

## Síndrome de Joubert y “signo del molar” en el conjunto malformativo cerebelo-óculo-renal en dos pacientes

Hilda Bibas B.<sup>1</sup>, Ana M. Coronel M.<sup>2</sup>,  
Ricardo Fauze B.<sup>1</sup>, Marcela Sialle G.<sup>1</sup>

### Resumen

El síndrome de Joubert (SJ) es una afección autosómica recesiva caracterizada por taquipnea neonatal episódica, anomalías oculomotoras (apraxia oculomotora, nistagmus, estrabismo), hipotonía desde el nacimiento con posterior aparición de ataxia, retardo madurativo, deficiencia mental y algunos rasgos faciales distintivos. Es clínicamente heterogéneo presentando algunos pacientes amaurosis congénita de Leber, nefronoptosis y/o enfermedad renal medular quística. Existe igualmente heterogeneidad genética. Las imágenes de resonancia magnética revelan hipoplasia/aplasia de vermis, prominencia y elongación de los pedúnculos cerebelosos superiores y fosa interpeduncular ensanchada, evocando conjuntamente la silueta de una muela o “signo del molar”. También se evidencian alteraciones morfológicas del 4º ventrículo, que adquiere forma de “alas de murciélago”. El SJ es incluido actualmente en el espectro malformativo de síndromes cerebelo-óculo-renales (SCOR). *Objetivo:* Presentar los casos clínicos de dos pacientes con SJ diagnosticado por hallazgos clínicos y resonancia magnética, y revisar los aportes de las recientes investigaciones genéticas.

**(Palabras clave:** síndrome de Joubert, signo del molar, amaurosis, nefronoptosis, vermis).

Rev Chil Pediatr 76 (6); 605-611, 2005

### Joubert Syndrome and “molar sign” in the renal-ocular-cerebellar complex in two patients

Joubert Syndrome (JS) is an autosomal recessive disorder characterized by respiratory abnormalities in the neonatal period, abnormal eye movements (such as oculomotor apraxia and nystagmus), hypotonia at birth followed by truncal ataxia, developmental delay, mental delay, and suggestive facial features. It is clinically heterogeneous with some patients presenting with Leber congenital amaurosis, nephronoptosis or medullary cystic kidney disease. Magnetic resonance imaging of the brain shows the “molar tooth sign”, cerebellar vermis hypoplasia/aplasia, thickened and reoriented superior cerebellar peduncles, and an abnormal large interpeduncular fossa. “Bat wing” appearance of the fourth ventricle is another typical finding. Currently, JS is included in the group of cerebello-ocular-renal syndromes (CORS). We report 2 children (one male and one female) with clinical and radiological findings consistent with JS.

**(Key words:** Joubert syndrome, molar sign, amaurosis, nephronoptosis, vermis).

Rev Chil Pediatr 76 (6); 605-611, 2005

1. Neuropediatra. Servicios de Neurología. Hospital del Niño Jesús. Pasaje Hungría 750, San Miguel de Tucumán, Argentina. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán.
2. Oftalmología. Hospital del Niño Jesús. Pasaje Hungría 750, San Miguel de Tucumán, Argentina.

Trabajo recibido el 9 de marzo de 2005, aceptado para publicación el 21 de julio de 2005.

Correspondencia a: Dra. Hilda Bibas B. Dirección: Lavalle 864 - 11 A C.P. 4000, Tucumán, Argentina. Telefax: 54 381 4243825. E-mail: hbibas@infovia.com.ar



