

ATTEINTES TOXIQUES ET MÉTABOLIQUES AIGÜES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL CHEZ L'ENFANT

Jean-François Chateil, Marianne Yvert, Pierre Bessou,
Muriel Brun, Sophie Missonnier

Les encéphalopathies toxiques chez l'enfant ont des étiologies très variées, aiguës ou chroniques. Elles peuvent être d'origine iatrogène (traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, antiépileptiques...), parfois imbriquée à la pathologie causale, ou d'origine non médicamenteuse (métaux lourds, monoxyde de carbone, solvants, drogues...). Selon le contexte, connu ou non, l'imagerie permet d'aider à caractériser les lésions (œdème cytotoxique ou vasogénique, nécrose, démyélinisation...), et ainsi d'apporter d'éventuels arguments étiologiques, voire d'approcher le pronostic. Nous traiterons aussi des certaines atteintes métaboliques aiguës et des hypoxies aiguës rencontrées dans les tableaux de « malaise grave du nourrisson » et des noyades.

Sur le plan clinique, les principales manifestations aiguës en rapport avec l'atteinte du système nerveux central (SNC) sont l'existence d'une confusion mentale, de troubles du comportement, de la vigilance, de myoclonies, de crises convulsives. Les processus physiopathologiques qui peuvent être éventuellement mis en évidence par l'imagerie sont variés : lésions secondaires à une anoxie, ischémie en rapport avec une vascularite, modifications métaboliques, toxicité neuronale ou gliale directe de chaque composé. Secondairement, des zones de nécrose éventuellement hémorragique peuvent apparaître ; plus tardivement, il peut exister une gliose, une démyélinisation, des calcifications, une atrophie focale ou diffuse (Dietemann 2004; Hantson 2006; Lang 2000).

Atteintes iatrogènes

Les médicaments immunosuppresseurs et les antimétaboliques sont parmi les principaux responsables ; les autres atteintes iatrogènes sont plus anecdotiques. Il faut distinguer les atteintes aiguës et les effets secondaires à distance.

Immunosuppresseurs

Cyclosporine et Tacrolimus

La cyclosporine A (CsA) et le Tacrolimus (FK-506) sont les immunosuppresseurs les plus utilisés dans les transplantations d'organes ou les greffes de moelle (pour hémopathie maligne ou autres pathologies, notamment hémoglobinopathies), mais également dans d'autres affections nécessitant une immunosuppression (syndromes néphrotiques (Taque 2004)). FK-506 et CsA sont des métabolites d'origine fongique, agissant par inhibition de la première phase d'activation des lymphocytes T.

La CsA peut être responsable d'une encéphalopathie aiguë, dite encéphalopathie postérieure réversible (PRES) survenant de quelques heures à quelques jours, voire plusieurs mois, après l'administration. Sur le plan physiopathologique, la CsA induit la sécrétion de médiateurs vasoactifs d'origine endothéliale, à l'origine d'une poussée hypertensive. Cliniquement, le tableau complet associe des céphalées, des vomissements, des troubles visuels, des troubles de conscience, des convulsions focales ou généralisées, une ataxie.

En imagerie, l'atteinte prédomine dans les territoires pariéto-occipitaux, traduisant un œdème vasogénique, qui serait en rapport avec une moins bonne adaptation de l'autorégulation vasculaire dans les territoires postérieurs lors d'une poussée hypertensive. EN TDM, il existe une hypodensité de la substance blanche sous corticale. L'IRM confirme cette atteinte de la substance blanche périphérique, parfois avec une participation du cortex, avec un hypersignal en séquences FLAIR et T2 prédominant en région pariéto-occipitale. L'atteinte des autres

territoires (lobes frontaux, temporaux) est possible mais plus atypique ; L'atteinte la substance blanche profonde péri ventriculaire, ou au niveau du cervelet a également été décrite (Jeruss 1998; Noe 2010; Trullemans 2001). L'imagerie de diffusion confirme une augmentation de l'ADC, en faveur de l'œdème vasogénique. Il peut exister un rehaussement après injection, traduisant l'ouverture de la barrière hémato encéphalique. L'imagerie de perfusion permettrait de mieux préciser ces aspects, en montrant une hyperhémie. Cet œdème vasogénique régresse classiquement en quelques jours, mais il peut d'une part persister des images anormales plus tardives, d'autre part et surtout des séquelles neurologiques ou une épilepsie (Gleeson 1998) ; des formes non régressives avec persistance de lésions de la substance blanche ou des noyaux gris centraux, voire du tronc cérébral, ont également été attribuées à la CsA (Minn 2007; Yoshida 2008).

Le tacrolimus peut être responsable de tableaux similaires, avec une atteinte de type PRES. L'imagerie de diffusion peut montrer à la phase aiguë un œdème de type vasogénique, habituellement réversible (Shimono 2003), mais des lésions peuvent persister, traduisant une démyélinisation secondaire (Lacaille 2004). Ces anomalies en imagerie de diffusion ne sont pas constantes ; une hyperhémie a également été décrite, avec une congestion veineuse visible après injection de produit de contraste (Furukawa 2001).

