



---

**Universidad de Valladolid**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**ESTUDIO CLÍNICO DE LOS PACIENTES  
AFECTOS DE LEUCOMALACIA  
PERIVENTRICULAR INFANTIL EN EL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA**

Autor: Cecilia Pérez Gavilán

Tutor: Ramón Cancho Candela (Profesor Asociado Pediatría)

Curso 2017-2018

---

**INDICE**

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. OBJETIVOS.....	7
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	7
5. RESULTADOS.....	8
6. DISCUSIÓN.....	12
7. CONCLUSIONES.....	14
8. BIBLIOGRAFÍA.....	15
9. ANEXOS.....	17

## 1. RESUMEN

**Introducción:** la Leucomalacia Periventricular (LPV) es una lesión de sustancia blanca cerebral de elevada prevalencia en neonatos prematuros. Dicha lesión produce secuelas de carácter motor, sensorial y cognitivo.

**Objetivos:** describir desde el punto de vista clínico una serie de pacientes afectados de LPV seguidos en la Unidad de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario Río Hortega.

**Material y métodos:** se recogen diversos datos clínicos de forma retrospectiva tras identificación de afectados de LPV en un registro de pacientes seguidos en la citada Unidad en el periodo 2010-2018.

**Resultados:** se identificaron 25 pacientes (14 varones); la edad gestacional promedio fue de 28 semanas 5 días (IC 95%: 27.2 semanas, 30.9 semanas) y el peso medio al nacimiento fue de 1376.7 gramos (IC 95%: 1082 g, 1602 g). En 24% de pacientes existían antecedentes de corioamnionitis. 10 pacientes (40%) se diagnosticaron mediante ecografía, y 14 (56%) por Resonancia. 72% de los pacientes la LPV fue de tipo no quístico. 92% de los pacientes desarrollaron Parálisis Cerebral, siendo en el 56% de tipo Dopléjico Espástico. El nivel funcional GMFCS más frecuente fue el III, en el 36% de pacientes. En los pacientes deambulantes la edad promedio para inicio de marcha fue de 41 meses. 56% mostraron discapacidad intelectual o capacidad límite, 16% presentaron epilepsia, y el 80% presentaron alteraciones visuales

**Conclusiones:** la LPV es una patología ligada a prematuridad que conlleva elevado riesgo de discapacidad múltiple, en especial de ámbito motriz, cognitivo y visual. Su diagnóstico debe implementar los programas de seguimiento y neurorehabilitación que puedan minimizar dichas secuelas.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Periventricular leukomalacia (PVL) refers to injury of cerebral white matter with higher prevalence in premature infants. It is associated with motor, sensory and cognitive aftermath.

**Objectives:** describing a series of patients affected by PVL and studied by Neuro-Paediatrics Unit at Hospital Universitario Río Hortega, from a clinical point of view.

**Material and methods:** clinical data were collected retrospectively, from a data recording in which those patients affected by PVL were entered, in a period of time between 2010 and 2018.

**Results:** 25 patients were identified (14 male); the gestational age was 28 weeks and 5 days (CI 95%: 27.2 weeks, 30.9 weeks) on average and the weight at birth was 1376.7 grammes (CI 95%: 1082 g, 1602 g) on average. 24% of our patients had history of chorioamnionitis. 10 patients (40%) were diagnosed by ultrasonography and 14 (56%) by Magnetic Resonance Imaging (MRI). In 72% of our cases the type of PVL was non-cystic. 92% of the patients developed Cerebral Palsy and the 56% was spastic diplegia kind. The most frequent GMFCS functional level was III, 36% of our sample. Those patients capable of it, started walking at the age of 41 months on average. 56% showed intellectual impairment or limited abilities, 16% developed epilepsy, and 80% visual disturbances.

**Conclusions:** PVL is a pathology related to prematurity. It entails risk of multiple impairment, especially in a motor, cognitive and visual level. The diagnosis of this pathology must implement monitoring programs and neuro-rehabilitation that may understate its aftermath.

