

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 138

Suplemento
Supplement 1

Marzo-Abril
March-April 2002

Artículo:

Hematología pediátrica

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



medigraphic.com

Hematología pediátrica

I. Factores pronósticos en anemia de Fanconi

Teresa Pompa-Garza,*

La anemia de Fanconi es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por anemia aplásica y anomalías congénitas que generalmente se manifiesta durante la primera década. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen manifestaciones constitucionales como estatura corta, hiperpigmentación, defectos radiales o en los pulgares, microcefalia, microftalmía y anomalías genitourinarias.^{1,2} El diagnóstico se realiza al demostrar incremento en las rupturas cromosómicas en cultivo de linfocitos con un inductor como el diepoxibutano (DEB) o la Mitomicina C (MMC).

La incidencia de esta entidad es difícil de precisar por la variedad de manifestaciones y el amplio rango en la edad de presentación, aunque la mayoría de los casos se presentan entre los 4 y 14 años de edad y sólo un 10% se presenta después de los 16 años. El curso clínico es muy variable y en las series iniciales se reportaba mortalidad dentro de los 3-4 años siguientes al inicio de la falla medular; sin embargo en los últimos 25 años la supervivencia se ha ido incrementando según datos del Registro Internacional de Anemia de Fanconi (IFAR), hasta alrededor de los 30 años.³

Más de un 15% de los casos de anemia de Fanconi desarrollan malignidad principalmente leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico, ambos tienen mal pronóstico lo cual se presume debido a defectos en la reparación del DNA y la consecuente hipersensibilidad a la quimioterapia así como por la poca reserva medular.² Otros cánceres también se presentan con mayor frecuencia que en el resto de la población e incluyen principalmente sistema gastrointestinal y ginecológico.

En cuanto a la relación entre fertilidad y AF había la percepción de ser muy baja por el hecho de que sólo la minoría sobrevivían lo suficiente para estar en posibilidades de embarazarse, además son frecuentes las irregularidades menstruales asociadas con períodos anovulatorios y menopausia precoz, lo cual puede estar relacionado con la terapéutica androgénica; sin embargo, hay un reporte de al menos 110 mujeres de 16 años de edad o mayores con AF de las cuales 15% han logrado embarazos, (17 de 110) con hijos sin mortalidad perinatal.⁴

La anemia de Fanconi también se asocia a baja estatura y recientemente se ha demostrado deficiencia en hormona de crecimiento que responde al tratamiento sustitutivo.⁵

El tratamiento convencional de la AF son los andrógenos y a este responden el 50% de los pacientes, sin embargo la duración de la respuesta es variable y va desde unos cuantos meses a más de 20 años. El empleo de citocinas como GM-FEC elevan la cuenta leucocitaria, sin incrementar la cifra plaquetaria ni la hemoglobina.

El trasplante de médula ósea ofrece una cura potencial a los pacientes con AF y para la prevención de leucemia; sin embargo, no previene el desarrollo de otras malignidades particularmente las que involucran al tracto gastrointestinal o al hígado. Los resultados reportados con los regímenes de acondicionamiento sin modificaciones han ocasionado alta mortalidad con sobrevividas de 47% por lo que se recomienda reducir las dosis de dichos regímenes con lo cual se incrementa, la supervivencia al 75% en casos de donadores relacionados compatibles.

En cuanto a terapia génica se han desarrollado vectores retrovirales para modificar la expresión de AF en las células progenitoras hematopoyéticas, las respuestas son mínimas y transitorias; sin embargo, esta área sigue siendo de amplio interés en investigación.

Referencias

1. **Butturini A Gale RP.** Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International FA Registry Study. *Blood* 1994;84:1650-1655.
2. **Sieff CA.** Congenital bone marrow failure syndromes. *Br J Haematol* 2000;111,30-42.
3. **Alter BP.** Fanconi's anemia and its variability. *Br J Haematol* 1993 ;85:9-14.
4. **Alter BP, Frissora CH.** Fanconi's anemia and pregnancy. *Br J Hematol* 1991;77:410-418.
5. **Dupuis-Giros S, Glluckman E.** Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in FA. *J Pediatr* 2001;138:129-133.