Antimitotiques

Les mécanismes intervenant dans la neurotoxicité des traitements anticancéreux sont multiples et complexes, associant une toxicité directe de certaines drogues, la potentialisation des drogues entre elles et leur action sur le métabolisme des folates, le rôle de la radiothérapie éventuellement associée. (Cole 2006).

Méthotrexate

Le méthotrexate est fréquemment utilisé par voie intraveineuse ou intra-thécale dans le traitement des hémopathies malignes et des tumeurs cérébrales. Il peut être combiné à une radiothérapie, les 2 potentialisant leurs effets mais également leur toxicité. Il peut être responsable d'une toxicité aiguë ou chronique.

De façon aiguë ou subaiguë, il existe plusieurs types d'anomalies touchant différents territoires : lésions ischémiques sous-corticales, signes d'atteinte de la substance blanche profonde. Les lésions d'allure ischémique peuvent se traduire par un déficit moteur, des crises convulsives, elles sont de siège sous-cortical ou plus profond, et sont bien visibles en imagerie de diffusion, traduisant par un œdème cytotoxique avec réduction de l'ADC ; Il n'y a pas nécessairement de séquelles ultérieures (Dicuonzo 2009; Fisher 2005; Inaba 2008; Kuker 2005; Rollins 2004). Certains auteurs signalent la survenue de signes de toxicité aiguë (troubles de conscience, convulsions) sans anomalie visible en IRM (Mittal 2005; Valik 2005) (Dufourg 2007). Des lésions de la substance blanche profonde apparaissent en cours de traitement, en quelques semaines ou mois (Ziereisen 2006) ; elles ne sont pas nécessairement symptomatiques sur le plan clinique. Leur évolution est variable, souvent en partie régressive à l'arrêt du traitement. Elles sont essentiellement visibles en sur les séquences FLAIR, avec un hypersignal de la substance blanche profonde (Reddick 2005). En spectroscopie, une diminution du rapport Choline/créatine a été décrite ; de même, la présence d'un pic de lipides est corrélé avec une altération des scores neuro-psychologiques (Steffen-Smith 2008).

Une atrophie secondaire est possible, également décrite au niveau du cervelet (Masterson 2009), de l'hippocampe, avec une sclérose mésiale (Hamamoto 2009). Des calcifications peuvent être visibles plus tardivement en tomodensitométrie. Il peut être difficile de faire la part, secondairement, entre les effets du méthotrexate et ceux combinés de la radiothérapie, également responsable d'une leuco-encéphalopathie (Kellie 2005) ; celle-ci peut être visible sur les images pondérées T2, ou simplement détectable par étude volumétrique (Reddick 2005; Shan 2006). Enfin une myélite ascendante peut également survenir au décours d'un

traitement par Méthotrexate, avec de nouveau une potentialisation avec la radiothérapie (Bleyer 2009).

Autres antimétabolites

La *vincristine*, l'*ifosfamide*, peuvent être responsables d'une encéphalopathie aiguë. L'imagerie cérébrale peut être normale (Dufour 2006; Riga 2007). La *L-asparaginase* peut être à l'origine de thromboses veineuses cérébrales ou d'encéphalopathies postérieures régressives (Dietemann, Botelho et al. 2004). La *bléomycine*, utilisée en traitement local dans les craniopharyngiomes kystiques, peut diffuser au pourtour du kyste, responsable de lésions œdémateuses de voisinage, en particulier au niveau de l'hypothalamus, des noyaux gris centraux (Lafay-Cousin 2007).

Autres intoxications médicamenteuses

Anti-infectieux

Le *Métronidazole* a été incriminé chez l'adulte dans la genèse d'encéphalopathies aiguës (Dietemann, Botelho et al. 2004), mais il n'y a pas de cas pédiatrique spécifique rapporté. L'*isoniazide* peut être responsable de lésions des noyaux gris centraux, régressant à l'arrêt du traitement (Hawkes 2008). Des lésions cortico-sous-corticales réversibles ont été décrites lors du traitement par *Acyclovir*, avec un rehaussement transitoire observé après injection (Blohm 1997).

Anti épileptiques

Le *vigabatrin* est largement utilisé dans les épilepsies de l'enfant. Il agit par désactivation de la gaba transaminase. Il peut être responsable d'anomalies visibles en séquence FLAIR et T2 sous la forme d'hypersignaux des noyaux gris centraux, du tronc cérébral, des noyaux dentelés essentiellement. Il existe à ce niveau une diminution de l'ADC vue en imagerie de diffusion. Il existe également une diminution de la concentration du NAA en spectroscopie. Ces aspects sont régressifs à l'arrêt du traitement. Le plus souvent ceci n'a pas de traduction clinique (Pearl 2009; Wheless 2009).

