

Malformación adenomatoidea quística: diagnóstico prenatal, resultados de la cirugía y seguimiento a largo plazo*

J.L. Encinas, F. Pederiva, A. Luis, L.F. Avila, A. Fernández, C. Carrero, J.M. Mariño,
A. Queizán, L. Lassaleta, J.A. Tovar

Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.

RESUMEN: Introducción. El diagnóstico prenatal (DP) posibilidad de regresión, mortalidad oculta y momento de la cirugía son cuestiones abiertas en el seguimiento de niños con malformación adenomatoidea quística (MAQ).

Pacientes y métodos. Revisamos en las historias de niños con MAQ entre los años 1995 y 2005: diagnóstico prenatal y posnatal, presentación clínica y radiológica, intervención quirúrgica, histología y evolución.

Resultados. Diecisiete fetos tenían DP de MAQ. Cinco (41%) se abortaron de manera electiva con DP previo a la semana 20, 3/5 (60%) fueron tipo III y 2/5 (40%) tipo I; 4/5 (80%) presentaban desplazamiento cardíaco y 1/5 (20%) anasarca y ascitis. Dos (11%) fueron abortos espontáneos con DP en las semanas 20 y 32; 1 tipo I y 1 tipo III; 1/2 (50%) presentaba hidrops y 2/2 (100%) desplazamiento cardíaco. Dos (12%) murieron antes de las 24 horas de vida sin posibilidad de intervención por inestabilidad, 1 tipo II y 1 tipo III, ambos con desplazamiento cardíaco (100%). En 1 (6%) con DP de MAQ tipo III en la semana 20 desapareció la imagen en la semana 32; no fue intervenido y está asintomático. Catorce pacientes fueron intervenidos (8 niñas y 6 niños); 7/14 (50%) tenían DP, la semana media de diagnóstico fue 21,9 (rango 19,1-35,5), 5/7 (71%) fueron tipo I, 1/7 (14%) tipo II y 1/7 (14%) tipo III. Ninguno tenía desplazamiento cardíaco o hidrops. La mediana de edad de diagnóstico posnatal fue 7 meses (rango 0,1-29). En 10/14 (71,4%) no existió dificultad respiratoria en el período neonatal desarrollando 3/10 (30%) infección posteriormente. La mediana de edad de la intervención quirúrgica fue 8 meses (rango 0,1-30). En 11/13 (84%) casos se hizo lobectomía y en 2 (16%) lobectomía acompañada de segmentectomía. En 1 caso sin lesiones radiológicas posnatales se hizo exploración quirúrgica sin resección. El resultado histológico fue MAQ tipo I 9/13 (69%), tipo II 1/13 (7,6%) y tipo III 3/13 (23%). El DP se correspondía con el histológico en 6/7 (86%) pacientes. Tras un seguimiento medio de 4,3 años (rango 1-9,5) la única complicación es un pectus leve.

Conclusiones. Más de la mitad (52%) de los niños con DP de MAQ mueren sin ser intervenidos. El DP diagnóstica MAQ en la mitad de los casos y el tipo de MAQ en el 86% de éstos. En el DP el desplazamiento cardíaco y el hidrops se asocian a una alta mortalidad por aborto espontáneo o en el período neonatal inmediato siendo estos pacientes susceptibles de cirugía fetal. El pronóstico de los niños inter-

venidos sin DP o con DP sin hidrops, anasarca o ascitis es excelente. No hemos encontrado cambios en la evolución relacionados con el tipo de resección o el momento de ésta.

PALABRAS CLAVE: Malformación adenomatoidea quística; Prenatal; Hidrops; Supervivencia.

CONGENITAL CYSTIC ADENOMATOID MALFORMATION: PRENATAL DIAGNOSIS SURGICAL TREATMENT RESULTS AND LONG-TERM FOLLOW-UP

ABSTRACT: Purpose. (PD), possibility of regression and hidden mortality are open questions in congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) treatment.

Methods. Children with CCAM were reviewed focused on: PD, postnatal diagnosis, clinic, radiology, histology and evolution.

