

Fenómeno de Raynaud en la infancia: Revisión y control evolutivo de ocho casos

E. González Pascual, G. Esquinas Rychen, A. Ruiz España, J.B. Ros Viladoms, X. Juanola Roura¹

Resumen. *Objetivo:* Analizar las características propias del fenómeno de Raynaud en la edad pediátrica, su evolución, la patología subyacente y las diferencias respecto a los adultos.

Métodos: Se revisaron de forma retrospectiva los pacientes afectos de fenómeno de Raynaud diagnosticados y seguidos en la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona entre los años 1988 y 1996. Se valoraron los datos de la historia clínica y los exámenes complementarios practicados.

Resultados: Se estudiaron ocho casos de fenómeno de Raynaud. Todos ellos eran niñas, en edades prepuberales. La media de edad fue de 9 años 9 meses. La clínica fue la típica, desencadenada en todos los casos por el frío. Desde el punto de vista analítico, destacó la presencia de anticuerpos antinucleares positivos en un 62,5%. La capilaroscopia, realizada a todas las pacientes se detectó alterada en seis casos, tres de ellos con patrón sugestivo de esclerodermia. Según los criterios diagnósticos de Le Roy-Medsgger, en nuestra casuística se encontró un caso (12,5%) de fenómeno de Raynaud primario, cinco (62,5%), probablemente secundarios y dos (25%) secundarios (enfermedad mixta del tejido conectivo y esclerodermia).

Conclusiones: El fenómeno de Raynaud puede ser el primer síntoma del inicio de una conectivopatía y en la edad pediátrica tiene una escasa prevalencia, todo lo cual le da un interés especial. Es, pues, importante el seguimiento a largo plazo de estas niñas, dada la alta probabilidad de que desarrollen una conectivopatía. Es posible realizarla solamente mediante anamnesis, exploración clínica, determinación de anticuerpos antinucleares y capilaroscopia.

An Esp Pediatr 1998;48:603-607.

Palabras clave: Fenómeno de Raynaud; Infancia; Conectivopatía.

RAYNAUD'S PHENOMENON IN CHILDHOOD: REVIEW AND EVOLUTION OF EIGHT CASES

Abstract. *Objective:* The purpose of this study was to analyze the properties of Raynaud's phenomenon in childhood, as well as its evolution, pathology and differences with regard to adults.

Patients and methods: The cases of patients affected by Raynaud's phenomenon between 1988 to 1996 in the pediatric rheumatology unit of Sant Joan de Déu in Barcelona have been reviewed. We evaluated the information regarding the clinical history and the complementary tests performed.

Servicio de Pediatría, Unidad de Reumatología Pediátrica. Unidad Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic. Barcelona. ¹Servicio de Reumatología. Hospital «Prínceps d'Espanya». Barcelona.

Correspondencia: Dr. Enrique González Pascual. Unidad Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic. Servicio de Pediatría, Unidad de Reumatología Pediátrica. Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues (Barcelona).

Recibido: Junio 1997

Aceptado: Febrero 1998

Results: We examined the results of eight cases affected by Raynaud's phenomenon. All of these were girls with an average age of 9 years and 9 months. The most typical clinical feature was sensitivity to cold. From an analytical point of view, 62.5% of the cases had positive antinuclear antibodies. Nail-fold capillary microscopy, which was carried out in all patients, was abnormal in six cases and had a "scleroderma-like" pattern in three of them. According to Le Roy-Medsgger diagnostic criteria, we found one case (12.5%) of Raynaud's phenomenon classified as primary, five more (62.5%) as probably secondary to a connective tissue disease and two cases as secondary (25%, sclerodermic and connective tissue disease).

Conclusions: Raynaud's phenomenon could be the first symptom of a connective tissue disease, but in general there is a low prevalence in childhood. It is important to follow-up these girls for a long period because of the high probability of developing a connective tissue disease. It is possible to do this thanks to anamnesis, clinical exploration, searching for antinuclear antibodies and nail-fold capillary microscopy.

Key words: Raynaud's phenomenon. Childhood. Connective tissue disease.

Introducción

El fenómeno de Raynaud (FR) es un término que fue acuñado por Hutchinson en 1909. Es producido por un trastorno funcional vascular y es la expresión clínica de una falta transitoria de circulación arterial digital. La manifestación es cutánea, visualizándose, sobre todo en dedos de las manos y a veces en los dedos de los pies, la nariz o los pabellones auriculares, pero el vasoespasmo es generalizado, pudiendo también comprarse a nivel pulmonar y renal⁽¹⁾.