## INTRODUCCIÓN

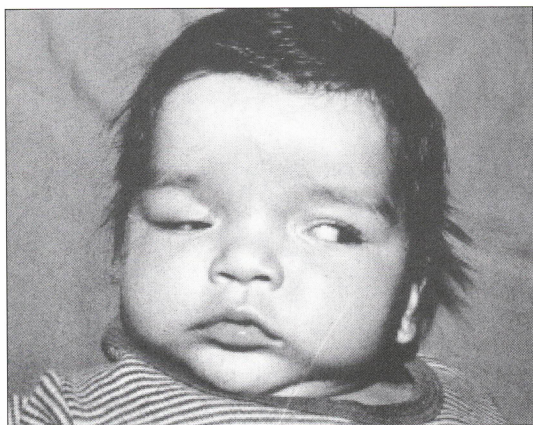
En 1969, Joubert y cols<sup>1</sup> estudiaron cuatro hermanos con taquipnea episódica neonatal, anomalías oculares, hipotonía, ataxia y retardo mental comprobando en todos hipoplasia/aplasia del vermis y meningoencefalocele occipital en uno. En 1977, Boltshauser e Isler<sup>2</sup> denominaron síndrome de Joubert (SJ) a esta afección cuyo diagnóstico debe conjugar los hallazgos clínicos con imágenes características en cortes axiales de resonancia magnética (RM): el denominado "signo del diente molar" (SDM)<sup>3,4</sup>. El SJ, afección autosómica recesiva [OMIM 213300], se incluye actualmente entre los síndromes cerebelo-óculo-renales (sCOR) caracterizados por asociación variable de anomalías de cerebelo, ojo y riñón<sup>5,6</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue presentar 2 pacientes con SJ: una niña de 8 años cuyo diagnóstico se efectuara a los 3 meses y un varón de 12 años en quien se comprobara la afección a esa edad, y analizar aspectos clínicos, evolutivos, genéticos y de diagnóstico por imágenes.

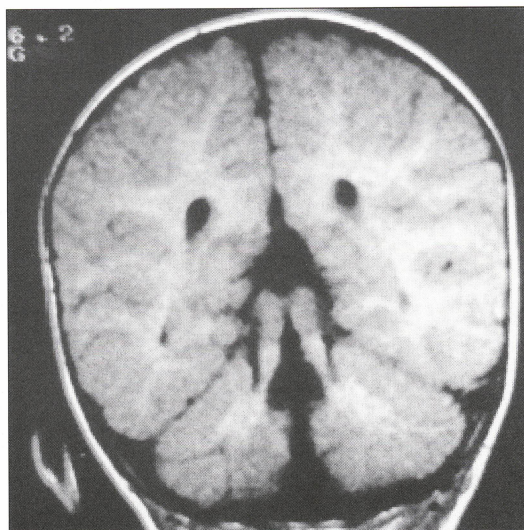
## CASOS CLÍNICOS

**Paciente 1:** Niña de 8 años, segunda hija de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos, nacida a término de embarazo

y parto normales con llanto inmediato y 3 kg de peso. Desde el primer día presentó episodios taquipneicos de 120-150 respiraciones/minuto seguidos de breves pausas respiratorias sin cambios de coloración ni alteraciones cardíacas. Durante su permanencia en Neonatología por 15 días, todos los estudios efectuados fueron normales: sangre (incluyendo ionograma, estado ácido-base, ácido láctico y aminoácidos), orina, hemo y urocultivo, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecografías abdominal y cerebral. Desde los 45 días se observó desviación conjugada horizontal de la mirada de un lado al otro seguida de rotación cefálica ipsilateral conformando ciclos alternantes y periódicos cada 45-60 segundos. El examen a los 3 meses reveló aislados episodios taquipneicos, protrusión lingual intermitente, hipotonía generalizada, reflejos osteotendinosos vivos, falta de fijación ocular y de sostén cefálico. Asimismo orejas bajas, frente prominente, hipertelorismo, hendiduras palpebrales descendentes, epicanthus y ptosis palpebral derecha (figura 1). Todos los siguientes estudios fueron normales: sangre (incluida creatínfosfoquinasa), orina, electroencefalograma, electrorretinograma, potenciales evocados visuales, ecografía renal y cariotipo. La RM reveló en cortes coronales ausencia de vermis y prominencia de pedúnculos cerebelosos superiores (figura 2), y en cor-

