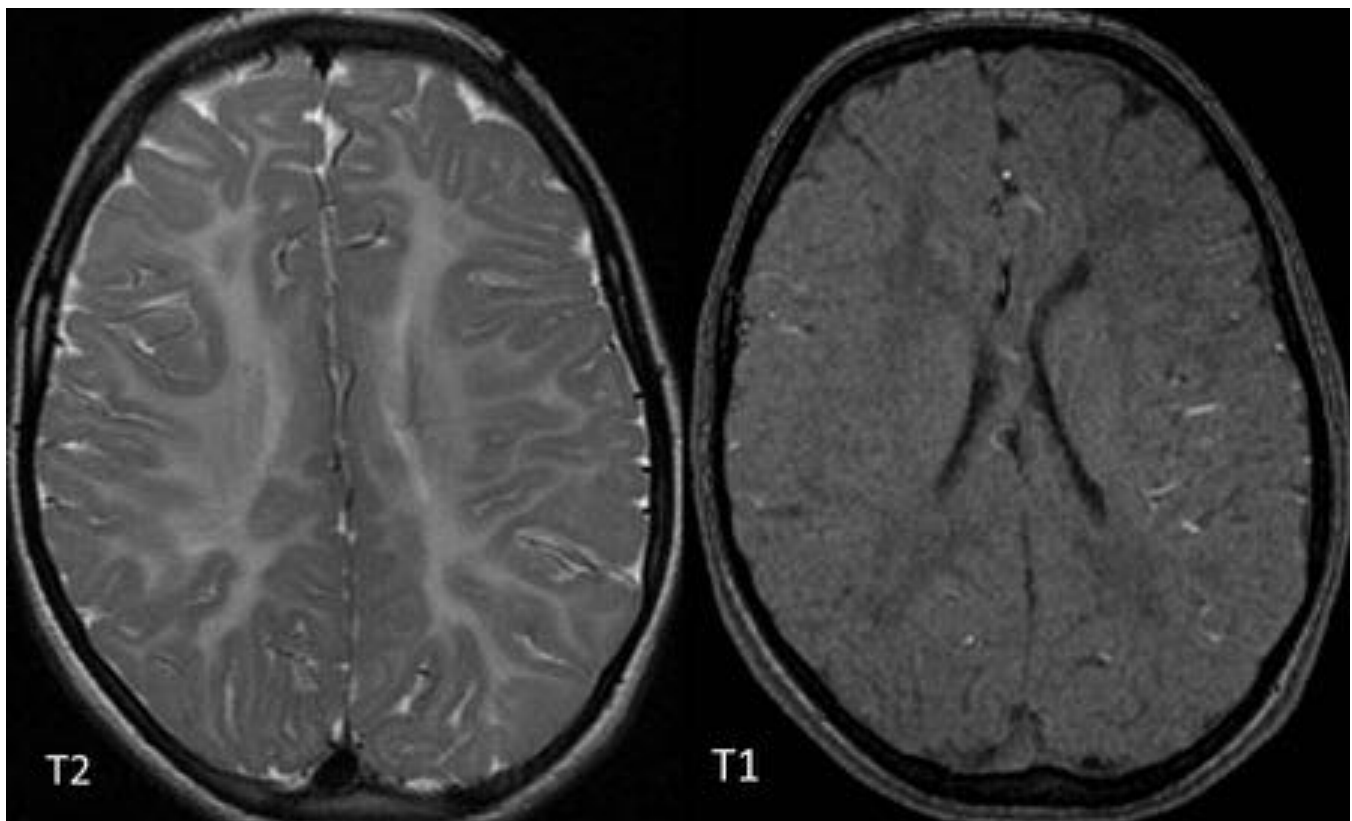


Fig. 6: RM de cráneo en el mismo paciente de la figura 3. Este estudio fue realizado 5 años después, persistiendo la hiperintensidad T2 e hipointensidad T1 difusa de la sustancia blanca, compatible con hipomielinización permanente.