Resultados. Seventeen fetus had PD of CCAM. Five gestations were electively finished (41%) with PD of CCAM previous to 20th week, 3/5 (60%) were type III and 2/5(40%) type I; 4/5(80%) presented mediastinal shift and 1/5 (20%) hidrops. Two fetuses (11%) suffered fetal demise in 20th and 32th week; 1 type I and 1 type III; 1/2(50%) presented hidrops and 2/2(100%) mediastinal shift. Two (12%) died before 24 hours after birth without intervention possibility due to respiratory instability, 1 type II and 1 type III, both with mediastinal shift (100%). In one fetus with a type III malformation the image disappeared completely in 32th week and no intervention was done.

Fourteen patients were operated (8 girls and 6 boys); 7/14 (50%) had PD, average diagnosis week was 21.9 (range 19.1-35.5), 5/7(71%) was type I, 1/7(14%) type II and 1/7(14%) type III. None had mediastinal shift or hidrops.

Average postnatal diagnosis week was 7 months (range 0.1-29). In 10/14 (71.4%) there were not respiratory difficulty during neonatal period and 3/10 (30%) suffered respiratory infections afterwards. Average week of operation was 8 months (range 0.1-30).

PD was according with histology in 6/7(86%) patients. After an average follow-up period of 4.3 years (range 1-9.5) the only complication is a pectus excavatum.

Conclusions. More than half of patients with PD of CCAM died without intervention. Half of cases of CCAM are diagnosed prenatally. Type of CCAM in PD is according to histology in 86% of the cases. Fetuses with hidrops present a worse prognosis. Surgical timing do not seem to influence on outcome.

KEY WORDS: Congenital cystic adenomatoid malformation; Prenatal; Hidrops; Prognosis.

Correspondencia: J.L. Encinas. Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana 261, Madrid.

E-mail: encinas.j@tiscali.it

*Trabajo presentado en el XLV congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Murcia 2006.

Recibido: Mayo 2006

Aceptado: Marzo 2007

INTRODUCCIÓN

La malformación adenomatoidea quística (MAQ) es una anomalía pulmonar congénita caracterizada por el crecimiento excesivo de los bronquiolos terminales de forma quística, por la proliferación del tejido muscular y por la ausencia de alveolos normales.

La lesión comunica con la vía aérea y su aporte vascular deriva del aporte normal del resto de pulmón sano. En la gran mayoría de los casos se limita a un solo pulmón.

El tamaño de la lesión y su capacidad de comprimir estructuras vecinas se asocia en ocasiones a alteraciones en la función cardíaca fetal y a hipoplasia pulmonar; los peores casos desarrollarán hidrops fetal con un pronóstico pobre; en otros casos, sin embargo, existirá una regresión completa de la lesión sin repercusión alguna para el feto o para el niño.

La MAQ puede ser diagnosticada prenatalmente (DP) mediante ecografía; ésta aportará datos sobre el pronóstico del niño según el tipo de lesión y permitirá orientar nuestra actitud hacia la espera y el tratamiento posnatal, si es preciso, o hacia el tratamiento intrauterino en los casos con mal pronóstico.

El objetivo de este trabajo es describir el DP y la mortalidad oculta de la MAQ y buscar el mejor momento de tratamiento posnatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisamos las historias de los niños con diagnóstico de MAQ seguidos y tratados en nuestro hospital entre los años 1995 y 2005.

Revisamos el seguimiento del embarazo y las ecografías realizadas durante este período. Los diagnósticos ecográficos fueron recogidos según los criterios de Stocker⁽¹⁾: quistes únicos o grandes (tipo I), múltiples quistes con o sin ecogenicidad (tipo II) o lesiones ecogénicas puras sin aspecto quístico (tipo III). Recogimos datos sobre DP inicial y final así como la relación que existía entre el DP del tipo de MAQ y el resultado anatomopatológico definitivo. Se recogieron también los signos ecográficos asociados a peor pronóstico: desplazamiento cardíaco, anasarca o ascitis y su relación con la evolución del feto.