## 2. INTRODUCCIÓN

La Leucomalacia Periventricular (LPV) es una entidad de carácter anatomopatológico que hace referencia a una necrosis focal de distribución periventricular, con daño difuso de la sustancia blanca cerebral que eventualmente deviene en lesión quística. Se trata de la lesión de la sustancia blanca de mayor frecuencia en edad pediátrica y tiene un sustrato etiológico y clínico habitualmente común; la mayoría de casos se relacionan con encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido prematuro, asociándose a desarrollo de problemas motores (parálisis cerebral), y afectación a nivel cognitivo y visual (1).

La frecuencia de dicha entidad es superior en niños prematuros, siendo mayor conforme disminuye la edad gestacional y el peso. De hecho, la mayoría de pacientes se sitúan por debajo de las 32 semanas de gestación (1). La aparición de lesiones sugerentes de leucomalacia periventricular en pacientes pediátricos no prematuros debe hacer sospechar leucoencefalopatías de origen metabólico, genético, etc.

La etiología de la LPV del prematuro es variada, pudiendo ser causada principalmente por isquemia y/o infección, aunque también influyen factores malformativos, genéticos y metabólicos.

Las diferencias en factores tanto vasculares como celulares entre el recién nacido prematuro y el nacido a término justifica que el cerebro sea más vulnerable a éste tipo de daño en prematuros que en aquellos nacidos a término (1). La LPV en pretérminos está altamente relacionada con una alteración de la perfusión, puesto que la neurovascularización de los mismos es especialmente inmadura, de tal manera que la auto-regulación del flujo sanguíneo, es muy pobre. Así mismo, factores relacionados con isquemia hipóxica perinatal desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de esta patología (2). En lo concerniente a las causas infecciosas, hay factores de riesgo entre los que se incluyen: corioamnionitis, amniorrexis prematura o prolongada, vaginosis bacteriana, así como la funisitis y la sepsis neonatal. Como consecuencia de la infección, se producen una serie de citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-1 beta, interleucina-6...), que

provoca una liberación de especies reactivas de oxígeno con potencial efecto inflamatorio y productor de edema, que pueden generar necrosis focal y gliosis (1,3). Éstos se producen sobre todo en la sustancia blanca periventricular, por lo que en último término, se producen cambios quísticos, atrofia de la sustancia blanca y ventriculomegalia (1). La gliosis genera, además, en el tejido no necrótico que rodea las zonas quísticas (“zonas umbral”), un retraso global del proceso de mielinización (4).

Cabe mencionar que las lesiones focales se correlacionan bien con los déficits motores, y se ha sugerido que la lesión difusa puede ser correlacionada con las alteraciones a nivel cognitivo y del comportamiento (4).

Aunque la lesión se defina de forma histológica, la forma de detección de la LPV en recién nacidos es a través de técnicas radiológicas: la ecografía transfontanelar, la Tomografía Computarizada (TC) craneal o la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Actualmente, la prueba que de manera usual se realiza en primer lugar es la ecografía. Sin bien es un método útil, su sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones inferiores a 0.5 cm es limitada, y muestra una pobre sensibilidad para la detección de LPV no quística. El hallazgo típico de la LPV en ecografía es la hiperecogenicidad periventricular. La RMN permite detectar de una manera precoz y específica lesiones hipointensas (secuencia T1) o hiperintensas (secuencia T2) antes de que puedan apreciarse quistes en la ecografía, así como hallazgos sutiles, como el retraso en mielinización. (1,5) En relación al diagnóstico radiológico es además necesario distinguir la LPV del infarto hemorrágico. Ambas entidades son lesiones típicas de la prematuridad y pueden coexistir (1). La LPV suele ser simétrica y en raras ocasiones sutilmente hemorrágica, a diferencia del infarto hemorrágico, que generalmente es unilateral, asimétrico y siempre extremadamente hemorrágico. Existe correlación entre extensión del daño de la sustancia blanca y ventriculomegalia con déficits motores y cognitivos de mayor severidad (1)

Actualmente no existe tratamiento específico para la LPV. En caso de detección de LPV radiológica debe realizarse seguimiento para evaluar el desarrollo de secuelas, incluyendo parálisis cerebral espástica, daño cognitivo

y afectación visual y ocular (1). En ocasiones el diagnóstico radiológico es posterior a la detección de síntomas clínicos, en particular, de diplejía espástica. En cualquier caso, se trata de pacientes con riesgo de desarrollo de cuadros de multidiscapacidad y múltiples comorbilidades, en las que el tratamiento es sintomático y de apoyo.