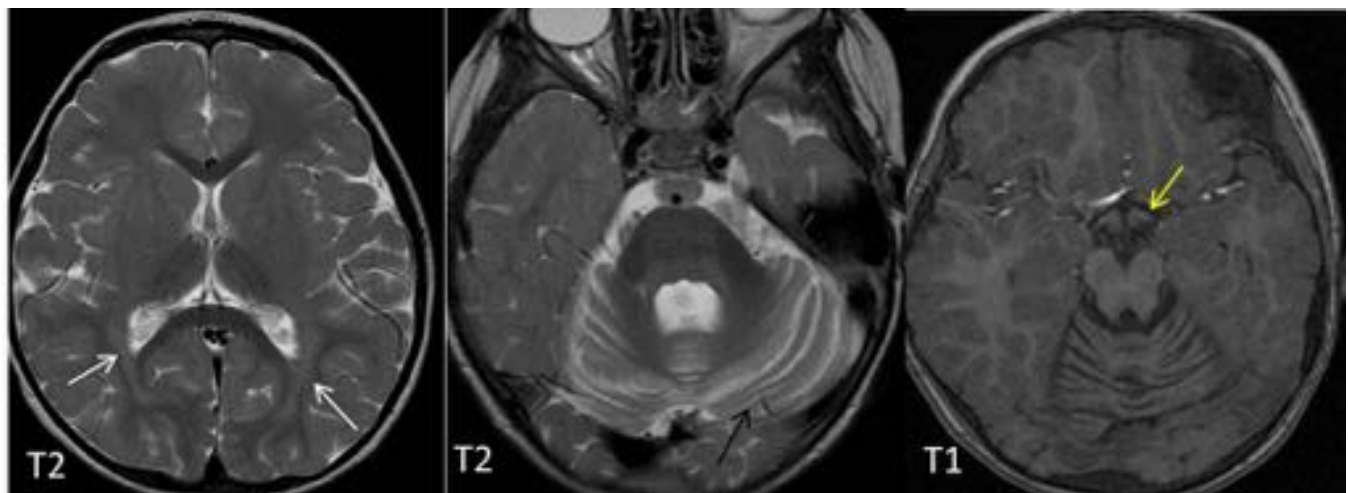


Fig. 7: RM de cráneo con secuencias potenciadas en T2 y T1 donde se aprecia severa atrofia cerebelosa manifestada como ensanchamiento de folias cerebelosas, (flecha negra) y ensanchamiento del cuarto ventrículo y cisternas basales. Las vías ópticas son de calibre reducido (flecha amarilla). En secuencias potenciadas en T2 se observa discreta hiperintensidad de la sustancia blanca (flechas) en relación con hipomielinización asociada. El diagnóstico fue de distrofia neuroaxonal infantil.