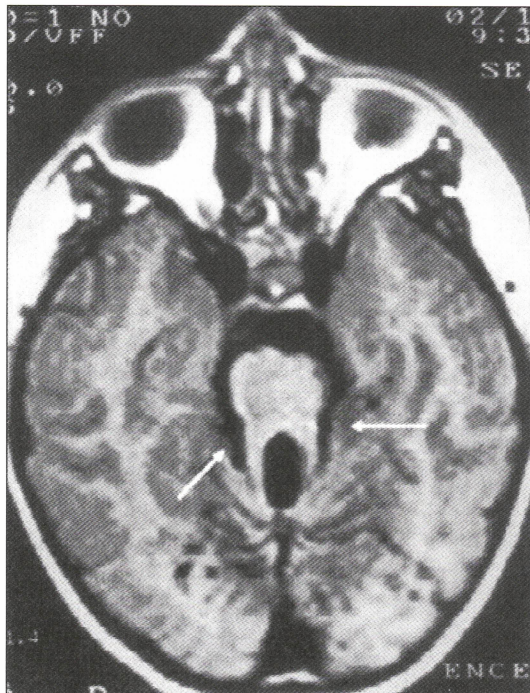


**Figura 1.** Paciente 1. Desviación conjugada horizontal de la mirada. Dismorfias faciales: frente prominente, hipertelorismo, hendiduras palpebrales descendentes, epicanthus y ptosis palpebral derecha.

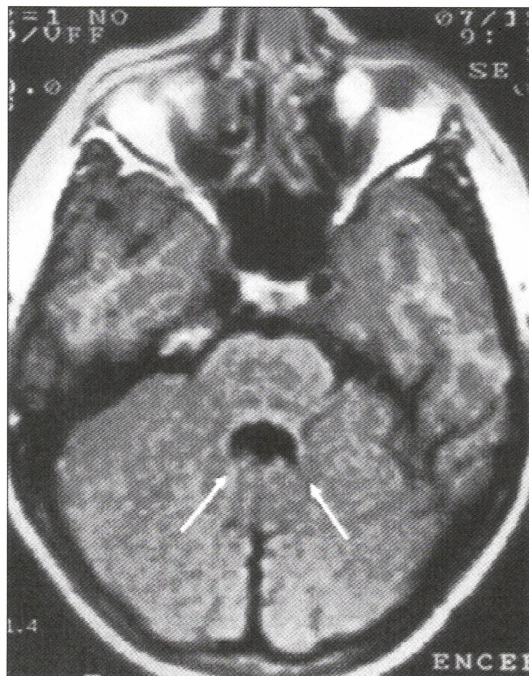


**Figura 2.** Paciente 1. RM ponderada en T1 (corte coronal). Ausencia de vermis y prominencia de los pedúnculos cerebelosos superiores.





**Figura 3.** Paciente 1. RM ponderada en T1 (corte axial). "Signo del molar" (flechas), con: ausencia de vermis, estiramiento de pedúnculos cerebelosos superiores y fosa interpeduncular ensanchada.



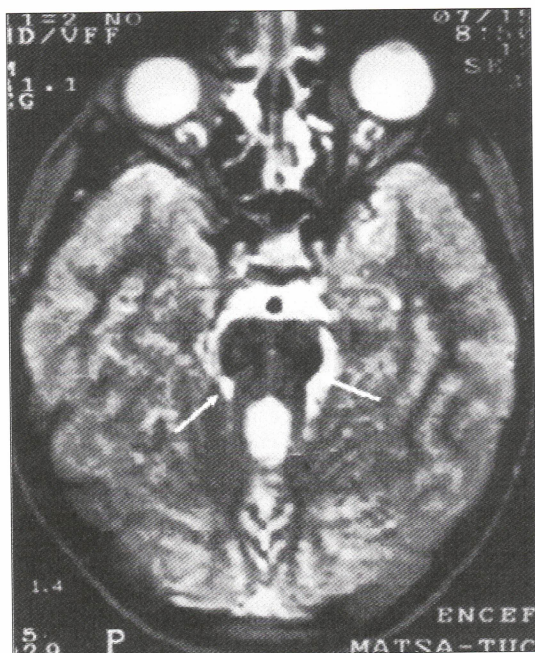
**Figura 4.** Paciente 2. RM ponderada en T1 (corte axial a nivel de la unión pontomesencefálica). Hendidura entre hemisferios cerebelosos por hipoplasia de vermis, y 4º ventrículo con forma de "alas de murciélago" (flechas).

tes axiales el signo del molar (figura 3). Durante su seguimiento se observó que los accesos taquipneicos desaparecieron al 5º mes, y los movimientos oculares anormales a los 2 años. Logró sostén cefálico a los 8 meses, sedestación a los 23, y marcha independiente pero atáxica a los 5 años. En el último control persistía hipotónica, con fenotipo conductual risueño y agradable, adecuada interacción social, lenguaje gestual y comprensivo pero marcado retardo expresivo. Concurría a escuela para niños deficientes mentales.

