

AVALIAÇÃO DA LINGUAGEM EM CRIANÇAS COM DOENÇA CEREBROVASCULAR BILATERAL

Estudo de dois casos

Karina Tamarozzi de Oliveira¹, Maria Valeriana Leme Moura-Ribeiro², Sylvia Maria Ciasca³

RESUMO - São descritas duas crianças, uma com idade cronológica de 5 anos e 6 meses e outra com 5 anos e 10 meses. Ambas apresentaram doença cerebrovascular (DCV) bilateral, confirmada na fase aguda através de exame neurológico clínico e de imagem. Os dois pacientes foram atendidos nesta fase por médico neurologista infantil da Disciplina de Neurologia Infantil da FCM/UNICAMP, ambulatório de DCV na infância. Nas avaliações utilizou-se Triagem Audiológica, Protocolo de Avaliação da Linguagem Infantil, Teste de Vocabulário por Imagens Peabody, com o objetivo de avaliar os diversos subsistemas lingüísticos e as noções perceptiva-cognitivas. Na análise qualitativa dos dois sujeitos, do ponto de vista fonoaudiológico e neurológico, houve recuperação completa do distúrbio adquirido de linguagem para o primeiro e alterações sutis no posterior processo de aprendizagem do segundo. O estudo dos casos revelou que os aspectos predominantes devem ser analisados de forma individual, quantitativa e qualitativamente para achados conclusivos.

PALAVRAS-CHAVE: linguagem, avaliação, criança, doença cerebrovascular.

Language evaluation in children with bilateral cerebrovascular disease: study of two cases

ABSTRACT - We describe two children, aging 5 years and 6 months and 5 years and 10 months respectively, when the phonoaudiological assessment was conducted. Both children presented bilateral cerebrovascular disease (CVD), confirmed in the acute phase by means of clinical and image neurological test. During this phase, the two patients were examined by a pediatric neurologist of the Pediatric Neurology Discipline of FCM/UNICAMP, pediatric CVD ambulatory. Audiologic Assessment, Protocol for Infant Language Assessment, and Peabody Picture Vocabulary Test were used in the evaluations. The qualitative analysis of the two subjects from a phonoaudiological and neurological point of view has shown the recovery of acquired language disturbance with no influence whatsoever in the development of the first subject and subtle language and/or learning process alterations for the second subject. The cases study has revealed that the predominant aspects should be analyzed in an individual, quantitative, and qualitative basis to lead to conclusive findings.

KEY WORDS: language, assessment, childhood, cerebrovascular disease.

O primeiro estudo realizado no Brasil, sobre afasia adquirida na infância na década de 50, foi feito por Antonio B. Lefèvre. Para Ajuriaguerra¹, afasia adquirida na criança é considerada algo excepcional. No entanto, este achado pode ser constatado pós-lesões traumáticas, pós-infecciosas, tumorais, associadas a doenças involutivas, entre outras, com certas características como: redução da expressão verbal oral, mas sobretudo escrita; frequência maior dos distúrbios da expressão da linguagem e em menor grau da compreensão da linguagem. Quanto ao prognóstico, a recuperação é particularmente rápida, todavia, a longo prazo, os distúrbios da lei-

tura e escrita parecem mais duráveis e com recuperação incompleta; se o trauma ou agressão cerebral ocorre antes dos 3 anos de idade, a recuperação é menos complicada. Lebrun² observou na criança dois tipos de afasia, uma de aquisição e outra de desenvolvimento. Considerou afasia de aquisição quando após lesão ou afecção do sistema nervoso central (SNC), perde-se parte ou toda competência verbal. E afasia de desenvolvimento, quando toda ou parte da faculdade de linguagem não se desenvolve. A afasia adquirida consiste, portanto, num estado de regressão: a lesão do sistema nervoso ocasiona uma perda mais ou menos importante das

Disciplina de Neurologia Infantil, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM) Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas SP, Brasil: ¹Fonoaudióloga; ²Professora Titular; ³Professora Doutora

Recebido 10 Outubro 2003, recebido na forma final 26 Março 2004. Aceito 17 Maio 2004.

