

CASO CLÍNICO

Bajo la Piel: Desvelando la Tuberculosis Cutánea.

Jéssica M. Sandoval Rivera,* Gladys C. Castillo Soto,* Yadira E. Aguilar Benavides,** Francisco Mejía Santofimio***

* Médicos Posgradistas Dermatología – Universidad Tecnológica Equinoccial
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5648-4014>
** Médico tratante de Dermatología – Hospital Especialidades Eugenio Espejo
*** Médico Rural – Centro de salud de Huaca

Correspondencia:
jesyquitao6@hotmail.com

Conflictos de intereses: Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Palabras clave: Tuberculosis cutánea, escrofulodermia, linfadenitis tuberculosa

Fecha de recepción: 03/06/2024
Fecha de aceptación: 21/06/2024

RESUMEN

La tuberculosis cutánea, una manifestación poco común de la enfermedad, sigue siendo un desafío de salud global debido a factores como la pobreza urbana, la inmunodeficiencia y la resistencia a los medicamentos. *Mycobacterium tuberculosis* es la bacteria responsable de esta forma de tuberculosis, que representa una pequeña fracción de todos los casos de la enfermedad. La escrofulodermia, una variante de la tuberculosis cutánea, se caracteriza por nódulos rojizos en los ganglios linfáticos, huesos o articulaciones, a menudo asociados con tuberculosis pulmonar. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico característico, pero se recomienda la confirmación mediante biopsia y cultivo. El tratamiento sigue las pautas de la Organización Mundial de la Salud, que incluyen terapia antifímica y en casos graves puede requerir intervenciones quirúrgicas.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud mundial, ya que los crecientes niveles de pobreza urbana, el mayor número de pacientes inmunodeficientes y el desarrollo de resistencia a los medicamentos amenazan los esfuerzos generales realizados para inducir una tendencia a la baja de la enfermedad.¹

La bacteria *Mycobacterium tuberculosis* es responsable del contagio e infección de la tuberculosis (TB). La forma más infrecuente de esta enfermedad infecciosa, la tuberculosis cutánea (TBC), que representa del 1 al 1,5% de todas las manifestaciones extrapulmonares de tuberculosis, prevalece sólo entre el 8,4 % y el 13,7% de todos los casos de tuberculosis. Las manifestaciones de TBC generalmente se clasifican según el mecanismo de propagación: exógenas, endógenas o hematogénas.

Las clasificaciones pueden incluir el estado inmunológico del huésped, el tratamiento previo o la carga bacteriana. En este trabajo se adoptará la clasificación de la tuberculosis basada en el mecanismo de propagación. La TBC exógena incluye el chancre tuberculoso y la tuberculosis verrucosa cutánea. La tuberculosis crónica endógena incluye la escrofulodermia y la tuberculosis bucal. La diseminación hematogena que causa TBC incluye lupus vulgar, absceso tuberculoso metastásico y tuberculosis miliar aguda.²

La escrofulodermia es una forma clínica de tuberculosis cutánea secundaria, comúnmente se caracteriza por nódulos de color rojo azulado que cubren los ganglios linfáticos, los huesos o las articulaciones, incluso el epidídimo, alterando el tejido afectado para ser re-

emplazado por tejido de granulación,³ pero ocurre más comúnmente sobre un ganglio linfático, en particular el ganglio linfático cervical. A menudo se asocia con tuberculosis en otros lugares, especialmente en los pulmones. En los países en desarrollo, el consumo de leche no pasteurizada que contiene *M. bovis* es una fuente común de infección que causa escrofulodermia.⁴ Las regiones como el cuello, las axilas, la ingle y el pecho son los sitios habitualmente afectados.⁵

El cuadro clínico de la escrofulodermia es tan característico que usualmente hace el diagnóstico,⁶ sin embargo, se recomienda realizar biopsia y cultivo para micobacterias en lesiones típicas con granulomas calcificados.⁷

La recomendación de la Organización Mundial de la Salud para la tuberculosis cutánea es un régimen antituberculoso que contiene rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E) durante 2 meses seguido de rifampicina (R), isoniazida (H) durante los siguientes 4 meses. En casos graves, a veces puede ser necesario un abordaje quirúrgico como electrocirugía, criocirugía y legrado mediante electrofulguración.³

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 57 años que acudió por presentar masa en cuello de 3 años de evolución (Fig. 1). Con antecedentes de hipertensión arterial, ansiedad y depresión, además de empiema pulmonar izquierdo drenado hace 10 años, sin causa aparente.