* Departamento de Hematopediatría, Hospital de Especialidades No. 25 IMSS Monterrey, N.L.

II. Impacto de la deficiencia de Fe y folato en el binomio madre e hijo

Sandra A Nieto-Martínez*

La deficiencia de folatos provoca una biosíntesis alterada del ADN y ARN, y en consecuencia una división celular reducida que se manifiesta por anemia, alteraciones dermatológicas y pobre crecimiento. Los ácidos nucleicos se inhiben y las células son incapaces de sintetizar cantidades suficientes de ADN para la división celular.

Durante el embarazo hay una marcada aceleración en la multiplicación celular debido a: 1) crecimiento uterino; 2) expansión del volumen sanguíneo; 3) desarrollo placentario y 4) crecimiento fetal. Asimismo, los requerimientos de ácido fólico se incrementan y pueden llegar hasta 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ e incluso más si el embarazo es múltiple, si hay agregado un proceso infeccioso o si es indispensable la ingestión de algún anticonvulsivante. En este período también se presenta, en condiciones normales, una anemia dilucional causada por el aumento del volumen plasmático en el 40% sobre lo normal. Dicho fenómeno se establece alrededor del sexto mes de gestación y hace que el hematocrito disminuya sin que por esto se afecte el aporte de oxígeno al feto. La lactancia es otro factor que incrementa las demandas de folato, ya que 1 litro de leche materna contiene de 50 a 100 mcg de ácido fólico, que es el requerimiento basal diario de un recién nacido, por lo que se hace necesaria la suplementación de la madre durante este período.

La deficiencia de ácido fólico y la alta prevalencia de la mutación C677T (ala/val) en el gen de la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en las mujeres embarazadas, se ha asociado con un riesgo elevado de defectos del tubo neural (DTN). En nuestra población la mutación es más frecuente que en otros países. En un estudio realizado por el Dr. Mutchinick y colaboradores, se reportó una frecuencia de la mutación C677T de la MTHFR, de 34.8% en una población sana, obtenida de diversos estados del país. Quizá sea la razón por la que México ocupa uno de los primeros lugares en incidencia de defectos del tubo neural (DTN) en el ámbito mundial, con una tasa de 3.6 x 1000 nacidos registrados, lo que representa más de 9000 niños afectados por año.

Internacionalmente diversos estudios epidemiológicos han sugerido que una dosis diaria de 400 μg de ácido fólico administrados tres meses antes de la concepción, logra prevenir los DTN. En 1998 se llevaron a cabo estudios que

demonstraron que la administración semanal de 5 mg de ácido fólico era capaz de elevar significativamente los niveles plasmáticos e intraeritrocitarios de ácido fólico en más del 90% de las mujeres estudiadas. La administración del ácido fólico no sólo previene los DTN, sino también algunas anomalías congénitas del corazón, cara, extremidades, y tracto urinario, además los beneficios de esta vitamina se extienden a la prevención del cáncer de cérvix, mama y colon, así como a la prevención de la cardiopatía isquémica.

Ante la magnitud del problema, el Sector Salud, por medio del Grupo Interinstitucional de Salud Reproductiva y en conjunto con asociaciones de profesionales, instituciones académicas y algunas no gubernamentales, desarrolló la NOM 034-SSA2-2000, Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento. Esta norma establece que: "A toda mujer en edad reproductiva se le recomienda una ingesta diaria de ácido fólico de 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ (0.4 miligramos), especialmente durante la etapa periconcepcional (tres meses previos al embarazo y hasta la semana 12 de la gestación)" y; "En las mujeres que previamente hayan tenido uno o más productos con algún defecto de cierre del tubo neural o que por su condición social o lugar de residencia presenten deficiencia de folatos, deben ingerir ácido fólico a una dosis de 4.0 miligramos/día tres meses previos al embarazo y al menos durante las 12 primeras semanas del desarrollo fetal".

