

Uveítis y artritis idiopática juvenil

J. García-Consuegra Molina^a, R. Tapia Moreno^a, J. Abelairas Gómez^b,
J. Peralta Calvo^b y R. Merino Muñoz^a

^aUnidad de Reumatología Pediátrica. ^bServicio de Oftalmología Pediátrica.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 255-259)

Objetivo

La uveítis anterior es una de las manifestaciones extra-articulares más importantes de la artritis idiopática juvenil (AIJ). El objetivo de este estudio ha sido analizar la frecuencia de uveítis en pacientes con AIJ y describir sus características clínicas y evolutivas.

Pacientes y métodos

Se analizaron los pacientes que presentaron uveítis entre los 234 niños con AIJ diagnosticados en nuestro hospital.

Resultados

Presentaron uveítis 17 pacientes, 16 niñas y un niño, en 28 ojos, lo que supone una prevalencia de 7,3% en el total de niños con AIJ. Entre los pacientes con una forma pauciarticular u oligoarticular de la enfermedad el porcentaje se elevó hasta el 13,3% y fue del 10% en las formas poliarticulares. Sólo 1 de los 12 pacientes con artritis psoriásica desarrolló uveítis. La media de edad al diagnóstico de la afectación ocular fue de 4,5 años y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la artritis y el de la uveítis fue de $6 \pm 1,5$ meses. En 2 casos el diagnóstico de uveítis precedió al de artritis. Se objetivaron 37 episodios de actividad de la uveítis de los que 27 fueron asintomáticos. En el 53% de los ojos afectados aparecieron complicaciones (sinequias posteriores 43%, cataratas 25%, queratopatía en banda 18% y glaucoma 7%). Requirieron cirugía 6 ojos y 4 ojos presentaron una pérdida grave de visión a pesar del tratamiento oftalmológico.

Conclusiones

La uveítis anterior es una causa de morbilidad en la AIJ. La exploración oftalmológica periódica en estos pacientes es obligada para establecer el diagnóstico y tratamiento precoces.

Palabras clave:

Uveítis. Artritis idiopática juvenil.

UVEITIS AND JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Objective

Anterior uveitis is one of the most important extra-articular manifestations of juvenile idiopathic arthritis (JIA). The objective was to analyze the frequency of uveitis in patients with JIA and to describe its clinical and evolutive characteristics.

Patients and method

Among the 234 children diagnosed with JIA in our hospital, those presenting uveitis were studied.

Results

Seventeen children, 16 girls and 1 boy, presented uveitis in 28 eyes, representing a prevalence of 7.3%. Among patients with pauci- or oligo-articular forms of the disease, the percentage increased to 13.3%; polyarticular forms accounted for 10%. Only one of the 12 patients with psoriatic arthritis developed uveitis. Mean age at diagnosis of the ocular condition was 4.5 years and the interval between diagnosis of arthritis to detection of uveitis was 6 ± 1.5 months. In two patients uveitis was diagnosed before arthritis. Thirty-seven episodes of uveitic activity were identified, of which 27 were asymptomatic. Fifty-three percent of the affected eyes developed complications (posterior synechias in 43%, cataracts in 25%, in-band keratopathy in 18% and glaucoma in 7%). Surgery was required in six eyes. A marked loss of vision occurred in four eyes, despite ophthalmologic treatment.

Conclusions

Anterior uveitis is a cause of morbidity in JIA. Periodic ophthalmologic explorations are essential for early diagnosis and treatment.

Key words:

Uveitis. Juvenile idiopathic arthritis.

Correspondencia: Dra. J. García-Consuegra Molina.
Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Correo electrónico: reumped@hulp.es

Recibido en septiembre de 2000.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2000.

TABLA 1. Distribución por grupos de la artritis idiopática juvenil y porcentaje de uveítis

	Artritis idiopática juvenil	Uveítis	(%)
Número total	234	17	(7,3)
Oligoarticular	90	12	(13,3)
Poliarticular	41	4	(10)
Sistémicas	34	0	(0)
Psoriásicas	12	1	(8)
Espondiloartropatías*	57	0	(0)

*Once artritis reactivas, 41 espondiloartropatías indiferenciadas y 5 enfermedades inflamatorias intestinales crónicas.