### **3. OBJETIVOS**

Los objetivos de este estudio son la cuantificación de los pacientes afectados de LPV seguidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Río Hortega entre los años 2010 a 2017, y la recogida de diversos datos clínicos relacionados con la LPV.

### **4. PACIENTES Y MÉTODOS**

En este estudio descriptivo, retrospectivo, fueron seleccionados aquellos pacientes seguidos en la consulta de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid, entre los años 2010 y 2017. Se excluyeron pacientes de edad inferior a un año en el momento de la evaluación (1 de marzo de 2018). La identificación de los pacientes se realizó mediante el uso de la base de datos de pacientes de la Unidad de Neurología pediátrica del HURH. Los pacientes identificados como afectados de LPV pertenecían a diferentes áreas de salud de Castilla y León, con asistencia perinatal en diversos hospitales de la Comunidad, no solo en HURH, habiendo sido enviados para valoración a Neurología pediátrica.

Una vez identificados los pacientes, se procedió a la recogida de datos clínicos, en relación con datos perinatales (edad gestacional, peso al nacimiento, gemelaridad, corioamnionitis, y tiempo de amniorrexis).

También se evaluó qué prueba de imagen determinó el diagnóstico radiológico y el tipo de leucomalacia periventricular, distinguiendo entre LPV quística y no quística. Se recogieron además una serie de datos clínicos en relación con la evolución del paciente, según la presencia de parálisis cerebral infantil (PCI) y su clasificación de grado de severidad según escala funcional GMFCS (Gross

Motor Functional Classification System) (6), en función de los criterios descritos por Palisano (7). Se expone en la figura 1 la escala GMFCS en su modelo visual. Se recogieron también datos referidos a la edad de deambulaci3n aut3noma y otros datos cl3nicos de comorbilidad (presencia de alteraciones visuales, evaluaci3n de desarrollo y d3ficit intelectual...).

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comit3 Ético de Investigaci3n Cl3nica (CEIC) del Hospital Universitario R3o Hortega.

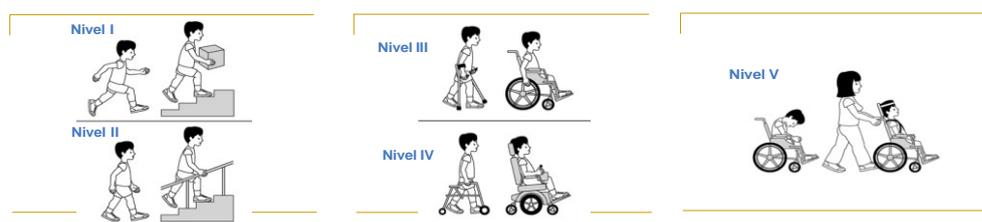


Figura 1. Clasificaci3n de Par3lisis Cerebral seg3n sistema Gross Motor Function Classification System (GMFCS) *Palisano et al* (1997).

## 5. RESULTADOS

En total se identificaron 25 pacientes, de los cuales 14 eran varones y 11 mujeres, lo cual corresponde al 56% y 44% respectivamente. La edad promedio de los pacientes en la fecha del estudio era de 10.36 a1os (10 a1os y 131 d3as) (Intervalo de confianza (IC) 95%: 2.5, 17.9).

La media de la edad al nacimiento fue de 28 semanas 5 d3as (IC 95%: 27.2 semanas, 30.9 semanas). Todos los pacientes fueron prematuros, oscilando su edad gestacional entre 25 y 34 semanas. En un caso este dato era desconocido (adopci3n internacional). El peso medio al nacimiento fue de 1376.7 gramos (IC 95%: 1082 g, 1602 g). De los 25 pacientes, 8 proven3an de gestaciones m3ltiples, si bien ninguno de los hermanos gemelos de los pacientes estuvo afecto.

