

CASOS CLINICOS**Tuberculosis extrapulmonar en dos localizaciones infrecuentes. A propósito de tres casos clínicos**

Vilma E. Rebolledo P^{1,2,3}, Kirbeliz E. Rebolledo P⁴

¹Clínica Docente Los Jarales. Valencia, Venezuela.

²Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC). Valencia, Venezuela.

³Departamento Clínico Integral del Sur. Escuela de Medicina. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

⁴Unidad Educativa Nuestra Señora de Lourdes II. Puerto La Cruz, Venezuela.

Correspondencia: V. Rebolledo

E-mail: rebvilma@hotmail.com

Recibido: Abril 2010

Aprobado: Octubre 2010

RESUMEN

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infectocontagiosa de distribución mundial por lo cual no es raro su diagnóstico en nuestro medio. Por el mecanismo de diseminación puede afectar diferentes órganos y su presentación clínica simular otras patologías. La TBC extrapulmonar de localización en abdomen o pelvis suele ser de diagnóstico complejo y con frecuencia difícil. Se presentan tres casos de TBC extrapulmonar de localización por debajo del diafragma, específicamente en abdomen y pelvis, las manifestaciones clínicas, el manejo y la evolución.

Palabras clave: Tuberculosis extrapulmonar. Diagnóstico.

ABSTRACT**Extrapulmonary tuberculosis in two unusual sites: Three clinical cases**

Because tuberculosis (TBC) is an infectious disease which occurs worldwide, its presence is not uncommon in our environment. Due to the way it is spread, it can affect different organs, and clinical manifestations may mimic other diseases. Diagnosing extrapulmonary TBC located in abdomen or pelvis is often complex and frequently delayed. Three cases of extrapulmonary TBC located below the diaphragm, in the abdomen and pelvis, as well as clinical manifestations, management and evolution are presented.

Keywords: Extrapulmonary tuberculosis. Diagnosis

INTRODUCCIÓN

Distintos organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización de Naciones Unidas (ONU), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) han reconocido a la tuberculosis (TBC) como una amenaza de sufrimiento y muerte en varios países del mundo. De las estadísticas internacionales más recientes y las últimas publicaciones al respecto se desprende que una tercera parte de la población mundial se encuentra afectada por ella, y que cada año se registran 9 millones de casos nuevos y 3 millones de muertes por su causa. América Latina no escapa de sus estragos, y en nuestro país, junto a otras entidades patológicas, se considera una enfermedad reemergente que debe ser diagnosticada y tratada de forma temprana (1-7).

La TBC es una enfermedad infectocontagiosa y oportunista que afecta en forma primaria a individuos de condición socioeconómica menos favorecida, como también a aquéllos con compromiso del sistema inmunológico debido a la edad (niños o ancianos), infecciones (HIV) o por tratamiento con moduladores del sistema inmune (trasplante de órganos, enfermedad del colágeno) (1-3). El *Mycobacterium tuberculosis* es el bacilo responsable con más frecuencia de la TBC en seres humanos, aunque otros bacilos del complejo *M tuberculosis* (*bovis*, *africanum*, *microti*) también han sido reportados como agentes causales de la misma (2,8).

El bacilo ingresa en el organismo generalmente por la vía respiratoria, con menos frecuencia por la digestiva y excepcionalmente por la cutánea, la ocular o la genital (2,8). La diseminación puede ser hematógena, linfática o por contigüidad, y es fundamentalmente por la primera de ellas y desde el pulmón como el bacilo puede alcanzar cualquier órgano o tejido dando lugar a la forma extrapulmonar (2).

La TBC extrapulmonar representa entre 15 a 25% de todos los casos de la enfermedad. Su localización es muy diversa, pero ocurre con menos frecuencia en algunas zonas (meninges, abdomen, pelvis) que en otras (pleura, riñón, hueso, encéfalo) (2,8). Debido a la falta de manifestaciones clínicas características de la forma pulmonar y/o antecedentes de la misma, la extrapulmonar se ha confundido con otras patologías (7-10).