Acude a consulta, refiriendo que hace 3 años, presenta formación de abscesos cervicales esporádicos cada 3 meses acompañados de dolor y presencia de secreción purulenta (Fig. 2), acudió a centro de salud donde inician tratamiento antibiótico que no especifica, con lo que cede cuadro parcialmente, sin embargo, sin cicatrización de los mismos, por lo que fue derivado a hospital de tercer nivel para valoración multidisciplinaria, donde se realizan exámenes complementarios sin diagnóstico definitivo; se interconsulta a Dermatología donde al examen físico se evidencian lesiones nodulares con aparente fistulización, que siguen la cadena ganglionar cervical (Fig. 3). Se plantea diagnóstico de micosis superficial y tuberculosis cutánea. Se programa biopsia de lesión con resultado de dermatitis granulomatosa con presencia de granulomas tuberculosos.



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4

Tinción de Ziel Nielsen: negativo para BAAR. Tinción de Grocott: negativa para hongos. Además, se realiza aspirado de secreción de absceso en la que se realiza baciloscopía con resultado positivo, PCR (GeneXpert) positivo, detectado *Mycobacterium tuberculosis*. Con estos resultados se define diagnóstico de TB tipo escrofulodermia, se deriva a especialidad de Neumología para inicio de tratamiento antituberculoso, con buena respuesta clínica y mejoría de lesiones cutáneas (Fig. 4).

DISCUSIÓN

La TB, en particular la forma conocida como escrofulodermia, es una manifestación relativamente rara pero significativa de la tuberculosis. Aunque representa solo una fracción pequeña de todos los casos de TB, su impacto clínico y su potencial para complicaciones graves no deben subestimarse. Este caso clínico ilustra varios aspectos importantes relacionados con el diagnóstico y manejo de la TB, así como los desafíos que pueden surgir en su identificación y tratamiento.

Esta forma se caracteriza por la presencia de nódulos en la piel que siguen la cadena ganglionar cervical, lo que puede llevar a la confusión con otras condiciones dermatológicas. Además, la historia clínica de abscesos

cervicales recurrentes, aunque no específica, debería haber generado una sospecha más alta de tuberculosis, especialmente dado el contexto epidemiológico global de la enfermedad.

Cualquier ganglio linfático del cuerpo puede estar afectado en el cuadro clínico. La linfadenitis tuberculosa se manifiesta como una tumefacción indolora y unilateral de los ganglios. Afecta principalmente los ganglios de localización cervical, especialmente los ganglios del borde superior del músculo esternocleidomastoideo y los supraclaviculares. Los síntomas generales o locales son escasos o ausentes. El cuadro clínico puede no cambiar durante semanas, meses o incluso años. En un momento dado, el problema se vuelve más severo y los síntomas inflamatorios locales del ganglio linfático, que incluyen calor, rubor y dolor en el lugar, se vuelven más evidentes y progresivos. A partir de ese momento, se produce una fistulización ganglionar rápidamente.

La mayoría de las veces, el proceso no tratado sigue un curso continuo, consistente en el vaciamiento intermitente del pus caseoso, cicatrización incompleta, nuevas fistulizaciones y finalmente constitución de cicatrices hipertróficas antiestéticas. Estas cicatrices suelen precisar tratamiento médico y, a veces, cuando este

fracasa, es preciso realizar un vaciamiento quirúrgico de las lesiones.⁸ La propagación de la enfermedad es por vía linfática o por contiguidad. Por eso, mientras algunas gomas curan, otras se forman.⁹

Dentro del diagnóstico diferencial de la tuberculosis cutánea se encuentra la infección por micobacterias atípicas, sarcoidosis, lupus vulgar, blastomicosis, lepra y sífilis terciaria, dentro de las principales.¹⁰