El FR cursa con una primera fase de palidez o fase sincopal producida por vasoespasmo de las arteriolas, seguida de cianosis o fase de asfixia debida a estasis sanguíneo capilar y finalmente una fase hiperémica reactiva con enrojecimiento. Hoy día, se considera que no siempre es necesario para el diagnóstico la sucesión de estas tres fases ya que, aunque la forma más inequívoca de reconocer el vasoespasmo es la presencia de palidez, a veces el vasoespasmo es insuficiente para provocar palidez debido a que produce enlentecimiento de la corriente sanguínea y un acúmulo de hemoglobina reducida, produciéndose cianosis. En este caso el proceso puede ser catalogado de posible Raynaud. Por tanto, el FR característico presenta episodios repetidos de cambios de coloración bi o trifásica, y el FR posible presenta cambios de coloración monofásicos asociados o no a parestesias y tumefacción⁽¹⁻³⁾.

Tabla I Criterios diagnósticos del fenómeno de Raynaud primario*

1. Ataques episódicos de palidez o cianosis acral.
2. Pulsos periféricos intensos y simétricos.
3. Sin evidencia de edema, ulceración o gangrena.
4. Capilaroscopia periungueal normal.
5. Anticuerpos antinucleares a título inferior a 1/100.
6. VSG < 20 mm/hora.

* Le Roy-Medsgger⁽²⁵⁾

La aparición del cuadro es intermitente, provocada por el frío, las emociones y la humedad, entre otros. Es de intensidad variable y su mecanismo patogénico es desconocido habiéndose postulado diversas teorías⁽⁴⁾.

Su interés radica en la escasa frecuencia en la edad pediátrica y en poder ser el síntoma precoz de una conectivopatía, principalmente la esclerodermia.

El FR se clasifica en primario o enfermedad de Raynaud, propiamente dicha, que representa un trastorno de la microcirculación de carácter benigno, y en secundario, que es una manifestación de una microangiopatía orgánica en el contexto de un proceso sistémico. Hutchinson en 1909 lo clasificó como primario, si no existía una causa, y secundario si existía una patología orgánica. En 1932 Allen-Brown estableció los criterios diagnósticos de FR primario: episodios de cambio de color tipo vasospástico provocados por el frío o las emociones, bilateralidad, pulsos arteriales normales, ausencia de gangrena o afectación cutánea muy limitada, ausencia de enfermedad causal y evolución superior a dos años. Más recientemente, Le Roy-Medsgger revisaron estos criterios proponiendo las siguientes modificaciones: los criterios de Allen-Brown, excepto la evolución mayor de dos años, que es sustituida por una capilaroscopia normal, velocidad de sedimentación globular (VSG) normal y anticuerpos antinucleares (ANA) no mayores de 1/100 (Tabla I)^(5,6). Se denomina secundario a aquél que no cumple estos criterios y en el que se encuentra una patología subyacente. Probablemente secundario es aquél que no encontrándose una enfermedad de base no llega a cumplir todos los criterios propuestos por Le Roy-Medsgger⁽⁷⁾.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en la historia y exploración física. Las exploraciones complementarias ayudarán a situar la etiología del proceso y a evidenciar anomalías asociadas. El tratamiento es sintomático, intentando evitar los factores desencadenantes como el frío o el estrés y también farmacológico para mejorar la perfusión periférica y reducir la respuesta al frío, con medicaciones que inhiben o suprimen la actividad simpática como la reserpina, metildopa, captopril, nifedipina, etc.⁽¹⁾.