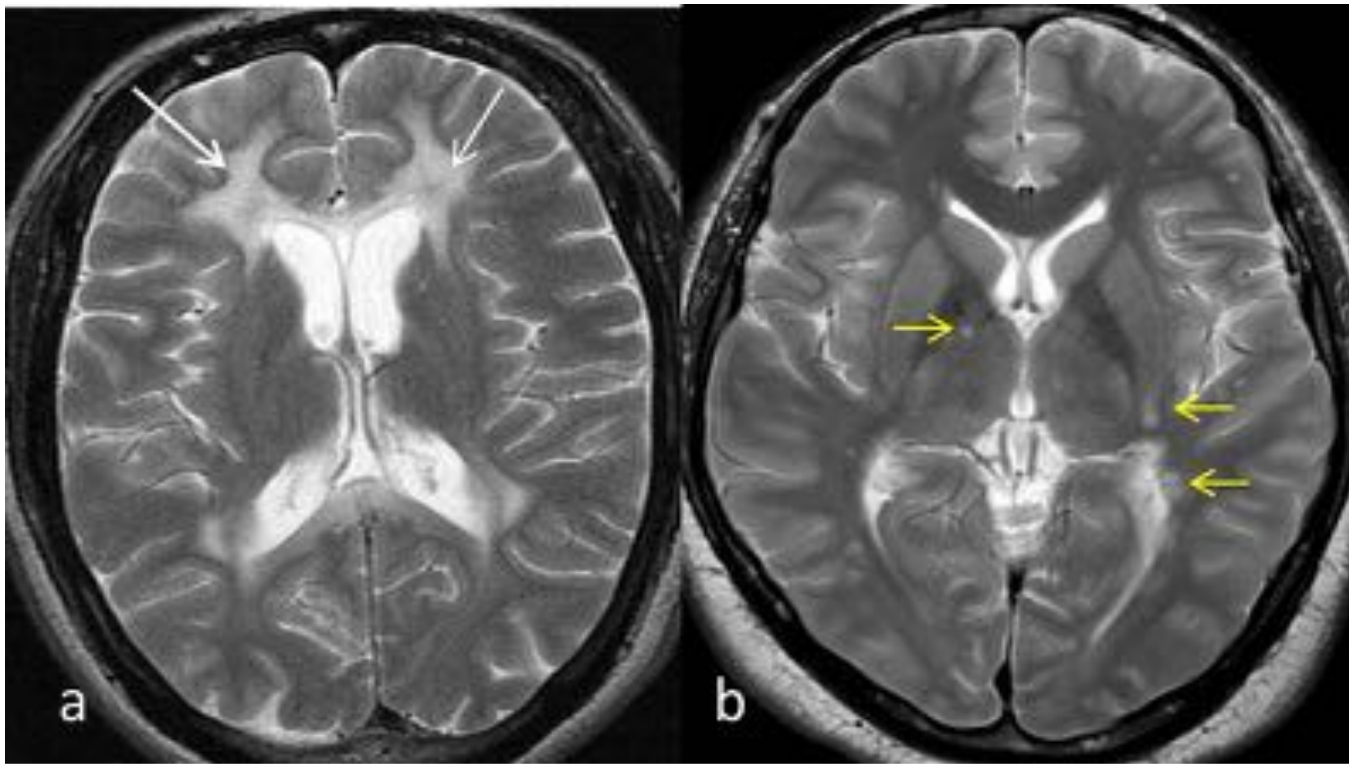


Fig. 8: RM de cráneo con secuencias potenciadas en T2 en dos pacientes diferentes. En imagen a) se observa hiperintensidad T2 de la sustancia blanca periventricular, confluyente, bilateral y simétrica (flecha blanca). En imagen b) se observan focos hiperintensos T2 en sustancia blanca, aislados y con afectación asimétrica (flechas amarillas). El paciente de la imagen a) presentaba una leucodistrofia (leucodistrofia metacromática) y el de la imagen b) una desmielinizante (esclerosis múltiple)

