

Conseqüências do diagnóstico tardio de hipotireoidismo neonatal

Consequences of the late diagnosis of neonatal hypothyroidism

SINOPSE

Descreve-se o caso de uma menina de oito anos incompletos, com diagnóstico de nanismo e retardo mental, que havia consultado 12 diferentes médicos, fazendo vários exames laboratoriais e investigação neurológica. Em virtude do seu quadro neurológico, a paciente frequentou uma instituição para deficientes mentais, a Associação de Pais e Amigos de Excepcionais – Apae – durante dois anos e dois meses. Somente em novembro de 1999, houve suspeita de hipotireoidismo, o que foi confirmado através das dosagens de tiroxina (T4) e hormônio estimulante da tireóide (TSH). Os autores ressaltam a necessidade do uso universal dos testes de rastreamento (teste do pezinho), bem como de que médicos generalistas e pediatras se conscientizem sobre a importância de reconhecer precocemente casos típicos de hipotireoidismo como esse.

UNITERMOS: Hipotireoidismo Neonatal, Rastreamento de Hipotireoidismo, Retardo Mental e Hipotireoidismo.

ABSTRACT

A case of a girl with neonatal hypothyroidism, previously diagnosed as dwarfism and mental retardation, until the age of 8 is described. During her life she went to 12 different general practitioners and pediatricians performing extensive laboratory and neurological investigations, and attended an institution for mentally handicapped children, Association of Parents and Friends of Exceptional – APAE, for 2 years and 2 months until she was correctly diagnosed. Only in November of 1999, was she suspected of having hypothyroidism that was confirmed through the discovery of a low thyroxin (T4) and a high thyroid stimulating hormone (TSH). The authors stress the need for universal use of neonatal hypothyroidism screening, as well as the need for well informed general practitioners and pediatricians for the recognition of early characteristics of hypothyroidism.

KEY WORDS: Neonatal Hypothyroidism, Hypothyroidism Screening, Hypothyroidism and Mental Retardation.

HUGO ROBERTO KURTZ LISBÔA – Professor de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. Doutor em Endocrinologia.

LIÉGE MOZZATTO – Médica Pediatra do Hospital São Vicente de Paulo. Preceptora da Residência Médica de Pediatria do Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo, RS.

TADEU LAMPERT – Médico Neurologista Pediátrico do Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo, RS.

ALESSANDRA BARQUETE – Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo.

Hospital Escola São Vicente de Paulo. Disciplina de Endocrinologia e Pediatria da Faculdade de Medicina. Universidade de Passo Fundo.

✉ Endereço para correspondência:

Hugo Roberto Kurtz Lisbôa

Rua Teixeira Soares, 885/806

99010-901 – Passo Fundo – RS – Brasil

✉ hlisboa@pro.via-rs.com.br

dentição ocorreu aos dois anos e a troca dos dentes após os sete anos.

Atualmente, a mãe relata que a paciente apresentou um desenvolvimento normal e semelhante ao dos dois irmãos até o terceiro mês de vida. A partir de então, observou que a menina não aumentava de peso, tornou-se pálida, sonolenta e com constipação intestinal. Não engatinhou nem caminhou na mesma época em que ocorrera com os irmãos. Além disso, permanecia quieta por longos períodos. Com um ano de idade, foi levada, pela primeira vez, a um clínico geral, o qual diagnosticou “problema na cabeça”. Com um ano e meio, consultou com um pediatra com as mesmas queixas, realizando tratamento durante oito meses para anemia, que, segundo aquele, seria a causa de seus problemas. A partir de então, a paciente consultou com, aproximadamente, 14 médicos em cidades de distintos tamanhos: Porto Alegre, Anta Gorda, Lageado, Santa Cruz, Guaporé e, por último, Passo Fundo. Realizou, nesse período, duas tomografias computadorizadas cranioencefálicas que foram normais. Com quatro anos, a paciente foi diagnosticada como possuidora de retardo mental e encaminha-

I IDENTIFICAÇÃO

A. S., 7 anos e 10 meses, feminino, branca, natural e procedente de Anta Gorda – Rio Grande do Sul.

Descreve-se uma menina cujos pais são agricultores, saudáveis, com instrução primária incompleta, moram em casa própria; a renda familiar é de, aproximadamente, 500 dólares mensais. A mãe mede 1,52 cm de estatura e a avó materna, 1,65 cm. Não se obteve a altura do pai e dos demais avós. Dois tios paternos são mudos. Não há história familiar de

tireoidopatias, diabetes tipo 1 ou outras doenças autoimunes.