La decisión de detención electiva del embarazo fue hecha por la familia tras consejo médico. En ningún caso de nuestro estudio se realizó tratamiento intrauterino de la lesión.

En los pacientes nacidos vivos en los que existía DP de MAQ así como en aquellos con diagnóstico posnatal de MAQ se realizó Rx de tórax y TC.

Se recogieron datos sobre clínica, momento de diagnóstico posnatal, momento de cirugía, tipo (lobectomía o segmentectomía), complicaciones a corto y largo plazo y evolución.

RESULTADOS

Diecisiete fetos seguidos durante ese período tuvieron DP de MAQ. Cinco (41%) se abortaron de manera electiva tras consejo médico y en todos los casos existía DP previo a la semana 20. Tres de cinco (60%) fueron tipo III y 2/5 (40%) tipo I; 4/5 (80%) presentaban desplazamiento cardíaco y 1/5(20%) hidrops.

Dos fetos (11%) fueron abortados espontáneamente; el DP en estos casos se hizo en las semanas 20 y 32; 1 fue tipo I el otro tipo III; 1/2 (50%) presentaba hidrops y 2/2 (100%) desplazamiento cardíaco.

Dos niños (12%) nacieron vivos y murieron antes de las 24 horas de vida sin posibilidad de intervención quirúrgica por presentar desde el nacimiento inestabilidad hemodinámica y respiratoria grave. Uno fue tipo II y uno tipo III, ambos con desplazamiento cardíaco y anasarca (100%).

En un feto (6%) con DP de MAQ tipo III en la semana 20 desapareció la imagen en la semana 32. Este niño fue seguido en nuestras consultas realizándose radiografía de tórax y TC de control sin que en ninguna de estas pruebas pudiera encontrarse resto de malformación. Fue dado de alta sin intervención.

Catorce pacientes fueron intervenidos (8 niñas y 6 niños); 7/14 (50%) tenían DP y la semana media de diagnóstico fue 21,9 (rango 19,1-35,5).

Cinco (71%) fueron tipo I, 1/7 (14%) tipo II y 1/7 (14%) tipo III. Tres niños de los siete con DP presentaron en las ecografías del segundo trimestre MAQ que ocupaban más de la mitad del hemitórax y que en el tercer trimestre se limitaron radiológicamente a un solo lóbulo.

Ninguno tenía desplazamiento cardíaco, hidrops o ascitis.

La mediana de edad de diagnóstico posnatal fue 7 meses (rango 0,1-29).

En 10/14 (71,4%) no existió dificultad respiratoria en el período neonatal desarrollando 3/10 (30%) posteriormente infecciones respiratorias de repetición. Cuatro de catorce (28%) debutaron con dificultad respiratoria inmediata.

La mediana de edad de la intervención quirúrgica fue 8 meses (rango 0,1-30). En 11/13 (84%) casos se hizo lobectomía y en 2 (16%) lobectomía acompañada de segmentectomía. Dos niños (18%) desarrollaron una mínima fístula bronquial tras la resección y fue necesario mantener el tubo de tórax 4 días en uno de ellos y 5 días en el otro.

En un caso sin lesiones radiológicas posnatales se hizo exploración quirúrgica; durante la cirugía no pudieron hallarse indicios de malformación y el procedimiento terminó sin resección de parénquima.

El resultado histológico fue MAQ tipo I 9/13 (69%), tipo II 1/13 (7,6%) y tipo III 3/13 (23%). El DP se correspondía con el histológico en 6/7 (86%) pacientes (1 diagnóstico de DP tipo III con histología de MAQ tipo I).

Tras un seguimiento medio de 4,3 años (rango 1-9,5) la única complicación a largo plazo a sido un pectus leve sin indicación actual de corrección quirúrgica.

DISCUSIÓN

La imagen ecográfica de la MAQ depende del tipo de lesión; los tipos I y II de Stocker se ven como masas formadas por quistes de tamaño y número variable; el tipo III formado por quistes de menor tamaño se ve como una masa sólida con o sin desplazamiento mediastínico⁽²⁾.