Material y métodos

Se revisaron de forma retrospectiva todos los pacientes con

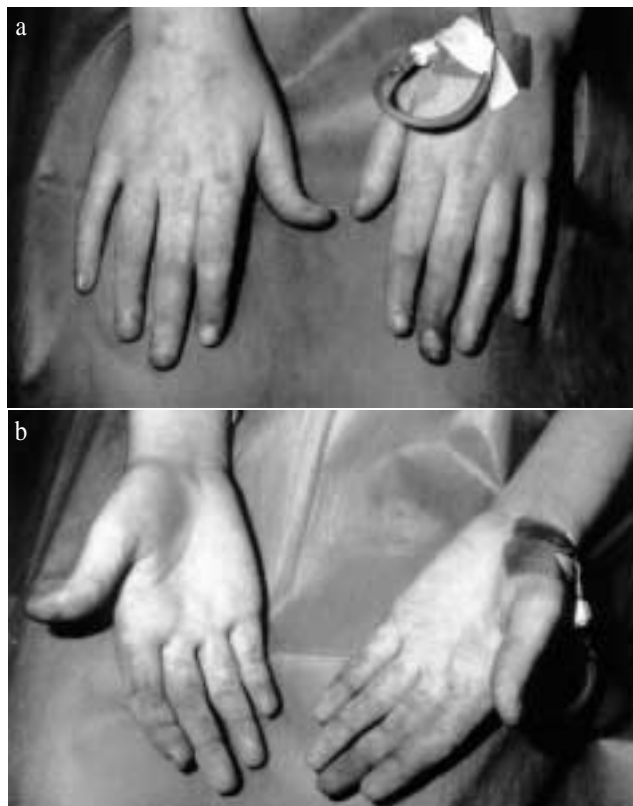


Figura 1. Manifestación clínica del fenómeno de Raynaud.

FR, diagnosticados en la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona desde el año 1988 al 1996, controlándose en total ocho pacientes. Los casos de FR se diagnosticaron según los criterios de Le Roy-Medsgger. Se recogieron los datos de interés de la historia, la exploración física y las exploraciones complementarias.

Datos generales. Se recogió la edad de inicio de la clínica y momento de su diagnóstico, sexo, distribución estacional, antecedentes familiares y personales, características clínicas, factores desencadenantes, localización y datos de la exploración física.

Pruebas analíticas. A todos los pacientes se les solicitó un hemograma completo, fórmula leucocitaria, VSG, proteína C reactiva (PCR), ionograma, urea, creatinina, transaminasas, fosfatasa alcalina, factor reumatoide, proteína, albúmina, creatínfosfoquinasa, complemento total y fracciones C4 y C3. En todos los casos se hicieron estudios de ANA por inmunofluorescencia directa.

Exploraciones complementarias. En determinados pacientes que lo requirieron se realizaron las pruebas siguientes: manometría (en 3 casos), estudio cardiológico (en 5), tránsito esófago-gastro-duodenal (en 2), gammagrafía pulmonar (en 1), radiografía de manos (en 6) y funcionalismo pulmonar (en 1).

En los ocho casos se realizó capilaroscopia. Para ello se utilizó un estereomicroscopio de baja potencia, con una fuente de

Tabla II Exploraciones complementarias en 8 pacientes con fenómeno de Raynaud

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina	N	N	N	N	baja	baja	N	N
Leucocitos/mm ³	N	N	N	4.000	3.000	4.000	3.500	4500
VSG	N	N	N	N	N	elevada	N	N
Título ANA	negativo	negativo	1/160	negativo	1/160	1/1280	1/160	1/5160
ANA específicos	NR	negativo	negativo	NR	negativo	AnRNP+	negativo	AnRNP+ AnENA+
Fct. reumatoide	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	positivo	positivo	positivo
Complemento	N	N	bajo	bajo	N	N	N	bajo
Capilaroscopia	N	inespecífico	N	inespecífico	SE	inespecífico	SE	SE
Manometría esofágica	NR	NR	NR	NR	N	NR	alterada	alterada
Funcionalismo respiratorio	NR	NR	NR	NR	NR	NR	restrictivo	NR

SE: sugestivo de esclerodermia; N: normal; NR: no realizado.

luz fría con diversas intensidades, dirigida a la superficie de la piel con un ángulo de 45°. Se examinaron los bordes ungueales de los 5 dedos de cada mano, salvo el pulgar, aplicando un aceite de inmersión para que no se refleje la luz y se visualizó directamente la imagen a través de un monitor de televisión pudiéndose hacer fotografías.

Tratamiento y evolución. Se valoró en todos los pacientes.

Resultados

Datos epidemiológicos. Todos los casos estudiados fueron niñas. La edad de inicio de la sintomatología se situó en los 9 años 9 meses de media, con un rango entre 1 año 9 meses y 15 años 5 meses. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 7 meses de media, aunque en la mayoría de casos se realizó antes de los 4 meses. Los casos siguieron una distribución estacional de predominio en invierno (5 casos); el resto, uno en primavera, uno en verano y uno en otoño.