En la mujer embarazada se doblan los requerimientos de hierro en los últimos dos meses de gestación (hasta 30 mg/día), disminuyendo en la lactancia a una cifra intermedia. Sin embargo, hay que considerar que el embarazo por sí solo constituye una causa importante de pérdida de hierro de la mujer con repercusión en el feto y en el recién nacido. La depleción total de hierro es de 700 mg (aproximadamente 2mg/día) y esta cifra comprende: a) la cantidad cedida al feto; b) pérdidas hemorrágicas; c) la eliminada por la leche; d) la ahorrada por la amenorrea temporal de la gestación-lactancia.

En el último trimestre del embarazo normal, la madre, a través de la placenta, aporta hierro al feto que no procede de los hematíes fagocitados, sino como ferritina contenida en el suero materno. Este hierro va con destino a la hemopoyesis fetal y es almacenado principalmente en sus depósitos medulares y extramedulares.

* Hematología, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

Cuando la hemoglobina materna es menor de 9g/100 ml, tiene lugar en el feto la "Anemia Metr6gena", por lo que en la evaluaci6n de una posible anemia materna hay que tener presente la existencia en el embarazo de una hemodiluci6n fisiol6gica que puede inducir a error cuando se toma 6nicamente el patr6n hemoglobina, siendo obligado el conocer la HbCM y la CMHbC.

Hay causas intrinatales que pueden condicionar una anemia ferrop6nica como:

1) hemorragias; 2) llenado defectuoso de los dep6sitos y 3) ligadura precoz del cord6n umbilical, siendo una causa postnatal, un insuficiente aporte ex6geno de hierro para los altos requerimientos de un crecimiento acelerado.

La anemia por deficiencia de hierro, ya no puede considerarse como una disminuci6n de la hemoglobina f6cilmente reversible bajo tratamiento con suplementos de hierro; ahora debe ser considerada como una enfermedad sist6mica, pues tiene repercusi6n en el crecimiento infantil, infecciones y sobre la capacidad de trabajo en los adultos. Los primeros 2 a6os de vida son el per6odo potencialmente m6s vulnerable del desarrollo del cerebro humano, resaltando la necesidad de fuentes diet6ticas de hierro biodisponible durante este per6odo. Cuando la anemia surge durante los 2 primeros a6os de vida se relaciona con un retraso en el desarrollo psicomotor y con cambios en el comportamiento, atenci6n y memoria; las 6reas m6s afectadas son el lenguaje y el equilibrio corporal.

Si consideramos que el contenido de hierro en la leche materna es de 0.5 mg/L y en la de vaca es de 0.2 mg/L, es recomendable proporcionar a los lactantes de t6rmino un suministro adecuado de hierro de 1 mg/Kg de

peso corporal/d6a a partir de los 4 a 6 meses de edad; a los beb6s con bajo peso al nacimiento y prematuros suministrar dosis de 2-3 mg/Kg/d6a a partir de los 2 meses de edad hasta los 12 6 18 meses de edad.

Referencias

1. **Botto LD, Moore CA, Khoury RJ, Erickson JD.** Neural-tube defects. Review. N Eng J Med 1999;341(20):1509-1519.
2. **Azaola P, Navarreta JI.** Patolog6a de la deficiencia de 6cido f6lico. En: Enciclopedia Iberoamericana de Hematolog6a. Salamanca. Editorial Universidad, 1992. p. 276-282.
3. **Van der Put NM, Blom HJ.** Neural tube defects and disturbed folate dependent homocysteine metabolism. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;1,92 (1): 57-61.
4. **Mutchinick OM, L6pez MA, Luna L, Waxman J, Babinsky VE.** High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductasa variant in Mexico: a country with a very high prevalence of Neural Tube Defects. Mol Gen Met 1999;68:461-467.
5. Subsecretar6a de Prevenci6n y Control de Enfermedades, SS. Proyecto de la Norma Oficial Mexicana para la Prevenci6n y Control de los Defectos al Nacimiento. M6xico: Proy NOM-034-SSA2-2000.
6. **Oliv6 A.** Ferropenia y anemia ferropriva de los ni6os. Estudio cl6nico y terap6utico. Barcelona, Espa6a. Editorial JIMS, 1977.
7. **Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG.** Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. Pediatrics 1989;84:7-17.
8. **Walter T.** Impacto de la deficiencia de hierro en el estado cognoscitivo en la lactancia y la ni6ez. Eur J Clin Nutr 1993;47: 307-316.
9. **Lozoff B, Jim6nez E, Wolf AW.** Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. N Engl J Med 1991;325: 687-694.

