

Artículo original

Adelantamiento rotuliano tipo Bandi versus limpieza articular artroscópica para el manejo de la artrosis patelofemoral. Seguimiento a un año

Barragán-Hervella R,* Montiel-Jarquín A,* Alvarado-Ortega I,* Corona-Juárez E,* Lima-Ramírez P,* Vázquez-Rodríguez C,** Romero-Figueroa M,*** López-Cázares G,* Ramos-Hernández V,* Medina-Escobedo C,**** Villatoro-Martínez A,***** Salvatori-Rubí J,* Moyaho-Bernal A*****

Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla, Instituto Mexicano del Seguro Social

RESUMEN. *Introducción:* La osteoartritis (OA) es una artropatía degenerativa que modifica las propiedades mecánicas y biológicas, del cartílago articular y del hueso subcondral, su tratamiento va encaminado hacia el alivio del dolor, mantener la función articular y reducir la progresión de la enfermedad. El objetivo de este trabajo es comparar los resultados quirúrgicos de la limpieza articular artroscópica y adelantamiento rotuliano utilizando la escala WOMAC. *Metodología:* Estudio transversal en el que se compara el resultado funcional del tratamiento de la OA patelofemoral en pacientes operados por limpieza articular artroscópica y pacientes operados por adelantamiento rotuliano con técnica de Bandi. Las variables fueron, género, edad, lado afectado, técnica quirúrgica e índice de WOMAC prequirúrgico y a los 12 meses de seguimiento. Utilizamos estadística descriptiva así como t de Student para la diferencia de promedios de WOMAC entre ambos grupos de pacientes. *Resultados:* n = 37 pacientes, la edad promedio fue 53.48 años (28-82), \pm 12.55, el género 11 (29.7%) hombres y 26 (70.3%) mujeres, el lado afectado: 19 (51.35%) derecho y 18 (48.65%) izquierdo. Téc-

ABSTRACT. *Introduction:* Osteoarthritis is a degenerative joint disease that modifies the mechanical and biological properties of articular cartilage and subchondral bone, treatment is aimed at relieving pain, maintain joint and reduce disease progression function. The aim of this paper is to compare the surgical outcomes of the arthroscopic articular cleaning and Bandi procedure by using the WOMAC scale. *Methods:* Cross-sectional study, functional outcome of treatment of patellofemoral osteoarthritis by arthroscopic articular cleaning and Bandi procedure are compared. Variables were gender, age, affected side, surgical technique and preoperative and 12 months follow up WOMAC evaluation. We used descriptive statistics and t-test for mean difference in WOMAC between both groups of patients. *Results:* n = 37 patients, the mean age was 53.48 (28-82), \pm 12.55 years; 11 (29.7%) males and 26 (70.3%) women, the affected side: 19 (51.35%) right and 18 (48.65%) left. Surgical technique: 45.9% arthroscopic articular cleaning and 54.1% Bandi procedure. Patients operated by both technics: Bandi and arthroscopic articular cleaning had im-

Nivel de evidencia: III

* Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla del Instituto Mexicano del Seguro Social, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP).

** Delegación Veracruz Sur, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Delegación México Poniente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**** Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Mérida, Yucatán.

***** Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dirección para correspondencia:

Rodolfo Gregorio Barragán Hervella

Diagonal Defensores de la República esquina 6 Poniente s/n, Colonia Amor, CP 72140, Puebla, México.

Tel: +52 222 2493099 Extensión 208

Cel: + 52 222 2384907

E-mail: rodolfo.barragan@imss.gob.mx, dralmoja@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedica>

nica quirúrgica: 45.9% artroscópico y 54.1% con técnica de Bandi. Los pacientes operados mediante Bandi y adelantamiento rotuliano tuvieron mejoría del dolor, rigidez articular y de la función física ($p = 0.00$); la comparación del puntaje global de WOMAC para ambas técnicas al año no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.78$). **Conclusión:** Ambas técnicas (Bandi y limpieza artroscópica) ofrecen buenos resultados a los 365 días de operados, sin embargo, los pacientes manejados por limpieza artroscópica presentan menor dolor comparados con los de adelantamiento rotuliano tipo Bandi.