**Paciente 2:** Varón de 12 años, con antecedentes familiares-personales desconocidos por adopción a los 2 meses con 2 kilos de peso. Nunca presentó taquipnea periódica. Sostuvo la cabeza a los 2 años, se sentó a los 3, y caminó a los 5 con marcha aún inestable. La tomografía computada efectuada a los 3 años fue informada normal. A los 4 años aparecieron movimientos irregu-

lares e intermitentes de desviación conjugada de la mirada hacia arriba acompañada de inclinación oblicua de la cabeza. El examen actual mostró hipotonía generalizada, reflejos vivos, deficiencia mental (CI 46), conducta agresiva y escaso lenguaje expresivo. No se observaron dismorfias faciales. No se comprobaron alteraciones de agudeza visual, defectos refractivos, lesiones del segmento anterior ni del fondo ocular. Las rutinas en sangre y orina, ecografía renal, electroencefalograma y cariotipo fueron normales. El electrorretinograma mostró prolongación bilateral de ambas latencias para ondas a y b. La RM demostró en cortes axiales hendidura entre hemisferios cerebelosos por hipoplasia de vermis y 4º ventrículo en forma de "alas de murciélago" en la unión pontomesencefálica (figura 4), y signo del molar con estiramiento de los pedúnculos cerebelosos superiores y fosa interpeduncular ensanchada (figura 5).





**Figura 5.** Paciente 2. RM ponderada en T2 (corte axial). "Signo del diente molar" (flechas).

## DISCUSIÓN

Los hallazgos clínicos del SJ incluyen modificaciones neonatales respiratorias, alteraciones oculares, hipotonía generalizada, retardo madurativo, deficiencia mental y ataxia cerebelosa<sup>1-3,7-9</sup>. Los accesos taquipneicos con 120-200 respiraciones /minuto, presentes en 50-75% de neonatos cuyos embarazos y partos fueron normales, duran 12-16 segundos, pueden alternar con pausas respiratorias de 10-30 segundos sin cianosis ni arritmias, y desaparecen progresivamente durante los primeros meses<sup>8,10,11</sup>. No están relacionados con alteraciones pulmonares, cardíacas o metabólicas sino con defectos estructurales y funcionales del 4<sup>o</sup> ventrículo a nivel bulbar, por anomalías del fascículo solitario involucrado en impulsos aferentes respiratorios<sup>1,8,11-13</sup>. Las manifestaciones oculares más comunes son apraxia oculomotora, nistagmus y estrabismo como así también alteraciones en los movimientos voluntarios sacádicos, de seguimiento lento y de los reflejos vestibulo-oculares. Están relacionadas con anomalías del vermis cerebeloso, mesencéfalo y unión pontomesencefálica<sup>1,3,9,11,13-15</sup>. La desviación alternante periódica de la mirada que presentaba nuestra