III. S6ndrome de Wiskott-Aldrich

Carlos Alvarez-Amaya*

El s6ndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), fue descrito por el primero de los autores en 1937 y reconocido gen6ticamente por Aldrich en 1954. Tiene como caracter6sticas, adem6s de su transmisi6n recesiva ligada al cromosoma X, el inicio temprano de las manifestaciones purp6ricas por trombocitopenia, eccema y susceptibilidad aumentada a las infecciones debido a inmunodeficiencia combinada. Esta 6ltima manifestaci6n es la que m6s compromete la vida, cuya sobrevivida promedio es de 6.5 a6os.

Canales y Mauer en 1967, describieron un caso de trombocitopenia aislada ligada al cromosoma X (XLT), y la propusieron como variante del WAS. Posteriormente 6lvarez-Amaya, Dorantes y colaboradores en 1969,

describieron las formas atenuadas del WAS. Los pacientes con estas condiciones tienen la presencia de p6rpura trombocitop6nica, en com6n con la forma cl6sica, pero difieren en la ausencia de otras manifestaciones o por que 6stas son poco intensas, y con sobrevivida prolongada de los pacientes, lo que contrasta con las descripciones originales.

Se trata de un padecimiento poco frecuente, la incidencia promedio anual en los Estados Unidos, es de 6.4 casos. En un estudio realizado en el Hospital Infantil de M6xico, durante los a6os 1974 a 1985, se encontr6 que el 9.4% de 117 pacientes con trombocitopenia cr6nica, presentaban una forma hereditaria. En 1997, en el mis-

* Academia Mexicana de Pediatr6a

mo Hospital, se observó que de un total de 17 casos de púrpura trombocitopénica crónica hereditaria, se identificaron cuatro casos de WAS clásico y cuatro pacientes con WAS atenuado.

El WAS clásico, varía considerablemente en su severidad, usualmente se manifiesta, desde las primeras semanas de la vida. Los datos clínicos se pueden categorizar de la siguiente manera:

- Hematológicos: púrpura trombocitopénica con volumen plaquetario medio disminuido, aumento de la tendencia hemorrágica, con petequias y equimosis, diarrea con sangre, hematuria, epistaxis y menos frecuentemente sangrado intracraneal. Las anomalías plaquetarias han sido explicadas parcialmente por trombopoyesis ineficaz. El diagnóstico intrauterino del WAS, se basa fundamentalmente en el hallazgo de trombocitopenia y la disminución del volumen plaquetario medio, en muestras de sangre obtenidas mediante cordocentesis.
- Inmunidad: Se ha descrito aumento en la susceptibilidad a las infecciones por bacterias capsuladas (*Neumococo*, *Haemophilus* y *Meningococo*), virus (Herpes, Epstein-barr y Citomegalovirus) y oportunistas (*P. carinii*), que se expresan como otitis, neumonía, meningoencefalitis, gastroenteritis y septicemia. Se han reportado efectos de la actividad fagocítica, como elemento clave en la supresión de células apoptóticas. La eficiencia en la depuración de las células apoptóticas, puede ser determinante en la eliminación del tejido inflamatorio y en la prevención de autoinmunidad. Los hallazgos más frecuentes son hipoinmunoglobulinemia M, aumento de IgE e IgA y concentraciones normales de IgG en el suero. El 84% de los pacientes cursan con disminución o ausencia de isohemaglutininas e incapacidad para producir anticuerpos para antígenos polisacáridos (70%). La respuesta a mitógenos es variable, pues afecta la línea celular de linfocitos T. Hay disminución de CD8 en el 61% de los casos. Se ha reportado reducción en la cantidad o peso molecular de la sialoforinas de la superficie de la membrana celular (CD43), con cambios en el nivel de actividad de las enzimas que la glucosilan. La glucosilación de las moléculas de superficie es un paso importante en los eventos de reconocimiento celular. Esta reducción en la expresión de CD43, es una prueba importante, pero no definitiva en el diagnóstico de WAS.
- Piel: el eccema predomina como un dato cardinal. En general ocurre luego de las dos anteriores manifestaciones, con la distribución tipo infantil: mejillas, frente, cuello, antebrazos y muñecas. El eccema se puede infectar en forma secundaria y es difícil distinguirlo de la atopia infantil.