La localización de la forma extrapulmonar, inferior al diafragma, en particular en abdomen o pelvis, plantea un abanico de diagnósticos de otros procesos regionales, tanto benignos (inflamatorios o quirúrgicos) como malignos, lo cual algunas veces hace bastante difícil concluir un diagnóstico (11-13). Sin embargo, la sospecha es fundamental para orientar los estudios apropiadamente, y diagnosticarle oportunamente.

La tuberculosis en abdomen o pelvis se puede observar tanto en niños como en adultos (14-18), aunque son más frecuentes entre la tercera y cuarta década de la vida y en el sexo femenino. La presentación clínica suele ser inespecífica y

puede ser crónica intermitente o aguda (19,20). En ambas puede haber dolor localizado o difuso, crónico o agudo, por adherencias múltiples o inflamación de un órgano en particular, distensión por ascitis exudativa, masa palpable por vísceromegalia, plastrón o tumor, fiebre, pérdida de peso y en algunos casos, náuseas, vómitos y diarrea. Adicionalmente, la TBC a nivel pélvico en la mujer puede ocasionar irregularidades o trastornos menstruales, manifestaciones de enfermedad inflamatoria crónica e infertilidad (21-23).

Los estudios por imágenes (radiología simple, ultrasonido, TAC, RMN) son de gran utilidad, aunque en algunos casos se hacen necesarios procedimientos invasivos (paracentesis, endoscopia, laparoscopia, laparotomía exploradora) que permitan la obtención de muestras adecuadas para el estudio anatomopatológico y/o diferentes tinciones para precisar el agente etiológico (2,8). El objetivo de este trabajo es dar a conocer dos localizaciones infrecuentes de TBC extrapulmonar, sus manifestaciones clínicas, manejo y evolución.

Caso 1 -----

Mujer de 29 años de edad, natural y procedente de estado Carabobo, quien presentó dolor abdominal de moderada intensidad de 3 días de evolución, localizado en hipogastrio y fosa iliaca derecha (FID), concomitante secreción vaginal y febrícula. Los antecedentes revelaron: Menarquia: 12 años, Reglas: 5/31, III Gesta, III Cesáreas, tratamiento previo por enfermedad inflamatoria pélvica. Fecha última regla (FUR) no precisada. Al examen físico, TA: 130/89 mmHg, P: 108 ppm, Fr: 25 rpm, regulares condiciones generales, palidez cutáneomucosa moderada, abdomen con ascitis, dolor de rebote en FID, movilización de cuello uterino dolorosa y fondo de saco posterior ocupado. Se realizó culdocentesis obteniéndose líquido amarillo pajizo. En el laboratorio se evidenció leve anemia (Hb 10 g/dl) y leucocopenia (CB: 3.200 mm³). El ultrasonido reveló líquido libre tanto en los espacios hepatorrenales, periesplénico y subfrénicos como en pelvis, engrosamiento de la pared tubárica derecha y aumento de volumen del ovario ipsilateral. En vista de la clínica y con el diagnóstico de abdomen agudo quirúrgico se realizó laparotomía exploradora con hallazgos de 1000 cc de líquido libre en cavidad abdominal y pélvica de color amarillo pajizo, peritoneo parietal y visceral cubierto con gran cantidad de nódulos blancoamarillentos, adherencias laxas interasas múltiples, trompas de Falopio engrosadas, la derecha con adherencia al ovario ipsilateral y el apéndice engrosado. Se tomó muestra de líquido para cultivo, muestra de peritoneo pélvico y de corredera parietocólica; realizándose apendicectomía y salpingooforectomía derecha, egresando a las 96 horas sin complicaciones. El estudio histopatológico concluyó tuberculosis miliar y el cultivo de líquido fue negativo para crecimiento bacteriano y para el bacilo *M tuberculosis*. Inició tratamiento anti-TBC en centro de referencia de la localidad. Actualmente asintomática.

