



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Caso clínico

Hipertiroidismo neonatal transitório



Mónica Jerónimo^{a,*}, Rita Moinho^a, Inês Nunes Vicente^a, Alexandra Oliveira^a,
Andrea Dias^b, Gabriela Mimoso^a, Isabel Dinis^c, Alice Mirante^c e Dolores Faria^a

^a Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E, Coimbra, Portugal

^b Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E, Coimbra, Portugal

^c Unidade de Endocrinologia, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 11 de fevereiro de 2014

Aceite a 31 de julho de 2014

On-line a 18 de novembro de 2014

Palavras-chave:

Doença de Graves

Hipertiroidismo neonatal

Gravidez

R E S U M O

A doença de Graves é a causa mais comum de hipertiroidismo na mulher em idade fértil e caracteriza-se pela presença de imunoglobulinas séricas que estimulam os recetores da tirotropina (TRAb) e que podem atravessar a placenta. Quando mal controlada tem consequências graves, causando hipertiroidismo fetal e/ou neonatal quer hipotiroidismo. Os autores apresentam o caso de um recém-nascido de mãe com doença de Graves mal controlada durante a gravidez cujo período neonatal precoce decorreu sem incidentes e que na segunda semana de vida desenvolveu um quadro de hipertiroidismo. Foi medicado 2 dias com propranolol para controlo da taquicardia e metimazol que manteve durante 4 meses, com boa evolução clínica e laboratorial.

Na mulher com doença de Graves é fundamental o controlo rigoroso da função tiroideia e dos TRAbs durante a gravidez. Todos os recém-nascidos devem ter a função tiroideia avaliada ao nascer e um adequado seguimento que permita o diagnóstico de hipertiroidismo ou hipotiroidismo transitório. Com esta atitude será possível instituir um tratamento atempado, evitando as complicações a curto e longo prazo.

A propósito deste trabalho, baseado numa revisão bibliográfica, os autores apresentam uma proposta de atuação em recém-nascidos filhos de mãe com doença de Graves.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

Transient neonatal hyperthyroidism

A B S T R A C T

Graves' disease is the main cause of hyperthyroidism in women of childbearing age. It occurs by the presence of serum immunoglobulins which stimulate the thyrotropin receptor (TRAbs) and may cross the placenta. It has serious consequences when uncontrolled, leading to fetal and/or neonatal hyperthyroidism or hypothyroidism. The authors describe the case of a newborn from a mother with poorly controlled Graves' disease during pregnancy. He had an uneventful early neonatal period but developed hyperthyroidism in the second week of life. He was treated for two days with propranolol to manage tachycardia and metimazol during 4 months, with favourable clinical and laboratory outcome.

During pregnancy, it is essential to control thyroid function and TRAbs in women with Graves' disease. Newborns should be screened for thyroid function at birth and must have a regular follow up as it allows the diagnosis of transient hyperthyroidism or hypothyroidism and its early treatment, avoiding short and long term complications.

Based on this case and literature review, the authors present a proposal of protocol in infants born to mothers with Graves' disease.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Graves' disease

Neonatal hyperthyroidism

Pregnancy

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: monica.djeronimo@gmail.com (M. Jerónimo).

Introdução

A doença de Graves é uma patologia autoimune caracterizada pela presença de imunoglobulinas séricas (TRAbs) que mimetizam a ação da tirotropina (TSH), estimulando os seus recetores tiroideus e levando à síntese e libertação aumentadas de hormonas tiroideias com consequente quadro de hipertiroidismo¹⁻³. A sua etiologia é desconhecida, mas parece resultar de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais que induzem uma perda de tolerância aos antígenos tiroideus, desencadeando uma resposta imune dirigida à glândula tiroide. Parece existir uma suscetibilidade genética, poligénica, tendo já sido identificados alguns genes associados a esta patologia²⁻⁴. A glândula tiroide apresenta-se tipicamente com infiltração linfocítica. Os linfócitos T ativam uma resposta inflamatória local através da produção de citocinas, levando à desregulação dos linfócitos B com o aumento da produção de imunoglobulinas. Um desequilíbrio entre os linfócitos T reguladores e patogénicos parece estar envolvido na patogénese e severidade da doença^{2,4}.