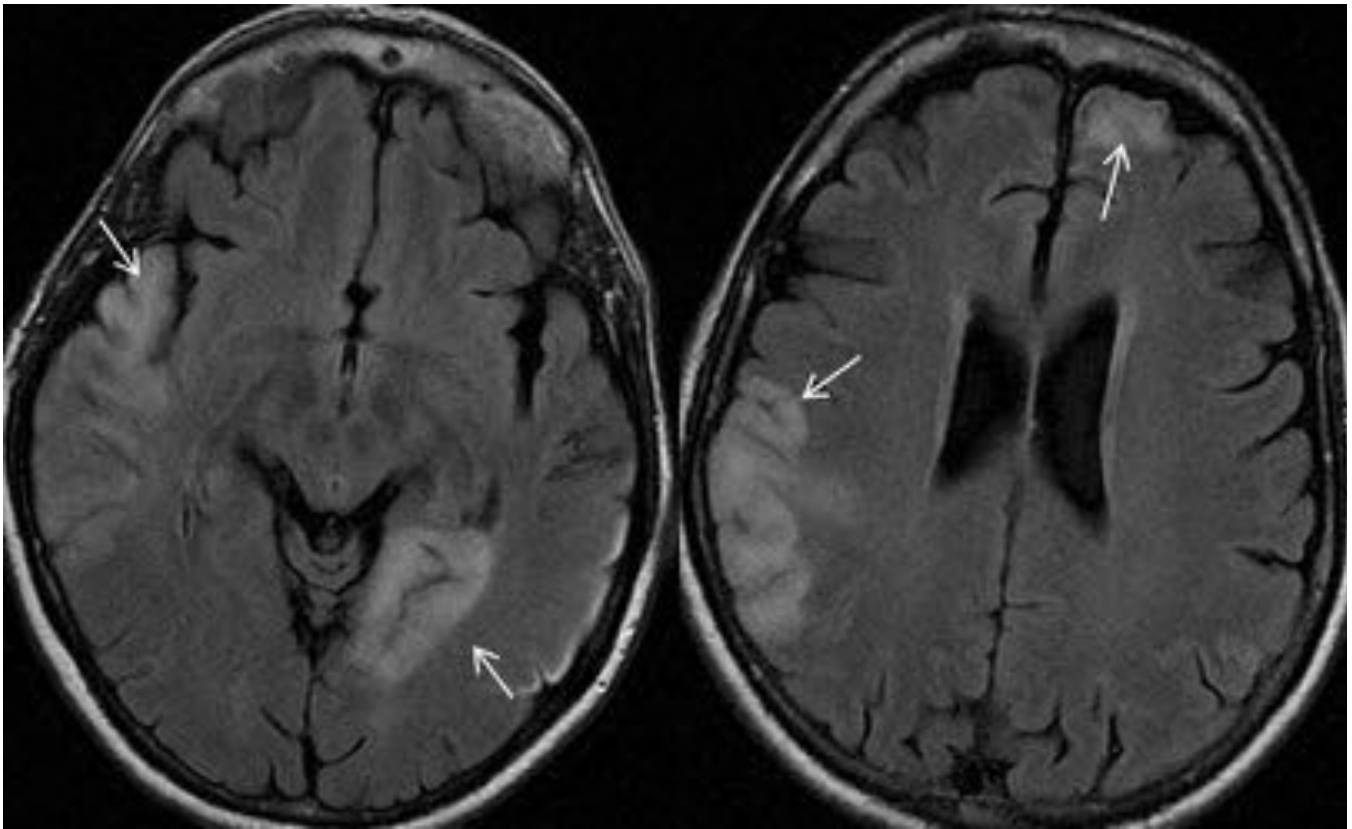


Fig. 9: RM de cráneo con secuencias potenciadas en T2 FLAIR que muestran áreas hiperintensas de distribución corticosubcortical, de distribución asimétrica, en paciente con síndrome MELAS.

| | |
|--|---|
| E. PEROXISOMALES | <ul style="list-style-type: none"> • Adrenoleucodistrofia ligada al X • E. Refsum |
| E. LISOSOMALES | <ul style="list-style-type: none"> • L. Metacromática • E. Krabbe • E. Fabry • Gangliosidosis • Mucopolisacaridosis |
| E. MITOCONDRIALES | <ul style="list-style-type: none"> • MELAS • Sd. Leigh • Kearns-Sayre • MNGIE |
| DEFECTOS EN LA REPARACIÓN DEL ADN | <ul style="list-style-type: none"> • Sd de Cockayne |
| DEFECTOS EN GENES QUE CODIFICAN PROTEÍNAS MIELÍNICAS | <ul style="list-style-type: none"> • E. Pelizaeus-Merzbacher |
| ALTERACIÓN EN EL METABOLISMO DE AC. ORGÁNICOS | <ul style="list-style-type: none"> • Fenilcetonuria • Acidemia propiónica • Acidemia glutárica • E. Canavan |
| MISCELÁNEA | <ul style="list-style-type: none"> • Sd. Alexander • Sd. CACH • Sd. 4 H • Enf. Aircadi-Goutières • Distrofias musculares |