paciente 1 es menos frecuente<sup>16</sup>. Otra expresión es la ptosis palpebral, uni o bilateral, probablemente secundaria a displasia parcial de los núcleos oculomotores mesencefálicos<sup>1,6,8,11</sup>. El SJ puede asociarse a la amaurosis congénita de Leber, con clínica variable entre ceguera precoz y visión discretamente reducida en edad adulta<sup>10,12,15,17</sup>. En 1992, se propuso clasificar el SJ en 2 grupos según ausencia (tipo A) o presencia (tipo B) de retinopatía pudiendo acompañarse estos últimos de compromiso renal<sup>14</sup>. También fue mencionado el hallazgo de colobomas coriorretinianos<sup>7,18</sup>. La hipotonía congénita y la aparición posterior de ataxia son características clínicas relacionadas con la anomalía vermiana<sup>1-3,7,8,11</sup>. El retraso madurativo y la deficiencia mental son constantes, la marcha independiente se logra pasados los 4 años y el retardo lingüístico involucra más la capacidad expresiva que la receptiva. Posiblemente, el potencial cognitivo de estos pacientes sea subestimado debido a las marcadas dificultades expresivas<sup>2,5,8,9,19</sup>. Estos hallazgos sugieren disfunción cerebral. Sin embargo, generalmente no hay modificaciones estructurales supratentoriales en la RM<sup>4,11,12</sup>. Con evidencias crecientes del rol del cerebelo en diferentes habilidades cognitivas, el retardo estaría explicado por defectos en los núcleos dentados cerebelosos y conexiones cerebro-cerebelosas<sup>11,12,20</sup>. El fenotipo conductual suele ser tranquilo sin problemas de adaptación, sin embargo, se relataron casos con hiperquinesia y agresividad u ocasionales manifestaciones autistas<sup>8,19,21</sup>. Nuestra paciente 1 se mostraba como una niña risueña, sosegada, sin problemas de conducta e integrada socialmente. En cambio, el paciente 2 presentaba problemas de manejo por irritabilidad y conducta agresiva. En cuanto al fenotipo facial se detallaron rasgos distintivos como frente prominente, hipertelorismo, epicantus, ptosis, narinas antevertidas y orejas bajas<sup>1,7-10</sup>. La protrusión lingual rítmica e intermitente durante los primeros meses se comprobó frecuentemente<sup>2,6,9,10</sup>. La paciente 1 presentó protrusión lingual temporal y mostraba particulares dismorfias faciales.

Las imágenes características del SJ en la RM se encuentran en la fosa posterior<sup>3,4,8,9,11,12</sup>. En cortes sagitales no se visualiza la folia vermiana y los pedúnculos cerebelosos superiores (PCS) están horizontalizados. En cortes coronales se observa una hendidura



mediana entre los hemisferios cerebelosos y además, el 4º ventrículo se modifica adoptando la forma de campana, mientras que en cortes axiales y en la unión pontomesencefálica adquiere el aspecto de "alas de murciélago". A nivel mesencefálico se aprecian los PCS elongados y agrandados en su trayecto hacia el mesencéfalo, la hipoplasia/aplasia de vermis y el ensanchamiento de la fosa interpeduncular que en conjunto determinan el signo del molar. En alrededor del 25% de los casos existe meningocele/meningoencefalocele occipital<sup>1,8-10,12</sup>. Aunque habitualmente no existen alteraciones supratentoriales, en alrededor del 10% de los casos se detecta hipoplasia/agenesia del cuerpo calloso<sup>9,12,22</sup>.

La ecografía renal es normal en los pacientes con SJ clásico. Sin embargo, un subgrupo presenta nefronoptosis juvenil o enfermedad microquística medular, con quistes pequeños, múltiples, corticomedulares o predominantemente medulares<sup>23</sup>. El estudio ecográfico muestra riñones de tamaño normal con ecogenicidad aumentada. La biopsia revela membrana basal tubular alterada y zonas de fibrosis intersticial cortical. Esto explicaría, aún en ausencia de quistes, alteraciones funcionales en pacientes asintomáticos hasta la adolescencia que desarrollaron posteriormente insuficiencia renal<sup>7-12,14,23</sup>.

La ubicación nosológica del SJ es compleja ya que existen diferencias en severidad e inconstante presencia de algunos síntomas, otros desaparecen con el transcurso del tiempo como la hiperpnea episódica, la protrusión rítmica de la lengua y los movimientos alternantes de los ojos, la presentación fenotípica es variable aún la intrafamiliar, e inclusive se describieron casos de SJ asociados a fibrosis hepática congénita<sup>24</sup>.

Las investigaciones moleculares actuales intentan perfilar mejor esta afección. En 1999, Saar y cols<sup>25</sup> por estudios de ligamiento en 2 familias consanguíneas árabe-omaníes con SJ y SDM, ubicaron un locus en cromosoma 9q34,3 (JBTS1) denominándolo CORS1. Este ligamiento fue excluido en otras familias demostrándose así heterogeneidad genética<sup>25,26</sup>. En 2003, Keeler y cols<sup>27</sup> identificaron un segundo locus en cromosoma 11p12-q13,3 (CORS2) en familias consanguíneas árabe-paquistánies con SJ y signo del molar con frecuente patología óculo-renal. Simultánea e independientemente, Valente