Le *valproate* peut être responsable d'une encéphalopathie, par le biais de plusieurs mécanismes : soit par toxicité directe sur le parenchyme cérébral, soit par le biais d'une insuffisance hépatique avec hyperammoniémie. Ceci est en partie dû à l'inhibition de la glutamine synthétase. Des anomalies de signal ont été décrites en T2 et en restriction de diffusion au niveau des pallidum, de la substance blanche du cervelet, de même qu'un aspect de « pseudo-atrophie » régressant après l'arrêt du traitement (Garcia 2009; Gerstner 2006; Guerrini 1998; Ziyeh 2002).

Intoxications accidentelles, métaux lourds

Les intoxications accidentelles sont variées. Le premier risque concerne la femme enceinte, certaines substances pouvant avoir un effet délétère sur le développement du système nerveux central (Grandjean 2006; Labie 2007). Chez l'enfant, elles peuvent correspondre à un tableau aigu ou à une intoxication chronique. Les circonstances de diagnostic sont très variables, selon le mode de découverte et la connaissance ou non de l'intoxication.

Monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone (CO) reste une cause classique d'intoxication. Il se fixe sur l'hémoglobine, entraînant une hypoxie par défaut de transport. Les signes cliniques associent céphalées, vertiges, acouphènes, nausées, puis surviennent les troubles de conscience. Les signes en imagerie diffèrent à la phase aiguë et au stade des séquelles.

Il existe classiquement une atteinte des noyaux gris centraux, prédominant au niveau des pallidums, visible en imagerie de diffusion puis sur les coupes pondérées T2 (Kondziella 2009; Tuchman 1990) ; ces lésions peuvent également siéger au niveau des noyaux caudés, des putamens (Hsiao 2004). Des lésions corticales ont également été décrites chez l'enfant (Hon 2006).

A la période aiguë l'atteinte existe également au niveau de la substance blanche, mise en évidence par l'imagerie de diffusion et traduisant l'œdème cytotoxique responsable d'une diminution de l'ADC (Sener 2003). Les lésions de la substance blanche sont corrélées au devenir neuropsychologique (Parkinson 2002).

A la phase séquellaire, l'atteinte résiduelle prédomine au niveau de la substance blanche, respectant les fibres en U avec une atrophie plus ou moins marquée (Durak 2005).

Insecticides, solvants et autres

L'exposition anténatale aux diphénylpolychlorés (PCB, utilisés comme isolants électriques) se traduit par des troubles de l'attention, des anomalies de développement du corps calleux (Stewart 2003).

Parmi les intoxications accidentelles chez l'enfant, les insecticides organochlorés peuvent être responsables d'un œdème cérébral aigu (Parbhu 2009). L'ingestion d'eau oxygénée peut être responsable d'infarctus des noyaux gris centraux (Ashdown 1998).

Plomb

Chez la femme enceinte, le plomb passe la barrière placentaire et induit des troubles majeurs du développement du SNC du fœtus (Ronchetti 2006). Le plomb se comporte comme un ion Calcium et joue un rôle de compétiteur lorsque sa concentration augmente ; il peut ainsi pénétrer toutes les cellules du SNC ; il s'accumule au niveau des mitochondries et intervient dans la plasticité synaptique (Lidsky 2003; Toscano 2005).

L'intoxication au plomb est exceptionnellement aiguë. L'intoxication chronique, ou saturnisme, est plus insidieuse et associe différents types de signes : troubles digestifs vagues : anorexie, douleurs abdominales récurrentes, constipation, vomissements, troubles du comportement, troubles de l'attention et du sommeil, mauvais développement psychomoteur, pâleur en rapport avec l'anémie. Sur le plan neurologique, des céphalées, des troubles du comportement à type d'hyperactivité, des troubles de l'humeur, des troubles de la motricité fine et une baisse des performances scolaires peuvent être observés, l'encéphalopathie saturnine se traduisant par un tableau d'hypertension intracrânienne avec convulsions. Le seuil de plombémie utilisé pour définir une intoxication au plomb est de 0,50µmol/L (100µg/L).

En imagerie, chez le nourrisson, il peut exister un retard global de la myélinisation (Sahu). Secondairement, l'IRM cérébrale peut être normale, mais en spectroscopie, il existe une diminution de la concentration des 3 principaux métabolites : choline, créatine et NAA (Meng 2005), ceci semblant plus marqué au niveau de la substance grise (Trope 2001). De façon complémentaire, les radiographies osseuses peuvent confirmer la présence de bandes denses métaphysaires, et l'ASP doit rechercher chez le petit enfant des opacités métalliques digestives en faveur d'un pica.

Mercur

L'exposition maternelle pendant la grossesse est responsable de troubles graves du développement cérébral, responsable d'un retard mental sévère, avec troubles de l'équilibre, spasticité, cécité (syndrome de Minamata en rapport avec l'ingestion de poisson contaminé) (Grandjean and Landrigan 2006).

Chez l'enfant exposé de façon chronique, ces anomalies cliniques sont également retrouvées. En imagerie, l'atteinte prédomine au niveau du cervelet, avec une atrophie vermiennne, une atrophie sus-tentorielle qui prédomine au pourtour de la scissure calcarine (Korogi 1998; Korogi 1994).