A doença de Graves ocorre em aproximadamente 0,2% das mulheres e pode causar um quadro autolimitado de hipertiroidismo em 1-5% dos recém-nascidos^{1,5,6}. Durante a gravidez, os TRAbs maternos atravessam a placenta e estimulam os recetores de TSH da glândula tiroide fetal, podendo originar, assim, o hipertiroidismo fetal/neonatal. Os recém-nascidos de mãe com doença de Graves podem apresentar não só hipertiroidismo, mas também hipotiroidismo ou eutiroidismo, dependendo do balanço entre os TRAbs maternos que atingem a circulação fetal e os níveis de fármacos antitiroideus, caso a mãe esteja medicada^{1,4,5}. O hipertiroidismo neonatal pode também surgir em filhos de mulheres com doença de Graves tratada anos antes por tireoidectomia total ou iodo radioativo, uma vez que estas podem ter, ainda, TRAbs no sangue^{1,4,6}. O hipertiroidismo na gravidez é caracterizado por sintomas como taquicardia, intolerância ao calor, ansiedade, tremor, perda ponderal e pode trazer graves consequências tais como insuficiência cardíaca congestiva, pré-eclâmpsia, aborto espontâneo e parto pré-termo^{5,7}. Os sinais de hipertiroidismo fetal incluem restrição de crescimento intrauterino, taquicardia, arritmias, hidrôpsia, hiperinesia, idade óssea avançada, bôcio, podendo condicionar parto pré-termo e até morte fetal. No período neonatal podem surgir sinais como irritabilidade, sono agitado, edema periorbitário, exoftalmia, insuficiência cardíaca, hipertensão sistémica e pulmonar, apetite voraz, diarreia, má progressão ponderal, pele quente e sudorética, hepatoesplenomegália, microcefalia e craniossinostose^{1,4}.

O diagnóstico do hipertiroidismo neonatal baseia-se, para além da clínica, na avaliação da função tiroideia e TRAbs ao nascimento e na sua evolução nos primeiros dias de vida. A avaliação da função tiroideia materna e TRAbs ao longo da gravidez, sobretudo no último trimestre, é fundamental para prever quais serão as crianças com maior probabilidade de vir a apresentar hipertiroidismo neonatal transitório⁴⁻⁶. O tratamento da mãe durante a gravidez inclui habitualmente fármacos antitiroideus (propiltiouracilo e metimazol) com o objetivo de atingir o eutiroidismo materno e consequentemente fetal^{6,8}. O tratamento do recém-nascido inclui os mesmos fármacos utilizados durante a gravidez.

Tabela 1
Evolução da função tiroideia e TRAbs maternos durante a gravidez

Idade gestacional	TSH (n = 0,4-4 mU/L)	T3 livre (n = 1,4-4 pg/ml)	T4 livre (n = 0,8-1,9 ng/dl)	TRAbs (+: ≥ 1,5 UI/L)
10 s + 4 d	0,015	15	2,8	29,4
18 s + 4 d	0,008	14	3,1	
24 s + 1 d	0,005	12,2	2,3	22,6
30 s + 4 d	0,158	7,4	0,8	
36 s + 4 d	0,011	9,4	1,1	> 40

Tabela 2
Função tiroideia e TRAbs no sangue do cordão umbilical (D1)

Idade	TSH (n = 0,4-4 mU/L)	T4 livre (n = 0,8-1,9 ng/dl)	TRAbs (+: ≥ 1,5 UI/L)
D1	0,028	1,2	> 40

Em alguns casos pode ser utilizado para controle da taquicardia beta adrenérgico como o propranolol para controle da taquicardia^{1,4}. Com terapêutica adequada, a maioria dos recém-nascidos melhora rapidamente, permitindo uma suspensão progressiva dos fármacos⁴.