Dra. Karina Tamarozzi de Oliveira - Rua Danúncio Camarosano 343 - 17051-090 Bauru SP - Brasil. E-mail: katamarozzi@hotmail.com

atitudes verbais; a criança fica prejudicada em relação a si mesma, pois apresenta mais dificuldades em sua linguagem que anteriormente. A afasia de desenvolvimento, por outro lado, designa uma competência lingüística que nunca foi melhor, portanto a criança apresenta um distúrbio em relação às outras crianças de sua idade, mas não em relação a si mesma. Segundo Launay e Houzel³, a afasia adquirida é produzida por lesão cerebral traumática, neoplásica, inflamatória ou por malformação em criança já dotada de linguagem. Consideram ainda que a idade de três anos seria a faixa etária limítrofe para que o desenvolvimento lingüístico ocorra normalmente, enquanto a afasia congênita seria anterior à linguagem, por exemplo, por lesão neonatal.

Nas últimas duas décadas, o advento de sofisticados recursos laboratoriais em líquidos orgânicos e as novas técnicas não-invasivas por neuroimagem permitiram a ampliação dos conhecimentos sobre as doenças cerebrovasculares em recém-nascidos (RN) a termo, em crianças e adolescentes. Hoje, é possível enfatizar que procedimentos bem orientados na fase aguda, associados a medidas preventivas com respaldo na investigação da etiologia básica, reduzem significativamente o risco de recorrência, preservando a integridade morfofuncional do cérebro em desenvolvimento⁴.

A implantação do Ambulatório de Pesquisa Clínica Neurológica e Laboratorial em Anormalidade Cerebrovascular na Infância e Adolescência permitiu o acompanhamento da criança desde a fase aguda da doença cerebrovascular (DCV) hemorrágica ou isquêmica. Dessa forma, é possível avaliar as condições fonoaudiológicas das crianças com a referida anormalidade. O objetivo geral deste estudo é descrever as manifestações comunicativas lingüísticas (fonética-fonológicas, morfo-sintáticas, semântica-lexicais, pragmáticas, discursiva-narrativas e perceptiva-cognitivas) e não-lingüísticas, em duas crianças com DCV em fase pré-escolar. Os objetivos específicos são: verificar a presença ou não de distúrbio adquirido de linguagem (DAL) nos dois casos no período pré-escolar e possíveis alterações na aquisição da leitura e escrita; relacionar os achados da avaliação neurológica clínica e de imagem com os resultados da avaliação fonoaudiológica no estudo de duas crianças com diagnóstico de DCV.

CASOS

Este estudo foi inicialmente submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, tendo os pais assinado Termo de Consentimento.

Os sujeitos foram selecionados segundo os seguintes critérios para inclusão: a) idade cronológica anterior a 6 anos de idade, buscando assim dados de crianças pré-escolares; b) acuidade auditiva preservada; c) ter apresentado DCV confirmada por diagnóstico neurológico clínico e de imagem com lesão bilateral.

O sujeito 1 (S1) foi avaliado pela fonoaudióloga com 5 anos e 6 meses e apresentou 2 episódios de DCV (1 ano e 2 meses / 2 anos e 8 meses). O sujeito 2 (S2) realizou avaliação fonoaudiológica com 5 anos e 10 meses e apresentou episódio único de DCV (1 dia de idade). Ambos preencheram os critérios de inclusão.

Avaliação fonoaudiológica

1) Anamnese com os pais (entrevista semi-dirigida); 2) Triagem Auditiva (realizada com o audiômetro pediátrico); 3) Teste de Vocabulário por Imagens Peabody (TVIP), adaptação hispano-americana (Dunn e Dunn⁵) - padronização brasileira de Capovilla e Capovilla⁶; 4) Protocolo de Avaliação da Linguagem Infantil (Hage⁷; Hage e Guerreiro⁸) envolvendo os seguintes itens e classificações: produção fonológica; produção morfo-sintática; produção semântica-lexical; produção pragmática ou da atividade comunicativa; discurso-narrativo e compreensão. Foi também utilizado o protocolo de Hage⁹ para a avaliação das praxias orofaciais. Os resultados foram analisados considerando os valores de referência de Campos¹⁰. Para avaliação dos aspectos perceptivo-cognitivos foi utilizada a Coleção Pra-Pré¹¹ que visa avaliar a criança em diversos aspectos preparatórios para a leitura e escrita como: discriminação visual, orientação espacial, ordenação temporal, coordenação viso motora, síntese, análise, análise-síntese, discriminação auditiva e percepção figura-fundo.