L'exposition aiguë ou subaiguë peut être responsable de troubles tels que acrodynie, paresthésies, douleurs diffuses, hypotonie, associées à une hypertension artérielle, une tachycardie. En IRM, des lésions multifocales de démyélinisation, avec atteinte des pallidums ont été observées (Abbaslou 2006).

Manganèse

L'intoxication au manganèse chez l'enfant est exceptionnelle. Les cas décrits correspondent à des enfants présentant une épilepsie sévère, associée à une dégradation neurologique. En dehors des intoxications accidentelles, une alimentation parentérale prolongée peut être à l'origine d'une accumulation de manganèse. L'imagerie peut être normale, ou montrer un hypersignal en regard des pallidums (Fell 1996; Herrero Hernandez 2003; Kim 2007).

Opiacés et divers

L'exposition anténatale aux opiacés est responsable de troubles du développement cérébral, les anomalies le plus fréquentes après la naissance étant les troubles psychomoteurs et l'existence d'une épilepsie (Velisek 2006). Très fréquemment, il existe une imbrication entre plusieurs substances (cocaïne, méthamphétamine, marijuana, alcool et tabac). L'imagerie montre une diminution du volume de la substance grise, de façon globale, mais en particulier au niveau des noyaux gris centraux, des lobes frontaux (Derauf 2009; Rivkin 2008) (Wallhovd 2007).

Après la naissance, la prise accidentelle de méthadone peut être responsable d'une encéphalopathie toxique. A la phase aiguë, une atteinte spécifique du cervelet a été décrite dans plusieurs observations (Anselmo 2006). Des lésions des noyaux gris centraux peut également être observée en imagerie, avec un hypersignal en T2 des noyaux lenticulo-striés (Zanin).

Atteintes métaboliques aiguës

Myélinolyse Centro pontine

La myélinolyse centro-pontine correspond à une atteinte spécifique de la protubérance, classiquement observée lors de la correction trop rapide d'une hyponatrémie. Elle est souvent associée à une myélinolyse extra pontine. Chez l'enfant, ce tableau a été également décrit dans le cadre de l'insuffisance surrénalienne, au cours de séance de dialyse, dans les suites de transplantation hépatique. Certains cas ont été observés sans troubles de la natrémie. Cliniquement, les signes associent des troubles de conscience, une quadriparésie, des troubles oculomoteurs, une dysarthrie, une dysphagie, des convulsions. L'IRM montre l'existence d'un hypersignal T2 au niveau du pont. L'évolution secondaire est variable, ces images pouvant régresser secondairement (Aydin 2003; Menakaya 2001; Tabarki 1997).

Déshydratation aiguë avec hypernatrémie

Les déshydratations aiguës avec hypernatrémie majeure sont surtout l'apanage du nourrisson, mais peuvent se rencontrer plus tardivement. L'hypernatrémie majeure se définit par une natrémie supérieure à 160 mmol/L. Les causes sont multiples : pertes hydriques majeures, gastroentérite sévère, diabète insipide ou sucré, insuffisance rénale, erreur de réanimation. Cliniquement, les signes, en dehors de ceux de la déshydratation, sont une somnolence, une hyper irritabilité, des tremblements, une hypertonie, des spasmes ou des contractions musculaires, une hyper réflectivité, puis des crises convulsives, un coma. La déshydratation intra cellulaire entraîne une diminution de volume du parenchyme cérébral, responsable d'hématomes sous-duraux, de thrombose veineuse puis d'hémorragies intracérébrales, enfin d'œdème cérébral lors de la correction des troubles hydro-électrolytiques.

En imagerie, plusieurs autres aspects ont été décrits : réduction de l'ADC dans la substance grise et dans la substance blanche non myélinisée, hémorragies dans les territoires jonctionnels sous corticaux, lésions des thalamus (Hartfield 1999; Korkmaz 2000; Musapasaoglu 2008; Righini 2005). Les séquelles sont fréquentes.

Hypoglycémie

Les circonstances de survenue les plus fréquentes d'une hypoglycémie sévère (inférieure à 2,5 mmol/L) chez l'enfant sont la période néonatale, les hyperinsulinismes primitifs, chez le diabétique traité par insuline. Les lésions les plus fréquemment rencontrées en imagerie sont localisées dans les territoires postérieurs et au niveau des noyaux gris centraux.

Insuffisance hépatique aiguë

Dans le cadre des intoxications aiguës, l'atteinte du SNC peut être secondaire à une insuffisance hépatocellulaire fulminante, le foie étant la cible principale de certains toxiques (champignons, phosphore, médicaments...) (Akman 2009; Ozcay 2006). L'encéphalopathie hépatique est notamment en rapport avec l'hyperamoniémie, responsable d'une accumulation de glutamine au niveau cérébral. Le pronostic est le plus souvent sévère.

Différentes lésions ont été décrites au niveau cérébral : œdème cérébral diffus, lésions ischémiques focales ou diffuses, atteinte corticale temporale, du gyrus cingulaire, insulaire, périrolandique (Bindu 2009). Ceci doit être distingué de encéphalopathie hépatique chronique, dans laquelle les anomalies prédominantes siègent au niveau des pallidums avec un hypersignal en T1 ; celui-ci peut également être noté au niveau de l'hypophyse (Genovese 2000; Rovira 2008; Yadav 2010).