Palabras clave: Osteoartritis, rodilla, rótula, artroscopía.

provement in pain, stiffness and physical function ($p = 0.00$); comparison of global WOMAC score for both techniques a year after showed no statistically significant differences ($p = 0.78$). **Conclusion:** Both techniques (Bandi and arthroscopic articular cleaning) offer good results at 365 days of surgery, however patients managed by arthroscopic articular cleaning have less pain compared with Bandi procedure.

Key words: Osteoarthritis, knee, patella, arthroscopy.

Introducción

La osteoartritis (OA) es una artropatía degenerativa que se produce al modificarse las propiedades mecánicas y biológicas del cartílago articular y del hueso subcondral. Constituye un proceso degenerativo multifactorial entre los que se incluyen la edad, factores genéticos, ambientales, metabólicos y traumáticos.¹

Afecta las articulaciones sinoviales aproximadamente en 60% en el género masculino y 70% en el femenino; con predominio entre los 70 y 80 años; y por tanto constituye una de las causas más importante de discapacidad entre los adultos mayores.¹

Los criterios diagnósticos de la OA en la rodilla de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología son: dolor de rodilla, osteofitos, líquido sinovial de OA (sustituible por edad a 40 años), rigidez matutina menor a 30 minutos de duración, crepitación con el movimiento activo (sensibilidad = 94%; especificidad = 88).

Los criterios radiológicos se basan en la presencia de osteofitos y esclerosis subcondral. Debe realizarse una radiografía anteroposterior y lateral de ambas rodillas en bipedestación.

Los signos radiológicos clásicos son: disminución del espacio articular, osteofitos, esclerosis subcondral, quistes, anomalías del contorno óseo y luxación articular.

El sistema de graduación de los cambios radiológicos más utilizado es el que Kellegren y Lawrence desarrollaron en 1957 clasificando la gonartrosis en IV grados.

La ecografía y la resonancia magnética no están justificadas para el diagnóstico de artrosis patelofemoral, pero pueden ser de ayuda para descartar otras patologías asociadas.^{2,3,4} Los hallazgos relevantes de laboratorio en la artrosis suelen ser: velocidad de sedimentación globular moderadamente elevada y factor reumatoide negativo o positivo a títulos bajos.^{2,3,4}

Se han postulado distintas clasificaciones, aunque todas ellas coinciden en una primera división entre artrosis primaria o idiopática y artrosis secundaria.⁵

La artrosis patelofemoral es una patología controversial, ya que para lograr un tratamiento con resultados satisfactorios es de vital importancia determinar si se trata de una artrosis patelofemoral unicompartimental o si se trata de una artrosis global de la rodilla. Biomecánicamente la articulación entre la patela y la tróclea no es paralela, la porción central de la rótula es más prominente y juega un papel importante en la estabilidad y dinámica del aparato extensor. Esta articulación es sometida a desgaste y a presiones transmitidas a través del cartílago articular, lo cual requiere una notable plasticidad y capacidad de adaptación a las diversas situaciones de incongruencia articular o desequilibrio.

Durante el movimiento de flexión y extensión de la rodilla la presión ejercida por el contacto entre la tróclea femoral y la patela no se transmite por toda la superficie cartilaginosa de esta última, sino que se da en diferentes porciones de acuerdo con el ángulo de flexión de la rodilla: En su tercio distal al inicio de la flexión y hasta los 30°, a los 60° la zona de contacto asciende al tercio medio y a los 90° se da en su tercio superior. Por tanto, el equilibrio entre los diferentes elementos anatómicos es el que determina la posición dinámica de la rótula. Entre estos elementos destacamos: la alineación de la extremidad, la estabilidad de los tejidos blandos, la competencia del ligamento patelofemoral medial y la actividad muscular.⁶

Otros factores que predisponen a la artrosis pueden dividirse en generales y locales; y éstos a su vez en modificables y no modificables. Los factores no modificables son la edad, con incidencia de 80% a los 80 años y afección primaria de las articulaciones de manos y columna vertebral, para continuar con las rodillas y finalmente la cadera.⁷