A mãe teve quatro gestações e quatro filhos, nunca fez pré-natal e não apresentou intercorrências em nenhuma das gestações, inclusive na da paciente, que foi a última. A menina nasceu de parto normal, hospitalar, com 2.950 g e 46 cm, de estatura a termo. Não fez o rastreamento para doenças neonatais (teste do pezinho). Falou as primeiras palavras logo depois de completados dois anos. Começou a andar sem apoio aos dois anos e oito meses. A primeira

da para uma escola de crianças excepcionais (Associação de Pais e Amigos de Excepcionais – Apae). Atualmente, está na pré-escola e já escreve seu nome e diversas outras palavras. Em novembro de 1999, foi encaminhada para um neuropediatra em Passo Fundo (TL), que solicitou internação e avaliação da pediatra (LM) e do endocrinologista (HRKL). A menina apresentava uma idade-peso correspondente a 27 meses e uma idade-altura de 26 meses. Os exames de rotina revelaram anemia normocítica e hipocrômica. Os testes da função tireoideana foram compatíveis com hipotireoidismo primário severo. Não foi visualizada a glândula tireoideana no ultra-som.

Ao exame físico externo, constata-se que a face é hipotireoidiana (Figura 1), peso: 13.400 g (abaixo do percentil 2,5), altura: 87 cm (abaixo do percentil 2,5), (Figura 2), perímetro cefálico: 52 cm (no percentil 50), pulso: 80p/m (normal na vigília 70 – 110 p/m), frequência respiratória: 34mr/m (normal na vigília 15-30 mr/m), pressão arterial: 85/50 mm de Hg (normal para a idade $102 \pm 15/56 \pm 8$ mmHg).

A criança é lúcida, respondendo a perguntas simples, muito afetiva, em estado geral regular. Apresenta palidez cutânea, mucosas hipocoradas +/4, pele seca e infiltrada e cabelos secos. O pescoço é curto, a tireóide não é palpável, ausculta cardíaca mostra ritmo regular em dois tempos, sem sopros. A ausculta respiratória é sem particularidades. O abdome é globoso com diástase dos músculos retos abdominais.

Ao exame neurológico, nota-se que conversa e entende bem, colabora pouco com o exame neurológico, necessitando ser estimulada pela mãe. A marcha é normal, anda de costas pé por pé em linha reta; o equilíbrio estático é conseguido com os olhos fechados na prova de Romberg. As manobras dos braços estendidos e índex-nariz não demonstram anormalidades com os olhos abertos e fechados. A força muscular é preservada nos quatro membros, mas o tônus está diminuído globalmente. Usa a mão esquerda para escrever e o faz de acordo com a escolaridade atual, mas prefere realizar ga-



Figura 1 – Paciente com hipotireoidismo neonatal.



Figura 2 – Paciente com hipotireoidismo neonatal.

ratujas pela folha de papel. Cópia um quadrado, mas não um losango. A figura humana é incompleta e pequena. Os reflexos profundos estão presentes e normo-ativos à percussão, são simétricos nos quatro membros. Movimentos oculares normais. Exame do fundo de olho sem alterações. Conclui-se que o quadro é compatível com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e o exame evolutivo é compatível com cinco anos de idade e aparente deficiência mental leve, de acordo com a escala de Denver (1).

A avaliação laboratorial mostra: eritrócitos: 3.060.000/mm³ (valores de referência para a idade=3.800.000 – 5.800.000), hematócrito: 29 % (35-45), hemoglobina: 9,9 g% (11,5-15,5), HCH: 32 pg (28-32), CHCM: 24% (32-36), VCM: 95 u3 (32-26). Leucócitos: 6.200/mm³ (5.000 a 13.000) – contagem diferencial normal; cariótipo: 46 XX, normal; triiodotironina: 0,39 ug/dl (valores de referência 0,4-1,50 ug/ml), tiroxina: 2,04 ug/dl (valores de referência 4,2-12,0 ug/dl), hormônio estimulante da tireóide (TSH): > 100 UI/ml (valores de referência 0,45-4,70 UI/ml).