Asphyxies aiguës, noyades

Lors des intoxications du SNC, quel qu'elles soient, les troubles de conscience peuvent entraîner des lésions surajoutées en rapport avec l'hypoxie. Cette hypoxie est isolée dans le cadre des asphyxies aiguës, dont les causes les plus fréquentes chez l'enfant sont représentées par les « near-miss syndrome » et les noyades.

Sur le plan physiopathologique, les lésions dépendent de la prédominance de l'hypoxémie ou de l'hypoperfusion cérébrale, ces deux mécanismes étant associés mais pouvant intervenir dans un ordre variable. Au niveau cellulaire, la mort neuronale peut être immédiate (nécrose) ou retardée (nécrose secondaire ou apoptose), ce qui se traduit, en imagerie, par un comportement différent sur les séquences de diffusion. Lors d'une hypoxie associée à un arrêt cardiaque, l'imagerie de diffusion est rapidement anormale, dans les 24 premières heures, en particulier au niveau des noyaux gris centraux. Ceci s'étend ensuite à tout le cerveau dans les 48 à 72 heures. Lors d'une hypoxie isolée, les lésions ne sont visibles en imagerie de diffusion qu'après un délai de 24 à 48 heures. L'atteinte de la substance blanche devient apparente au

delà du 2^e jour (Andronikou 2009; Grant 2006). La spectroscopie est également utile pour mettre en évidence une baisse relative du NAA et une élévation significative du lactate.

Mort subite inexpliquée du nourrisson

Chez les enfants ayant présenté un malaise grave et dont la réanimation a été efficace, l'imagerie cérébrale est le plus souvent réalisée rapidement ; la tomодensitométrie n'est pas l'examen le plus performant, mais elle est souvent réalisée en urgence pour faire un premier bilan ; l'IRM le cas échéant permet de compléter l'exploration cérébrale. Celle-ci a un double intérêt : participer si possible au diagnostic étiologique, apprécier le retentissement du malaise sur l'encéphale. Nous ne détaillerons pas ici les différentes causes neurologiques qui peuvent être identifiées, il faut toutefois rappeler la fréquence relative des traumatismes non accidentels et les difficultés rencontrées d'une part pour expliquer une hémorragie sous arachnoïdienne isolée, d'autre part pour établir de façon précise l'anamnèse et la « cascade physiopathologique » des différents mécanismes. Sur le plan pronostique, les éléments donnés au chapitre précédent peuvent guider la conduite à tenir (Demaerel 1998; Kranick 2009).

Noyade

Les noyades chez l'enfant sont très fréquentes. Elles surviennent le plus souvent en eau douce. Les anomalies observées en imagerie sont les suivantes, leur présence à partir du 2^e jour constituant des éléments de mauvais pronostic : mauvaise visibilité des contours des noyaux lenticulo-striés en T1, présence d'un œdème précoce et diffus, hypersignal en T2 des noyaux gris centraux, lésions multifocales de la substance blanche, hypersignaux sous-corticaux en T2, atteinte du tronc cérébral (Dubowitz 1998). La spectroscopie là encore permet d'apporter des éléments pronostiques complémentaires (Aragao Mde 2009; Nucci-da-Silva 2009).

En conclusion, dans toute intoxication aiguë grave, il faut souligner l'intrication possible des différents mécanismes, en particulier lorsqu'il existe d'importants troubles de conscience en rapport avec la toxicité directe du composé responsable, et qui vont entraîner la survenue de lésions hypoxiques et ischémiques, qui vont alors jouer un rôle important dans le pronostic ultérieur.

Références :