Las infecciones endógenas por TBC, la escrofulodermia y la tuberculosis orofacial implican inflamación granulomatosa con necrosis caseosa y bacilos acidorresistentes. Los tractos sinusales afectados por escrofulodermia pueden exhibir inflamación aguda y crónica predominantemente inespecífica, con necrosis en el centro. En la epidermis se pueden encontrar extensas bandas cicatriciales debido a cicatrices y cambios atróficos.²

El diagnóstico definitivo de TB puede ser desafiante y requiere un enfoque multidisciplinario. En este caso, la realización de biopsia de la lesión fue fundamental para confirmar la presencia de granulomas tuberculosos, aunque las pruebas de tinción inicial resultaron negativas para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). La positividad en la baciloscopia y la PCR (GeneXpert) para *Mycobacterium tuberculosis* en el aspirado de secreción de absceso finalmente confirmaron el diagnóstico. Este caso subraya la importancia de considerar la tuberculosis como un diagnóstico diferencial en pacientes con lesiones cutáneas nodulares y antecedentes epidemiológicos o clínicos sugestivos.

El manejo de la TB, incluida la escrofulodermia, implica un tratamiento antituberculoso prolongado y, en algunos casos, puede requerir intervenciones quirúrgicas. En este caso, el paciente recibió un régimen estándar de tratamiento antituberculoso, lo que condujo a una mejora clínica notable y una resolución de las lesiones cutáneas. Sin embargo, es importante destacar que el tratamiento exitoso de la tuberculosis cutánea puede llevar tiempo y requerir una supervisión clínica cercana para prevenir la recurrencia y detectar posibles efectos adversos de los medicamentos antituberculosos. En el tratamiento de la tuberculosis cutánea se

utilizan las mismas pautas que para la pulmonar: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol son los fármacos de primera línea.¹¹

CONCLUSIÓN

El caso clínico de tuberculosis cutánea tipo escrofulodermia subraya la necesidad de una sospecha clínica activa y una evaluación exhaustiva en pacientes con lesiones cutáneas nodulares, especialmente cuando existen antecedentes de abscesos cervicales recurrentes o factores de riesgo para la tuberculosis. Los desafíos diagnósticos asociados con esta enfermedad enfatizan la importancia de realizar pruebas complementarias, como biopsias y pruebas de laboratorio específicas, para confirmar el diagnóstico. El tratamiento multidisciplinario y el seguimiento cercano son esenciales para garantizar una respuesta adecuada al tratamiento anti-tuberculoso prolongado y para prevenir complicaciones o recurrencias.

Por lo tanto, la integración de enfoques clínicos, dermatológicos y microbiológicos es crucial para un diagnóstico preciso y un manejo efectivo de esta enfermedad. Además, la educación continua sobre la tuberculosis y una alta sospecha clínica son fundamentales para evitar retrasos en el diagnóstico y garantizar un tratamiento oportuno y adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bánvölgyi A, Avci P, Kiss N, Meznerics FA, Jobbág A, Fésűs L, et al. Scrofuloderma and granuloma annulare-like lesions: Challenges of diagnosing cutaneous tuberculosis in developed countries. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2023 May;1;31.
2. Nguyen KH, Alcantara CA, Glassman I, May N, Mundra A, Mukundan A, et al. Cutaneous Manifestations of *Mycobacterium tuberculosis*: A Literature Review. Vol. 12, Pathogens. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
3. Soeroso NN, Harina EG, Yosi A. A very rare case of scrofuloderma with multiple cervical lymphadenitis tuberculosis. *Respir Med Case Rep.* 2019 Jan 1;27.
4. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous Tuberculosis Diagnosis and Treatment.