En la muestra, la mitad de los niños 7/14 (50%) nacieron con DP y la distribución del tipo de lesión en el DP fue semejante al de otras series^(3,4). En 7 niños con DP de MAQ que nacieron y fueron intervenidos tuvimos la posibilidad de comparar los resultados ecográficos con los anatomopatológicos y encontramos una alta correlación entre ambos (86% de DP acertados), proporción superior a las descritas hasta ahora por Miller⁽⁵⁾ (57%) y por Barnes⁽⁶⁾ (72%).

Las MAQ grandes pueden desplazar el corazón y la cava produciendo insuficiencia cardíaca e hidrops; otros factores que podrían explicar el hidrops serían la pérdida de proteínas por el tumor o la producción por éste de factores que aumenten la permeabilidad capilar^(7,8). Van Leeuwen et al. describió en 1999 que las células que forman estas MAQ de gran tamaño que producen hidrops y que se asocian a una mayor mortalidad presentan un índice de proliferación mayor, un menor número de apoptosis y una mayor expresión de ciertos factores de crecimiento respecto a las células de las MAQ pequeñas⁽⁹⁾.

El hidrops se describe entre el 6 y el 25% de todas las MAQ^(10,11). Típicamente su DP se hace en torno a la semana 24 de gestación⁽⁵⁾ y la evolución de estos niños generalmente es mala aunque hay casos aislados descritos de tratamiento posnatal con éxito⁽¹²⁾. La mayoría de las series describen una mortalidad cercana al 100% para niños con hidrops sin cirugía fetal⁽¹⁰⁻¹²⁾ y de hecho en nuestra serie 4/17 (23%) presentaron hidrops y todos murieron; 1 por aborto provocado, 1 por aborto espontáneo y dos en el período posnatal inmediato.

Los fetos sin hidrops tienen un pronóstico excelente como ya ha sido descrito^(3,4,13-15) y como hemos observado en nuestra serie con una supervivencia del 100% y ausencia de complicaciones graves tras un seguimiento de 4,3 años (rango 1-9,5). Tiene sentido pensar que la cirugía fetal debe reservarse por lo tanto para niños con hidrops; de esta manera ha sido descrito el tratamiento prenatal de la MAQ mediante vaciamientos seriados⁽¹⁶⁾, drenaje toracoamniótico continuo⁽¹⁷⁾, fulguración⁽¹⁸⁾ o mediante cirugía fetal abierta⁽¹⁹⁾. El grupo de Harrison⁽¹⁷⁾ ha descrito recientemente una supervivencia del 68% en los fetos con MAQ e hidrops mediante vaciamiento o cirugía fetal abierta.

Están descritos varios casos de MAQ grandes que involucionan e incluso desaparecen espontáneamente durante el embarazo; esto ocurre según series entre el 12 y el 20% de los casos^(3,4,12,13-15). En nuestra serie y sin considerar los abortos electivos, en 2 casos (2/12; 16%) la MAQ involucionó en el DP hasta desaparecer y esto fue comprobado posnatal-

mente. En 3 casos (3/12, 25%), malformaciones grandes con afectación de la mayor parte del hemitórax involucionaron parcialmente durante el embarazo y fueron tratadas con éxito en el período posnatal.

No es fácil establecer si esta mejoría en el tamaño de la MAQ se debe a un aumento relativo del tamaño del pulmón sano⁽²⁰⁾, a cambios en las características ecográficas que confunden la masa con el pulmón adyacente⁽²¹⁾ o a una verdadera disminución de su tamaño⁽²²⁾. Sabemos también que la imagen ecográfica prenatal de un tapón mucoso asociado a una atelectasia transitoria es indistinguible de la imagen sólida que se describe en la MAQ tipo III de Stoker⁽²³⁾.

Hay descritos casos de involución completa de la MAQ tras tratamiento corticoideo para maduración pulmonar⁽²⁴⁾ y 2 casos descritos de involución completa asociada a hidrops^(25,26).