- Abbaslou, P. and T. Zaman (2006). A Child with elemental mercury poisoning and unusual brain MRI findings. *Clin Toxicol (Phila)* **44**: 85-8.
- Akman, S. A., M. Cakir, et al. (2009). Liver transplantation for acute liver failure due to toxic agent ingestion in children. *Pediatr Transplant* **13**: 1034-40.
- Andronikou, S. and R. Van Toorn (2009). The DWI 'reversal sign' of white matter hypoxic ischaemic injury in older children: an unusual MRI pattern for age. *Pediatr Radiol* **39**: 293-8.
- Anselmo, M., A. Campos Rainho, et al. (2006). Methadone intoxication in a child: toxic encephalopathy? *J Child Neurol* **21**: 618-20.
- Aragao Mde, F., M. Law, et al. (2009). Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy findings in near drowning patients: reversibility of the early metabolite abnormalities relates with a good outcome. *Arq Neuropsiquiatr* **67**: 55-7.
- Ashdown, B. C., D. D. Stricof, et al. (1998). Hydrogen peroxide poisoning causing brain infarction: neuroimaging findings. *AJR Am J Roentgenol* **170**: 1653-5.
- Aydin, O. F., C. Uner, et al. (2003). Central pontine and extrapontine myelinolysis owing to disequilibrium syndrome. *J Child Neurol* **18**: 292-6.
- Bindu, P. S., S. Sinha, et al. (2009). Cranial MRI in acute hyperammonemic encephalopathy. *Pediatr Neurol* **41**: 139-42.
- Bleyer, A., M. Choi, et al. (2009). Increased vulnerability of the spinal cord to radiation or intrathecal chemotherapy during adolescence: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* **53**: 1205-10.
- Blohm, M. E., W. Nurnberger, et al. (1997). Reversible brain MRI changes in acyclovir neurotoxicity. *Bone Marrow Transplant* **19**: 1049-51.
- Cole, P. D. and B. A. Kamen (2006). Delayed neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* **12**: 174-83.
- Demaerel, P., L. Lagae, et al. (1998). Early and late MR findings in near-miss sudden infant death syndrome. *J Comput Assist Tomogr* **22**: 133-5.
- Derauf, C., M. Kekatpure, et al. (2009). Neuroimaging of children following prenatal drug exposure. *Semin Cell Dev Biol* **20**: 441-54.
- Dicuonzo, F., A. Salvati, et al. (2009). Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with methotrexate neurotoxicity: conventional magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings. *J Child Neurol* **24**: 1013-8.
- Dietemann, J. L., C. Botelho, et al. (2004). Imaging in acute toxic encephalopathy. *J Neuroradiol* **31**: 313-26.
- Dubowitz, D. J., S. Bluml, et al. (1998). MR of hypoxic encephalopathy in children after near drowning: correlation with quantitative proton MR spectroscopy and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* **19**: 1617-27.
- Dufour, C., J. Grill, et al. (2006). Ifosfamide induced encephalopathy: 15 observations. *Arch Pediatr* **13**: 140-5.
- Dufourg, M. N., J. Landman-Parker, et al. (2007). Age and high-dose methotrexate are associated to clinical acute encephalopathy in FRALLE 93 trial for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia* **21**: 238-47.
- Durak, A. C., A. Coskun, et al. (2005). Magnetic resonance imaging findings in chronic carbon monoxide intoxication. *Acta Radiol* **46**: 322-7.
- Fell, J. M., A. P. Reynolds, et al. (1996). Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* **347**: 1218-21.
- Fisher, M. J., Z. P. Khademian, et al. (2005). Diffusion-weighted MR imaging of early methotrexate-related neurotoxicity in children. *AJNR Am J Neuroradiol* **26**: 1686-9.
- Furukawa, M., S. Terae, et al. (2001). MRI in seven cases of tacrolimus (FK-506) encephalopathy: utility of FLAIR and diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* **43**: 615-21.
- Garcia, M., H. J. Huppertz, et al. (2009). Valproate-induced metabolic changes in patients with epilepsy: assessment with H-MRS. *Epilepsia* **50**: 486-92.
- Genovese, E., M. Maghnie, et al. (2000). MR imaging of CNS involvement in children affected by chronic liver disease. *AJNR Am J Neuroradiol* **21**: 845-51.
- Gerstner, T., D. Buesing, et al. (2006). Valproic acid induced encephalopathy--19 new cases in Germany from 1994 to 2003--a side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure* **15**: 443-8.
- Gleeson, J. G., A. J. duPlessis, et al. (1998). Cyclosporin A acute encephalopathy and seizure syndrome in childhood: clinical features and risk of seizure recurrence. *J Child Neurol* **13**: 336-44.
- Grandjean, P. and P. J. Landrigan (2006). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* **368**: 2167-78.
- Grant, P. E. and D. Yu (2006). Acute injury to the immature brain with hypoxia with or without hypoperfusion. *Radiol Clin North Am* **44**: 63-77, viii.
- Guerrini, R., A. Belmonte, et al. (1998). Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia* **39**: 27-32.

Hamamoto, K., N. Oriuchi, et al. (2009). Mesial temporal sclerosis associated with methotrexate-induced leukoencephalopathy. *Pediatr Neurol* **40**: 306-9.

Hantson, P. and T. Duprez (2006). The value of morphological neuroimaging after acute exposure to toxic substances. *Toxicol Rev* **25**: 87-98.

Hartfield, D. S., J. A. Loewy, et al. (1999). Transient thalamic changes on MRI in a child with hypernatremia. *Pediatr Neurol* **20**: 60-2.

Hawkes, M., I. Kitai, et al. (2008). Neuroimaging findings in isoniazid central nervous system toxicity, presumed intramyelinic edema. *Eur J Paediatr Neurol* **12**: 512-5.

Herrero Hernandez, E., G. Discalzi, et al. (2003). Manganese intoxication: the cause of an inexplicable epileptic syndrome in a 3 year old child. *Neurotoxicology* **24**: 633-9.

Hon, K. L., W. L. Yeung, et al. (2006). Neurologic and radiologic manifestations of three girls surviving acute carbon monoxide poisoning. *J Child Neurol* **21**: 737-41.

Hsiao, C. L., H. C. Kuo, et al. (2004). Delayed encephalopathy after carbon monoxide intoxication--long-term prognosis and correlation of clinical manifestations and neuroimages. *Acta Neurol Taiwan* **13**: 64-70.