5. Gardini G, Gregori N, Matteelli A, Castelli F. Mycobacterial skin infection. Vol. 35, Current Opinion in Infectious Diseases. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 79–87.
6. Wong OWT, Saldaña LS. TUBERCULOSIS CUTÁNEA. Vol. 13, Dermatol Per. 2003.
7. Segunda Edición. Dirección Nacional de Normatización. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. [Internet]. Quito; 2018 [cited 2024 May 4]. Available from: <http://salud.gob.ec>
8. Campillos Páez T, San T, Palomero L, Duro Mota E, Causín Serrano S. Tuberculosis ganglionar. Vol. 35, MEDICINA GENERAL. 2001.
9. Rodríguez O. Tuberculosis cutánea. Vol. 46, MG Rev Fac Med UNAM. 2003.
10. Md Rifin S, Shaiful Ehsan Bin Shalihin M, Mat Jidin M, Tahar M. Scrofuloderma: A diagnostic dilemma in primary care.
11. Monteagudo Sánchez B, García-Rodríguez JF, De Las Heras C, Cacharrón JM. Escrofuloderma con linfadenitis tuberculosa. Piel. 2007 Oct 1;22(8):374–7.

CASE REPORT

Beneath the Skin: Uncovering Cutaneous Tuberculosis.

Jéssica M. Sandoval Rivera,* Gladys C. Castillo Soto,* Yadira E. Aguilar Benavides,** Francisco Mejía Santofimio***

* Postgraduate Dermatology Doctors – Equinoccial Technological University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5648-4014>
<https://orcid.org/0009-0000-1975-8039>

** Dermatology treating physician – Eugenio Espejo Specialties Hospital

*** Rural Doctor – Huaca Health Center

Correspondence:
jesyquitao6@hotmail.com

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Key words: Cutaneous tuberculosis,
scrofuloderma, tuberculous lymphadenitis

Reception date: 03/06/2024
Acceptance date: 21/06/2024

SUMMARY

Cutaneous tuberculosis, a rare manifestation of the disease, remains a global health challenge due to factors such as urban poverty, immunodeficiency, and drug resistance. *Mycobacterium tuberculosis* is the responsible bacteria of this form of tuberculosis, that represent a small fraction of all cases of the condition. Scrofuloderma, a variant of cutaneous tuberculosis, is characterized by reddish nodules in the lymph nodes, bones or joints, often associated with pulmonary tuberculosis. The diagnosis is based on the clinical manifestations, but confirmation by biopsy and culture is advised. Treatment follows World Health Organization guidelines, which includes antifungal therapy, and surgical intervention in severe cases.

INTRODUCTION

Tuberculosis remains as a global health problem, as rising levels of urban poverty, increasing numbers of immunocompromised patients, and drug resistance levels develop, threaten overall efforts to induce a downward trend in the disease.¹

The bacteria, *Mycobacterium tuberculosis*, is responsible for the spread and infection of tuberculosis (TB). The rarest form of this infectious disease, cutaneous tuberculosis (CTB), which represents 1 to 1.5% of all extrapulmonary manifestations of TB, prevails in only 8.4% to 13.7% of all TB cases. TB manifestations are generally classified according to the spread mechanism: exogenous, endogenous or hematogenous. Classifications may include host immune status, prior treatment, or bacterial load. In this work, the classification of TB based on the spread mechanism will be

adopted. Exogenous TB includes tuberculous chancre and cutaneous verrucous tuberculosis. Endogenous chronic tuberculosis includes scrofuloderma and oral tuberculosis. Hematogenous dissemination that causes CTB includes lupus vulgaris, metastatic tuberculous abscess, and acute miliary tuberculosis.²

Scrofuloderma is a clinical form of secondary cutaneous tuberculosis, commonly characterized by bluish-red nodules covering lymph nodes, bones or joints, including the epididymis, altering the affected tissue to be replaced by granulation tissue,³ but it occurs most commonly over a lymph node, particularly the cervical lymph node. It is often associated with tuberculosis in other places, especially in the lungs. In developing countries, consumption of unpasteurized milk containing *M. bovis* is a common source of infection causing scrofuloderma.⁴ Areas such as the neck, armpits, groin and chest are commonly affected sites.⁵

The clinical picture of scrofuloderma is so characteristic that the diagnosis is clear;⁶ however, it is recommended to perform a biopsy and culture for mycobacteria in typical lesions with calcified granulomas.⁷

The World Health Organization recommendation for cutaneous tuberculosis CTB is an antituberculous regimen containing rifampicin (R), isoniazid (H), pyrazinamide (Z), ethambutol (E) for 2 months followed by rifampicin (R), isoniazid (H) during the next 4 months. In severe cases, a surgical approach such as electrosurgery, cryosurgery, and electrofulguration³ curettage may sometimes be necessary.