Se expresan en la tabla 1 algunos datos clínicos en relación con otros aspectos perinatólogicos de la serie.

	Número pacientes (% sobre el total)
<b>Corioamnionitis</b>	
Presente	6 (24%)
No presente	14 (56%)
Desconocida	5 (20%)
<b>Amniorrexis</b>	
> 24 horas	4 (16%)
< 24 horas	15 (60%)
Desconocido	6 (24%)

Tabla 1: Número de pacientes y porcentaje sobre total en relación con la presencia de corioamnionitis y duración de amniorrexis.

### **Pruebas de imagen**

Fueron diagnosticados de LPV mediante ecografía transcraneal 10 pacientes (40%). En 24 (96%) de los 25 se practicó resonancia magnética nuclear por lo que fueron 14 (56%) los que se diagnosticaron mediante RMN.

En 18 pacientes (72%) se observó LVP de tipo no quística, mientras que los 7 (28%) restantes, de tipo quística. Además 7 (28%) tuvieron asociada hemorragia intraventricular. En las figuras 2 y 3 se exponen dos de nuestros casos con LPV no quística y quística.

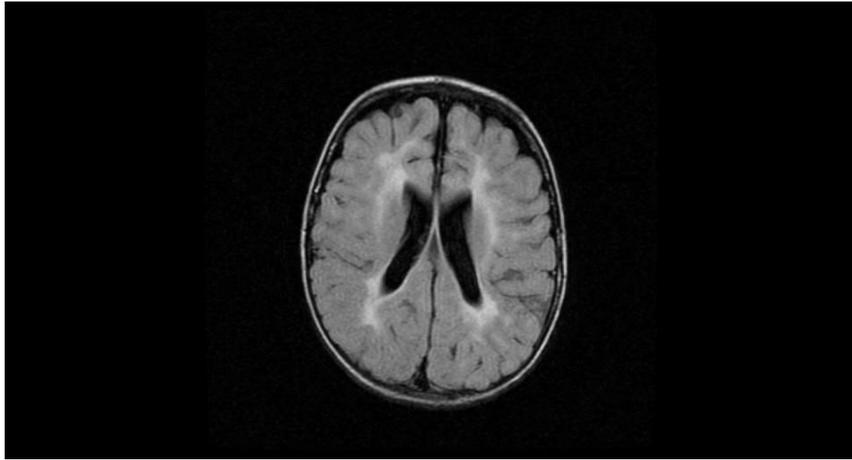


Figura 2: Resonancia Magnética cerebral, secuencia T2FLAIR, corte axial: LPV no quística (paciente número 8).

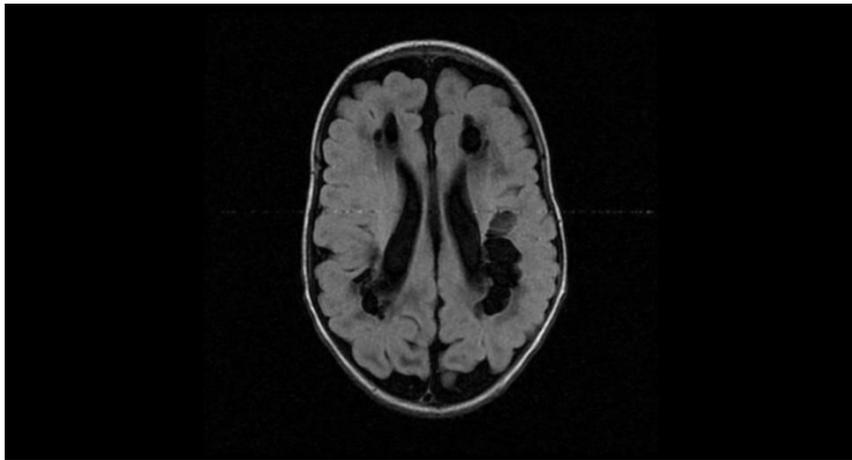


Figura 3: Resonancia Magnética cerebral, secuencia T2FLAIR, corte axial: LPV quística (paciente número 13).

