

---

Snežana Lešović<sup>1</sup>

## PRADER WILLIJEV SINDROM DIJAGNOSTIKOVAN KOD EKSTREMNO GOJAZNE ADOLESCENTKINJE

**Uvod:** Nutritivna gojaznost je najčešći uzrok gojaznosti (95%) u detinjstvu i adolescenciji. Morbidna gojaznost (5%), koja obično počinje u ranom uzrastu, može biti prouzrokovana monogenetskim poremećajima, različitim genetskim sindromima, endokrinim bolestima, lezijama centralnog nervnog sistema ili jatrogenim uzrocima.

**Prikaz bolesnika:** Prikazana je adolescentkinja uzrasta 13 godina koja je upućena na lečenje u Centar za prevenciju i lečenje gojaznosti kod dece i adolescenata u Specijalnoj bolnici „Čigota“ na Zlatiboru, zbog gojaznosti. Nizak rast i dizmorfična obeležja: lice sa uskim bifrontalnim prečnikom, oči bademastog oblika, strabizam, sitne šake i stopala, kašnjenje u pubertetskom razvoju i zaostajanja u psihomotornom razvoju ukazala su na morbidnu gojaznost. Anamnestički podaci o hipotoniji i otežanom hranjenju, zaostajanje u psihomotornom razvoju, gojaznost od treće godine pobudile su sumnju na Prader Willijev sindrom. Sumnja na ovaj sindrom potvrđena je molekularnom analizom DNK, koja je ukazala na deleciju na dugom kraku 15q11.2.

**Zaključak:** Gojaznost, endokrinopatije, zaostajanje u psihomotornom razvoju i poremećaji ponašanja kod osoba sa Prader Willijev sindromom zahtevaju kompleksno multidisciplinarno lečenje. Ranom dijagnozom i adekvatnim lečenjem sprečava se nastanak komplikacija i poboljšava kvalitet i dužina života kod obolelih.

**Ključne reči:** gojaznost, Prader Willijev sindrom, hormon rasta.

### UVOD

Nutritivna gojaznost je najčešći uzrok gojaznosti (95%) u detinjstvu i adolescenciji. Važno je razlikovanje primarne, tj. egzogene ili nutritivne gojaznosti od retkih oblika sekundarne gojaznosti koji su prouzrokovani genetskim poremećajima, endo-

---

<sup>1</sup> Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma „Zlatibor“, e-mail: sneza-lesovic@gmail.com

krinim bolestima, lezijama centralnog nervnog sistema ili jatrogenim uzrocima. Zbog sve većeg broja gojazne dece i adolescenata, sve je važnije što ranije identifikovati decu sa sekundarnom gojaznošću. Prader Willijev sindrom je najčešći uzrok genetske gojaznosti. Cilj rada je da se kroz prikaz slučaja ukaže na značaj blagovremenog dijagnostičkog i terapijskog pristupa kod pacijenta kod koga je dijagnostikovao Prader Willijev sindrom.