Avaliação neurológica

Na fase aguda, a confirmação do diagnóstico foi feita através de exames de imagem (TC e RNM de crânio). Após confirmação do diagnóstico de DCV, prosseguiu-se a investigação com o estudo da evolução (ambulatório) do exame neurológico tradicional através do roteiro de atendimento da Disciplina de Neurologia Infantil - FCM UNICAMP.

Através do estudo dos prontuários médicos e entrevista semi-dirigida com a família dos dois pacientes aqui estudados, podemos salientar os seguintes dados:

Sujeito 1. (S1) Sexo feminino, nascida em 28 de agosto de 1995 de parto cesárea a termo, não há dados quanto ao peso ao nascimento. Recebeu alta hospitalar junto com a mãe e apresentou neurodesenvolvimento esperado para idade até a instalação do primeiro episódio de DCV Isquêmica que aconteceu com 1 ano e 2 meses acometendo o hemisfério esquerdo. Nesta idade, a criança emitia algumas sílabas com intencionalidade e após a primeira intercorrência, não houve alterações significativas; o neurodesenvolvimento continuou apresentando

aquisições. Antes do segundo episódio de DCV Isquêmica no hemisfério direito, com 2 anos e 8 meses, a criança era capaz de narrar pequenos acontecimentos e logo após este acidente isquêmico entrou em mutismo por aproximadamente 4 dias, comunicando-se por gestos indicativos. Após este período vem retomando seu desenvolvimento lingüístico lentamente até os dias atuais.

Sujeito 2. (S2) Sexo masculino, nascido em 28 de dezembro de 1994, parto cesárea a termo, peso 2990g. Com 22 horas pós-nascimento, apresentou quadro agudo sendo comprovado por imagem DCV Isquêmica bilateral, permaneceu hospitalizado por 28 dias. Após a alta hospitalar, apresentou neurodesenvolvimento esperado para idade e foi constatado hemiparesia direita como seqüela. Atualmente, não há queixas para o desenvolvimento lingüístico.

Após realização da avaliação fonoaudiológica, neurológica clínica e de imagem, os resultados obtidos serão apresentados nos Tabelas 1 e 2.

DISCUSSÃO

Sujeito 1 - As lesões bilaterais, muitas vezes, indicam prognóstico pior. Entretanto, este caso apresen-

ta algumas peculiaridades importantes. O primeiro episódio de DCV neste sujeito aconteceu com 1 ano e 2 meses, "idade em que a especialização hemisférica esquerda está em pleno desenvolvimento em detrimento ao hemisfério direito"¹². Além disso, o resultado do exame de imagem (Tabela 1) revela acometimento de estruturas subcorticais. A literatura não é unânime em explicar o papel destas estruturas na linguagem, principalmente no cérebro em desenvolvimento, "certamente, nossa compreensão do papel das estruturas subcorticais na linguagem é diferente daquela dos quadros clássicos. Além disso, mais estudos baseados em TC, RM, e tomografias com emissão de pósitrons são necessários para determinar com maior precisão a relação entre lesões em estruturas subcorticais e a ocorrência de déficits específicos de linguagem"¹³. O fator tempo entre o primeiro ictus e a recorrência pode aqui ser considerado importante, pois o espaço de aproximadamente 17 meses favoreceu que a criança se recuperasse das suas dificuldades por lesão no hemisfério esquerdo. Quando a especialização hemisférica estava em fase avançada, e muito provavelmente áre-

Tabela 1. Dados da avaliação do S1 (5 anos e 6 meses).