INTRODUCCIÓN

La uveítis anterior o iridociclitis es una de las manifestaciones extraarticulares más importantes y de mayor morbilidad de varias enfermedades reumáticas infantiles y especialmente de la artritis idiopática juvenil (AIJ), también llamada artritis crónica juvenil o artritis reumatoide juvenil. En una serie de 130 pacientes menores de 16 años diagnosticados de uveítis, la AIJ representó el grupo más numeroso (41,5%) y fueron los que tuvieron mayor número de complicaciones¹. La frecuencia de la uveítis como una complicación de la AIJ alcanza el 18% en la forma de comienzo oligoarticular²⁻⁴. Afecta más a las niñas con inicio precoz de la artritis y se asocia a la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA). Estudios recientes han encontrado que el antígeno de histocompatibilidad (HLA) DR5 es un factor de riesgo y el HLA-DR1 podría ser un factor protector^{5,6}. En la mayoría de los pacientes la uveítis es asintomática y si no se trata puede conducir a pérdida de visión, por lo que la exploración oftalmológica sistematizada de los niños con AIJ es obligada. El grado de inflamación encontrado en el examen oftalmológico inicial y la presentación de la uveítis previa a la artritis se han correlacionado con peor pronóstico visual⁷. Trabajos recientes describen una mejoría en el pronóstico de esta complicación en probable relación con el diagnóstico y tratamiento precoces⁸. En el presente estudio se analiza la frecuencia y las características clínicas de la uveítis en nuestros pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 234 niños diagnosticados de AIJ en la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz de Madrid durante los últimos 10 años y con un tiempo mínimo de evolución de 6 meses. Todos ellos fueron revisados periódicamente en el servicio de oftalmología. El diagnóstico de AIJ se realizó según el término utilizado en la reunión de expertos en Durban⁹ que establece como tal la artritis de causa desconocida en una o más articulaciones durante al menos 6 semanas. Para la clasificación y mientras la propuesta de dicho grupo no

sea adecuadamente validada, se mantuvo la establecida por el American College of Rheumatology¹⁰ según el número de articulaciones inflamadas durante los 6 primeros meses: pauciarticular u oligoarticular (cuatro o menos articulaciones), poliarticular (cinco o más articulaciones) y sistémica si existía fiebre elevada en picos, con o sin exantema. El diagnóstico de artritis psoriásica se realizó siguiendo los criterios de Vancouver¹¹ y el de espondiloartropatía según el European Spondylarthropathy Study Group¹². La distribución de los pacientes en cada una de estas entidades se muestra en la tabla 1.

El diagnóstico de uveítis activa se realizó basándose en encontrar células (Tyndall +), proteínas en la cámara anterior o precipitados queráticos recientes en el endotelio de la córnea. Las sinequias, cataratas, queratopatía en banda, glaucoma y atrofia ocular se consideraron complicaciones de uveítis.

Estudio estadístico

Se utilizó el test de la χ^2 para la comparación de porcentajes y se realizó un análisis estratificado por diagnósticos para estudiar la relación de los ANA y del sexo con la uveítis mediante el test de Mantel y Haenszel.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se diagnosticaron de uveítis 17 niños (28 ojos), lo que supone una prevalencia de 7,3% en el total de los pacientes (tabla 1). La proporción fue más alta en la forma oligoarticular donde alcanzó el 13,3%. Sólo 1 paciente de los 12 diagnosticados de artritis psoriásica presentó esta manifestación ocular.

La edad, el sexo y las características serológicas se muestran en la tabla 2. La media de edad en el momento de diagnosticarse la artritis fue de 3,8 años en los pacientes que desarrollaron uveítis frente a 7 años entre los que no la presentaron ($p < 0,001$). En el análisis por diagnósticos la diferencia sólo alcanzó valores estadísticamente significativos en el grupo poliarticular.

El porcentaje de niñas fue significativamente superior entre los pacientes con uveítis ($p < 0,001$). Cuando este dato se analizó según el diagnóstico, la proporción de niñas con uveítis siguió siendo más alta en las formas de comienzo oligoarticular y poliarticular, aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa. El único paciente con uveítis en el grupo de las artritis psoriásicas era un varón. Ninguno de nuestros pacientes con espondiloartropatía presentó uveítis.

Se investigó la presencia de anticuerpos antinucleares, los cuales fueron positivos en el 88% de los niños con uveítis frente al 40% en los que no presentaron esta complicación ($p < 0,001$). Esta diferencia siguió siendo significativa para el grupo oligoarticular y poliarticular cuando se realizó la estratificación por diagnósticos. El porcenta-

je de HLA-B27 y de factor reumatoide no mostró diferencias significativas entre los grupos con y sin uveítis.