Antecedentes. Tres pacientes presentaron antecedentes de vasculopatía en la familia, pero sólo en un caso fue un FR primario. Entre los antecedentes personales, destacaron dos casos que presentaron episodios de leucopenias y un caso con una púrpura trombocitopénica previa.

Clínica. Todas las pacientes cursaron con clínica típica de cambio de coloración en ambas manos. El desencadenamiento en el 100% de los casos fue el frío, no identificándose otros. La localización, en el momento del diagnóstico, fue en las manos de manera bilateral en todos los casos y en tres casos, además, en los pies de forma bilateral también. En tres casos la cianosis fue permanente, sin que exista otra patología concomitante que explique dicha cianosis. En cuatro se apreciaron cicatrices y necrosis en dos pacientes. Algunos casos presentaron varias de estas alteraciones asociadas (Fig. 1).

Exploraciones complementarias (Tabla II)

Desde el punto de vista analítico, en el hemograma destacó una leucopenia moderada (3.000-5.000 leuc./mm³) en cinco casos, anemia moderada (hemoglobina inferior a 11 mg/dl) en dos niñas, no existiendo en ninguna paciente plaquetopenia. La VSG sólo se detectó alterada en un caso. Los ANA fueron positivos en cinco de los ocho casos (1/160 a 1/5.160), en cuatro casos la positividad ya fue desde el inicio de la enfermedad. Los ANA específicos se investigaron en seis pacientes de las cuales dos presentaron anticuerpos anti-RNP positivos. El factor reumatoide fue positivo en cuatro casos. El complemento fue normal en cinco y estuvo disminuido en tres de los ocho casos.

La capilaroscopia se llevó a cabo en todas las niñas, siendo normal en dos y alterada en seis casos. De estos últimos, tres presentaron patrón sugestivo de esclerodermia, siendo los otros tres casos no sugestivos en ese momento de colagenopatía. Entre las restantes exploraciones complementarias realizadas, destacó la manometría esofágica en tres pacientes que presentaron sospecha de esclerodermia, de las cuales en dos se confirmó alteración del tono esofágico. Se realizó una gammagrafía pulmonar, que fue normal, en una paciente que presentó unas pruebas funcionales respiratorias con patrón restrictivo. También se practicó un tránsito esófago-gastro-duodenal en dos niñas y estudio cardiológico en cinco, que fueron normales. En seis casos se realizó una radiografía de las manos detectándose en una paciente una osteoporosis.

Tratamiento. Además de la prevención de factores causales, siete pacientes recibieron tratamiento farmacológico, empleándose en cuatro la nifedipina. Se observó mejoría en dos pacientes.

Diagnóstico (Tabla II). El diagnóstico final fue en un caso de FR primario, en dos fue secundario a una enfermedad mixta del tejido conectivo y una esclerodermia, y cinco fueron probablemente secundarios a una conectivopatía.

Tabla III Diagnóstico

Caso 1	Raynaud primario
Caso 2	Raynaud probablemente secundario a conectivopatía
Caso 3	Raynaud probablemente secundario a conectivopatía
Caso 4	Raynaud probablemente secundario a conectivopatía
Caso 5	Raynaud probablemente secundario a conectivopatía
Caso 6	Enfermedad mixta del tejido conectivo
Caso 7	Esclerodermia
Caso 8	Raynaud probablemente secundario a conectivopatía

Discusión

El FR consiste en la aparición de episodios de vasoespasmo que afectan a pequeñas arterias y arteriolas cutáneas y que se manifiesta en las partes acras del cuerpo. Es la expresión cutánea de una alteración vasoespástica generalizada que puede afectar a otros órganos. Se ha asociado con migraña y con infartos cerebrales recidivantes. Hablamos de enfermedad de Raynaud cuando existe una alteración estructural vascular no determinada, y de FR cuando hay una enfermedad que causa la alteración vascular.