### **PRIKAZ BOLESNIKA:**

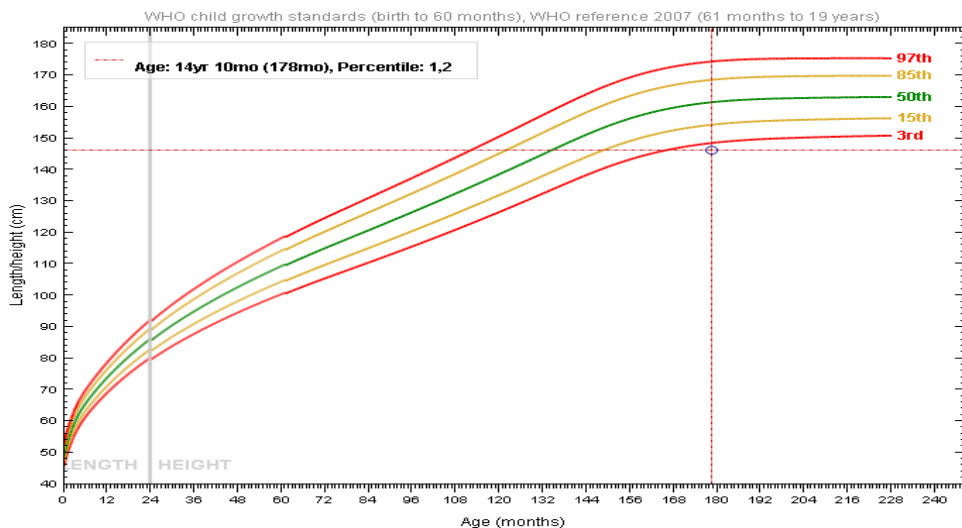
I. B je pacijentkinja primljena u Centar za prevenciju i lečenje gojaznosti kod dece i adolescenata u Specijalnoj bolnici „Čigota“ na Zlatiboru, u uzrastu od 12 godina i 10 meseci. Pacijentkinja je niskog rasta TV 143,00 cm (p 3,3, -1.84 SD), gojazna po opštem tipu, TM 66,4 kg, ITM 32,5 kg/m<sup>2</sup> (>p97, 2,95 SD), OS 96,00 cm (>p95), (grafikon 1 i 2). Po rečima majke, gojazna je od treće godine, ima hiperkalorijsku ishranu i hiperfagiju. Rekreativno trenira plivanje. Menarhu nije uspostavila. Učenica VI razreda i postiže slabiji uspeh. Razlikuje mirise, nije imala povrede glave, niti zapaljenje mozga.

Iz lične anamneze: Drugo dete iz druge kontrolisane trudnoće, porođaj u terminu, urednog toka. prirodnim putem. PTM 2950 g, PD 52 cm, AS 9. Po rođenju je bila hipotonična, otežano je sisala. Na prirodnoj ishrani do drugog meseca, nakon toga hranjena adaptiranom mlečnom formulom. Kontrolisana od strane fizijatra i ortopeda, do druge godine nosila Pavlikov aparat zbog luksacije kukova. Prohodala posle druge godine. Počela da govori posle treće godine i zbog poremećaja govora kontrolisana je kod logopeda. Zbog tepanja u školu krenula godinu dana kasnije. Alergije do sada nije ispoljavala. Redovno je vakcinisana za uzrast.

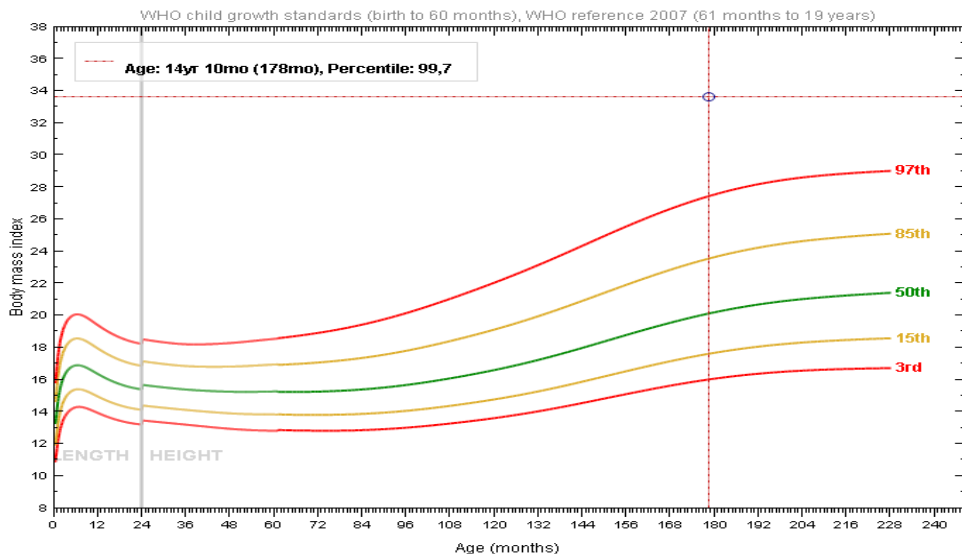
Podaci iz porodične anamneze: TV oca 173,9 cm, TV majke 167,8 cm, ciljna visina –(CV) 164,3 cm (P50-75). Majka je menarhu uspostavila u 16 godini. Starija sestra uzrasta 18 godina visoka je 166 cm. Baka po ocu i deda po majci su gojazni, a baka po majci i deda po ocu imaju hipertenziju.