- Genética: se ha ubicado el sitio del defecto que codifica al WAS, en la posición Xp11.22. Los genes para WAS y XLT, han sido localizados en la misma posición y el análisis de secuencias ha identificado mutaciones del mismo gen en ambos fenotipos. El gen del WAS genera una proteína denominada WASp, que es de predominio citoplásmico y se expresa fundamentalmente en células hematopoyéticas, involucra diferentes defectos de muchas líneas celulares, usualmente manifestada por deficiencia de linfocitos T. La identificación del gen WASp, permite el diagnóstico molecular de los pacientes con WAS, así como la detección de portadoras y el diagnóstico prenatal. El estudio del DNA, parece no ser suficiente en el diagnóstico de WAS, debido a la descripción de numerosas mutaciones del gen WASp, por lo que se hace necesario incorporar la evaluación a nivel proteico y transcripcional para su mejor identificación.
- Malignidad: La transformación del WAS hacia malignidad puede ocurrir entre el 20-30% de los casos que tienen mayor sobrevivencia con relación a la enfermedad primaria y excede hasta 120 veces el riesgo de la población infantil sin WAS. Esta transformación ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con WAS que presentan datos predominantes de autoinmunidad. En la mayoría de los casos se desarrollan linfomas (75-85%), algunos con localización extranodal, también se ha descrito leucemia mieloide aguda.
- Miscelánea: Se ha descrito vasculitis leucocitoclástica, arteritis, anemia hemolítica autoinmune, artritis, glomerulonefritis y colitis.

El tratamiento tradicional del WAS ha sido con el empleo de esteroides en diferentes modalidades y terapia transfusional de plaquetas, así como el manejo de los eventos infecciosos con antibióticos. Sin embargo, existen otras modalidades terapéuticas, con resultados clínicos evaluables como son las siguientes:

- Esplenectomía: En general, se reducen notablemente los eventos hemorrágicos, aumenta la cuenta plaquetaria, normaliza el volumen plaquetario medio y mejora la función plaquetaria por tiempo prolongado, aunque en algunos pacientes estos cambios son transitorios. El problema central de la esplenectomía en pacientes con WAS, ha sido el desarrollo de infecciones graves sobreagregadas que frecuentemente son mortales. Se mantiene viable esta opción terapéutica con el empleo previo de vacunas contra bacterias en capsuladas (anti-neumococo, anti-H influenzae) y posteriormente antibióticos y antimicóticos profilácticos. Sin embargo, al no corregir el defecto inmunológico, la esplenectomía no constituye un tratamiento

to definitivo y no modifica el pronóstico con respecto al desarrollo de malignidad.

Gamma-globulina endovenosa: Se emplea como parte del tratamiento de apoyo en pacientes con WAS y con aumento en la susceptibilidad a las infecciones. Se ha indicado como profiláctica con aplicación periódica de la misma (2-4 semanas), aunque también puede estar asociada a otras formas de manejo como antibioticoterapia, esplenectomía o ambas.