Los factores modificables son: la obesidad, los factores hormonales (postmenopausia, posthisterectomía, disminu-

ción de estrógenos), factores mecánicos relacionados con la actividad física y laboral del paciente (traumatismos).^{8,9}

Los objetivos del tratamiento de la artrosis de rodilla son: alivio del dolor, mantener la función articular y reducir la progresión de la enfermedad. De acuerdo con la Liga Europea Contra el Reumatismo y el Colegio Americano de Reumatología, el tratamiento debe ser personalizado, considerando los factores ya descritos.^{2,3,4,10}

El tratamiento farmacológico de la OA se divide en dos grupos: *a)* fármacos modificadores de síntomas dirigidos a controlar el dolor (AINES y opiáceos) y *b)* fármacos modificadores de estructura dirigidos a preservar el cartílago articular y frenar la evolución de la enfermedad (sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina, diacereina y ácido hialurónico).^{2,3,4,10,11}

En cuanto al tratamiento no farmacológico iniciaremos con medidas preventivas, educación del paciente, reducción de peso, apoyo de la marcha en caso necesario con bastón o muletas, ejercicio, así como fisioterapia y rehabilitación; lo cual estará enfocado al fortalecimiento del músculo cuádriceps y/o a preservar la movilidad de la rodilla.^{11,12}

El tratamiento quirúrgico se reservará para todos aquellos pacientes con dolor refractario al tratamiento conservador y que presenten una importante discapacidad.^{11,12}

La limpieza artroscópica o lavado articular tiene como objetivo liberar adherencias intraarticulares, extraer condrolitos y remover citocinas inductoras de la inflamación sinovial. Las osteotomías de corrección y reemplazos articulares de rodilla parcial o total son otra opción quirúrgica.¹³

La osteotomía de la tuberosidad anterior de la tibia (adelantamiento rotuliano) descrita por Bandi y Maquet tiene como finalidad aumentar la eficacia del cuádriceps al incrementar el brazo de palanca mientras disminuye la fuerza de reacción de la articulación patelofemoral, lo que permite un mejor deslizamiento de la rótula en la tróclea femoral.^{13,14}

La elección de alguna de las técnicas quirúrgicas, pese a la bibliografía médica existente, dependerá en general de la experiencia personal del cirujano, por lo que el objetivo de este trabajo es determinar qué técnica quirúrgica (artroscópica versus el adelantamiento rotuliano) ofrece mejores resultados.⁹

Material y métodos

Estudio transversal en el que se comparó el resultado funcional del tratamiento de la OA patelofemoral por adelantamiento rotuliano tipo Bandi y limpieza articular artroscópica. Se incluyeron 37 pacientes con OA patelofemoral diagnosticados radiológicamente en etapas II y III de Kellegren y Lawrence, con dolor de más de tres meses, sin respuesta al tratamiento médico, se excluyeron pacientes con algún proceso infeccioso en la rodilla afectada y con insuficiencia vascular periférica grado II o mayor.

Se invitó a los pacientes a participar en el estudio y los que aceptaron llenaron un consentimiento informado. La selección de los pacientes fue aleatoria uno a uno de acuerdo con el grado de OA, quedando 50% de los pacientes con OA grado III en el tratamiento grupo I y se procedió a realizar el tratamiento en forma aleatoria uno a uno para limpieza articular (artroscopía) y adelantamiento rotuliano (Bandi).

Se aplicó escala de WOMAC a todos los pacientes antes del tratamiento y a los 12 meses posteriores.

Utilizamos estadística descriptiva así como T de Student para muestras independientes para la diferencia de promedios entre ambos grupos de pacientes en el programa SPSS v 22 de IBM.

La escala de WOMAC realizó una valoración funcional del paciente utilizando tres dominios (dolor, rigidez, función física), de acuerdo con la severidad se otorgó una puntuación de menor a mayor para cada dominio, se obtuvo un puntaje total siendo el máximo 94.