Caso 2 -----

Mujer de 26 años, natural y procedente del estado Carabobo, quien refirió dolor en abdomen bajo de moderada intensidad y aumento de volumen de la circunferencia abdominal, concomitante irregularidad menstrual de 1 año de evolución, por lo cual consultó a médico. En la anamnesis se conoció Menarquia: 11 años, Reglas: 5/35, Sexarquia: 15 años, 0 Gesta. Se realizó ultrasonido abdominal y pélvico donde se aprecio imagen multilobulada con múltiples tabiques que parecen corresponder a ovario izquierdo de bordes delgados y bien definidos de 6,3x5,7 cm. En la TAC de abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso se observó lesión ocupante de espacio (LOE) de densidad heterogénea de 5,2 x 8,3 cm, adyacente a ovario izquierdo (Figura 1). En vista de la clínica y los estudios realizados, se orientó como un tumor de ovario izquierdo por lo cual se solicitó preoperatorio y marcadores tumorales (Ca-125, ALP, GHC). La radiología de tórax mostró hilio izquierdo con pequeñas calcificaciones.

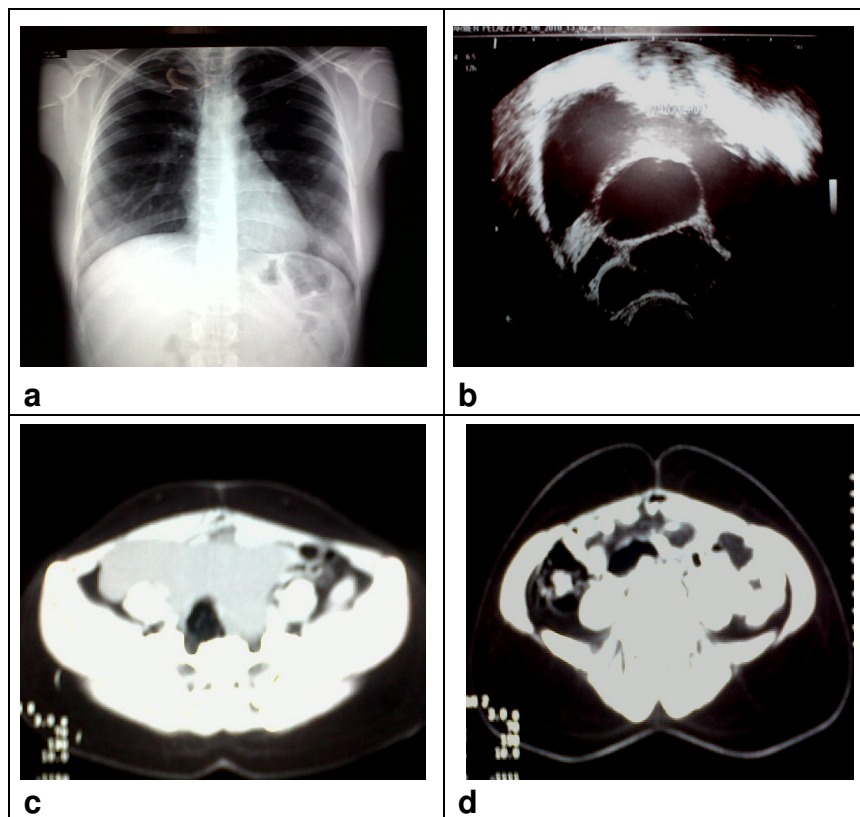


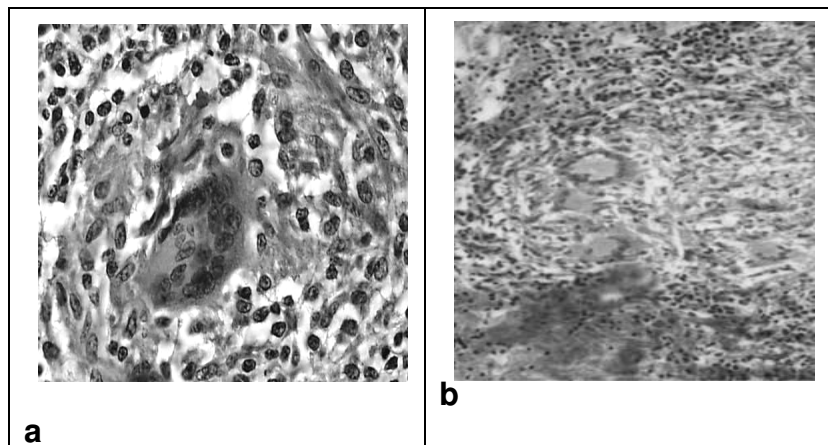
Figura 1. (a) Rx de tórax PA: Campos pulmonares sin lesiones, pequeña calcificación en hilio izquierdo. b) Ultrasonido abdominal y pélvico: Imagen multilobulada de paredes delgadas, bien definidas con múltiples tabiques en su interior. (c) y (d) TAC de abdomen y pelvis: LOE de densidad heterogénea en relación con el ovario izquierdo.