Aspectos	Instrumento de avaliação	Resultados
Fonético-fonológico	1*	Ausente.
Morfo-sintático	1*	Organiza mais de quatro núcleos sem suprimir elementos secundários
Semântico-lexical	1*	Acessa fazendo uso de léxico pertinente
Pragmático	1*	Manutenção da conversação: especular Compromisso conversacional: presente Função comunicativa: ampla
Discurso- narrativo	1*	Narra com diversas frases encadeadas sem comprometimento da coesão e/ou coerência
Compreensão lingüística	1* 2*	Contexto complexo Pontuação moderada
Perceptivo-cognitivo	Coleção Pra-Pré	Coordenação viso-motora: sem dificuldade Ordenação tempo-espacial: com dificuldade Discriminação auditiva: sem dificuldade Percepção figura-fundo: sem dificuldade Discriminação visual: sem dificuldade Análise-síntese: sem dificuldade
Praxias orofaciais	Protocolo de praxias	Adequado para idade
Triagem auditiva	Audiômetro pediátrico	Dentro dos limiares normais
Diagnóstico neurológico		DCVI bilateral
Imagem		RM: DCV I bilateral sendo à esquerda mais antigo na cápsula externa e putamen bilateral (2 a 8 m) RM: infartos lacunares na substância branca profunda envolvendo núcleos caudados bilateral com proeminência à esquerda. Com relação a RM houve discreta involução seqüelar das lesões anteriormente identificadas (5 a 4 m)
Etiologia		Não esclarecida

1*, Protocolo de avaliação da linguagem infantil (Hage⁷; Hage e Guerreiro⁸); 2*, Teste de vocabulário por imagens Peabody (Dunn e Dunn⁹); S1, sujeito 1; DCV I, doença cerebrovascular isquêmica; RM, ressonância magnética.

Tabela 2. Dados da avaliação do S2 (5 anos e 10 meses).

Aspectos	Instrumento de avaliação	Resultados
Fonético-fonológico	1*	Ausente
Morfo-sintático	1*	Organiza mais de quatro núcleos. Não suprime elementos secundários
Semântico- lexical	1*	Acessa fazendo uso de léxico pertinente
Pragmático	1*	Manutenção da conversação: especular Compromisso conversacional: presente Função comunicativa: ampla
Discurso- narrativo	1*	Narra com diversas frases encadeadas sem comprometimento da coesão e/ou coerência
Compreensão lingüística	1*	Contexto complexo
	2*	Extremamente baixa
Perceptivo-Cognitivo	Coleção Pra-Pré	Coordenação viso-motora: com dificuldade
		Ordenação tempo-espacial: adequada
		Discriminação auditiva: não realiza
		Percepção figura-fundo: com dificuldade
		Discriminação visual: com dificuldade
		Análise-síntese: adequada
Praxias orofaciais	Protocolo de praxias	Não adequado para idade
Triagem auditiva	Audiômetro pediátrico	Dentro dos limiares normais
Diagnóstico neurológico		DCVI bilateral
Imagem		TC: áreas focais hipodensas córtico subcortical no lobo PD e FE. Dilatação ex vácuo do VLE. Seqüela de AVC bilateral (2 a 7 m) SPECT: hipoperfusão parietal D e discreta no tálamo E (3 a 6 m)
Etiologia		Não esclarecida

1*, Protocolo de avaliação da linguagem infantil (Hage⁷, Hage e Guerreiro⁸); 2*, Teste de vocabulário por imagens Peabody (Dunn e Dunn⁵); S2, sujeito 2; DVC I, Doença cerebrovascular isquêmica; TC, Tomografia computadorizada; PD, Parietal direito; FE, Frontal esquerdo; VLE, Ventrículo lateral esquerdo; AVC, Acidente vascular cerebral; D, Direito; E, Esquerdo.

as intactas do lado esquerdo haviam reorganizado a função da linguagem, aconteceu a lesão no hemisfério direito. Sabe-se que este lado apresenta menor relação com a formulação da linguagem, "as lesões do hemisfério direito dos destros raramente impedem os componentes semânticos e gramaticais da linguagem. Conseqüentemente, o papel do hemisfério direito na linguagem tem sido considerado rudimentar por alguns pesquisadores"¹⁴. Os resultados da avaliação de linguagem revelaram ausência de alterações em quaisquer subsistemas lingüísticos e ou indicativos de dificuldades escolares. (Tabela 1). Entretanto, outras crianças com lesões bilaterais podem não ter o mesmo sucesso na recuperação. Kandel, et al.¹⁵ afirmaram que "a linguagem não é uma capacidade única, mas sim uma família de capacidades, duas das quais - compreensão e expressão - são mediadas por regiões cerebrais distintas. Apesar de alguns insights notáveis, a compreensão neurobiológica da linguagem ainda é rudimentar". Poucos estudos na literatura relatam casos de lesões bilaterais na infância em decorrência de DCV. Estudo de Listianingshi, et al.¹⁶ apresentou 14 casos

de DCV na infância, sendo 4 casos com lesões bilaterais, dos quais 3 crianças maiores que 10 anos e uma com 6 anos. Este sujeito com 6 anos apresentou déficit para as funções lingüísticas e cognitivas e nenhuma correlação adicional foi feita neste estudo.