- La curación del WAS, mediante la reconstitución hematológica e inmunológica de la enfermedad sólo se obtiene con el trasplante de médula ósea (TMO) de donadores HLA-idénticos. Se logran resultados favorables en más de la mitad de los pacientes sometidos a este procedimiento, con supervivencia de 6.5 a 16.5 años, en estos casos la primera causa de muerte son las infecciones virales postrasplante. El trasplante haploidéntico, tiene un menor índice de éxito y parece depender de la agresividad del régimen de acondicionamiento empleado. Sin embargo, esto plantea un problema ético al emplear estos tipos de acondicionamientos en pacientes con WAS, que tienen de origen una mayor tendencia a la malignidad.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPCU), cosechadas a partir de sangre de cordón umbilical, ha sido empleado exitosamente en pacientes con WAS. Los beneficios del empleo del TCPCU incluyen la rápida recuperación de la función inmune, la baja incidencia de enfermedad injerto contra receptor y la menor tasa de transmisión de infecciones virales.

La terapia génica ha sido involucrada como la alternativa más promisoría especialmente en su empleo durante la vida fetal. El WAS es ahora la enfermedad modelo para empleo en la terapia génica, basada en la entrega del gen WAS tipo silvestre para las células progenitoras autólogas.

En conclusión, el diagnóstico del WAS debe sospecharse en aquel niño con trombocitopenia crónica, plaquetas pequeñas, infecciones recurrentes, eccema y enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis y vasculitis. Además de anomalías en la función de las células T y B, así como la expresión anormal de CD43 en los

linfocitos. Se debe identificar la presencia de la proteína WASp, tanto en la madre como en su hijo. Aunque la esplenectomía puede mejorar la trombocitopenia crónica el TMO es el único tratamiento curativo existente.

Referencias

1. **Wiskott A.** Familiärer Angeborener Morbus Werthofii? Mschr Kinderheilk 1937;68:212.
2. **Aldrich RA, Steinberg AG, Campbell DC.** Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. Pediatrics 1954;13:133.
3. **Canales ML, Mauer AM.** Sex-linked hereditary thrombocytopenia as a variant of Wiskott-Aldrich as isolated thrombocytopenia. N Engl J Med 1967;277:899-901.
4. **Álvarez-Amaya C, Dorantes MS, Toro PHA, et al.** Forma atenuada del síndrome de Wiskott-Aldrich y la trascendencia de su identificación en el pronóstico de la esplenectomía. Bol Med Hosp Inf Mex 1969;26:633-47.
5. **Dorantes MS.** Diagnóstico de los problemas hematológicos en pediatría. Segunda edición. México: Ed. Med. Hosp Infant Mex; 1997.
6. **Ochs HD, Slichter SU, Harker LA, Von Behrens WE, Clark RA, Wedgwood RJ.** The Wiskott-Aldrich syndrome: studies of lymphocytes, granulocytes, and platelets. Blood 1980;55:243-252.
7. **Litzman J, Jones A, Hann I, et al.** Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. Arch Dis Child 1996;75:436-39.
8. **Laborde BG, Huerta ME, Cortés GM, Tello GA.** Síndrome de Wiskott-Aldrich. Bol Med Hosp Inf Mex 1995;52:256-61.
9. **Brickell PM, Katz DR, Thrasher AJ.** Wiskott-Aldrich syndrome: current research concepts. Br J Haematol 1998;101:603-08.
10. **Ozshahin H, Le Deist F, Benkerrou M, et al.** Bone marrow transplantation in 26 patients with Wiskott-Aldrich syndrome from a single center. J Pediatr 1996;129:238-44.
11. **Akman IO, Ostrov BE, Neudorf S.** Autoimmune manifestations of the Wiskott-Aldrich syndrome. Semin Arthritis Rheum 1998;27: 218-25.
12. **Rocha V, Wagner JE, Sobocinski KA, et al.** Graft-versus host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from a HLA-identical sibling. N Engl J Med 2000;342:1846-54.
13. **Osch HD.** The Wiskott-Aldrich syndrome. Semin Hematol 1998;35:332-45.
14. **El-Hakeh J, Rosenzeig S, Oleastro M, et al.** Wiskott-Aldrich syndrome in Argentina: 17 unique, including nine novel, mutations. Hum Mutat 2002;19:186-7.