y cols<sup>6</sup> estudiaron una familia consanguínea siciliana con SJ y SDM con nefronoptosis sin alteraciones retinianas. El locus de este síndrome cerebelo-renal, también denominado CORS2, fue mapeado en cromosoma 11p11,2-q12,3. En 2004, un tercer locus es ubicado en 6q23 (JBTS3) en 5 niños con SJ y SDM de una familia consanguínea turca y otros dos pacientes suizos con distrofia retiniana sin disfunción renal<sup>28</sup>. Valente y cols (VV) propusieron la designación de síndromes cerebelo-óculo-renales (sCOR) para todos los síndromes autosómicos recesivos con heterogeneidad clínico-genética que compartan el signo del molar como denominador común de este complejo grupo de afecciones.

Hasta que la futura confirmación molecular sea totalmente posible, el diagnóstico diferencial debería hacerse con el síndrome retino-renal o de Senior-Löken [OMIM 266900] que incluye amaurosis congénita de Leber asociada a nefronoptosis, con el síndrome de Arima o síndrome cerebro-óculo-hepato-renal, caracterizado por anomalías cerebrales, aplasia de vermis, amaurosis congénita de Leber, riñones poliquísticos y fibrosis hepática, y con el síndrome COACH: hipo-aplasia de vermis Cerebeloso, Oligofrenia, Ataxia, Coloboma coriorretiniano, fibrosis Hepática [OMIM 216360]<sup>5</sup>.

En cuanto al diagnóstico prenatal, la detección con análisis de DNA aún no es posible, pero en embarazos con riesgo de recurrencia se ha podido diagnosticar por ecografía la presencia de meningocele occipital y de los quistes renales. La hipoplasia-aplasia de vermis puede confirmarse a partir de las 17 semanas de gestación debido a que la fusión de las estructuras cerebelosas de línea media no se realizan hasta esa edad<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

1. La posibilidad de SJ debería considerarse ante un neonato con patrón respiratorio anormal no imputable a problemas respiratorios, cardíacos, anóxicos o metabólicos.
2. Consideramos la RM como el procedimiento más adecuado para discriminar detalles anatómicos de fosa posterior que revelen el signo del molar permitiendo el diagnóstico de SJ, ya que la ecografía cerebral transfontanelar podría proporcio-



nar un falso resultado negativo como ocurriera en nuestro primer caso. Por otra parte, la tomografía computada cerebral no ha permitido objetivar la patología en nuestro segundo paciente.

3. El examen oftalmológico de un paciente con SJ debería ser completo aunque no existiese alteración clínicamente evidente. Es aconsejable el control periódico de la agudeza visual y la realización eventual de potenciales evocados visuales y electroretinografía.
4. Se debería efectuar ecografía y evaluación renal reiterada en todos los pacientes con SJ. La función renal adecuada en la infancia no certifica normalidad en años venideros.
5. El asesoramiento genético es recomendable por la herencia autosómica recesiva.
6. Finalmente, el diagnóstico es importante para futuros procedimientos diagnósticos o quirúrgicos que requieran anestesia pues se ha descrito marcada sensibilidad a los efectos respiratorios de ciertos anestésicos como opiodes y óxido nítrico que deberían evitarse en estos pacientes<sup>29</sup>.

### AGRADECIMIENTO

A la Doctora Susana Miceli C., por la revisión de conceptos relacionados con aspectos renales.