En el laboratorio solo se encontró Hb 9,9 g/dL y leucocitos 6.800/mm³ con 72% de neutrófilos, resultando los marcadores tumorales dentro de límites normales. Se planificó laparotomía con biopsia intraoperatoria y protocolo de ovario. Los

hallazgos incluyeron 200 cc de líquido en fondo de saco posterior y tumor de 6x3 cm de aspecto quístico que involucra el anexo izquierdo. Se realizó toma de líquido y salpingooforectomía. El diagnóstico de la biopsia intraoperatoria fue proceso inflamatorio crónico, sin evidencia de células neoplásicas, y la definitiva concluyó salpingoofaritis crónica granulomatosa de tipo tuberculoide. El líquido resultó negativo para malignidad y su cultivo positivo para *M tuberculosis*. Inició terapia anti-TBC en centro de referencia local. Actualmente sin evidencia de enfermedad.

Caso 3 -----

Mujer de 18 años, natural del estado Aragua y procedente de Carabobo, quien presentó fiebre no cuantificada y dolor en hemiabdomen derecho de 24 horas de evolución. Se registraron como antecedentes: Menarquia: 11 años, Reglas: irregulares desde la menarquía, Sexarquía: 17 años, 0 Gesta, FUR imprecisa. La exploración física evidenció condiciones generales regulares, TA: 110/60 mm Hg, P: 100 ppm, FR: 23 rpm y confirmó un abdomen doloroso en FID con signo de Blumberg positivo. El laboratorio mostró leucocitos: 18.000/mm³, con 85% de neutrófilos y VSG:45 mm/h. Por la clínica se orientó como una apendicitis aguda, encontrándose como hallazgo un apéndice flegmonoso subseroso, por lo que se practicó apendicectomía, egresando a las 72 horas en buenas condiciones generales. A las 3 semanas la paciente consultó por presentar debilidad general, hiporexia, pérdida de peso no cuantificada, tos productiva de 2 semanas de evolución. La exploración física mostró temperatura axilar de 38,6° C, con palidez cutáneomucosa marcada y crepitantes en ambas bases pulmonares. En la radiografía de tórax posteroanterior (PA) se evidenció un patrón alveolo intersticial bilateral con broncograma aéreo y cavitaciones múltiples (Figura 2). El laboratorio mostró: Hb 9 g/dl, leucocitos 20.000 mm³ y VSG 98 mm/h. El estudio histopatológico del apéndice reveló la presencia de granulomas caseosos y células gigantes de Langhans (Figura 2). Inició la terapia anti-TBC en centro de referencia local. Actualmente sin evidencia de enfermedad



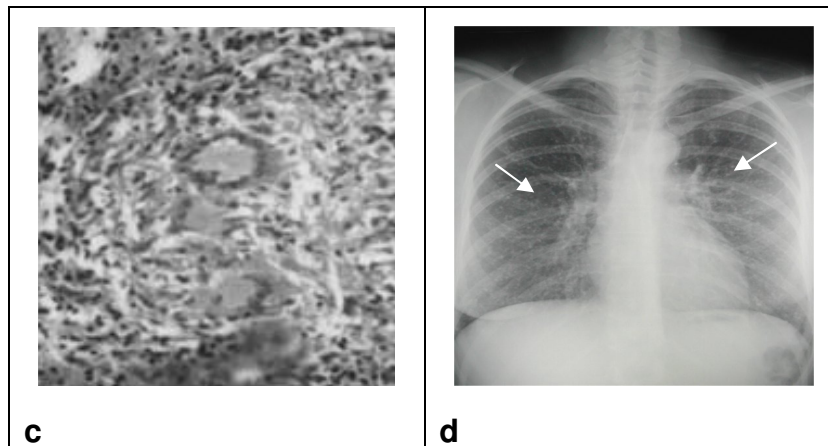


Figura 2. (a), (b) y (c) Corte histológico de apéndice cecal, tinción HE: Infiltrado inflamatorio, granulomas caseosos y células gigantes. d) Rx de tórax PA: Patrón alveolo intersticial con broncograma aéreo y cavitaciones múltiples.