Es interesante su reconocimiento y estudio, dado que está descrito que un porcentaje variable según las series (5-80%) de los casos de FR desarrollan una enfermedad del tejido conectivo especialmente la esclerodermia y que entre el 30 y el 70% de los casos de esclerodermia presentan dicho fenómeno años antes⁽⁸⁻¹⁰⁾. Es un cuadro bastante desconocido en pediatría, excepto en las variedades familiares. La mayor parte de las series publicadas pertenecen a casos de adultos. No hemos encontrado en la bibliografía española ninguna serie referente a la edad pediátrica. Por este motivo, creemos interesante la presentación de nuestra estadística y el análisis de las características propias en el niño y adolescente, su evolución, la patología subyacente y las diferencias respecto a los adultos.

Respecto a los datos epidemiológicos, en nuestra serie, todos los casos pertenecen al sexo femenino, preponderancia que ya es habitual en el estudio del Raynaud de otras series, y similar a lo que sucede en la mayor parte de los procesos de carácter autoinmune⁽¹¹⁾. La edad de inicio de la clínica varía desde los 21 meses hasta los 15 años, con una media de 9 años 9 meses que es similar a la de otros trabajos^(12,13). Hay un predominio estacional en el inicio de la sintomatología con una mayor frecuencia de aparición en los meses fríos, que es atribuible al mecanismo desencadenante del FR.

Hay una relativa frecuencia de antecedentes familiares de problemas de tipo circulatorio, que en adultos ya se describe en alguna serie⁽¹¹⁾. En los antecedentes personales encontramos, en algún caso, alteraciones analíticas previas (leucopenia, plaquetopenia), dato que hallamos frecuentemente en el momento del diagnóstico y puede indicar que esta patología entraría dentro del grupo de enfermedades de tipo inmunológico.

La determinación de ANA por sí sola es un dato poco específico, aunque sí su asociación con la capilaroscopia, mostrando una gran correspondencia con la clínica^(2,12-15).



Figura 2. Capilaroscopia normal.



Figura 3. Capilaroscopia alterada: patrón sugestivo de esclerodermia.

Respecto a la capilaroscopia, se define el patrón de esclerodermia como coexistencia sobre la misma zona del pliegue ungüeal de una pérdida de capilares (9 por mm), áreas avasculares y la existencia de dilataciones (megacapilares), ramificaciones y destrucción de la arquitectura normal de la circulación del lecho ungüeal⁽¹⁶⁾. Es de mucho interés la realización de esta técnica en la sospecha de una conectivopatía, dado que detecta alteraciones antes de que aparezcan otras lesiones, por lo que permite realizar el diagnóstico en estadios más tempranos pudiendo así iniciar el tratamiento antes^(9,17,18). Es además una técnica sencilla, no agresiva para el paciente, barata y eficaz, sobre todo en la clasificación del FR y en el diagnóstico de la esclerodermia⁽⁹⁾. El patrón específico de esclerodermia en la capilaroscopia es casi diagnóstico de esta enfermedad y un patrón alterado es muy sugestivo de posterior desarrollo de enfermedad^(9,15,19) (Figs. 2 y 3). En nuestra serie un 75% de las capilaroscopias resultaron alteradas.

Los criterios de Le Roy-Medsger son efectivos para el diagnóstico diferencial entre el Raynaud primario y secundario. Solamente uno de los ocho casos (12,5%) cumple los criterios de Le Roy-Medsger y, por tanto, el diagnóstico de FR primario. Este hecho no coincide con alguna serie^(12,20) que presenta un porcentaje mayor, probablemente, debido al poco tiempo de se-

guimiento realizado. Ello nos demuestra que esta patología requiere un seguimiento a largo plazo, puesto que en la gran mayoría el diagnóstico final de la conectivopatía se realiza al cabo de años de evolución^(7,8). En series de adultos, el porcentaje de casos primarios es más alto que en pediatría⁽¹¹⁾. Parece que el FR es más raro en la edad pediátrica que en la adulta, pero cuando se presenta, en un alto porcentaje es secundario a una conectivopatía⁽²¹⁾. De los restantes casos hay cinco que aún no presentan un diagnóstico definitivo de conectivopatía, etiquetándose sólo de probable FR secundario y requiriendo unos controles periódicos. El seguimiento de estos niños es posible hacerlo sólo con técnicas no invasivas, sobre todo la historia clínica, los anticuerpos antinucleares y la capilaroscopia⁽⁷⁾. En niños es raro el FR secundario a ocupaciones profesionales, como los descritos en adultos. En nuestra serie no tenemos ningún caso.