Fig. 10: Clasificación de van der Knaap de las leucodistrofias

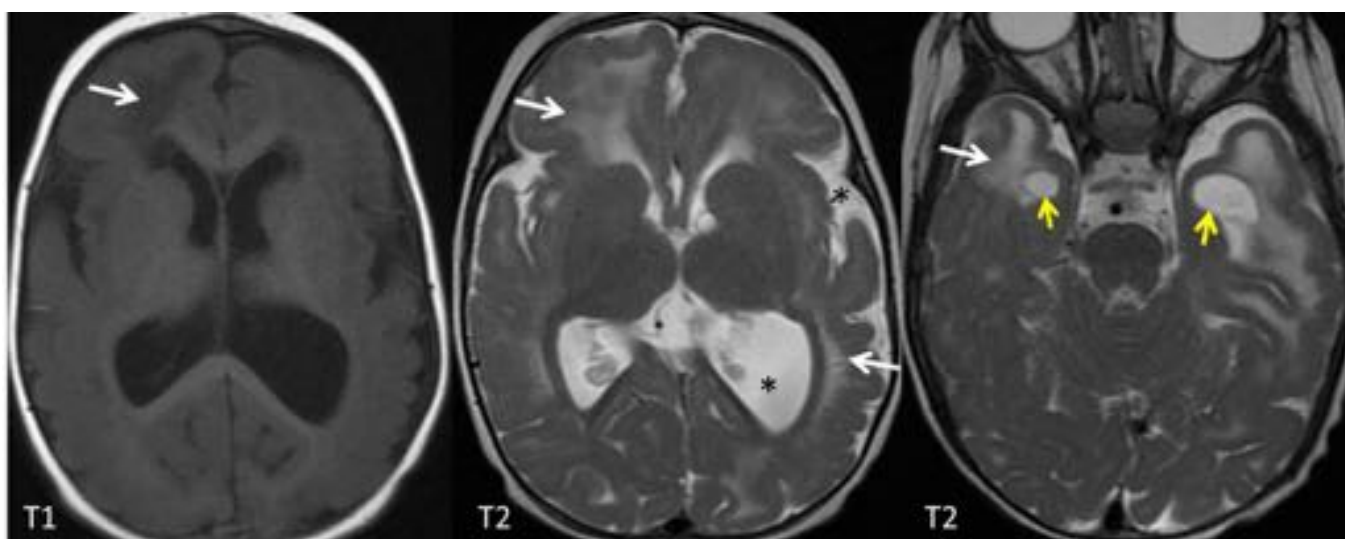


Fig. 11: RM de cráneo en paciente con E. de van der Knaap. Se observa hiperintensidad T2 e hipointensidad T1 de la sustancia blanca subcortical (flechas). Sustitución de sustancia blanca subcortical temporal bilateral por grandes formaciones quísticas (flechas amarillas). Asocia dilatación del sistema ventricular y aumento de los surcos corticales (asteriscos). Estos hallazgos, en conjunto, son muy sugerentes de esta entidad.