DISCUSIÓN

La TBC en abdomen o pelvis son dos localizaciones infrecuentes de la enfermedad que representan en conjunto de 0,2 a 0,4% de los casos nuevos y aproximadamente 10% de la forma extrapulmonar (2,9,21).

El diagnóstico clínico de la TBC ha sido siempre un reto para el médico. La conocida capacidad de la enfermedad de mimetizar cualquier patología, y la posibilidad de localizarse en cualquier órgano se conjugan para ello, siendo algunas veces su diagnóstico tardío (5,8,9,17). Situación última que se hace algo más común cuando la localización es extrapulmonar y por debajo del diafragma, criterio que es compartido por otros autores (5,9-11,13,19).

Ante cuadros clínicos como los descritos en estos casos, la variedad de procesos intraabdominales o pélvicos que se plantean se hacen tanto en función de la clínica, el sexo, la edad y la frecuencia de los mismos, como también por los antecedentes personales y familiares. En ese sentido, en ausencia de indicadores específicos que insinuaran la posibilidad de la enfermedad en dicha ubicación, ya que pudiera tratarse desde un embarazo ectópico, absceso tubo-ovárico, enfermedad inflamatoria pélvica, apendicitis aguda o peritonitis, a un quiste o tumor de ovario y, como en otras publicaciones (5,9-11,19), la TBC no fue planteada.

En ninguno de los tres casos presentados existía antecedentes clínicos o de exposición a TBC u otra condición que la sugiriese y se llegó al diagnóstico con el estudio histopatológico de las muestras tomadas durante un procedimiento invasivo como la cirugía. En el intraoperatorio los hallazgos de la TBC abdominal o pélvica pueden ser ascitis, como se observó en el primero de los casos y otros descritos (5,21), líquido loculado o escaso en cavidad abdominal o pélvica (21), múltiples adherencias las cuales por lo general son fibrosas y no laxas (proceso adherencial severo), o un abdomen sellado o pelvis congelada (5,22-24).

Otros hallazgos consisten en nódulos blancoamarillentos diseminados tanto a nivel del peritoneo parietal como visceral, lo cual puede ser confuso y sugerente de una carcinomatosis peritoneal, pero el *aspecto caseoso* o de *migas de mijo* es altamente sospechoso y debería alertar sobre la etiología del hallazgo (7,24-27), aunque creemos es necesario estar familiarizado con el aspecto de dichos nódulos para reconocerlos como tal. Igualmente se han descrito adenopatías blandas o plastrón ganglionar a nivel retroperitoneal, mesentérico o para-aórticos, engrosamientos del epiplón, peritoneo o mesenterio, masa tumoral de ubicación diversa, perforación en yeyuno-ileon, ileocecal o en ángulo hepático del colon, absceso en hígado, hepato y/o esplenomegalia o un apéndice catarral o flegmonoso (5,10,19,23,28-30), como fue el hallazgo en el último caso presentado.

Aunado a la complejidad antes mencionada, para orientar la etiología del cuadro clínico observado en cada uno de los casos presentados, al estudiar las muestras obtenidas del procedimiento realizado puede ser necesario emplear varias técnicas para demostrar los bacilos y obtener el diagnóstico definitivo. Una de las más simples para reconocer los mismos son las tinciones Ziehl Neelsen y Auramina a las que se someten todas las muestras (9,22). Sin embargo, su positividad es dependiente de la carga bacilar contenida en la muestra (9).

El citoquímico del líquido ascítico o del contenido en cavidades generalmente (11) tiene alto contenido de proteínas (2,5 a 3 g/dL) y predominio de linfocitos, cuyo cultivo es sólo positivo en 20% de los pacientes (16,31), aunque otros refieren una positividad menor al 3% (9).