Inaba, H., R. B. Khan, et al. (2008). Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol* **19**: 178-84.

Jeruss, J., S. V. Braun, et al. (1998). Cyclosporine-induced white and grey matter central nervous system lesions in a pediatric renal transplant patient. *Pediatr Transplant* **2**: 45-50.

Kellie, S. J., J. Chaku, et al. (2005). Late magnetic resonance imaging features of leukoencephalopathy in children with central nervous system tumours following high-dose methotrexate and neuraxis radiation therapy. *Eur J Cancer* **41**: 1588-96.

Kim, E. A., H. K. Cheong, et al. (2007). Effect of occupational manganese exposure on the central nervous system of welders: 1H magnetic resonance spectroscopy and MRI findings. *Neurotoxicology* **28**: 276-83.

Kondziella, D., E. R. Danielsen, et al. (2009). 1H MR spectroscopy of gray and white matter in carbon monoxide poisoning. *J Neurol* **256**: 970-9.

Korkmaz, A., S. Yigit, et al. (2000). Cranial MRI in neonatal hypernatraemic dehydration. *Pediatr Radiol* **30**: 323-5.

Korogi, Y., M. Takahashi, et al. (1998). MR findings of Minamata disease--organic mercury poisoning. *J Magn Reson Imaging* **8**: 308-16.

Korogi, Y., M. Takahashi, et al. (1994). MR findings in seven patients with organic mercury poisoning (Minamata disease). *AJNR Am J Neuroradiol* **15**: 1575-8.

Kranick, S. M., J. Ganesh, et al. (2009). Child neurology: a case illustrating the role of imaging in evaluation of sudden infant death. *Neurology* **73**: e54-6.

Kuker, W., P. Bader, et al. (2005). Transient encephalopathy after intrathecal methotrexate chemotherapy: diffusion-weighted MRI. *J Neurooncol* **73**: 47-9.

Labie, D. (2007). Neurotoxicité des produits industriels et développement cérébral. *Med Sci (Paris)* **23**: 868-72.

Lacaille, F., L. Hertz-Pannier, et al. (2004). Magnetic resonance imaging for the diagnosis of acute leukoencephalopathy in children treated with tacrolimus. *Neuropediatrics* **35**: 130-3.

Lafay-Cousin, L., U. Bartels, et al. (2007). Neuroradiological findings of bleomycin leakage in cystic craniopharyngioma. Report of three cases. *J Neurosurg* **107**: 318-23.

Lang, C. J. (2000). The use of neuroimaging techniques for clinical detection of neurotoxicity: a review. *Neurotoxicology* **21**: 847-55.

Lidsky, T. I. and J. S. Schneider (2003). Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* **126**: 5-19.

Masterson, K., L. Merlini, et al. (2009). Coexistence of reversible cerebral neurotoxicity and irreversible cerebellar atrophy following an intrathecal methotrexate chemotherapy: two case reports. *J Neuroradiol* **36**: 112-4.

Menakaya, J. O., E. Wassmer, et al. (2001). Idiopathic central pontine myelinolysis in childhood. *Dev Med Child Neurol* **43**: 697-700.

Meng, X. M., D. M. Zhu, et al. (2005). Effects of chronic lead exposure on 1H MRS of hippocampus and frontal lobes in children. *Neurology* **64**: 1644-7.

Minn, A. Y., P. G. Fisher, et al. (2007). A syndrome of irreversible leukoencephalopathy following pediatric allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer* **48**: 213-7.

Mittal, R., H. Mottl, et al. (2005). Acute transient cerebral toxicity associated with administration of high-dose methotrexate. *Med Princ Pract* **14**: 202-4.

Musapasaoglu, H., A. M. Agildere, et al. (2008). Hypernatraemic dehydration in a neonate: brain MRI findings. *Br J Radiol* **81**: e57-60.

Noe, A., B. Cappelli, et al. (2010). High incidence of severe cyclosporine neurotoxicity in children affected by haemoglobinopathies undergoing myeloablative haematopoietic stem cell transplantation: early diagnosis and prompt intervention ameliorates neurological outcome. *Ital J Pediatr* **36**: 14.

Nucci-da-Silva, M. P. and E. Amaro, Jr. (2009). A systematic review of Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy in brain injury after drowning. *Brain Inj* **23**: 707-14.

Ozcay, F., E. Baskin, et al. (2006). Fulminant liver failure secondary to mushroom poisoning in children: importance of early referral to a liver transplantation unit. *Pediatr Transplant* **10**: 259-65.

Parbhu, B., G. Rodgers, et al. (2009). Death in a toddler following endosulfan ingestion. *Clin Toxicol (Phila)* **47**: 899-901.

Parkinson, R. B., R. O. Hopkins, et al. (2002). White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology* **58**: 1525-32.

Pearl, P. L., L. G. Vezina, et al. (2009). Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. *Epilepsia* **50**: 184-94.