Resultados

Se incluyó un total de 37 pacientes. La edad promedio fue 53.48 años; 26 (70.3%) fueron mujeres y 11 (29.6%) fueron hombres, el lado afectado y el grado de OA de los pacientes incluidos se muestra en la *tabla 1*.

De los pacientes operados con técnica de Bandi, 1 (5%) tuvo infección de partes blandas y de los operados por artroscopía ninguno tuvo complicaciones.

De acuerdo con el índice de WOMAC de los pacientes operados mediante limpieza articular artroscópica el puntaje fue 64.23 (mínima 56 - máxima 92) en el prequirúrgico

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

N = 37		Tratamiento realizado			
		Adelantamiento rotuliano Bandi (n = 20)		Limpieza articular (n = 17)	
		n	%	n	%
Edad: promedio 53.48 (28-82) ± 12.50 años					
Lado afectado	Derecho	11	55	8	47.05
	Izquierdo	9	45	9	52.95
Grado de OA (Kellegren y Lawrence)	Grado II	10	50	8	47.05
	Grado III	10	50	9	52.95

Abreviaturas: N = Muestra, ± = Desviación estándar, OA = Osteoartritis.

y de 31.47 (mínima 24 - máxima 51) a los 365 días y el efecto terapéutico fue de 32.7 puntos, mientras que en los pacientes operados mediante adelantamiento rotuliano tipo Bandi obtuvimos un promedio general de 62.75 (mínima 56 - máxima 80) en el prequirúrgico y de 30.8 (mínima 40 - máxima 45) a los 365 días, con un efecto terapéutico de 31.95 puntos.

Los resultados comparativos de cada grupo de pacientes tratados mediante artroscopía y adelantamiento rotuliano se muestran en las *tablas 2, 3 y 4*.

Discusión

La búsqueda de tratamientos que mantengan la función y calidad de vida en pacientes con artrosis de la rodilla es una prioridad en cualquier sistema de salud a nivel mundial; pese a existir una amplia gama de herramientas terapéuticas conservadoras y quirúrgicas, la elección de la técnica quirúrgica a emplear generalmente se realiza de acuerdo con pautas establecidas en guías de práctica clínica.

Sin embargo, la bibliografía ofrecida respecto al tratamiento específico de la artrosis patelofemoral evalúa generalmente una sola técnica quirúrgica a la vez, siendo escasos los estudios comparativos que evalúen los resultados fun-

cionales entre diferentes técnicas quirúrgicas, por lo que en muchas ocasiones la elección final de la técnica a emplear dependerá de la experiencia personal del cirujano.

Nuestra serie constituye uno de los pocos estudios de cohortes que realizan una valoración pre y postoperatoria para cada una de las técnicas empleadas, utilizando una escala ampliamente validada como el índice de WOMAC y que finaliza con una comparación de los resultados funcionales del tratamiento obtenido entre una y otra técnica.

En nuestro estudio la edad promedio fue 53.48 años, lo cual concuerda con la serie de Ibarra Ponce de León¹⁵ y Valenzuela¹⁶ que reportan una edad promedio de 53 años, lo cual corresponde a que la incidencia de la artrosis patelofemoral aumenta con la edad; no obstante, se han reportado edades menores probablemente debido a que el cartílago articular muestra los primeros cambios de reblandecimiento y edema a partir de la segunda década de vida.¹⁷

El género presenta una distribución similar a la reportada por otros autores predominando el femenino,^{15,16,17} lo cual podría relacionarse con la pérdida del efecto condroprotector estrogénico por envejecimiento y establecimiento de la menopausia.^{8,9}

La selección de los pacientes fue aleatoria para ambas técnicas quirúrgicas con base en el grado de OA, puesto que

Tabla 2. Resultados con base en el WOMAC de los pacientes. Comparación entre el prequirúrgico y a los 365 días (N = 37).

Técnica quirúrgica	Subescala	Valor de t	gl	IC 95%		p
				Mín.	Máx.	
Limpieza articular (artroscopía)	Dolor	18.32	16	8.16	10.30	0.00
	Rigidez	9.03	16	2.29	3.70	0.00
	Función física	13.70	16	17.35	23.70	0.00
	Total	18.14	—	22.93	36.59	—

Abreviaturas: N = Muestra, gl = Grados de libertad, IC = Intervalo de confianza, p = Significancia estadística.