El cultivo bacteriológico realizado generalmente con los medios clásicos (Lowestein-Jensen, o Dubos Middlebrook), aunque sensible y específico para el diagnóstico de TBC, tiene la desventaja del tiempo de incubación necesario para el crecimiento del *M tuberculosis*, el cual es prolongado (42 a 47 días) y es contrario a un diagnóstico más mediato al procedimiento invasivo empleado (9,16,22).

El estudio histopatológico de los tejidos resecados puede mostrar granulomas caseificados lo cual haría el diagnóstico de TBC, o lesiones granulomatosas lo que no es concluyente y ameritaría entonces otras pruebas como las de biología molecular. Al respecto, la identificación del genoma del *M. tuberculosis* mediante PCR es una prueba más sensible y específica que la identificación por baciloscopía o cultivo bacteriológico (9,16,32-34).

Por último, debe recordarse que para hacer el diagnóstico de la TBC en estas localizaciones infrecuentes hay que sospecharla, aún cuando la clínica respiratoria sea inexistente o más bien no referida y los antecedentes sean negativos como en los anteriores, pues se trata de una enfermedad reemergente también en nuestro medio y una gran simuladora, y aunque parezca un planteamiento inusual para manifestaciones referidas a nivel abdominal o pélvico, no debe descartarse de entrada ante casos similares a éstos, ya que la misma parece ser cada vez más factible de acuerdo a la literatura. La sospecha orientará sobre los pasos a seguir y los métodos y

técnicas más idóneos para confirmar la presencia del *M tuberculosis* en estas localizaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez TR, Vega AR. Tuberculosis: Un problema de salud en expansión. Reporte técnico de vigilancia 2002; 7(2):1-19. [Artículo en línea]. Disponible: <http://www.sid.cu/galerias/pdf/sitios/vigilancia/rtv0202.pdf>
2. Medina MF, Echegoyen CR, Medina ZL. Tuberculosis extrapulmonar. Neumología y Cirugía de Tórax 2003; 62(2):92-95.
3. Gala A. Capacidad de respuesta a emergencias epidémicas: recomendaciones para la autoevaluación nacional. RevPanam Salud Pública 2005; 18(2):139-148.
4. ¿Qué es la tuberculosis? PAHO Publications. PAHO. Org. [Artículo en línea]. Disponible en <http://www.paho.org/Spanish/DD/PUB/tuberculosis.pdf>
5. Flores-Álvarez E, Tello-Brand SE, López-López F, Rivera-BarragánV. Tuberculosis peritoneal. Informe de siete casos. Cir Ciruj 2010; 78(1):67-71.
6. Martín-Piñate F. Situación actual de la tuberculosis. Gac Méd Caracas 2001; 109(4):547-549.
7. Martín-Piñate F, Avilán-Rovira JM, Borges R, Blanco B, De Lima H, Ortega M, Morales J, et al. Enfermedades nuevas emergentes y re-emergentes en el continente americano y en Venezuela. Gac Méd Caracas 2004; 112 (3):248-252.
8. Boletín de práctica médica efectiva. Tuberculosis pulmonar. Diagnóstico y tratamiento [Artículo en línea]. Disponible en http://www.insp.mx/portal/centros/ciss/nis_new/boletines/pme_15pdf.
9. Rubio T, Gaztelu MT, Calvo A, Repiso M, Sarasíba H, Jiménez BF, Martínez AE. Tuberculosis abdominal. An. Sist. Sanit. Navar 2005; 28(2):257-260.
10. Rodríguez E, Beltrán E, Ribas J, Torres M. Apendicitis aguda como inicio de una tuberculosis generalizada. Gastroenterol Hepatol 2004; 27(1): 41-44.
11. Geoffrey ER, Andrew JL. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced-stage epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2007; 110(6):1417-1419.
12. Lado LF, Cabana GB, Ferreiro RM, Cabarcos OA, Donado BE. Peritonitis tuberculosa. Aportación de tres casos. An Med Interna. 2002; 19(6): 296-298.
13. Farías-Llamas OA, López-Ramírez MKL, Morales-Amezcu JM, Medina-Quintana M, Buonocunto-Vázquez G, Ruiz-Chávez IE, et al. Tuberculosis peritoneal e intestinal: una enfermedad ancestral que impone nuevos retos en la era tecnológica. Informa de un caso y revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Mex 2005; 70(2):169-179.
14. Nesbitt-Falomir C, Orozco-Andrade I. Tuberculosis en pediatría. Rev Enf Inf Ped 2003; 17(6):38-51.
15. Comité Nacional de Infectología y Neumonología. Tuberculosis infantil. Modificaciones a los criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Arch Arget Pediatr 2007; 105(1):54-55.
16. Ortiz-González J, Reyes-Segura MP, Sánchez-Lozada R, Basurto-Kuba EOP. Tuberculosis gastrointestinal. Cir Gen 2002; 24(1):66-71.
17. Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis. Curr Opin Pediatr 2007; 19(3):306-313.