Características de la uveítis

La inflamación ocular afectó a 28 ojos y en todos ellos se trató de una uveítis anterior o iridociclitis. Al diagnóstico de la alteración oftalmológica la edad media de los niños fue de $4,5 \pm 1,6$ años (mínimo 2, máximo 8). El tiempo que transcurrió entre el diagnóstico de la artritis y el de la uveítis fue de $6 \pm 1,5$ meses hasta un máximo de 3,5 años. En 2 casos la uveítis precedió al diagnóstico de artritis por un período de 2 años. Se objetivaron un total de 37 episodios de actividad con una duración media de 62 días (límites 15-300). La presentación fue asintomática en 13 pacientes (27 de los 37 episodios), incluyendo la que presentó el niño con artritis psoriásica, que se descubrió en un examen oftalmológico rutinario. En el resto de los casos los síntomas oculares por orden de frecuencia fueron enrojecimiento, dolor o prurito, visión borrosa, fotofobia, lagrimeo y opacidad corneal. Entre los pacientes seguidos durante más de 1 año, tres presentaron un único episodio de actividad de la uveítis, cinco sufrieron entre 2 y 5 y una niña llegó a presentar 9 episodios. La afectación fue bilateral en 11 niños (65%), aunque sólo en 14 episodios (38%). En la mayoría de las ocasiones, 61% de los episodios, la uveítis apareció cuando la artritis se encontraba inactiva.

Complicaciones

Aparecieron en 9 pacientes y en 15 ojos (53% de los 28 afectados), todas ellas en uveítis con más de 1 año de evolución. En la tabla 3 se muestran las diferentes complicaciones y se comparan con las encontradas por otros autores. Al finalizar el estudio, 24 ojos (82% de los afectados) presentaban una agudeza visual normal o ligeramente disminuida (1 en 20 ojos y 0,6 en 2) y 5 ojos de 4 niños un déficit visual moderado o grave (0,2 en 1 y

TABLA 2. Características de los pacientes

	Número total de artritis idiopática juvenil (n = 234)		P
	Con uveítis (n = 17)	Sin uveítis (n = 206)	
Edad de diagnóstico de la artritis (años)			
Total pacientes	$3,8 \pm 2$ (1,5-8)	$7 \pm 4,6$ (1-18)	< 0,001
Oligoarticular	$4,5 \pm 2$ (2-8)	$6 \pm 4,3$ (1,5-16)	NS
Poliarticular	$2 \pm 0,5$ (1,5-2,5)	$6,5 \pm 4,5$ (1-16)	< 0,05
Psoriásica	1,6	$9,5 \pm 3,4$ (1,5-14)	NS
Número de niñas			
Total pacientes (%)	16 (94)	124 (57)	< 0,005
Oligoarticular	12 (100)	60 (77)	NS
Poliarticular	4 (100)	26 (70)	NS
Psoriásica	0 (0)	2 (18)	NS
ANA (+)			
Total pacientes (%)	15 (88)	75 (40)	< 0,001
Oligoarticular	11 (92)	49 (63)	< 0,05*
Poliarticular	3 (75)	21 (57)	< 0,05*
Psoriásica	1 (100)	3 (27)	NS
HLA-B27 (+) (%)	3 (18)	47 (22)	NS
Factor reumatoide (+) (%)	0	4 (2)	NS

* χ^2 de Mantel y Haenszel estratificando por diagnósticos.

ANA: anticuerpos antinucleares; NS: no significativo.

menor de 0,1 en 4). La disminución grave de agudeza visual correspondía a niños con uveítis de más de 5 años de evolución y entre ellos se encontraban las 2 niñas en las que el diagnóstico de la uveítis precedió al de la artritis. Una de ellas fue la que presentó mayor número de episodios de actividad inflamatoria ocular. En ambas el diagnóstico se estableció por presentar síntomas oculares, en una de ellas por alteración visual secundaria a cataratas, lo cual implica que la uveítis llevaba tiempo de evolución sin haber sido detectada. En estas 2 niñas cuando se diagnosticó la artritis (pauciarticular, con afectación exclusiva de un tobillo) ya había atrofia importante de gemelos en el miembro correspondiente, lo que sin duda se