Os exames de imagem revelam: RX crânio: aumento nos diâmetros cefálicos; RX de mãos e punhos: retardo no desenvolvimento e aparecimento dos ossos do carpo; idade óssea: compatível com dois anos; pernas: retardo no desenvolvimento dos núcleos epifisários proximais do fêmur bilateralmente com fragmentação epifisária; cintilografia da tireóide com ¹³¹I: captação 2,62% (valores de referência 15-45%/24 horas): ausência de tecido cervical captante de radioiodo; ultrassom bidimensional da tireóide: ausência de tecido tireoidiano detectável no pescoço.

Com o diagnóstico de hipotireoidismo primário, iniciou-se o tratamento com 50 microgramas de tiroxina administrada em jejum pela manhã. Cinquenta dias após a alta, a menina retornou para reavaliação. Apresentava-se em bom estado geral, mais ativa e corada, com a pele menos seca e sem moteamento. O hábito intestinal estava praticamente normalizado. Peso:

12.400g; altura: 88 cm, ainda abaixo do percentil 2,5%, havendo crescido 1 cm nesse período. Pulso: 120 ppm / FR: 28 mrm.

Os exames laboratoriais mostraram melhora da anemia, dos níveis de hormônios da tireóide e TSH: eritrócitos: 3.750.000/mm³, hematócrito: 34%, hemoglobina: 11,3g%, HCM: 30 pg. CHCM: 33%, VCM: 91 μ3. Leucócitos: 5.500/mm³ – contagem diferencial normal, triiodotironina: 1,01 μg/dl, tiroxina: 6,90 μg/dl, hormônio estimulante da tireóide (TSH): 16,63 UI/ml.

A paciente teve a dose de tiroxina aumentada para 75 microgramas/dia em virtude de apresentar um TSH ainda moderadamente elevado. Sugeriu-se que fizesse controle ambulatorial bimestral.

DISCUSSÃO

Trata-se de um caso de hipotireoidismo primário neonatal que, a despeito da exuberância de sintomas clínicos e de avaliações realizadas por vários médicos, não foi diagnosticado corretamente durante oito anos. Esse atraso no diagnóstico acarretou à paciente várias seqüelas, entre elas, a baixa estatura. A menina estava 23 cm abaixo do canal de crescimento previsto, calculado pela estatura dos pais. Paralelamente a isso, as lesões neurológicas decorrentes do hipotireoidismo trouxeram deficiências nas suas capacidades intelectuais, que estão amplamente descritas na literatura e são reversíveis com o tratamento, se instituído precocemente (2).

Classicamente, a criança nasce com pouca ou nenhuma evidência de deficiência do hormônio tireoideano, podendo demorar 6, 12 ou mais semanas o diagnóstico clínico. Nesse intervalo, os sintomas evoluem com uma progressiva acumulação de mixedema nos tecidos subcutâneos e língua; engrossada, a língua pode tomar-se protuberante, causando dificuldades para a criança alimentar-se. O choro é progressivamente rouco devido ao mixedema das cordas vocais. Apresenta também hipotonia muscular, hérnia umbilical,

abdome globoso, constipação, bradicardia, extremidades frias, palidez e pele moteada (3).

O hipotireoidismo congênito pode ser esporádico ou familiar e apresentar-se com ou sem bócio. Se a deficiência do hormônio tireoideano é severa, os sintomas se desenvolvem nas primeiras semanas de vida; já, se ocorrerem graus menores dessa deficiência, os sintomas podem tardar meses. Cerca de 90% dos casos devem-se à displasia de tireóide e cerca de um terço desses casos atribui-se à aplasia da tireóide. As meninas são afetadas em dobro quando comparadas aos meninos. De qualquer forma, ressalte-se que a maioria dos recém-nascidos é assintomática no nascimento, mesmo aqueles que apresentam agenesia da tireóide. Essa situação é atribuída à passagem transplacentária de moderada quantidade de tiroxina materna. Por essas razões, a medida dos hormônios TSH e T4 é o único método de detectar a enfermidade num estágio pré-clínico (4, 5).