Os autores descrevem o caso de um recém-nascido de mãe com doença de Graves mal controlada durante a gravidez, assintomático ao nascimento, que desenvolveu posteriormente um quadro de hipertiroidismo com necessidade de terapêutica. A propósito deste caso é realizada uma breve revisão teórica, abrangendo os aspetos práticos mais relevantes desta patologia e elaborada uma proposta de atuação, baseada numa revisão bibliográfica.

Descrição do caso

Recém-nascido do sexo masculino, segunda gestação vigiada, de risco por doença de Graves materna diagnosticada um ano antes e medicada até à gravidez com propiltiouracilo e propranolol. A medicação antitiroideia foi suspensa no início da gravidez por iniciação da grávida e reiniciada às 14 semanas de gestação, com propiltiouracilo até ao máximo de 150 mg 3 id. Às 26 semanas de gestação foi substituído por metimazol 10 mg 3 id. Na **tabela 1** é possível apreciar a evolução dos valores de TSH, tri-iodotironina livre (T3L), tiroxina livre (T4L) e TRAbs maternos durante a gravidez.

As ecografias pré-natais foram sempre normais, sem alterações da frequência cardíaca fetal ou bôcio, exceto a última que mostrou restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e oligoâmnios, sendo por isso decisivo programado o parto para as 37 semanas. Nasceu por cesariana devido a sofrimento fetal agudo, com boa adaptação à vida extrauterina (Índice de Apgar de 9¹/10⁵).

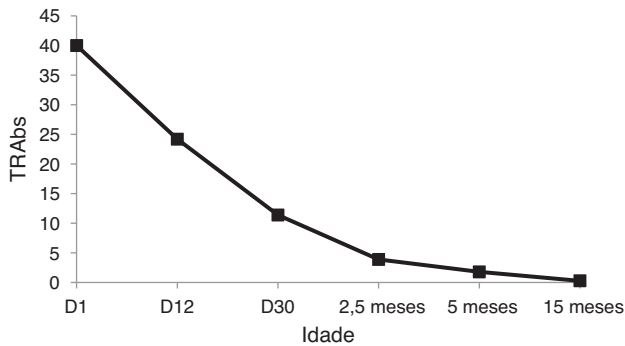
Ao nascer pesava 2.310 g (-1,45 SDS), tinha um comprimento de 43,9 cm (-1,9 SDS) e um perímetro cefálico de 32 cm (-0,9 SDS). No período neonatal precoce não apresentou qualquer intercorrência, nomeadamente irritabilidade, alterações no apetite ou sono, tendo-se verificado uma perda de peso inferior a 10% do peso de nascimento. Ao exame físico não apresentava outros sinais de doença tiroideia, nomeadamente alterações das fontanelas, exoftalmia, taquicardia, bôcio (palpável) ou alterações cutâneas. O estudo laboratorial realizado no primeiro dia de vida em sangue do cordão umbilical encontra-se representado na **tabela 2**.

Teve alta da maternidade ao 4.º dia de vida sob aleitamento materno exclusivo e foi observado em consulta de endocrinologia pediátrica ao 12.º dia de vida. Nesta altura havia noção de irritabilidade e sono agitado com 4 dias de evolução. Não apresentava dificuldades alimentares e as dejeções eram normais. Ao exame físico apresentava um aspeto emagrecido, com peso de 2.335 g e uma taquicardia de 215 batimentos por minuto. A avaliação laboratorial mostrou alterações compatíveis com hipertiroidismo, com diminuição da TSH (0,007 mU/L) e elevação da T3L (9,3 pg/ml), T4L