Tabla 3. Resultados con base en el WOMAC de los pacientes. Comparación entre el prequirúrgico y a los 365 días (N = 37).

Técnica quirúrgica	Subescala	Valor de t	gl	IC 95%		p
				Mín.	Máx.	
Adelantamiento rotuliano	Dolor	15.70	19	8.23	10.76	0.00
	Rigidez	8.32	19	1.98	3.31	0.00
	Función Física	17.97	19	17.49	22.10	0.00
	Total	28.03	—	29.56	34.33	—

Abreviaturas: N = Muestra, gl = Grados de libertad, IC = Intervalo de confianza, p = Significancia estadística.

Tabla 4. Resultados con base en el WOMAC de los pacientes. Comparación entre las dos técnicas quirúrgicas al final del tratamiento (N = 37).

WOMAC	Valor de t	gl	IC 95%		p
			Mín.	Máx.	
Limpieza articular (artroscopía)/adelantamiento rotuliano	0.27	16	- 4.65	6.06	0.78

Abreviaturas: N = Muestra, gl = Grados de libertad, IC = Intervalo de confianza, p = Significancia estadística.

como es de esperarse, la evolución del grado II es mejor que la del grado III.

De acuerdo con el índice de WOMAC el grupo de pacientes tratados con limpieza articular artroscópica tuvo a los 365 días de la operación una evolución favorable al presentar un efecto terapéutico positivo al disminuir un promedio de 32.7 el puntaje obtenido en la valoración prequirúrgica ($p = 0.00$) en el puntaje total, de igual forma se obtuvo mejoría ($p = 0.00$) en cada una de las subescalas incluidas: dolor, rigidez y función física).

Asimismo, el grupo de pacientes tratados con adelantamiento rotuliano tipo Bandi presentó un efecto terapéutico positivo al disminuir 31.9 puntos el promedio total prequirúrgico obtenido ($p = 0.00$).

Aun cuando al realizar la comparación entre los resultados obtenidos de cada grupo de pacientes no encontramos una verdadera significancia terapéutica entre una y otra técnica a los 365 días de operados ($p = 0.78$), consideramos que sí habrá una clara diferencia entre uno y otro conforme pasen los años.

El papel de la limpieza articular artroscópica y el desbridamiento artroscópico es controversial porque algunos estudios han demostrado alivio de los síntomas a corto plazo, asegurando incluso que la mejoría de los síntomas se debe a un efecto placebo,¹⁵ ya que al transcurrir los años y seguir la articulación de la rodilla su proceso degenerativo, los pacientes pueden nuevamente presentar dolor; por eso después de realizar la revisión de la bibliografía médica podemos afirmar que los pacientes que pudieran beneficiarse de esta técnica quirúrgica son aquéllos que presentan síntomas mecánicos de bloqueo articular, evidencia radiográfica de artrosis leve o moderada (Kellgren II-III) y edad temprana al momento de la cirugía.^{2,4,17,18}

Por otra parte, el adelantamiento rotuliano tipo Bandi es un tratamiento quirúrgico con buenos resultados en los primeros años subsecuentes a la intervención del paciente, aunque al modificar la biomecánica de la rodilla por el adelantamiento de la tuberosidad anterior de la tibia en el plano sagital y algunas veces coronal provocará en años posteriores desbalance, inestabilidad y nuevamente dolor articular, sin considerar las múltiples complicaciones inherentes a la toma y aplicación del injerto, colapso o no integración de injerto.^{4,5,14,15,16}

Conclusión

Ambas técnicas (Bandi y limpieza artroscópica) ofrecen buenos resultados funcionales a los 365 días de la operación, sin embargo los pacientes tratados mediante limpieza artroscópica presentan menor dolor en comparación con aquéllos tratados con adelantamiento rotuliano tipo Bandi.

En cuanto a las complicaciones, éstas son mínimas en el lavado quirúrgico por artroscopía al compararse con las presentadas en pacientes operados mediante adelantamiento rotuliano.