TABLA 3. Complicaciones oculares: comparación con estudios previos

	Rosenberg (1987)	Cabral (1994)	Tugal-Tutkun (1996)	Dana (1997)	Chalom (1997)	Este estudio (2000)
Número de pacientes	35	49	54	43	71	17
Número de ojos afectados	61	82	100	76	ND	28
Media de seguimiento (años)*	6	9	3	3	ND	3
Complicaciones (porcentaje de ojos afectados)						
Sinequias	8	24	ND	ND	10	43
Cataratas	13	21	71	70	14	25
Queratopatía en banda	5	17	66	64	17	18
Glaucoma	3	9	30	21	11	7
Agudeza visual final (porcentaje de ojos afectados)						
Normal o ligera disminución (AV: 0,5-1)	74**	85	45	43	89**	82
Disminución moderada o grave (AV: < 0,5)	26**	15	55	57	11**	18

*Desde el comienzo de la uveítis.

**Porcentaje de pacientes afectados.

ND: no determinado; AV: agudeza visual.

TABLA 4. Frecuencia recomendada de revisión oftalmológica en pacientes con artritis idiopática juvenil

<p>1. <i>Riesgo elevado: examen oftalmológico con lámpara de hendidura cada 3-4 meses</i> Formas de comienzo oligo o poliarticular Niña ANA (+) Tiempo de evolución de la artritis inferior a 4 años</p>
<p>2. <i>Riesgo medio: examen oftalmológico con lámpara de hendidura cada 6 meses</i> Formas de comienzo oligo o poliarticular ANA (-) Los pacientes del grupo 1 después de 4 años de evolución de la artritis</p>
<p>3. <i>Riesgo bajo: examen oftalmológico con lámpara de hendidura anual</i> Formas sistémicas Los del grupo 1 y 2 después de 7 años de evolución de la artritis</p>
<p>4. <i>Además</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Siempre en el momento del diagnóstico de la artritis • Si existe uveítis previa: control oftalmológico trimestral • Si presencia de síntomas oculares: examen inmediato • En caso de uveítis activa el control lo decidirá el oftalmólogo según la situación clínica

ANA: anticuerpos antinucleares.

debía a un proceso de larga evolución que había pasado desapercibido. Entre las otras 2 pacientes con disminución grave de la visión el diagnóstico de la artritis coincidió con el de la uveítis, y fue sintomática en una de ellas.

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento local con corticoides y ciclopléjico en todos los episodios. Cinco veces se administraron inyecciones perioculares de acetónido de triamcinolona. Se trataron 7 episodios en 3 niños con corticoides sistémicos por persistencia de la actividad inflamatoria ocular. Dos pacientes recibieron metotrexato por vía subcutánea por recidivas frecuentes, con respuesta aparentemente favorable, uno de los cuales había recibido previamente ciclosporina. Se realizó tratamiento quirúrgico en 6 ojos de 5 niños: lensectomía y vitrectomía en todos ellos y cirugía de glaucoma en uno.

DISCUSIÓN

La frecuencia de uveítis en AIJ en nuestra serie fue de 7,3%, elevándose a 13,3% en el caso de las formas de comienzo oligoarticular. Como en el resto de los estudios^{1-4,13-19} afectó más a las niñas con comienzo temprano de la artritis en las formas pauciarticulares y poliarticulares y se asoció de manera significativa a la presencia en suero de anticuerpos antinucleares. La uveítis se detectó en los 4 años siguientes al diagnóstico de la artritis y en 2 casos antes de establecerse. Como en otras series, la mayoría de los episodios de actividad inflamatoria cursa-

ron de forma asintomática, descubriéndose por examen programado, por lo que debe realizarse exploración oftalmológica periódica a todos los niños con AIJ, con una frecuencia variable dependiendo del riesgo, como se muestra en la tabla 4²⁰⁻²⁵. En menos ocasiones los pacientes presentaron síntomas, y el más frecuente fue el enrojecimiento ocular. La actividad de la enfermedad oftalmológica no coincidió con actividad de la artritis en la mayor parte de las veces, al igual que lo referido por otros autores¹³. En un porcentaje considerable aparecieron complicaciones, que en 4 ojos (14% del total) ocasionaron pérdida grave de la agudeza visual. Entre estos pacientes se encontraban las 2 niñas en las que el diagnóstico de uveítis se realizó antes del de artritis, con la posibilidad de que la enfermedad ocular llevase tiempo de evolución sin haber sido diagnosticada. En nuestro grupo de pacientes las sinequias posteriores representaron las complicaciones más frecuentes, alcanzando el 43% de los ojos afectados. En ocasiones, éstas podían apreciarse al examen simple del ojo como una irregularidad de los bordes de las pupilas. Todos los pacientes con agudeza visual disminuida presentaron cataratas, queratopatía en banda y sinequias posteriores.