Tabela 3

Evolução da função tiroideia do lactente

Idade	TSH (n = 0,4–4 mU/L)	T3 livre (n = 1,4–4 pg/ml)	T4 livre (n = 0,8–1,9 ng/dl)
D12	0,007	9,3	2,7
D18	0,019	4,2	1,1
Um mês	26,4	-	0,4
2,5 meses	1,96	5	1,2
4 meses	3,04	-	1,1
5 meses	1,6	5,3	1,1
15 meses	2,28	-	1,0

**Figura 1.** Evolução dos TRAbs do lactente.

(2,7 ng/dl) e TRAbs fortemente positivos (24,2 UI/L). A ecografia cervical mostrou uma tiroide de morfologia glandulosa com ecoestrutura normal. Foi internado na unidade de cuidados intermédios pediátricos do 12.º ao 18.º dias de vida, medicado com propranolol (2 mg/kg/dia) durante 2 dias e metimazol (1 mg/kg/dia). Verificou-se uma boa evolução clínica, com normalização dos valores de frequência cardíaca, melhoria da irritabilidade e do padrão de sono. Manteve aleitamento materno exclusivo com boa evolução ponderal.

Cumpriu terapêutica com metimazol durante 4 meses, com redução progressiva da dose diária até um mínimo de 0,25 mg/kg/dia. Durante este período verificou-se a normalização progressiva dos valores das hormonas tiroideias, TSH e TRAbs (eutiroidismo). Na [tabela 3](#) está representada a evolução da função tiroideia e na [figura 1](#) a evolução dos TRAbs.

A velocidade de crescimento ponderal foi sempre adequada e apresenta atualmente um crescimento estatural no p50-75 e perímetro cefálico no p50. Manteve seguimento em consulta de endocrinologia pediátrica até aos 19 meses, não voltando a apresentar clínica de hipertiroidismo.

Comentários

A glândula tiroide fetal está presente às 7 semanas de gestação, tornando-se funcional a partir das 10-12 semanas com a produção de hormonas tiroideias (tri-iodotironina - T3 e tiroxina - T4), fundamentais para o crescimento fetal, metabolismo, termogénese e neurodesenvolvimento⁵. Assim, após o primeiro trimestre, a tiroide fetal é sensível à ação desencadeada pelos TRAbs maternos que atravessam a placenta e estimulam os recetores de TSH originando um quadro de hipertiroidismo. Após o nascimento, estes anticorpos continuam a estimular os recetores da TSH, podendo desencadear hipertiroidismo neonatal, até serem gradualmente eliminados da circulação do recém-nascido, até serem gradualmente eliminados da circulação de vida pós-natal^{4-6,9}. É de salientar, no entanto, que, não só pelo efeito da eventual terapêutica antitiroideia materna (que atravessa a placenta), mas também pela possibilidade de supressão do eixo hipotálamo-hipófise fetal (hipotiroidismo

central ou hipotalâmico) por exposição a níveis excessivos de T4, pode também surgir um quadro de hipotiroidismo neonatal.

Na grávida com doença de Graves é fundamental o controlo ao longo da gravidez, evitando os efeitos potencialmente graves para o feto. Assim, é essencial o seguimento da função tiroideia e TRAbs. Um valor de TRAbs 5 vezes superior ao limite da normalidade cursa com maior risco de tirototoxicose neonatal, embora também possa ocorrer com níveis inferiores⁶. A realização de ecografia mensais a partir das 20 semanas de gestação, altura em que a tiroide fetal é funcional, é fundamental na identificação precoce de sinais de hipertiroidismo, tais como taquicardia fetal ou bócio⁴.

O tratamento de escolha durante a gravidez é médico, nomeadamente os fármacos antitiroideus propiltiouracilo e metimazol^{5,6,8,10,11}. Estes fármacos diminuem a síntese de hormonas tiroideias inibindo a peroxidase tiroideia que participa na incorporação e oxidação do iodo nos resíduos tirosil da tireoglobulina^{5,10}. O propiltiouracilo inibe ainda a conversão periférica da T4 em T3¹⁰.