Objektivnim pregledom postoji eumetabolično stanje, početna akantoza na vratu, sedefaste strije na dojčkama i bokovima. Zube menja, ima sve šestice, denticija nepravilna. Visoko zasvođeno tvrdo nepce, nisko pozicionirane ušne školjke, trouglaste usne. Štitasta žlezda normalne veličine i konzistencije, bez palpabilnih nodusa. Nalaz na srcu i plućima uredan, normotenzivna, jetra i slezina se ne palpiraju, nema edeme. Dojke uvećane na račun masnog tkiva. Aksilarna kosmatost A2. Male šake i stopala. IV metakarpalne kosti šake su kratke. Spoljašnje genitalije su ženskog tipa, P3. Neurološki nalaz je uredan.

Grafikon 1. Telesna visina (TV)



Grafikon 2. Indeks telesne mase (ITM)



Od dopunskih dijagnostičkih procedura obavljani su:

Laboratorijske analize: negativan zapaljenski sindrom, bez anemije, glikemija, lipidogram, hepatogram, elektroliti – referentne vrednosti. Hormonske analize: Kortizol u 8 h 731 a u 18 h 210 nmol/l, FSH 0,4 IJ/l, LH <0,14

IJ/l, prolaktin 228 mIJ/l, estradiol 6 pmol/l, TSH 3,1 mU/l, fT4 13,5 pmol/l. Radiografija leve šake i doručja: Koštana zrelost odgovara uzrastu dčojčice od oko 12,5 godina. Nalaz psihologa: Intelektualni razvoj disharmoničan, ukupno funkcionisanje u kategoriji lake mentalne insuficijencije IQT 68 (verbalni IQ 82 neverbalni IQ 58). Ponašanje i emotivni razvoj odgovra mlađem uzrastu.

Opuštena 14. dana pri čemu je telesnu masu smanjila za 2,1 kg i obim struka za 4 cm. Zbog anamnestičkih podataka, ekstremne gojaznosti, niskog rasta i prisutnih stigmata koji upućuju na Prader Willijev sindrom upućena u tercijarnu ustanovu.

Nakon dve godine, kada ima 14 godina i 11 meseci, ponovo se javlja na pregled. Po rečima majke, nije ispitivana u tercijarnoj ustanovi. Zbog niskog rasta TV 146,2 cm (ispod P3), ekstremne gojaznosti ITM 32,3 kg/m<sup>2</sup>, problema u ponašanju, hiperinsulinemije tokom OGTT i neophodne genetske analize ponovo upućena u tercijarnu ustanovu. Učinjena ispitivanja nakon hospitalizacije:

Ultrazvučni pregled abdomena: nalaz uredan. Pregled oftalmologa: Strabisam. ORL pregled: nalaz uredan. Zbog sekundarnog hipogonadizma upućena ginekologu, nakon čijeg pregleda je u dogovoru sa roditeljima, započeta indukcija puberteta. Kolonidisnski test je ukazao na nedostatak hormona rasta, ali zbog dostignute koštane zrelosti (14,5 godina) nije započeto lečenje hormonom rasta. Molekularna analiza DNK je ukazala na deleciju karakterističnu za Prader Willijev sindrom: 15q11.2(P064-c). Ima redovne kontrole kod endokrinologa i ginekologa i terapiju: Metformin a 500 mg 1+0+1 tableta i estradiol.