### REFERENCIAS

- 1.- Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Anderman F: Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology* 1969; 19: 813-25.
- 2.- Bolsthauser E, Isler W: Joubert syndrome: episodic hyperpnea, abnormal eye movements, mental retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis. *Neuropadiatrie* 1977; 8: 57-66.
- 3.- Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, et al: Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997; 12: 423-30.
- 4.- Lingawi SS, Arab NA, Fahmy YR: Joubert syndrome: accuracy of neuro-radiological findings. *J Pediatr Neurol* 2004; 2: 33-7.
- 5.- Satran D, Pierpont MEM, Dobyys WB: Cerebello-oculo-renal syndromes including Arima, Senior-Loken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 86: 459-69.
- 6.- Valente EM, Salpietro DC, Brancati F, et al: Description, nomenclature, and mapping of a novel cerebello-renal syndrome with the molar tooth malformation. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 663-70.
- 7.- Calleja-Pérez B, Fernández-Jaen A, Martínez-Bermejo A, Pascual-Castroviejo I: Síndrome de Joubert: presentación de cinco casos. *Rev Neurol* 1998; 26: 548-50.
- 8.- Maria BL, Quisling RG, Rosainz LC, et al: Molar tooth sign in Joubert syndrome: clinical, radiologic, and pathologic significance. *J Child Neurol* 1999; 14: 368-76.
- 9.- Barreirinho MS, Teixeira J, Moreira NC, Bastos S, Goncalves S, Barbot MC: Síndrome de Joubert: revisión de 12 casos. *Rev Neurol* 2001; 32: 812-7.
- 10.- Ivarsson SA, Bjerre I, Brun A, Ljungberg O, Maly E, Taylor I: Joubert syndrome associated with Leber amaurosis and multicystic kidneys. *Am J Med Genet* 1993; 45: 542-7.
- 11.- Sztriha L, Al-Gazali LI, Aithala GR, Nork M: Joubert's syndrome: New cases and review of clinicopathologic correlation. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 274-81.
- 12.- Kendall B, Kingsley D, Lambert SR, Taylor D, Finn P: Joubert syndrome: a clinico-radiological study. *Neuroradiology* 1990; 31: 502-6.
- 13.- Yachnis AT, Rorke LB: Neuropathology of Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 655-9.
- 14.- Saraiva JM, Baraitser M: Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992; 43: 726-31.
- 15.- Tusa R, Hove M: Ocular and oculomotor signs in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 621-7.
- 16.- Brodsky MC, Baker RS, Hamed LM: ed: Capítulo 7 Complex ocular motor disorders in children: Cyclic, periodic, or aperiodic disorders affecting ocular structures. En: *Pediatric Neuro-Ophthalmology*, New York: Springer-Verlag, 1996: 280-3.
- 17.- De Laey JJ: Leber's congenital amaurosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1991; 241: 41-50.
- 18.- Lindhout D, Barth PG, Valk J, Boen-Tan TN: The Joubert syndrome associated with bilateral chorioretinal coloboma. *Europ J Pediatr* 1980; 134: 173-6.
- 19.- Fennell EB, Gitten JC, Dede DE, Maria BL: Cognition, behavior, and development in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 592-6.
- 20.- Leiner HC, Leiner AL, Dow RS: The human cerebocerebellar system: Its computing, cognitive, and language skills. *Behav Brain Res* 1991; 44:



- 113-28.
- 21.- *Ozonoff S, Williams BJ, Gale S, Miller J*: Autism and autistic behavior in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 636-41.
- 22.- *Zamponi N, Rossi B, Messori A, Polonara G, Regnicolo L, Cardinali C*: Joubert syndrome with associated corpus callosum agenesis. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 63-6.
- 23.- *Boltshauser E, Forster I, Deonna T, Willi U*: Joubert syndrome: are kidneys involved? *Neuropediatrics* 1995; 26: 320-1.
- 24.- *Lewis SME, Roberts EA, Marcon MA, et al*: Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis: an entity in the spectrum of oculo-encephalo-hepato-renal disorders. *Am J Med Genet* 1994; 52: 419-26.
- 25.- *Saar K, Al-Gazali L, Sztriha L, et al*: Homozygosity mapping in families with Joubert syndrome identifies a locus on chromosome 9q34.3 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1666-71.
- 26.- *Blair IP, Gibson RR, Bennett CL, Chance PF*: Search for genes involved in Joubert syndrome: evidence that one or more major loci are yet to be identified and exclusion of candidate genes. *Am J Med Genet* 2002; 107: 190-6.
- 27.- *Keeler LC, Marsh SE, Leeflang EP, et al*: Linkage analysis in families with Joubert syndrome plus oculo-renal involvement identifies the CORS2 locus on chromosome 11p12-q13.3. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 656-62.
- 28.- *Lagier-Tourenne C, Boltshauser E, Breivik N, et al*: Homozygosity mapping of a third Joubert syndrome locus to 6q23. *J Med Genet* 2004; 41: 273-7.
- 29.- *Habre W, Sims C, D'Souze M*: Anaesthetic management of children with Joubert syndrome. *Paediatric Anaesth* 1997; 7: 251-3.