Adzick⁽¹⁵⁾ y Barret⁽²⁷⁾ sugieren en sus series más recientes que el principal impedimento para conocer la evolución de los fetos con MAQ es el aborto electivo que se observa según series entre un 30 y un 70%^(13,15). Es particularmente difícil abordar el problema del consejo a la madre; sin embargo, lo que sí sabemos es que los fetos sin hidrops evolucionan bien durante el embarazo y tienen posibilidad de regresión total o parcial de la masa; en éstos el resultado del tratamiento posnatal es excelente. Sólo 1 niño (1/12, 8%) sin hidrops murió durante el embarazo en nuestra serie.

Miller⁽⁵⁾ concluye en una serie de 1996 que el aborto electivo no debe ser aconsejado a no ser que el hidrops aparezca antes de que el niño sea viable y, por lo tanto, candidato a cirugía fetal. Esta conclusión podría extenderse a los niños con hidrops tratados en centros sin posibilidad de tratamiento fetal.

En los últimos años se observa una evolución decreciente en el número de niños con MAQ que desarrollan clínica en período neonatal. Stocker⁽¹⁾ describe en su primera serie como todos los niños con MAQ desarrollan dificultad respiratoria inmediata y cuatro años después Miller⁽⁵⁾ describe clínica neonatal en el 59% de los casos. En estudios recientes la clínica neonatal no se describe en más del 40%^(3,4,12,13-15) y en el nuestro sólo 4/14 (28%) la presentan. Probablemente los cambios en las poblaciones con un mayor número de niños con MAQ pequeñas con DP explican esta tendencia.

Muchos autores recomiendan la extirpación posnatal de todas las MAQ por su asociación con neoplasias pulmonares e infecciones respiratorias⁽¹⁹⁻²¹⁾. Otros, sin embargo, no encuentran justificado el abordaje quirúrgico inicial por la baja incidencia de infecciones respiratorias, 10% de los niños en un período de tres años⁽¹³⁾, y por su infrecuente asociación con neoplasias pulmonares que, por otro lado, pueden afectar también al pulmón contralateral⁽²⁸⁾. En cuanto a las recomendaciones respecto al momento de la cirugía, todos los autores coinciden en la buena tolerancia de la lobectomía en los lactantes y sugieren que la edad de resección se encuentre entre los 3 y los 12 meses de vida^(3,4,10,12,13-15,16-18). En nuestra serie ex-

tirpamos entre el primer mes y los dos años y medio de vida todas las MAQ sin mala evolución en ningún grupo de edad.

La buena evolución posnatal de los niños con MAQ intervenidos en nuestra serie y en otras^(3,4,10,12,13-15,16-18) contrasta con la elevada mortalidad asociada en el período prenatal y posnatal inmediato. De diecisiete niños con DP de MAQ murieron 9 (53%) bien por abortos programados, abortos espontáneos o por insuficiencia respiratoria y/o cardiaca en el período posnatal inmediato.