## ***DISKUSIJA***

Prader Willijev sindrom prvi put je opisao 1887. godine J. Langdon Down, ali sindrom ostaje nepoznat do 1956. godine, kad su A. Prader, A. Lambhart i H. Willi objavili prikaz devet osoba istih kliničkih osobina (1). Sindrom se ispoljava mišićnom hipotonijom u uzrastu odojčeta, poteškoćama u hranjenju, niskim rastom, sitnim šakama i stopalima, hipogonadizmom i ekstremno izraženom hiperfagijom. Hiperfagija uslovljava razvoj patološke gojaznosti koja je glavni uzrok nastanka dijabetesa tipa 2, koji se kod oko 10% bolesnika dijagnostikuje u adolescentnom uzrastu. Deca su niskog rasta zbog nedostatka hormona rasta, hipogonadalna su i većinom infertilna, a mogu razviti i hipotireozu i adrenalnu insuficijenciju. Većina bolesnika ima kognitivnu disfunkciju i zaostajanje u razvoju. Dizmorfična obeležja u kliničkoj slici prisutna su kod većine bolesnika (2). Pacijenti imaju karakteristično lice sa uskim bifrontalnim prečnikom, tanku gornju usnu i spuštene uglove usana, oči bademastog oblika, oskudnu, gustu pljuvačku i hipoplastičnu gleđ. Strabizam ima 60–70%, a skoliozu 40–80% obolelih (3).

Incidencija bolesti u Europi iznosi 1: 30.000 živorođene djece. Kod oko 65–70% pacijenata sindrom je prouzrokovan delecijom ili strukturnim poremećajem na dugom

kraku hromozoma 15q11-13 i to onom koji je poreklom od oca. Drugi hromozomski poremećaj koji dovodi do ovog sindroma je postojanje dve kopije maternalnog hromozoma 15 (*maternalna uniparentalna disomija*) i javlja se kod 25% obolelih, a 5% obolelih ima poremećaje metilacije (4).

Zbog hipotonije, slabe fizičke aktivnosti i smanjene mišićne mase smanjena je i potrošnja energije, pa su promene u telesnoj kompoziciji kod obolelih prisutne rano, već kod odojčeta. Većina dece s Prader Willijevim sindromom kasni u psihomotornom razvoju (sede tek sa 12 meseci, prohodaju sa 24 meseca, posle 36. meseca usvajaju desetak reči). Intelektualno zaostajanje postaje upadljivo u školskom uzrastu (5).

U oba pola gojaznost je prvenstveno centralna (6). U osoba s Prader Willijevim sindromom dominira nedostatak osećaja sitosti, nivo grelina je trajno povišen i to pre razvoja hiperfagije. Povećanje telesne mase nastaje obično između 2,1 i 4,5 godine. Hiperfagija i dalji porast telesne mase razvijaju se između 4,5–8 godina i nastavljaju se, uz gubitak osećaja sitosti, pa dolazi do nastanka morbidne gojzansoti. Ukoliko se ne kontroliše ishrana, telesna masa kod adolescenata može biti veća od 150 kg.

Klinički i dijagnostički kriterijumi predstavljani numeričkom skalom korišćeni su za dijagnozu ovog sindroma pre dostupnosti genetske analize. (Tabela 1) Skala je laka za upotrebu i sadrži 6 velikih i 11 malih kriterijuma, od koji svaki vredi 1, odnosno 1/2 boda. Za kliničku dijagnozu ovog oboljenja potrebno je 5 bodova, od kojih 4 iz grupe velikih kriterijuma za uzrast do tri godine. U starijih od tri godine potrebno je 8 bodova, od toga 5 iz grupe velikih kriterijuma (7).

**Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za Prader Willijev sindrom**

Veliki kriterijumi (1 bod)	Mali kriterijumi (2 boda)
Neonatalna/ hipotonija i slabo sisanje	Smanjena fetalna pokretljivost
Poteškoće pri hranjenju, nenapredovanje	Problemi u ponašanju
Dobijanje u težini 1–6 godine, gojaznost, hiperfagija	Apneja u snu
Dizmorfične crte lica	Nizak rast
Hipoplazija spoljašnjih genitalija, izostali ili nepotpuni pubertet	Svetlija kosa, oči i ten u odnosu na ostale članove porodice
Zaostajanje u psihomotornom razvoju	Male šake i stopala
	Uske šake, ravna granica ulne
	Strabizam, miopija
	Gusta, viskozna pljuvačka
	Poremećaji artikulacije govora
	Čupkanje kože

### ***Kliničke odlike i endokrinološki poremećaji***

Nizak rast se često uočava već tokom ranog detinjstva. Nizak rast, gojaznost, telesni sastav sa dominacijom masnog tkiva, nizak nivo insulina sličnog faktora rasta i slab odgovor hormona rasta u farmakološkim testovima stimulacije, jasno upućuju na deficit hormona rasta. Niskom rastu doprinosi i izostanak pubertetskog ubrzanog rasta zbog hipogonadizma. Bez terapije hormonom rasta konačna visina muškaraca je prosečno 155 cm a žena 148 cm (8).

Osobe sa Prader Willijevim sindromom imaju hipogonadizam, hipoplaziju spoljašnjih genitalija, izostali ili kasni pubertet i infertilnost. Kriptorhizam ima 80–90% obolelih. Hipogonadizam je posledica disfunkcije hipotalamusa, ali i primarnog oštećenja gonada (9).

Centralni hipotiroidizam sa niskim slobodnim tiroksinom (fT4) i normalnim ili sniženim tireotropnim hormonom (TSH) ima oko 25% dece sa Prader Willijevim sindromom.

Disfunkcija hipotalamusa može dovesti do centralne insuficijencije nadbubrežnih žlezda i iznenadne smrti tokom akutnih bolesti. Učestalost insuficijencije nadbubrežnih žlezda je 14–60%. Procena funkcije nadbubrežnih žlezda uključuje određivanje kortizola i ACTH u 8 h. Nivo kortizola >500 nmol/l potvrđuje je uredne sinteze i izlučivanja kortizola (10).

Šećernu bolest tipa 2 ima 25% odraslih bolesnika sa Prader Willijevim sindromom.

Poremećaji ponašanja prisutni su kod 70–90% osoba sa ovim sindromom i opisuju se kao izlivi besa, tvrdoglavost, kompulzivno-opsesivno ponašanje, a česti su i poremećaji iz autističnog spektra.

Disfunkcija hipotalamusa dovodi do nastanka centralnih apneja i poremećaja sna. Opstruktivne apneje tokom spavanja posledica su gojaznosti, hipertrofije tonzila i neuromuskularne slabosti. Polisomnografsko snimanje potrebno je učiniti pre uvođenja terapije hormonom rasta.

Disfunkcija hipotalamusa uzrok je nestabilnih temperatura, visokog praga za bol i nemogućnosti povraćanja. Time je otežana dijagnoza akutnih bolesti. Poseban oprez potreban je kod prejedanja koje može dovesti do gušenja, dilatacije želuca s nekrozom i perforacijom. Stopa smrtnosti obolelih od Prader Willijevog sindroma u uzrastu 6–56 godina iznosi 3% godišnje (4). Najveća smrtnost je kod dece do 5. godine života, a najčešći uzroci smrti su inflamacija disajnih puteva i aspiracioni sindrom. U adolescentnoj i odrasloj dobi visoka smrtnost posledica je uglavnom komplikacija uzrokovanih gojaznošću (11). Iznenadnom smrtnom ishodu doprinose i poremećaji disanja u spavanju, centralnog ili opstruktivnog tipa.