En cuanto al tratamiento en nuestros pacientes se usaron medidas sintomáticas de evitación de factores desencadenantes y como tratamiento farmacológico se utilizó principalmente el nifedipino oral (50%), tratamiento que es el habitualmente utilizado en niños^(4,22). A diferencia de algunas publicaciones, en nuestros pacientes no se encontraron efectos secundarios a las dosis habituales, aunque la respuesta fue poco satisfactoria^(23,24).

Bibliografía

- Friedman EI, Taylor LM, Porter JM. Late onset Raynaud's syndrome: Diagnostic and therapeutic considerations. *Geriatrics* 1988; **43**:59-70.
- Athreya BH. Vasospastic disorders in children. *Semin Pediatr Surg* 1994; **3**:70-78.
- Belch JFF. The clinical assesment of the scleroderma spectrum disorders. *Br J Rheumatol* 1993; **32**:353-356.
- Down P, Goldsmith PC, Bull HA, Burnstock G, Marshall I, Foreman J. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1995; **346**:283-290.
- Riera G, Vilardell M. Fenómeno de Raynaud: ¿Hablamos siempre de lo mismo? *Med Clin (Barc)* 1996; **106**:95-96.
- Porter JM, Rivers SP, Anderson CJ, Baur GM. Evaluation and management of patients with Raynaud's syndrome. *Am J Surg* 1981; **142**:183-189.
- Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. *Am J Surg* 1987; **83**:494-498.
- Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA, Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1985; **28**:87-92.
- Knobel H, Vilardell M, Marquet R, Ordi J. La capilaroscopia del lecho ungueal en el fenómeno de Raynaud y en la esclerodermia. *Med Clin (Barc)* 1987; **89**:533-536.
- Carpentier P, Franco A, Beani JC, Reymond JL, Amblard P. Intérêt de la capillaroscopie périunguéale dans le diagnostic précoce de la sclérodemie systémique. *Ann Dermatol Venereol* 1983; **110**:11-20.
- Riera G, Vilardell M, Vaqué J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy spanish population. *J Rheumatol* 1993; **20**:66-69.
- Duffy CM, Laxer RM, Lee CM, Ramsay C, Fritzler M, Silvetman ED. Raynaud's syndrome in childhood. *J Pediatr* 1989; **114**:73-78.
- Navon P, Yarom A, Davis E. Raynaud's features in childhood. *J Mal Vasc (Paris)* 1992; **17**:273-276.
- Gentric A, Blaschek MA, Le Noach JF y cols. Serological arguments for classifying Raynaud's phenomenon as idiopathic. *J Rheumatol* 1990; **17**:1177-1181.
- Fitzgerald O, Hess EV, O'Connor GT, Spencer-Green G. Prospective study of the evolution of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1988; **84**:718-726.
- Rivera J, López Bote JP, Alvaro-Gracia Alvaro JM, Sabando Suárez P, Ossorio Castellanos C. Microscopía capilar del pliegue ungueal en el fenómeno de Raynaud. Utilidad para el diagnóstico precoz de esclerodermia. *Rev Clin Esp* 1985; **177**:7-10.
- Harper FE, Maricq HR, Turner RE, Lidman RW, Leroy EC. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Am J Med* 1982; **72**:883-888.
- Ubbink DT, Jansen HAM, Schreurs MMA, Jacobs MJHM. Capillary microscopy is a diagnostic aid in patients with acral isquemia. *Angiology. J Vasc Dis* 1995; **46**:59-64.
- Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M y cols. Estudio de las alteraciones capilarescópicas en la esclerodermia y su asociación con la afección orgánica, las formas clínicas y la progresión de la enfermedad. *Med Clin (Barc)* 1991; **97**:561-564.
- Jung LKL, Dent PB. Prognostic significance of Raynaud's phenomenon in children. *Clin Pediatr* 1983; **22**:22-25.
- Emery H, Schaller JG, Fowler RS. Biofeedback in the management of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1976; **19**:745.
- Kaya IS, Senses DA, Dilmeu U. Nifedipine in the treatment of Raynaud's disease in childhood. *Lancet* 1989; **20**:1136.
- Cooke DE, Nicolaidis AN. Raynaud's syndrome. *Br Med J* 1990; **300**:553-555.
- Schmidt JF, Valentin N, Nielsen SL. The clinical effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; **37**:191-192.
- Le Roy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; **10**:485-488.