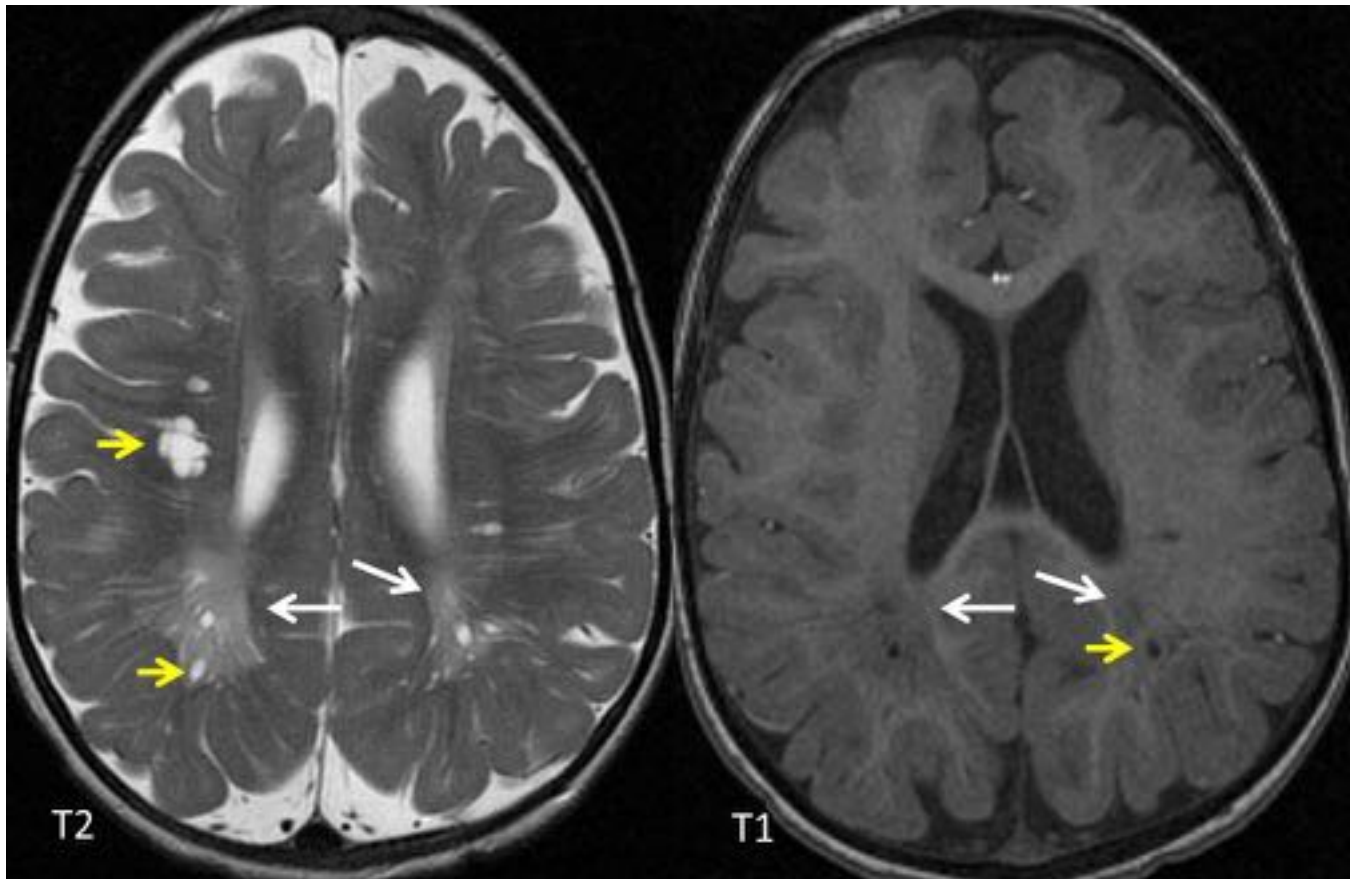


Fig. 12: RM de cráneo en paciente con mucopolisacaridosis donde se aprecia hiperintensidad T2 e hipointensidad T1 parcheada de la sustancia blanca periventricular (flechas). Asocia dilatación de espacios perivasculares (flechas amarillas), hallazgos que, en conjunto, son muy sugestivos de esta entidad.