Más de la mitad de los niños con MAQ mueren sin ser operados; los niños operados carecen de DP de MAQ o bien tienen DP sin diagnóstico de hidrops y en éstos el pronóstico es excelente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stocker JT, Madewen JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 1977;**8**:155-71.
2. Laberge JM, Flageole H, Pugash D, Khalife S, Blair G, Filatraud D et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther* 2001;**16**:178-186.
3. Duncombe GJ, Dickinson JE, Kikiros CS. Prenatal diagnosis and management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**187**:950-954.
4. Gornall AS, Budd JL, Draper ES, Konje JC. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. *Prenat Diagn* 2003;**23**:997-1002.
5. Miller JA, Corteville JA, Langer JC. Congenital cystic adenomatoid malformation in fetus: natural history and predictors outcome. *J Pediatr Surg* 1996;**31**:805-8.
6. Barnes NA, Pilling DW. Bronchopulmonary foregut malformations: embryology, radiology and quandary. *Eur Radiol* 2003;**13**:2659-73.
7. Mahle WT, Ryohik J, Tian ZY, Cohen MS, Howell LJ, Crombleholme TM, et al. Ecocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation. *Ultras Obstet Gynecol* 2000;**16**:620-4.
8. Adiego B. Diagnóstico prenatal y manejo de la malformación adenomatosa quística pulmonar congénita. *Tok-Gin Pract* 2005;**64**(3):283-293.
9. Van Leeuwen K, Teilebaum DH, Hirschi RB, Austin E, Adelman SH, Polley Tz, et al. Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation and its postnatal presentation, surgical indications and natural history. *J Pediatr Surg* 1999;**34**:794-9.
10. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL et al. Fetal cystic adenomatoid malformation: Prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1985;**20**:483-8.
11. Mac Gillivray TE, Harrison MR, Goldstein RB, Adzick NS. Disappearing fetal lung lesions. *J Pediatr Surg* 1993;**28**:1321-4.
12. Pilling D. Fetal lung abnormalities. What do they mean? *Clin Radiol* 1998;**53**:789-95.
13. Dakshesh P, Madan S. Pulmonary stabilisation followed by delayed surgery results in favourable outcome in congenital cystic adenomatoid malformation lung lesions with pulmonary hypertension. *Eur J Card Surg* 2005;**28**:607-610.
14. Wolfgang P, Hormann M, Deutinger J, Bernaschek G, Nistrick E, Horcher E. Logitudinal observation of antenatally detected congenital lung malformations: natural history, clinical outcome and long-term follow-up. *Eur J Card Surg* 2003;703-11.
15. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**179**:884-9.
16. Brown MF, Lewis D, Brouillette RM, Hilman B, Brown EG. Successful prenatal management of hidrops caused by congenital cystic adenomatoid malformation using serial aspirations. *J Pediatr Surg* 1995;**30**:1098-9.
17. Adzick NS, Harrison MR, Flake AW, Howell LJ, Globus MS, Flilly RA. Fetal surgery for congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 1993;**28**:806-12.
18. Fortunato S, Lombardo S, Dantrell J, Ismael S. Intrauterine laser ablation of a fetal cystic adenomatoid malformation with hidrops; the application of minimally invasive surgical techniques to fetal surgery. *Am Obstet Gynecol* 1997;**177**:S84.
19. Kitano Y, Flake AW, Crombleholme TM, et al. Open fetal surgery for life threatening fetal malformations. *Semin Perinatol* 1999;**23**:448-61.
20. Davenport M, Wanne SA, Cacciaguerra S, Patel S, Greenough A, Nicolaides K. Current outcome of antenatally cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004;**39**:549-56.
21. Rumberger W, Homann M, deutinger J, Bernaschek G, Bistricky E, Horcher E. Longitudinal observation of antenatally detected congenital cystic adenomatoid malformation: natural history, clinical outcome and long-term follow-up. *Eur J Cardioth Surg* 2003;**24**:703-11.
22. Winters WD, Effman EL, Ngehim V, Nyberg DA. Disappearing fetal lung masses: importance of postnatal imaging studies. *Pediatr Radiol* 1997;**27**:535-9.
23. Meizner I, Rosenak D. The vanishing fetal intrathoracic mass: consider an obstructing mucous plug. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;**5**:275-7.
24. Tsao KJ, Hawgood S, Vu L, Hirose S, Sydorak R, Albanese CT, et al. Resolution of hydrops fetalis in congenital adenomatoid malformation after prenatal steroid therapy. *J Pediatr Surg* 2003;**38**:508-10.
25. Da Silva OP, Ramanan R, Romano W, Evans M. Nonimmune hidrops fetalis, pulmonary sequestration and favorable neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1996;**88**:308-10.
26. Blott M, Nicolaides KH, Grenough A. Postnatal respiratory function after chronic drainage of fetal pulmonary cyst. *Am J Obstet Gynecol* 1988;**159**:858-9.
27. Barret J, Chitaya D, Sermer M. The prognostic factors in the prenatal diagnosis of echogenic fetal lung. *Prenat Diagn* 1995;**25**:849-53.
28. Hancock BJ, Di Lorenzo M, Youseff S, Yazbeck S, Marcotte JE, Collin PP. Childhood primary pulmonary neoplasms. *J Pediatr Surg* 1993;**28**:1133-6.