A paciente desenvolveu-se de maneira semelhante aos irmãos durante os primeiros três meses, quando, então, começou a apresentar os sintomas de pouco crescimento, palidez, sonolência e constipação intestinal. Essa evolução sugere que havia hormônio tireoideano suficiente para sustentar o crescimento durante os primeiros meses, o qual, porém, tornou-se insuficiente após essa idade. Embora a cintilografia e a ultra-sonografia não tivessem detectado tecido tireoideano, os níveis de tiroxina de 2,04 ug/dl confirmam que havia algum tecido tireoideano remanescente.

Realmente, a maioria dos casos de hipotireoidismo no recém-nascido é devido a problemas no desenvolvimento da tireóide. Alguns pacientes apresentam agenesia da glândula tireoideana, porém, em cerca da metade dos casos, algum tecido tireoideano é detectado na cintilografia (6).

A falta de hormônios da tireóide devida ao hipotireoidismo neonatal causa deficiências no crescimento, na maturação óssea, no desenvolvimento cerebral e intelectual, em razão do

seu importante papel na maturação desses sistemas. Esses efeitos são mais intensos no período entre zero e três anos (7).

Estima-se que aqueles pacientes nos quais o tratamento é feito antes das seis semanas de idade teriam uma média do Quociente de Inteligência (QI de 100. Se o tratamento é iniciado entre as seis semanas e três meses, a média do QI baixa para 95; se iniciar entre os três e seis meses, o QI médio fica em *torno* de 75 e, após seis meses de idade, a média baixa para 55 ou menos (8).

Há, no entanto, referências de que mesmo indivíduos detectados e tratados precocemente poderão apresentar pequenas deficiências na esfera das noções espaciais, memória e atenção (9). Outro estudo recente mostrou que os indivíduos com hipotireoidismo neonatal adequadamente tratados e avaliados na adolescência tinham dois tipos de evolução: uns, embora com quociente de inteligência menor, não diferiam significativamente dos controles; já outros tinham uma performance pior. O autor sugere que a piora do quadro deva-se a uma deficiência mais longa do hormônio tireoideano no período neonatal e, mesmo, pós-natal (10).

Um estudo analisou gêmeos idênticos, um com hipotireoidismo congênito em decorrência da agenesia de tireóide e outro normal. Observou-se que o indivíduo afetado apresentava desempenho escolar semelhante ao de seus colegas, porém, quando comparado ao seu irmão, tinha pior desempenho na escrita, leitura, memória verbal e aritmética. Dessa forma, os autores concluíram que, no caso de gêmeos que são genética e fenotipicamente idênticos, criados no mesmo ambiente e recebendo a mesma educação, a diferença no desempenho do gêmeo afetado deveu-se, provavelmente, aos efeitos do hipotireoidismo intra-uterino e nas primeiras semanas de vida (11). Corroborando essa suspeita, recentemente foi publicado um estudo no qual indivíduos de mães que apresentaram hipotireoidismo durante a gestação também possuíam deficiências nos testes de inteligência, quando comparados com os controles. Os autores recomendam que

a dosagem de TSH seja incluída nos exames pré-natais, evitando-se o desenvolvimento desses quadros (12).

Esses relatos apontam para que o diagnóstico seja feito o mais rapidamente possível, o que significa realizar o teste de rastreamento logo após o nascimento. Do ponto de vista prático, recomenda-se que a dosagem de TSH seja feita após o terceiro dia do nascimento, visto haver uma grande elevação dos níveis desse hormônio logo após o nascimento. Assim que for feito o diagnóstico, o paciente deverá receber tiroxina na dose de 10 a 15ug/kg. Posteriormente, a dose deverá ser monitorizada com o objetivo de manter o TSH dentro dos limites de referência para a idade. Ressalte-se que crianças hipotiroideias necessitam, em média, de 4 ug de tiroxina por quilo de peso, ou seja, bem mais que os adultos hipotiroideos, nos quais se utilizam 2 ug/kg/24h (4).