Apesar de ambos os fármacos terem eficácia semelhante no controlo do hipertiroidismo, o risco de efeitos secundários é diferente¹². Os efeitos secundários mais frequentes para a grávida são eritemas cutâneos e sintomas gastrointestinais (náuseas e vómitos)¹². Embora raros, os efeitos mais temidos associados ao propiltiouracilo são a agranulocitose e a hepatite com potencial presença hepática aguda^{10,12}. Quando ocorre qualquer uma destas reações, está indicada suspensão terapêutica^{10,12}. Tanto o propiltiouracilo como o metimazol atravessam a placenta, podendo levar também a efeitos no feto e recém-nascido¹². Malformações congénitas associadas aos antitiroideus na gravidez ocorrem em 2-3% dos recém-nascidos, sendo o risco superior ao do tratamento entre as 6-10 semanas de idade gestacional¹¹. A teratogenicidade é mais frequente com o metimazol, levando a maior risco de aplasia cutis, atresia das coanas e do esófago, fistula traqueoesofágica e onfalocelo ou outros defeitos do canal onfalomesentérico^{5,12}. Desta forma, a abordagem terapêutica mais recomendada na grávida é a utilização do propiltiouracilo no primeiro trimestre e, a partir daí, o metimazol^{5,13}.

Se ocorrer um mau controlo da doença, nomeadamente por incumprimento da terapêutica, como se verificou neste caso, maior é o risco do recém-nascido apresentar um quadro de hipertiroidismo neonatal, sobretudo na presença de valores elevados de TRAbs maternos à data do parto^{1,6}. Por outro lado, mesmo que tenha sido realizada uma terapêutica adequada que permita um estado de eutiroidismo ou até hipotiroidismo fetal, após o nascimento os fármacos serão gradualmente excretados pelo que pode ocorrer um quadro de hipertiroidismo na primeira semana de vida, uma vez que os TRAbs irão demorar mais tempo a desaparecer da circulação do recém-nascido. Há ainda a salientar que mesmo que a mãe tenha sido submetida a terapêutica ablativa (cirurgia ou iodo radioativo), previamente à gravidez, pode também surgir um hipertiroidismo fetal e/ou neonatal transitório devido à persistência dos TRAbs. Assim, mesmo que a função tiroideia seja normal ao nascimento, a avaliação laboratorial deve ser sempre repetida no final da primeira semana de vida⁴.

No caso descrito, o recém-nascido apresentava um alto risco de vir a desenvolver hipertiroidismo, uma vez que existia noção de mau controlo da doença materna durante a gravidez comprovado pela presença de elevação dos TRAbs no último trimestre e por um valor francamente diminuído de TSH no primeiro dia de vida. Assim, neste caso provavelmente teria sido benéfico realizar uma avaliação da função tiroideia mais precoce com a clínica associada de vida de evitar o hipertiroidismo com uma intervenção associada que se diagnosticou apenas ao 12.º dia de vida.

Na presença de sintomas associados a evidência laboratorial de hipertiroidismo (diminuição de TSH, elevação de T3 e T4 e aumento