### *Terapijske mogućnosti*

Lečenje bolesnika s Prader Willijevim sindromom zahteva multidisciplinarni tim koji uključuje pedijatra, genetičara, endokrinologa, dijetetičara, fizijatra, logopeda, psihologa, psihijatra, pulmologa i prema potrebi druge supspecijaliste. Cilj lečenja je da se spreči nastanak morbidne gojaznosti i komorbiditeta. Osnov lečenja je kontrolisana uravnotežena hipokalorijska ishrana, supstitucija hormonom rasta uz nadoknadu l-tiroksina, polnih hormona i glikokortikoida u slučaju da se razvije njihov nedostatak. Potrebno je podsticati psihomotorni razvoj bolesnika i lečiti komplikacije.

Od trenutka potvrde dijagnoze, ne čekajući razvoj tipične kliničke slike, važno je planirati uravnoteženu ishranu. Važna je količina, ali i izbor namirnica koje treba da imaju i manju energetske vrednost. Od uzrasta odojčeta do odrasle dobi telesnu masu i ITM treba održavati između 25. i 75. percentila. Za procenu nutritivnog statusa koriste se grafikoni rasta za decu s Prader Willijevim sindromom. Raspored i sastav obroka moraju biti planirani, pa je potrebno obezbediti 8 do 11 kcal na centimetar telesne visine. Kalorijski unos može biti veći u osoba koje su na terapiji hormonom rasta i ako su fizički aktivni 30–60 minuta na dan, a kod odraslih do 1800 kcal na dan.

Hiperfagija je glavni poremećaj Prader Willijevim sindromom i prisutna je tokom celog života. Za sada nema farmakološke terapije, a ne postoji ni mogućnost hirurškog zbrinjavanja ovog problema. Svakodnevna fizička aktivnost prilagođena uzrastu i nutritivnom statusu povećava mišićnu masu i snagu, potrošnju energije time doprinosi kontroli telesne mase.

Od ranog detinjstva važna je procena i praćenje psihomotornog razvoja. Fizička terapija je značajna za jačanje mišićnog tonusa i snage, a kod bolesnika sa poremećajem u razvoju govora potrebna je logopedska podrška.

Terapija hormonom rasta dovodi do ubrzanja rasta, postizanja poželjne visine, a lečenje dovodi do povećanja mišićne mase, snage i tonusa mišića, pri čemu se povećava fizička aktivnost i dolazi do redukcije masnog tkiva (12). Optimalno vreme uvođenja terapije hormonom rasta nije definisano, ali prema mišljenju većine autora terapiju je potrebno započeti pre nastanka gojaznosti, oko druge godine života. Početna doza hormona rasta iznosi 0,5 mg/m<sup>2</sup>/dan, uz postepeno povećanje do 1 mg/m<sup>2</sup>/dan, i ta doza osigurava pozitivan uticaj na telesnu kompoziciju.

U dogovoru sa roditeljima indukcija puberteta može započeti oko 12. godine kod devojčica i oko 14. godine kod dečaka. Lečenje dovodi do postepenog razvoja sekundarnih polnih karakteristika, povećanje mišićne mase i mineralizacije kostiju, što sve dovodi do unapređenja zdravlja i kvaliteta života. Kod dečaka se lečenje započinje enantatom testosterona 50 mg intramuskularno svake četiri nedelje i doza se postepeno povećava za 25–50 mg svakih šest meseci. Doza za odrasle

osobe iznosi 250 mg svake dve nedelje. Doza leka se usklađuje s bolesnikovim raspoloženjem i ponašanjem. Poželjna je primena najniže doze koja osigurava klinički i biohemijski eugonadizam. Kod devojčica se za indukciju puberteta daje  $17\beta$  estradiol 0,25 mg/dan oralno ili 14  $\mu\text{g}$ /dan transkutano flasterom dva puta nedeljno. Dve godine posle primene estrogenske terapije, ili nakon uspostavljanja menstrualnog krvarenja, da bi se sprečila hiperplazija endometrijuma, u lečenje se dodaje progesteron 200 mg/dan oralno, 10–14. dana ciklusa (13).