## Desarrollo

Respecto a la parálisis cerebral infantil (PCI), 23 (92%) han desarrollado PCI y 2 (8%) de ellos no tienen PCI. Se expone en la tabla 2 los datos referidos a PCI.

	Número pacientes (% sobre el total)	Número pacientes LPV quística / LPV no quística
<b>Topografía</b>		
Diplejía espástica	14 (56%)	3 / 11
Triplejía espástica *	5 (20%)	1 / 4
Tetraplejía espástica	4 (16%)	3 / 1
<b>GMFCS</b>		
I	2 (8%)	0 / 2
II	4 (16%)	1 / 3
III	9 (36%)	3 / 6
IV	5 (20%)	1 / 4
V	3 (12%)	3 / 0

\* Todas de lado derecho

Tabla 2: Datos clínicos respecto Parálisis cerebral infantil.

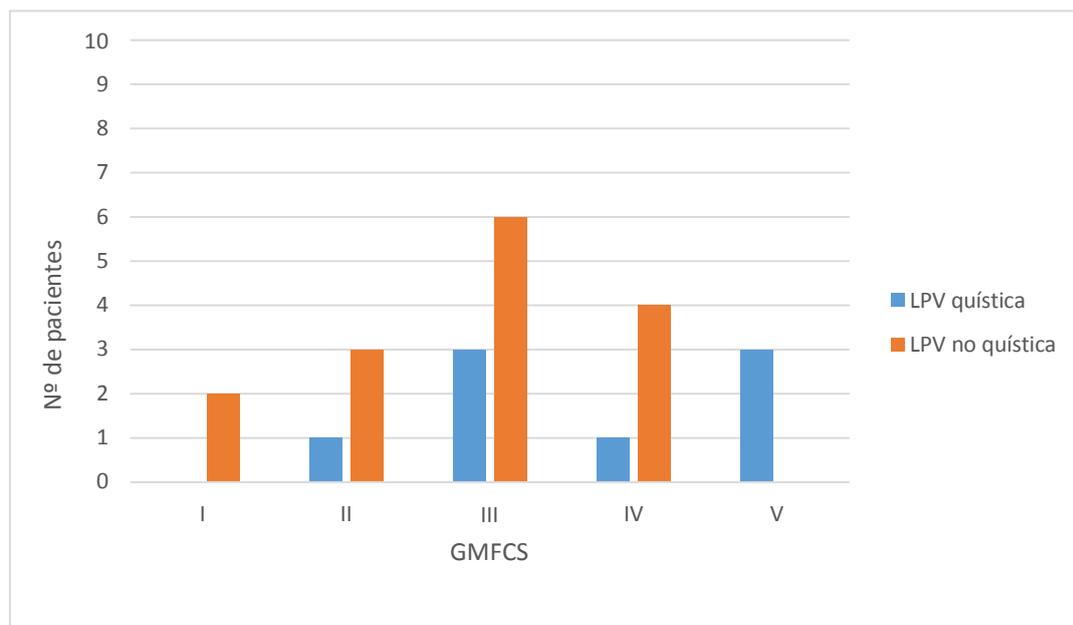


Figura 4: Comparación del nivel funcional según escala GMFCS en pacientes con LPV quística vs LPV no quística.

La edad promedio de inicio de la deambulaci3n aut3noma en los 15 (60%) pacientes capaces de andar de forma aut3noma fue de 41 meses. 8 (32%) de los pacientes no andan de forma aut3noma. En 2 pacientes el pron3stico para deambulaci3n aut3noma es favorable, pero no ha sido conseguida todav3a.