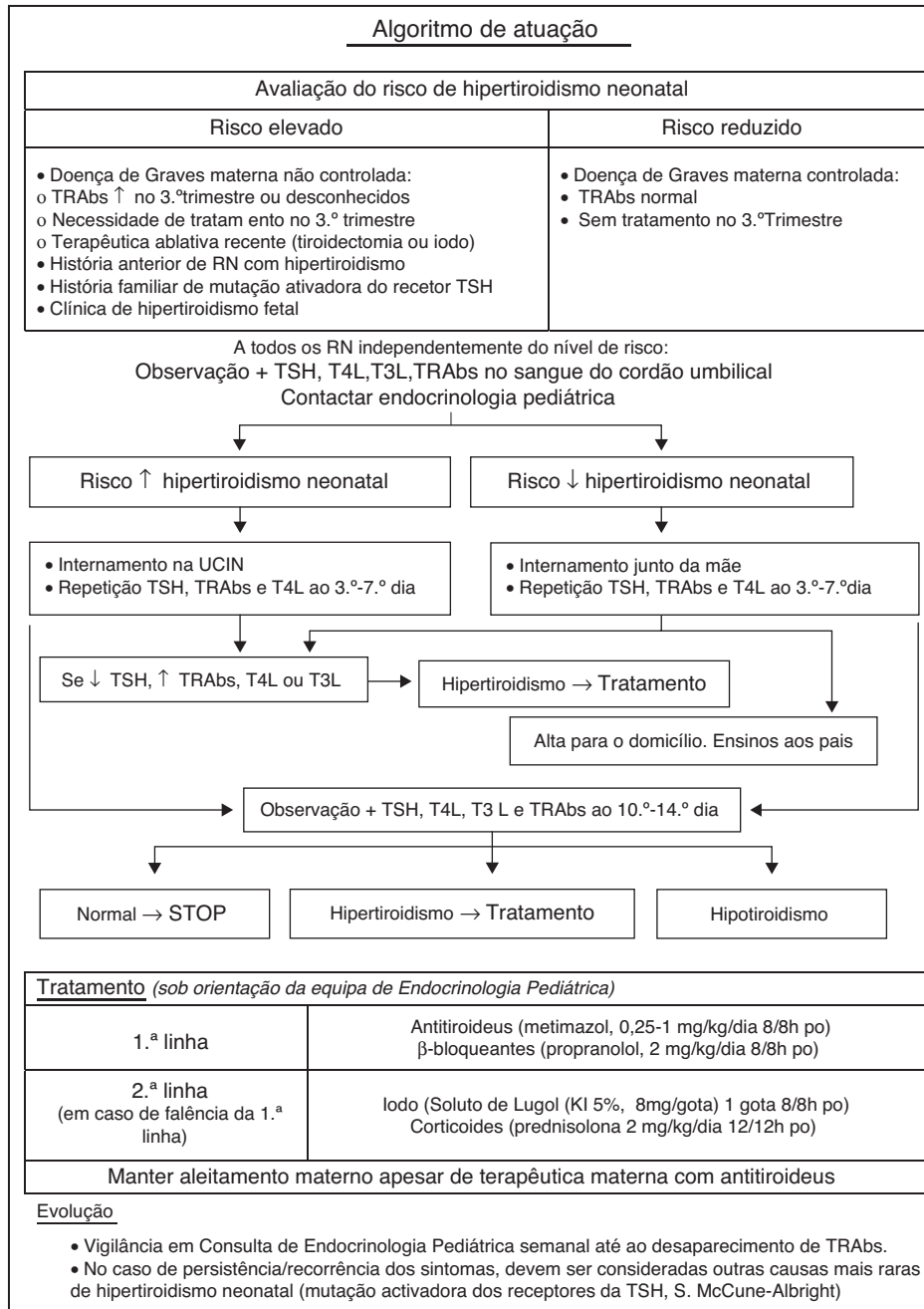


Figura 2. Algoritmo de atuação em caso de RN filho de mãe com doença de Graves.

RN: recém-nascido; TRAbs: anticorpos antireceptores da TSH; TSH: tirotropina; T4L: tiroxina livre; T3L: tri-iodotironina livre; UCIN: Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais.

dos TRAbs) deve ser iniciada terapêutica com metimazol (0,25-1 mg/kg/dia), que demonstrou ser mais eficaz a curto prazo e ter maior semivida que o propiltiouracilo. Este último fármaco também pode ser utilizado, mas o seu uso está associado a mais efeitos secundários, nomeadamente hepatotoxicidade e agranulocitose⁴. Para controlo dos sintomas beta-adrenérgicos, como a taquicardia, pode justificar-se a associação de um beta-bloqueante como o propranolol. A terapêutica com antitiroideus deve ser mantida durante 4-8 semanas com redução progressiva em função da clínica e evolução laboratorial⁴. Em caso de insucesso da terapêutica de primeira linha pode ser necessário utilizar iodo (Soluto de Lugol [KI 5%, 8 mg 8/8 h] ou corticoides (prednisolona 2 mg/kg/dia 12/12 h).