No caso dessa paciente, deve ser ressaltada a presença de dois tios paternos portadores de surdo-mudez. É conhecida a associação de hipotireoidismo e diminuição da acuidade auditiva, por isso alguma causa familiar de tireoidopatia não pode ser afastada. A gravidade do caso, no entanto, tomou prioritário o tratamento da paciente, devendo ser feitas futuramente investigações adicionais na família.

Chama a atenção, no presente caso, que o comprometimento cerebral foi tão importante que a menina foi considerada como portadora de retardo mental e colocada numa escola especializada para essa circunstância por mais de dois anos. É realmente preocupante o achado de um caso de hipotireoidismo com tanto atraso no diagnóstico, quando já se recomenda o diagnóstico neonatal ou até pré-natal dessa enfermidade. Isso principalmente porque há grande evidência de que os testes de rastreamento para hipotireoidismo são vantajosos em relação ao custo-benefício, além de se estar evitando um caso de deficiência mental em cada 4.000 nascimentos (13, 14), ou um para 3.000 nascimentos vivos em outras fontes da literatura (15).

O rastreamento do hipotireoidismo congênito no Brasil não cobre todos os

nascimentos, embora venha sendo mais empregado que no passado, segundo o Dr. Ricardo Meireles, presidente da Comissão de Rastreamento Neonatal da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Esse autor relata que a comissão avalia o rastreamento neonatal desde 1990, principalmente no que tange a hipotireoidismo congênito e, segundo estimativa dessa instituição, em 1999, foram rastreadas 1 milhão e setecentas mil crianças para essa doença (16).

Estimou-se, com base nos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, que houve cerca de 2 milhões 695 mil crianças nascidas vivas em 1999; dessa forma, 995 mil crianças não teriam feito o teste de rastreamento. Levando em conta que ocorre um caso de hipotireoidismo congênito para cada 4.000 nascimentos, pode-se supor que um contingente de 249 indivíduos nesse ano não teriam tido o diagnóstico de hipotireoidismo feito de forma precoce, apresentando, portanto, lesões neurológicas irreversíveis

O rastreamento para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria são obrigatórios por lei e, no Rio Grande do Sul, podem ser realizados através do Sistema Único de Saúde, que tem convênio com o Setor de Rastreamento de Hipotireoidismo Neonatal da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (endereço: Avenida Ipiranga 2752/ 3º andar, Porto Alegre, telefone 0xx.51.3316 53 70). Esse serviço somente atende convênios com os municípios e não realiza exames de pacientes individualmente, atendendo a determinação da Delegacia de Saúde deste estado.

Outro serviço tradicional no estado do Rio Grande do Sul é o Centro de Triagem Neonatal, que realiza esses exames, além de outros para detectar distúrbios menos frequentes, e atende a convênios com municípios e pacientes particulares (endereço: Avenida Ipiranga 5000, Porto Alegre, telefone 0xx.51.3339 5000).

É importante ressaltar que qualquer laboratório está apto a realizar esses exames, em virtude de sua fácil coleta e pela possibilidade de ser

remetido pelo correio. Os laboratórios foram referidos por serem, um, ligado ao serviço público e, outro, por ser o mais antigo.

A técnica é similar em qualquer laboratório: obtém-se uma gota de sangue que é colocada em papel-filtro para dosagem do TSH a partir do terceiro dia do nascimento. Exames colhidos mais precocemente costumam resultar em valores de TSH muito altos, o que poderia ocasionar um grande número de falsos-positivo. A outra razão é que exames coletados após três dias de alimentação possibilitam a realização do teste para detecção de fenilcetonúria, o qual facilita a estratégia do rastreamento de ambas as doenças congênitas, que são as mais frequentes. Os exames anormais devem ser confirmados com uma nova dosagem realizada em sangue venoso.