En relaci3n a la capacidad cognitiva, 14 de ellos (56%) tienen discapacidad intelectual o capacidad l3mite, mientras que 11 (44%) muestran intelecto normal. 4 de los pacientes (16%) presentan epilepsia. 20 pacientes (80%) presentaban alteraciones visuales, con estrabismo y combinaciones de diferentes alteraciones de ambliop3a, y disminuci3n de agudeza visual. Dos de los pacientes afectos mostraban adem3s retinopat3a del prematuro, con niveles de afectaci3n visual mayores.

## **6. DISCUSI3N**

La LPV es una entidad cuyo diagn3stico conlleva elevado riesgo de multidiscapacidad con secuelas en diferentes 3mbitos. El prototipo de paciente en nuestra serie es un prematuro de 28 semanas de gestaci3n, que sufre Par3lisis Cerebral moderada (III), que muestra deambulaci3n aut3noma aunque con dificultades, que presenta problemas sensoriales (visuales) y cuya capacidad intelectual est3 levemente disminuida.

En relaci3n a las posibles limitaciones y sesgos de nuestro estudio debe sealarse que es probable que nuestra serie muestre mayores problemas que los de otras con registro de pacientes de forma prospectiva o en periodo neonatal. La detecci3n de pacientes se ha realizado desde la base de datos de una Unidad de Neurolog3a Pedi3trica en la que se reciben pacientes propios pero tambi3n de otras 3reas de salud para tratamiento de espasticidad, lo que posiblemente aumenta las cifras de pacientes con LPV con secuelas motoras graves. Una adecuada evaluaci3n de las secuelas de la LPV podr3a ser posible mediante seguimiento prospectivo de una cohorte de neonatos.

En nuestra serie existe un mayor n3mero de varones respecto al de mujeres, dato similar a otros estudios realizados (8). La LPV es una patolog3a claramente ligada a la prematuridad. Todos los pacientes de nuestra serie son

prematuros por debajo de 34 semanas, siendo el promedio de 28 semanas con un peso promedio de 1376 gramos. Se trataría en la mayoría de pacientes de “grandes prematuros”, con edades inferiores a 32 semanas y pesos por debajo de 1500 gramos. Este grupo se ha considerado siempre de elevado riesgo para desarrollo de patologías como la que nos ocupa (9).

Resulta bien conocida la relación entre la ruptura prolongada de membranas y la presencia de corioamnionitis con el desarrollo de LPV (10, 11, 12). Nuestra serie muestra una serie de pacientes con estas características, si bien no se trata de la mayoría de ellos.

El diagnóstico radiológico es la base del diagnóstico de LPV. El diagnóstico ecográfico suele ser anterior y de mayor precocidad, pero puede producir un elevado número de falsos positivos, ya que la hiperecogenicidad periventricular no siempre condiciona o evoluciona hacia LPV. Sin embargo, el diagnóstico de LPV quística es de elevada especificidad en ecografía. Es probable que los programas de Resonancia Magnética cerebral sistemática en prematuros favorezca un diagnóstico precoz y más preciso (13). En numerosas ocasiones el diagnóstico radiológico es posterior a la sospecha clínica, por aparición de focalidad/piramidalismo en extremidades inferiores (EEII).

La PCI típica de la LPV es la bilateral espástica con afectación de EEII. La diplejía espástica es la más prevalente de todas (13). Esta PCI es una forma habitualmente leve/moderada (I/II/III), aunque no suele conllevar niveles de afectación severa (IV/V). Por tanto, suelen ser pacientes deambulantes, aunque con importantes dificultades motoras y de postura (14).

Existen diferencias en la severidad de las secuelas motoras entre los pacientes afectados de LPV en función de la presencia de forma de LPV quística vs. no quística. Los pacientes afectados de LPV quística muestran PCI más severa en general y con mayor grado de discapacidad motora. En nuestro estudio, como se refleja en la tabla 2 y en la figura 4, se ha evidenciado este hecho (15).

Respecto a los datos que se obtienen sobre la presencia de discapacidad intelectual, en esta muestra, el número de pacientes con algún grado de discapacidad intelectual es superior a aquellos sin ella. Estos datos son

acordes a otros estudios anteriores (16). El porcentaje de pacientes afectados de epilepsia puede considerarse pequeño.