18. Guarino F, Martínez-Roig A, Maiques-Llacer J, Gonzalez-Rivero MA, Anguerri-Feu O. Renal Tuberculosis in a Thirteen-Month-Old Female Infant. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009; 28 (8): 757-758.
19. García G, García AJ, Goez EI, Saldarriaga CI. Tuberculosis peritoneal en una paciente con ascitis y masa anexial. Informe de un caso. *Rev Colomb Ginecol Obstet* 2006; 57(1):62-65.
20. Fanlo P, Tiberio G. Tuberculosis extrapulmonar. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30(Supl 2):143-162.
21. Rebolledo PV, Miranda MR. Tuberculosis pélvica. *Rev Federación Médica Venezolana* 2001; 9(1):30-33.
22. Sánchez-de-León A, Busto-López H, Rojas-Pocero G, Baquera-Heredia J. Tuberculosis genital como causa de infertilidad: reporte de un caso. *Perinatol Reprod Hum* 2001; 15(2):158-164.
23. Martínez FR, Reyes OP, Schiappacasse FG, Cruz OF, Solar GA. Tuberculosis ganglionar retroperitoneal y mesentérica: Caso clínico. *Rev Chilena de Radiología* 2004; 10 (3):126-128.
24. Ozan H, Ozerkan K, Orhan A. Peritoneal tuberculosis mimicking peritoneal carcinomatosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30(4):426-30.
25. Adali E, Dulger C, Kolusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R. Pelvic-peritoneal tuberculosis simulating peritoneal carcinomatosis: high clinical suspicion and a minimally invasive procedure. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(5):867-868.
26. Dursun P, Ersoz S, Gultekin M, Aksan G, Yüce K, Ayhan A. Disseminated peritoneal tuberculosis mimicking advanced-stage endodermal sinus tumor: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl 1):303-307.
27. Chen CJ, Yao WJ, Chou CY, Chiu NT, Lee BF, Wu PS. Peritoneal tuberculosis with elevated serum CA125 mimicking peritoneal carcinomatosis on F-18 FDG-PET/CT. *Ann Nucl Med* 2008; 22(6):525-527.
28. Shin YM. Hepatic tuberculosis presenting as a large liver mass. *Korean J Hepatol*. 2010; 16(2):197-200.
29. Lee SW, Lien HC, Chang CS. Tuberculous liver abscess in a case without lung involvement. *Kaohsiung J Med Sci* 2010; 26(2):99-104.
30. Vimalraj V, Jyotibas D, Rajendran S, Ravichandran P, Jeswanth S, Balachandar TG, Kannan DG, Surendran R. Macronodular hepatic tuberculosis necessitating hepatic resection: a diagnostic conundrum. *Can J Surg* 2007; 50(5):7-8.
31. Rodríguez MC, López HI, Mendoza EM, Sanhueza LC, Dinamarca BC, Carrasco MC. Tuberculosis Miliar. Reporte de un caso. *Rev ANACEM* 2009; 3(1):36-38.
32. Hassoun A, Jacquette G, Huang A, Anderson A, Smith MA. Female genital tuberculosis: uncommon presentation of tuberculosis in the United States. *Am J Med* 2005; (11):1295- 1296.
33. Uzunkoy A, Harma M, Harma M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: experience from 11 cases and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2004; 10(24):3647-3649.
34. Pina C, Teixeira M, Cruz D, Ferreira F, Mesquita M, Torgal A. Pelvic Tuberculosis. The great simulator of gynaecologic malignancies. *ArquiMed* 2008; 22(2-3):454-458.