Reddick, W. E., J. O. Glass, et al. (2005). A quantitative MR imaging assessment of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia without irradiation. *AJNR Am J Neuroradiol* **26**: 2371-7.

Reddick, W. E., J. O. Glass, et al. (2005). Prevalence of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia with high-dose methotrexate. *AJNR Am J Neuroradiol* **26**: 1263-9.

Reddick, W. E., J. O. Glass, et al. (2005). Atypical white matter volume development in children following craniospinal irradiation. *Neuro Oncol* **7**: 12-9.

Riga, M., I. Psarommatis, et al. (2007). Neurotoxicity of vincristine on the medial olivocochlear bundle. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **71**: 63-9.

Righini, A., L. Ramenghi, et al. (2005). Brain apparent diffusion coefficient decrease during correction of severe hypernatremic dehydration. *AJNR Am J Neuroradiol* **26**: 1690-4.

Rivkin, M. J., P. E. Davis, et al. (2008). Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Pediatrics* **121**: 741-50.

Rollins, N., N. Winick, et al. (2004). Acute methotrexate neurotoxicity: findings on diffusion-weighted imaging and correlation with clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* **25**: 1688-95.

Ronchetti, R., P. van den Hazel, et al. (2006). Lead neurotoxicity in children: is prenatal exposure more important than postnatal exposure? *Acta Paediatr Suppl* **95**: 45-9.

Rovira, A., J. Alonso, et al. (2008). MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* **29**: 1612-21.

Sahu, J. K., S. Sharma, et al. (2010). Lead encephalopathy in an infant mimicking a neurometabolic disorder. *J Child Neurol* **25**: 390-2.

Sener, R. N. (2003). Acute carbon monoxide poisoning: diffusion MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* **24**: 1475-7.

Shan, Z. Y., J. Z. Liu, et al. (2006). Quantitative morphologic evaluation of white matter in survivors of childhood medulloblastoma. *Magn Reson Imaging* **24**: 1015-22.

Shimono, T., Y. Miki, et al. (2003). MR imaging with quantitative diffusion mapping of tacrolimus-induced neurotoxicity in organ transplant patients. *Eur Radiol* **13**: 986-93.

Steffen-Smith, E. A., P. L. Wolters, et al. (2008). Detection and characterization of neurotoxicity in cancer patients using proton MR spectroscopy. *Childs Nerv Syst* **24**: 807-13.

Stewart, P., S. Fitzgerald, et al. (2003). Prenatal PCB exposure, the corpus callosum, and response inhibition. *Environ Health Perspect* **111**: 1670-7.

Tabarki, B., P. Durand, et al. (1997). Myelinolysis centropontine: a propos de deux observations chez l'enfant. *Arch Pediatr* **4**: 645-9.

Taque, S., S. Peudenier, et al. (2004). Central neurotoxicity of cyclosporine in two children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **19**: 276-80.

Toscano, C. D. and T. R. Guilarte (2005). Lead neurotoxicity: from exposure to molecular effects. *Brain Res Brain Res Rev* **49**: 529-54.

Trope, I., D. Lopez-Villegas, et al. (2001). Exposure to lead appears to selectively alter metabolism of cortical gray matter. *Pediatrics* **107**: 1437-42.

Trullemans, F., F. Grignard, et al. (2001). Clinical findings and magnetic resonance imaging in severe cyclosporine-related neurotoxicity after allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* **67**: 94-9.

Tuchman, R. F., F. G. Moser, et al. (1990). Carbon monoxide poisoning: bilateral lesions in the thalamus on MR imaging of the brain. *Pediatr Radiol* **20**: 478-9.

Valik, D., J. Sterba, et al. (2005). Severe encephalopathy induced by the first but not the second course of high-dose methotrexate mirrored by plasma homocysteine elevations and preceded by extreme differences in pretreatment plasma folate. *Oncology* **69**: 269-72.

Velisek, L. (2006). CNS aspects of prenatal drug exposure: drugs of abuse, toxins, and corticosteroids. *Ann N Y Acad Sci* **1074**: 577-89.

Walhovd, K. B., V. Moe, et al. (2007). Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. *Neuroimage* **36**: 1331-44.

Wheless, J. W., L. Carmant, et al. (2009). Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia* **50**: 195-205.

Yadav, S. K., A. Srivastava, et al. (2010). Encephalopathy assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction with MR, psychometry and critical flicker frequency. *J Hepatol* **52**: 348-54.

Yoshida, S., K. Hayakawa, et al. (2008). The central nervous system complications of bone marrow transplantation in children. *Eur Radiol* **18**: 2048-59.

Zanin, A., S. Masiero, et al. (2010). A delayed methadone encephalopathy: clinical and neuroradiological findings. *J Child Neurol* **25**: 748-51.

Ziereisen, F., B. Dan, et al. (2006). Reversible acute methotrexate leukoencephalopathy: atypical brain MR imaging features. *Pediatr Radiol* **36**: 205-12.

Ziyeh, S., T. Thiel, et al. (2002). Valproate-induced encephalopathy: assessment with MR imaging and ¹H MR spectroscopy. *Epilepsia* **43**: 1101-5.