CLINICAL CASE

A 57-year-old male patient presented with a neck mass for 3 years (Fig. 1). A clinical history of high blood pressure, anxiety and depression, as well as left pulmonary empyema drained 10 years ago, with no apparent cause.

He attends the office, reporting that 3 years ago, he had sporadic cervical abscess formation every 3 months accompanied by pain, and presence of purulent secretion (Fig. 2).

He went to a health center where they begin a non-specified antibiotic treatment, with partial recovery. He was referred to a tertiary care hospital for multidisciplinary evaluation for lack of wound healing, where complementary test work was performed without a definitive diagnosis; Dermatology department was consulted where physical examination revealed nodular lesions with apparent fistulization, that followed the cervical lymph node chain (Fig. 3).

A diagnosis of superficial mycosis and cutaneous tuberculosis was proposed. A biopsy of the lesion was scheduled with the result of granulomatous dermatitis with the presence of tuberculoid granulomas. Ziel Nielsen stain: negative for AFB. Grocott



Figure 1



Figure 2

stain: negative for fungi. In addition, an aspirate of abscess secretion was performed in which smear microscopy was performed with a positive result, PCR (GeneXpert) positive, *Mycobacterium tuberculosis* detected. With these results, a diagnosis of TB type scrofuloderma was made. Consequently, the patient was referred to the pneumology department to begin antifungal treatment, with good clinical response and improvement of skin lesions (Fig. 4).

DISCUSSION

TB, particularly the form known as scrofuloderma, is a relatively rare but significant manifestation of tuberculosis. Although it represents only a small fraction of all TB cases, its clinical impact and potential for serious complications should not be underestimated. This clinical case illustrates several important aspects related to the diagnosis and management of TB as well as the challenges that may arise in its identification and treatment.

This form is characterized by the presence of nodules in the skin that follow the cervical lymph node chain, which can lead to confusion with other dermatological conditions. Furthermore, the clinical history of recurrent cervical abscesses, although nonspecific, should raise a higher suspicion of tuberculosis, especially given the overall epidemiological context of the disease.

Any lymph node in the body may be affected in the clinical picture. Tuberculous lymphadenitis manifests as painless, unilateral swelling of the lymph nodes. It mainly affects the cervical lymph nodes, especially the lymph nodes on the upper edge of the sternocleidomastoid muscle and the supraclavicular lymph nodes. General or local symptoms are few or absent. The clinical manifestation may not change for weeks, months or even years. At some point, the problem becomes more severe and local inflammatory symptoms of the lymph node, including warmth, redness and pain at the site, become more evident and progressive. From that moment on, lymph node fistulization occurs rapidly.



Figura 3



Figura 4

Usually, the untreated process follows a continuous course, consisting of intermittent emptying of caseous pus, incomplete healing, new fistulizations and finally the constitution of unsightly hypertrophic scars. These scars usually require medical treatment and, sometimes, when this fails, surgical removal is necessary.⁸ The elementary lesion is the gum, which can be single or multiple; it evolves in five stages: induration, softening, fistulization, ulceration and healing. Disease spread happens through contiguity or lymphatic dissemination. Therefore, while some gums heal, others are formed.⁹

Within the differential diagnosis of TB is infection by atypical mycobacteria, sarcoidosis, lupus vulgaris, blastomycosis, leprosy and tertiary syphilis, among the main ones.¹⁰

Endogenous TB infections, scrofuloderma, and orofacial tuberculosis involve granulomatous inflammation with caseous necrosis and acid-fast bacilli. Sinus tracts affected by scrofuloderma may exhibit predominantly nonspecific acute and chronic inflammation, with necrosis in the center. Extensive scar bands due to scars and atrophic changes can be found in the epidermis.²