El tratamiento debe ser controlado por un oftalmólogo experto en esta enfermedad. Consiste inicialmente en colirios de corticoides y midriáticos para disminuir la inflamación y prevenir las sinequias posteriores²⁶. En algunos casos se requieren inyecciones perioculares de corticoides y en los más graves puede ser necesario su administración por vía sistémica. En pacientes con múltiples recidivas debe valorarse el empleo de un inmunosupresor, como ciclosporina o metotrexato^{27,28}, aunque no existen estudios controlados que valoren su eficacia.

Finalmente, se desea subrayar la necesidad de realizar exploraciones oftalmológicas periódicas en pacientes con AIJ, en particular en las niñas con formas pauciarticulares o poliarticulares de comienzo temprano y asociadas a anticuerpos antinucleares, ya que la detección y tratamiento precoz de la uveítis conduce a disminución de las complicaciones ocasionadas por la inflamación crónica y asintomática que con frecuencia padecen estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996; 103: 375-383.
2. Duffy CM, Watanabe KN, Polomeno R, Gibbon M, Yang H, Platt R. Prevalence and severity of chronic uveitis in children with juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 309.
3. Kotaniemi K, Kaipainen Seppänen O, Savolainen A, Karma A. A population-based study on uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 119-122.
4. Andersson Gäre B, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. 1. Onset and disease process. *J Rheumatol* 1995; 22: 295-307.

5. Malagon C, Van Kerckhove C, Giannini EH, Taylor J, Lovell DJ, Levinson JE et al. The iridocyclitis of early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis: outcome in immunogenetically characterized patients. *J Rheumatol* 1992; 19: 160-163.
6. Giannini EH, Malagon CN, Van Kerckhove C, Taylor J, Lovell DJ, Levinson JE et al. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1394-1397.
7. Wolf MD, Lichter PR, Ragsdale CG. Prognostic factors in the uveitis of juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* 1987; 94: 1242-1248.
8. Sherry DD, Mellins ED, Wedgwood RJ. Decreasing severity of chronic uveitis in children with pauciarticular arthritis. *Am J Dis Child* 1991; 145: 1026-1028.
9. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-1994.
10. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J et al. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum* 1977; 20 (Suppl): 195-199.
11. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DWC, Wood B et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1007-1013.
12. Dougados M, Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-1227.
13. Rosenberg AM, Oen KG. The relationship between ocular and articular disease activity in children with juvenile rheumatoid arthritis and associated uveitis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 797-800.
14. Rosenberg AM. Uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 158-173.
15. Cabral DA, Petty RE, Malleson PN, Ensworth S, McCormick A, Shroeder ML. Visual prognosis in children with chronic anterior uveitis and arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 2370-2375.
16. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, Foster CS. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis. *Ophthalmology* 1997; 104: 236-244.
17. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE et al. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2031-2034.
18. González I, Ferrer C, Pastor I, Vicente E, Pueyo M, Melcon B et al. Afectación oftalmológica en la artritis crónica juvenil. *Rev Esp Pediatr* 1996; 52: 347-350.
19. Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 1990; 34: 253-267.
20. Leak AM. Ophthalmological screening in seronegative juvenile chronic arthritis: a personal view. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 631-632.
21. Southwood TR, Ryder CAJ. Ophthalmological screening in juvenile arthritis: should the frequency of screening be based on the risk of developing chronic iridocyclitis? *Br J Rheumatol* 1992; 31: 633-634.
22. Yancey C, White P, Magilavy D, Gross R, Fierson W, Koller H et al. Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1993; 92: 295-296.
23. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. En: Cassidy JT, Petty RE, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 3ª ed. Filadelfia: Saunders, 1995; 133-206.
24. Boone MI, Moore TL, Cruz OA. Screening for uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35: 41-43.
25. Rao NA, Cousins S, Forster D, Meisler D, Opremcap EM, Turgeon P. Intraocular inflammation and uveitis. En: Weingeist TA, Liesegang TJ, Gilbert Grand M, eds. *Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology* 1999-2000; 119-140.
26. McCluskey PJ, Towler HMA, Lightman S. Management of chronic uveitis. *Br Med J* 2000; 320: 555-558.
27. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 737-742.
28. Weiss AH, Wallace CA, Sherry DD. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998; 133: 266-268.