Sujeito 2 - Estudo de Vargha-Khadem, et al.¹⁷, que envolveu 53 crianças com lesões cerebrais precoces (incluindo intra-uterinas), chama a atenção para a variedade de achados anatômicos e fisiológicos que podem indicar a importância da plasticidade do cérebro imaturo, demonstrando que as conseqüências das lesões cerebrais podem ser consideradas menos sérias durante a infância do que na vida adulta. Dessa forma, hipotetizou-se que quanto mais cedo ocorrer lesão no SNC, mais completa será a recuperação e representação da função da linguagem. Este fato foi aceito há poucos anos, e pesquisas mais recentes discutem aspectos mais detalhados¹⁸. Estas referem que o aspecto desta compensação é a gravidade da lesão no hemisfério esquerdo. Alterações pré-natais e pós-natais precoces resultam em desenvolvimento da dominância

manual esquerda. A mediação da linguagem é feita de forma bilateral ou no hemisfério direito, ou a reorganização acontece em áreas ainda intactas do hemisfério esquerdo. Assim, a variável mais importante deste estudo é demonstrar que a gravidade da lesão não constitui o aspecto mais relevante, mas sim a idade de ocorrência.

Traumer e Mannino¹⁹ estudaram 9 crianças com DCV no período neonatal e sugeriram prognóstico favorável para níveis desenvolvimentais e motores. Por outro lado, estudo de Riva et al.²⁰ em crianças com lesões precoces em grupos com lesões no hemisfério esquerdo ou no direito, concluíram que o cérebro imaturo parece ser mais vulnerável a lesões do que o maturo. Esta susceptibilidade pode causar importantes déficits cognitivos, mas nem sempre baixa performance de linguagem. Estudo mais recente, como o de Koelfen, et al.²¹ com oito sujeitos com infarto cerebral em neonatos relatou que DCV nesses pacientes tem prognóstico variável, não existem muitos relatos na literatura sobre o funcionamento cognitivo, social e motor a longo prazo.

Concordando com os achados da literatura, apesar da bilateralidade da lesão de S2 constatada por alteração parenquimatosa (parietal direito e frontal esquerdo e discreta em tálamo esquerdo), a idade de ocorrência foi um fator prognóstico favorável para a recuperação completa da linguagem oral. Entretanto, há indicativos de dificuldades acadêmicas, observadas nas provas perceptiva-cognitivas, (Tabela 2) que poderão dificultar a realização de futuras atividades solicitadas em idade escolar. Um provável encaminhamento seria a avaliação neuropsicológica para investigações maiores e mais detalhadas dos aspectos de atenção. Desse modo, a DCV não teria deixado seqüelas lingüísticas, mas outros aspectos comportamentais devem ser investigados com profissional habilitado.

Podemos concluir que, S1 não se enquadra atualmente nos distúrbios adquiridos da linguagem (DAL). Embora pudesse ter sido diagnosticada em idades anteriores, sua boa evolução e ausência de sinais que possam influenciar negativamente seu desempenho escolar não a caracterizam mais. Também S2 não caracteriza diagnóstico fonoaudiológico de DAL, porém as dificuldades perceptiva-cognitivas sugerem investigação neuropsicológica.

Desta forma, no estudo de 2 crianças, com diferentes idades da instalação aguda da DCV e com lesões bilaterais, do ponto de vista fonoaudiológico, em idade pré-escolar, nenhuma foi encaixada no diagnóstico de DAL de acordo com os resultados ob-

tidos em suas respectivas avaliações (Tabelas 1 e 2). Tal estudo deverá ser ampliado com maior número de pacientes com as mesmas alterações a fim de sistematizar tais avaliações e alcançar dados conclusivos em um grupo maior de crianças com DCV bilateral.