Definitive diagnosis of cutaneous tuberculosis can be challenging and requires a multidisciplinary approach. In this case, performing a biopsy of the lesion was essential to confirm the presence of tuberculoid granulomas, although the initial staining tests were negative for acid-alcohol fast bacilli (AFB). Positive smear microscopy and PCR (GeneXpert) for *Mycobacterium tuberculosis* in the abscess secretion aspirate finally confirmed the diagnosis. This case highlights the importance of considering tuberculosis as a differential diagnosis in patients with nodular skin lesions and a suggestive epidemiological or clinical history.

Management of TB, including scrofuloderma, involves prolonged anti-tuberculosis treatment and, in some cases, may require surgical interventions. In this case, the patient received a standard anti-tuberculosis

treatment regimen, which led to notable clinical improvement and resolution of the skin lesions. However, it is important to note that successful treatment of cutaneous tuberculosis may take time and require close clinical monitoring to prevent recurrence and detect possible adverse effects of anti-tuberculosis drugs. In the treatment of TB, the same guidelines are used as for pulmonary tuberculosis: isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol are the first-line drugs.¹¹

CONCLUSION

The clinical case of scrofuloderma-type cutaneous tuberculosis underlines the need for active clinical suspicion and exhaustive evaluation in patients with nodular skin lesions, especially when there is a history of recurrent cervical abscesses or risk factors for tuberculosis. The diagnostic challenges associated with this disease emphasize the importance of performing complementary tests, such as biopsies and specific laboratory tests, to confirm the diagnosis. Multidisciplinary treatment and close follow-up are essential to ensure an adequate response to prolonged anti-tuberculosis treatment and to prevent complications or recurrences. Therefore, the integration of clinical, dermatological and microbiological approaches is crucial for an accurate diagnosis and effective management of this disease. Furthermore, continuous education about tuberculosis and a high clinical suspicion are essential to avoid delays in diagnosis and ensure timely and appropriate treatment.

REFERENCES

1. Bánvölgyi A, Avci P, Kiss N, Meznerics FA, Jobbág A, Fésűs L, et al. Scrofuloderma and granuloma annulare-like lesions: Challenges of diagnosing cutaneous tuberculosis in developed countries. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2023 May 1;31.
2. Nguyen KH, Alcantara CA, Glassman I, May N, Mundra A, Mukundan A, et al. Cutaneous Manifestations of *Mycobacterium tuberculosis*: A Literature Review. Vol. 12, Pathogens. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

3. Soeroso NN, Harina EG, Yosi A. A very rare case of scrofuloderma with multiple cervical lymphadenitis tuberculosis. *Respir Med Case Rep.* 2019 Jan 1;27.
4. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous Tuberculosis Diagnosis and Treatment.
5. Gardini G, Gregori N, Matteelli A, Castelli F. Mycobacterial skin infection. Vol. 35, Current Opinion in Infectious Diseases. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 79–87.
6. Wong OWT, Saldaña LS. CUTANEOUS TUBERCOLOSIS. Vol. 13, Dermatol Per. 2003.
7. Second Edition. National Standardization Directorate. Prevention, diagnosis, treatment and control of tuberculosis. Clinical Practice Guide. [Internet]. Quito; 2018 [cited 2024 May 4]. Available from: <http://salud.gob.ec>
8. Campillos Páez T, San T, Palomero L, Duro Mota E, Causín Serrano S. Nodal tuberculosis. Vol. 35, GENERAL MEDICINE. 2001.
9. Rodríguez O. Cutaneous tuberculosis. Vol. 46, MG Rev Fac Med UNAM. 2003.
10. Md Rifin S, Shaiful Ehsan Bin Shalihin M, Mat Jidin M, Tahar M. Scrofuloderma: A diagnostic dilemma in primary care.
11. Monteagudo Sánchez B, García-Rodríguez JF, De Las Heras C, Cacharrón JM. Scrofuloderma with tuberculous lymphadenitis. *Fur.* 2007 Oct 1;22(8):374–7.