Razvoj hipotireoze češći je u ranom detinjstvu, pa kontrolu funkcije štitaste žlezde određivanjem  $\text{fT}_4$  i TSH treba započeti od trećeg meseca života, i pored urednog rezultata neonatalnog skrininga. Kontrole TSH potom ponavljati jedanput godišnje, posebno u bolesnika koji su na terapiji hormonom rasta. U slučaju razvoja hipotireoze uvodi se terapija levotiroksinom. Adrenalnu insuficijenciju je potrebno blagovremeno dijagnostikovati i obolele lečiti hidrokortizonom (Tabela 2).

### **Tabela 2. Lečenje bolesnika sa Prader Willijevim sindromom**

---

#### Uravnotežena ishrana

---

Odojče 0–12 meseca: uredan rast, TM 25–75 percentila za Prader Willijev sindrom

Kada TM počne rasti, uvesti ograničenja u ishrani – oko 10 kcal/ cm TV  
Ukupni kalorijski unos čine: 45% ugljeni hidrati, 25% belančevine i 30% masti

Fizička aktivnost: 30–60 minuta na dan

Rekombinantni humani hormon rasta (rhHR) – početna terapija

0,5 mg/m<sup>2</sup>, postepeno povećati do 1 mg/m<sup>2</sup> subkutano uveče

Indukcija puberteta

Dečaci oko 14. godine (u dogovoru s roditeljima) testosteron

Djevojčice oko 12. godine (u dogovoru s roditeljima)

$17\beta$  estradiol u tabletama ili transkutano, uz dodatak progesterona

Hipotireoza – supstitucija l-tiroksinom 1–2  $\mu\text{g}$ /kg na dan

Adrenalna insuficijencija – supstitucija hrokortizonom 10 mg/m<sup>2</sup>/dan podeljeno u tri doze, pri stresnim situacijama daje se 2–3 puta veća doza

Podsticanje psihomotornog razvoja – fizikalna terapija, psihoterapija, vežbe kod logopeda

---

### **ZAKLJUČAK**

Ekstremna gojaznost, endokrinopatije, zaostajanje u psihomotornom razvoju i poremećaji ponašanja kod osoba sa Prader Willijevim sindromom zahtevaju kom-



pleksno multidisciplinarno lečenje. Terapijske mogućnosti za obolele su ograničene, posebno, ako se oboljenje kasno dijagnostikuje. Primer naše pacijentkinje, kod koje je Prader Willijev sindrom dijagnostikovao u 15-oj godini to potvrđuje. Ranom dijagnozom i adekvatnim lečenjem sprečava se nastanak komplikacija i poboljšava kvalitet i dužina života kod obolelih.

### **LITERATURA:**

1. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrom von adipositas, klainwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigen zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956; 6: 1260–1261.
2. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical genetic and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38: 1249–1263.
3. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2011; 14: 10–26.
4. Nicholls RD, Knepper JL. Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001; 34: 917–23.
5. Miller JL. Approach to the child with Prader-Willi syndrome.
6. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3837–3844.
7. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2011; 155A: 1040–9.
8. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria *Pediatrics.* 1993; 91: 398–402.
9. Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arquello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet.* 2007; 143A: 1456–61.
10. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jang FH, Hokken-Koelega AC. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E452–9.
11. Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. *Curr Pediatr Rev.* 2016; 12: 136–66.
12. Whitman BY, Myers SE. Prader-Willi syndrome and growth hormone therapy: take a deep breath and weigh the data. *J Pediatr.* 2013; 162: 224–226.
13. Carrel A, Allen D, Myers S, Whitman B. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growing in Prader-Willi syndrome: a controlled study. *J Pediatr.* 1999; 215–21.
14. Crino A, Schisffini R, Ciampalini P, et al. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Europ J Pediatr.* 2003; 162: 327–33.