O aleitamento materno deve ser mantido mesmo que a mãe esteja sob terapêutica com antitiroideus, tendo em conta os benefícios conhecidos do leite materno e ausência de risco dos

fármacos^{5,7,12,14}. Apesar da passagem para o leite materno ser superior em relação ao propiltiouracilo, o metimazol é preferido devido aos efeitos hepatotóxicos de outro fármaco. Estudos comprovam que o metimazol altera de modo significativo a função tiroideia no recém-nascido nem o crescimento ou neurodesenvolvimento da criança^{12,14}.

Na figura 2 encontra-se representada uma proposta de protocolo de atuação para o recém-nascido de mãe com doença de Graves.

Apesar da maioria dos casos de hipertiroidismo neonatal secundário a 3-12 semanas de Gravidade materna resolve os TRAbs maternos desaparecem da circulação do lactente; em alguns lactentes pode, no entanto, persistir 6 ou mais meses. Em face do exposto é fundamental manter estas crianças referenciadas a uma consulta de endocrinologia para monitorização clínica e analítica, o que

permitirá uma terapêutica adequada e a sua suspensão de acordo com a evolução (fig. 2).

O prognóstico destas crianças, desde que a terapêutica seja adequada e precoce, é habitualmente favorável, tal como se verificou no caso descrito. Os efeitos a longo prazo ainda não são bem conhecidos, mas estão descritos casos de atraso de crescimento, hiperatividade, atraso de desenvolvimento psicomotor e alterações de comportamento^{1,4,15}.

Embora raro, o hipertiroidismo neonatal transitório está associado a uma importante taxa de mortalidade, descrita entre 12-20%, tendo como causa mais frequente a insuficiência cardíaca. A mortalidade e significativa morbilidade que esta patologia condiciona podem ser prevenidas através da precoce suspeição do diagnóstico em recém-nascidos de risco com atempada instituição da terapêutica^{2,4,6}.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. LaFranchi S. Evaluation and management of neonatal Graves' disease. [consultado 6 Jan 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-neonatal-graves-disease/>
2. Davies TF. Pathogenesis of Graves' disease. [consultado 30 Mai 2014]. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-graves-disease/>
3. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:398–402.
4. Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: Causes when and how to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5 Suppl 1:50–6.
5. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:871–6.
6. Horsley J, Ogilvy-Stuart AL. The infant of the mother with thyroid disease. *Paediatr & Child Health.* 2007;17:228–32.
7. Ross DS. Hyperthyroidism during pregnancy: clinical manifestations, diagnosis and causes [consultado 31 Mai 2014]. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/hyperthyroidism-during-pregnancy-clinical-manifestations-diagnosis-and-causes/>
8. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Grave's hyperthyroidism in pregnancy: Focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:1–8.
9. Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2002;87(3):F165–71.
10. Atkins P, Cohen SB, Philips BJ. Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy: Safety issues for mother and fetus. *Drug Saf.* 2000;23:229–44.
11. Taylor PN, Vaydia B. Side effects of anti-thyroid drugs and their impact on the choice of treatment for thyrotoxicosis in pregnancy. *Eur Thyroid J.* 2012;1:176–85.
12. Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: Antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: Time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol.* 2014 [consultado 31 Mai 2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662319>
13. Hackmon R, Blichowski M, Koren G. The safety of methimazole and propylthiouracil in pregnancy: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34:1077–86.
14. Karras S, Krassas GE. Breastfeeding and antithyroid drugs: A view from within. *Eur Thyroid J.* 2012;1:30–3.
15. Péter F, Muzsnai A. Congenital disorders of the thyroid: Hypo/hyper. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(5):1099–115.