O Sistema Único de Saúde paga a realização do rastreamento de hipotireoidismo neonatal e fenilcetonúria, sendo necessário que a prefeitura interessada realize um convênio com laboratórios autorizados. No caso de Passo Fundo, no Rio Grande do Sul, desde outubro de 1998, existe um programa que atende a todas as crianças nascidas no município. Nessa cidade, a Secretaria de Saúde colocou o posto de coleta para o rastreamento dessas doenças ao lado do local para vacinação contra a BCG, que deve ser feita com um mês de vida. Utilizando essa estratégia, todas as crianças que realizam a vacinação são encaminhadas para a realização do rastreamento neonatal.

CONCLUSÃO

Sabe-se que as principais causas de encefalopatia e conseqüente retardo mental devem-se a: hipóxia ou anóxia,

alterações metabólicas como a hipoglicemia, alterações eletrolíticas, infecções congênitas (toxoplasmose, rubéola, sífilis), prematuridade e alterações cromossômicas, entre outras (17). No caso do hipotireoidismo neonatal, entretanto, as técnicas para o seu rastreamento, diagnóstico e tratamento estão bem definidas. Dessa forma, parece interessante que se utilizem essas estratégias, pois, nessa condição, é possível prevenir o desenvolvimento de retardo mental e suas conseqüências.

O presente relato é emblemático da necessidade urgente da adoção do efetivo rastreamento do hipotireoidismo congênito em todos os recém-nascidos do país. Também é importante alertar os médicos generalistas e pediatras sobre a necessidade de que suspeitem dessa patologia sempre que haja baixa estatura e retardo no desenvolvimento intelectual e motor, com o que se poderão detectar os casos remanescentes que escaparem, infelizmente, ao diagnóstico precoce ou que foram falsos-negativos nos exames de rastreamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FRANKENBURG WK, DUDDS JB. Denver developmental screening test. University of Colorado Medical Center. *J Ped* 1967; 71: 1967.
2. FISHER DA. Thyroid effects on growth and development. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, eds. *Pediatric Thyroidology*: Karger, 1985; 14-32.
3. FISHER DA. The thyroid gland. In: BROOK CGD, GRUMBACH MM, eds. *Clinical Paediatric Endocrinology*: Blakwell Scientific Publications, 1989; 309-337.
4. LAFRANCHI S. Disorders of the thyroid gland. In: BEHRMAN R, KLIEGMAN R, JENSON H, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. W. B. Saunders Company 16th edition, 2000; 1698-1704.
5. BICKLEY LS, HOEKELMAN RA. *Bate's Guide to Physical Examination and History Taking*, Lippincott 1999; 658.
6. FISHER DA, KLEIN AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in newborn *N Engl J Med* 1981; 304: 702-706.
7. FISHER DA, POLK DH. Thyroid disease in the fetus, neonate, and child. In: DEGROOT LJ, ed. *Endocrinology*. W. B. Saunders Company 1995; 783-798.
8. DONOHOVE PA. Thyroid Gland. In: MCMILLAN JA, DEANGELIS CD, FELGIN RID, WARSHAW JB, eds. *Oski's Pediatrics: Principle and Practice*: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1806-1809.
9. ROVET JF. Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid* 1999; 9(7): 741-8.
10. ROVET JF. Long-term neuropsychological sequelae of early-treated congenital hypothyroidism: effects in adolescence. *Acta Paediatr* 1999; 88:88-95.
11. BARGAGNA S, CHIOVATO L, DINETTI D et al. Neuropsychological development in a child with early-treated congenital hypothyroidism as compared with her unaffected identical twin. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(1): 100-4.
12. HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-55.
13. WEETMAN AP. Hypothyroidism: screening and subclinical disease *BMJ* 1997; 314:1175.
14. FRIAS EC, LOZANO G B, BLANC FR. Hipotireoidismo congénito In: *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 2. ed. Diaz de Santos, Madrid. 535-551. 1997.
15. HELFAND M, CRAPO LM. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1990; 112:840-9.
16. MEIRELES R. Screening Neonatal. Um Panorama Nacional. *Folha da SBEM* 1999; 28: 8-9.
17. PARKE JT. Acute encephalopathies. In: MCMILLAN JA, DEANGELIS CD, FELGUIN RID, WARSHAW JB, eds. *Oski's Pediatrics*: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, 1806-1809.