REFERÊNCIAS

1. Ajuriaguerra J. Manuel de psychiatrie de l'enfant. Paris: Masson; 1973:952.
2. Lebrun Y. Afasia na criança. In Lebrun Y (ed). Tratado de afasia. São Paulo: Panomed; 1983:87-93.
3. Launay C, Houzel D. Afasia infantil adquirida. In Launay C, Maisonnay S (eds). Distúrbios da linguagem da fala e da voz na infância. São Paulo: Roca; 1989:239-244.
4. Moura-Ribeiro MVL. Doença cerebrovascular em crianças e adolescentes. In Gagliardi RJ, Reimão R (eds). Clinica neurológica. São Paulo: Lemos; 1998:97-102.
5. Dunn LM, Dunn L. Test de vocabulário em imagens Peabody: adaptação hispanoamericana. Circle Pines: American Guidance Service; 1986:179.
6. Capovilla FC, Capovilla AGS. Desenvolvimento lingüístico na criança brasileira dos dois aos seis anos: tradução e estandarização do Peabody Picture Vocabulary Test de Dunn & Dunn e Language Development Survey de Rescorla. *Ciência Cognitiva: Teoria, Pesquisa e Aplicação*; 1997;1:353-380.
7. Hage SRV. Distúrbio específico do desenvolvimento da linguagem: subtipos e correlações neuroanômicas. Tese de Doutorado, UNICAMP. Campinas, 2000.
8. Hage SRV, Guerreiro MM. Distúrbio específico do desenvolvimento da linguagem: subtipos e correlações neuroanômicas. *Pró Fono* 2001; 13:233-241.
9. Hage SRV. Dispraxia articulatória: correlações com o desenvolvimento da linguagem. In Marchesan I, Zorzi JL (eds). Anuário CEFAC de fonoaudiologia. Rio de Janeiro: Revinter; 1999:119-130.
10. Campos DBP. Comparação das praxias buco-faciais, articulatórias e manual em crianças com alterações articulatórias e normais. Monografia PIBIC/CNPq, USC. Bauru, 2000.
11. Braun V. Coleção Pré-Pré I. Porto Alegre: Kuarup, 1994:160.
12. Woods B. The ontogenesis of hemispheric specialization: insights from acquired aphasia in childhood. In Martins IP, Castro-Caldas A, Van Dongen HR, Van Hout A (eds). *Acquired aphasia in children*. Amsterdam: Kluwer Academics; 1991:73-81.
13. Murdoch BE. Síndromes afásicas subcorticais. In Murdoch BE (ed). *Desenvolvimento da fala e distúrbios da linguagem*. Rio de Janeiro: Revinter; 1997:85-104.
14. Murdoch BE. Transtornos de linguagem conseqüentes de lesões do hemisfério direito. In Murdoch BE (ed). *Desenvolvimento da fala e distúrbios da linguagem*. Rio de Janeiro: Revinter; 1997:125-142.
15. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. A Linguagem. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessel (EDS) *Fundamentos da neurociência e do comportamento*. Rio de Janeiro: Prentice-Hall do Brasil; 1997:505-517.
16. Listianingshi MF, Hariman ER, Griffith AL, Hurtig MTK. Functional outcomes of children with sickle-cell disease affected by stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;72:488-502.
17. Vargha-Khadem F, O'Gorman AM, Watters GV. Aphasia and handedness in relation to hemispheres side, age at injury and severity of cerebral lesion during childhood. *Brain* 1985;108:677-696.
18. Pitchford NJ. Spoken language correlates of reading impairments acquired in childhood. *Brain Language* 2000;72:129-149.
19. Traumer A, Mannino BC. Fetal and neonatal medicine. *J Pediatr* 1983;102:605-610.
20. Riva D, Pantaleoni C, Milani N, Devoti M. Late sequelae of right versus left hemispheric lesions. In Martins IP, Castro-Caldas A, Van Dongen HR, Van Hout A (eds). *Acquired aphasia in children*. Amsterdam: Kluwer Academics, 1991:213-224.
21. Koelfen W, Freund M, König S, Varnholt V, Rohr H, Schultze Ch. Results of parenchymal and angiographic magnetic resonance imaging and neuropsychological testing of children after stroke in neonates. *Eur J Pediatr* 1993;152:1030-1035.