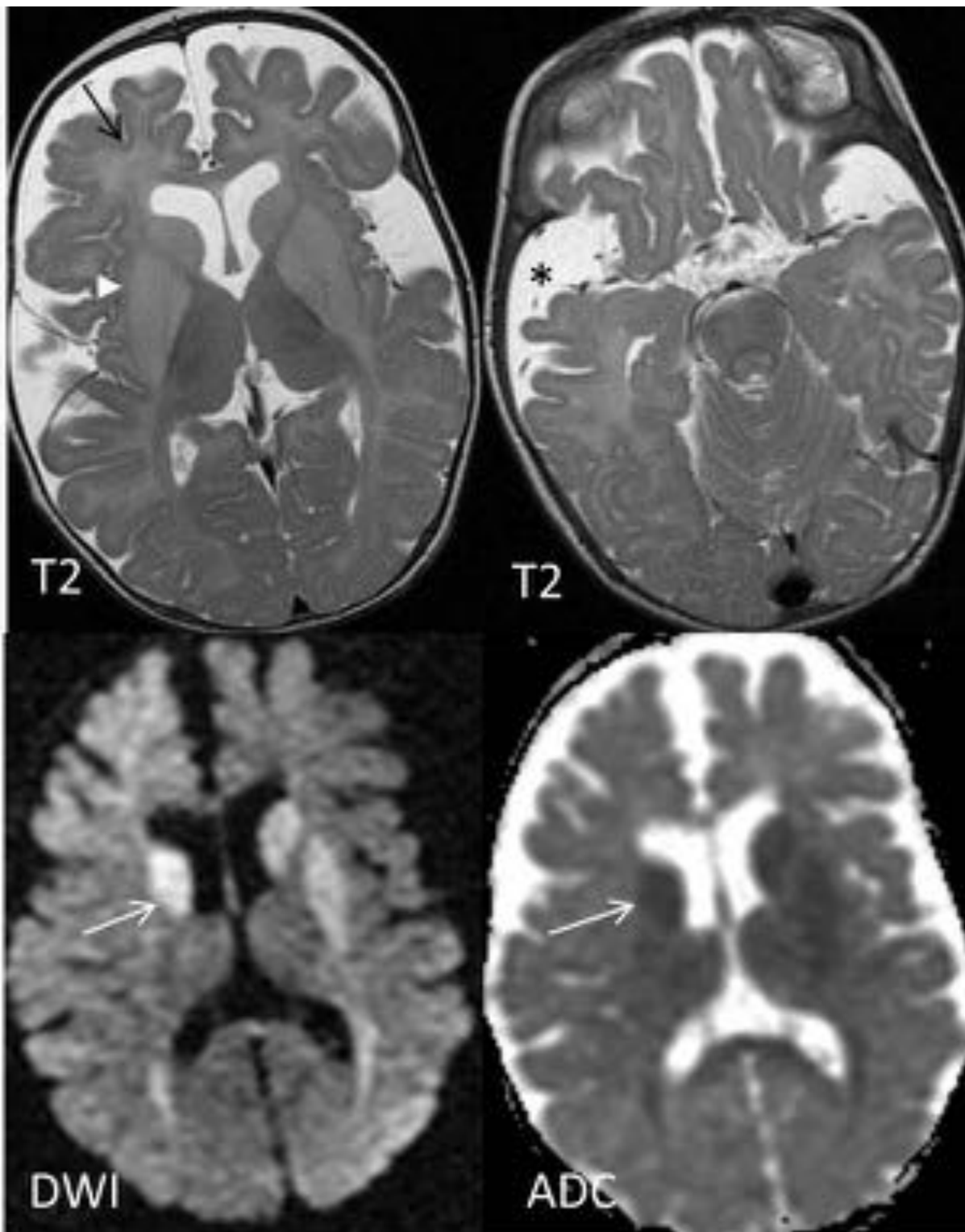


Fig. 13: RM de cráneo en paciente con aciduria glutárica tipo 1. Se aprecia hiperintensidad T2 de la sustancia blanca bihemisférica (flecha negra) así como de los núcleos caudados y lenticulares (punta de flecha). Asocia atrofia frontotemporal con aumento de los espacios subaracnoideos pretemporales (asterisco). Se observa restricción de la difusión en núcleos caudados (flecha blanca) y lenticular izquierdo por edema citotóxico y alteración del metabolismo oxidativo.

Conclusiones

CONCLUSIONES

Cuando encontremos alteración de sustancia blanca en RM (hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2) debemos ser sistemáticos en la lectura y formularnos las 4 preguntas desarrolladas anteriormente, con lo que vamos a conseguir acotar el D/D.

La historia clínica nos puede servir de gran ayuda para establecer nuestro diagnóstico diferencial.

La aplicación del algoritmo descrito no toma mucho tiempo y ayuda en la consecución de un diagnóstico diferencial relativamente corto. A pesar de que el patrón por RM no conduce a un diagnóstico específico en todos los casos, siempre ayuda a excluir a muchos diagnósticos alternativos.

El diagnóstico diferencial debe ser lo más corto posible para que posteriormente se elijan las pruebas adicionales que permitan aclarar la enfermedad, por el contrario se realizarían muchas pruebas complementarias adicionales, lo que conlleva un gasto innecesario, tanto de recursos como de tiempo, esto último muy importante para ofrecer un tratamiento adecuado lo antes posible y evitar ansiedad a la familia.

Bibliografía / Referencias

- A. James Barkovich. Concepts of Myelin and Myelination in Neuroradiology. AJNR Am J Neuroradiol, 2000.
- Raphael Schiffmann and Marjo S. van der Knaap. An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. Neurology, 2009.
- J.Patrick van der Voorn, MD et al. Childhood White Matter Disorders: Quantitative MR Imaging and Spectroscopy. Radiology, 2006.
- Helen. M. Branson et al. Normal myelination. A practical pictorial review. Neuroimag Clin N Am, 2013.
- Van der Knaap MS, Valk J. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders, 3rd ed. Berlin: Springer; 2005.
- Van der Knaap MS, Breiter SN, Naidu S, Hart AA, Valk J. Defining and categorizing leukoencephalopathies of unknown origin: MR imaging approach. Radiology 1999; 213:121–133.