La mayoría de pacientes con LPV muestran afectación visual, que varía entre el estrabismo y la baja visión. En algunos casos, existe coexistencia de alteraciones neurooftalmológicas como son las derivadas de la LPV junto a retinopatía del prematuro (17).

## **7. CONCLUSIONES**

La LPV es una patología ligada a prematuridad que conlleva elevado riesgo de discapacidad múltiple, en especial de ámbito motriz, cognitivo y visual. Su diagnóstico debe implementar los programas de seguimiento y neurorrehabilitación que puedan minimizar dichas secuelas.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Miller G. Periventricular leukomalacia. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on 16 April, 2018.)
2. Huang J, Zhang L, Kang B, Zhu T, Li Y, Zhao F, et al. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE [Internet]. 2017 [citado 16 de abril de 2018];12(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5607162/>
3. Zaghloul N, Patel H, Ahmed MN. A model of Periventricular Leukomalacia (PVL) in neonate mice with histopathological and neurodevelopmental outcomes mimicking human PVL in neonates. PLoS ONE [Internet]. 2017 [citado 16 de abril de 2018];12(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391059/>
4. Kinney HC. The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review. *Semin Perinatol*. 2006;30(2):81-8.
5. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to Predict Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053792>. 2009 [citado 16 de abril de 2018]. Disponible en: [http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa053792?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa053792?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
6. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997 39:214-23.
7. Cobo E, Cristina A, Ávila Q, Milena D, Vidal D, et al. Escala Gross Motor Function Measure. Una revisión de la literatura. *Cienc Salud*. 2014;2:11-21.
8. Imamura T, Ariga H, Kaneko M, Watanabe M, Shibukawa Y, Fukuda Y, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Children with Periventricular Leukomalacia. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(6):367-72.

9. Rellan S, García C, Aragón MP. El recién nacido prematuro. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Neonatología. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. [Internet]. 2ª ed. Madrid: AEP; 2008 [citado 15 de mayo de 2018]. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8\\_1.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf)
10. Fattuoni C, Pietrasanta C, Pugni L, Ronchi A, Palmas F, Barberini L, et al. Urinary metabolomic analysis to identify preterm neonates exposed to histological chorioamnionitis: A pilot study. PLOS ONE. 2017;12(12):e0189120.
11. Bae MH, Jang HJ, Lee NR, Han YM, Byun SY, Park KH. The clinical characteristics and neurodevelopmental outcome of preterm infants with persistent periventricular echogenicity. *Pediatr Neonatol* [Internet] 2018 [citado 16 de mayo de 2018];0(0). Disponible en: [https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(17\)30119-5/fulltext](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(17)30119-5/fulltext)
12. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. Progress in Periventricular Leukomalacia. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1291-5.
13. Póo Argüelles P. Parálisis cerebral infantil. Actualización del concepto, diagnóstico y tratamiento. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Neurología pediátrica. Protocolos de Neurología pediátrica. [Internet]. 2ª ed. Madrid: AEP; 2008 [citado 15 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/36-pci.pdf>
14. Rose J, Wolff DR, Jones VK, Bloch DA, Oehlert JW, Gamble JG. Postural balance in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(1):58-63.
15. Zhang XH, Qiu SJ, Chen WJ, Gao XR, Li Y, Cao J, Zhang JJ.. Predictive Value of Cranial Ultrasound for Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm Infants with Brain Injury. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(8):920-926. doi: 10.4103/0366-6999.229895.
16. Yrigoyen AC, Alonso CRP, Molina MM, López MCM, Rodríguez-Giménez C. Leucomalacia periventricular e hiperecogenicidad persistente: Relación entre hallazgos ecográficos y secuelas. *An Esp Pediatr*. 1997;46:6.

17. Jeyaseelan P, Kar T, Vijayalakshmi P. Periventricular leukomalacia with -16 DS high myopia in a 2½ months old infant: A rare case presentation. Oman J Ophthalmol. 2017;10(3):247-9.