Los resultados obtenidos en nuestra serie son similares a los descritos en la bibliografía médica, por lo que a la fecha se considera que ambos procedimientos pueden seguir utilizándose para el manejo de la artrosis patelofemoral; aun cuando la artroscopía tiene la ventaja de que es posible repetirse y en caso de requerir realizar posteriormente una artroplastía total de rodilla, el lecho quirúrgico puede considerarse virgen.

Bibliografía

1. Franzone JM, Vitale MA, Shubin Stein BE, Ahmad CS: Is there an association between chronicity of patellar instability and patelofemoral cartilage lesions? An arthroscopic assessment of chondral injury. *J Knee Surg.* 2012; 25(5): 411-6.
2. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheumat Dis.* 2003; 62: 1145-55.
3. Manek NJ, Lane NE: Osteoarthritis: Current concepts in diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2000; 61(6): 1795-804.
4. Hochberg MC, Altman R, Brandt K, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al: Guidelines for the medical management of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 1541-6.
5. Fulkerson JP: Diagnosis and treatment of patients with patelofemoral pain. *Am J Sports Med.* 2002; 30(3): 447-56.
6. Halabchi F, Mazaheri R, Seif-Barghi T: Patelofemoral pain syndrome and modifiable intrinsic risk factors; how to assess and address? *Asian J Sports Med.* 2013; 4(2): 85-100.
7. Farrokhi S, Voycheck CA, Tashman S, Fitzgerald GK: A Biomechanical Perspective on Physical Therapy Management of Knee Osteoarthritis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013; 43(9): 600-19.
8. Elson DW, Jones S, Caplan N, St Clair Gibson A, Stewart S, Kader DF: Clinically insignificant association between anterior knee pain and patelofemoral lesions which are found incidentally. *Knee.* 2013; 20(6): 471-5.
9. Kar MN, Bhakta A, Mondal GC, Bandyopadhyay M, Kar C, Nandi SN: Change of patellar height with age and sex. *J Indian Med Assoc.* 2012; 110(12): 922-5.
10. Nunes GS, Stapait EL, Kirsten MH, de Noronha M, Santos GM: Clinical test for diagnosis of patelofemoral pain syndrome: Systematic review with meta-analysis. *Phys Ther Sport.* 2013; 14(1): 54-9.
11. Konstantinidis GA, Aletras VH, Kanakari KA, Natsis K, Bellamy N, Niakas D: Comparative validation of the WOMAC osteoarthritis and Lequesne algofunctional indices in Greek patients with hip or knee osteoarthritis. *Qual Life Res.* 2014; 23(2): 539-48.
12. Roth E, Mirochna M, Harsha D: Adolescent with knee pain. *Am Fam Physician.* 2012; 86(6): 569-70.
13. Brunel L, Etchepareborde S, Barthélémy N, Farnir F, Balligand M: Mechanical testing of a new osteotomy design for tibial tuberosity advancement using the Modified Maquet Technique. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2013; 26(1): 47-53.
14. Maquet P: Advancement of the tibial tuberosity. *Clin Orthop Relat Res.* 1976; 115: 225-30.
15. Ibarra-Ponce de León JC, Cabrales-Pontigo M, Crisóstomo-Martínez JF, Almazán-Díaz A, Cruz-López F, Encalada-Díaz MI, et al: Resultados obtenidos con la limpieza articular artroscópica de rodilla en pacientes con osteoartritis. *Act Ortop Mex.* 2009; 23(2): 85-9.
16. Valenzuela L, Nematala F, Orrego M, Matas J, Sudy H, et al: Treatment of patelofemoral chondropathy with the Bandi tibial tubercle osteotomy More than 10 years follow-up. *Knee.* 2011; 18(2): 94-7.
17. Outerbridge RE: The etiology of chondromalacia patellae. 1961. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; (389): 5-8.
18. Leslie IJ, Bentley G: Arthroscopy in the diagnosis of chondromalacia patellae. *Ann Rheum Dis.* 1978; 37(6): 540-7.