

# Choroba Behçeta – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Behçet disease – case report and review

Krystyna Romańska-Gocka<sup>1</sup>, Jacek Gocki<sup>2</sup>, Waldemar Placek<sup>1</sup>, Grażyna Uchańska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu,

kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Alergologii Immunologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu,

kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 4: 224–228

## Streszczenie

W niniejszym opracowaniu autorzy przedstawili rzadki przypadek choroby Behçeta u mężczyzny rasy kaukaskiej. Choroba ta jest przewlekłym, nawracającym, układowym zapaleniem naczyń krwionośnych, której wystąpienie wydaje się zależeć od czynników środowiskowych u osób predysponowanych genetycznie. Pojawia się endemicznie w centralnej i wschodniej Azji. Najczęściej spotyka się objawy skórne i śluzówkowe, takie jak nawracające afty w jamie ustnej i owrzodzenia okolic płciowych. Ciężkie zapalenie struktur oka może doprowadzić do utraty wzroku. Zajęcie narządów może spowodować zagrażające życiu powikłania. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek kliniczny, omówiono objawy choroby oraz kryteria rozpoznania i zasady leczenia.

**Słowa kluczowe:** choroba Behçeta, objawy, rozpoznanie, leczenie.

## Abstract

We report a rare case of Behçet's disease in a Caucasian man. Behçet's disease is a chronic recurrent generalized vasculitis whose manifestation seems to be dependent on genetic predisposition triggered by environmental factors. It occurs endemically in central and eastern Asia. Dermatological symptoms are most common, including recurrent oral and genital aphthous ulcers. Severe ocular inflammation can lead to permanent impairment of vision. The involvement of other organ systems can potentially lead to life-threatening complications. We discuss the course of the disease, the clinical symptoms, the diagnostic criteria and methods of treatment.

**Key words:** Behçet disease, symptoms, diagnosis, treatment.

## Wstęp

Choroba Behçeta należy do grupy przewlekłych układowych zapaleń naczyń krwionośnych. Najbardziej charakterystycznymi objawami są: nawracające afty w jamie ustnej i owrzodzenia na narządach płciowych, zmiany skórne grudkowo-krostkowe i objawy oczne. W przebiegu schorzenia mogą występować ponadto różnie nasilone objawy ze strony wielu narządów i układów [1].

Choroba Behçeta występuje najczęściej w Turcji, w krajach Środkowego i Dalekiego Wschodu i w krajach basenu Morza Śródziemnego. Rzadko rozpoznaje się ją u osób rasy kaukaskiej (1–5 przypadków na 100 tys. w Europie

i Ameryce Północnej), zapadają na nią częściej młode kobiety i ma łagodniejszy przebieg niż w regionach endemicznych. Przypuszczalnie wyzwalają ją nieznanne czynniki środowiskowe, które stymulują układ immunologiczny u predysponowanych pacjentów. Wykazano związek choroby z antygenami zgodności tkankowej [1, 2].

Kryteria rozpoznania choroby Behçeta zostały opracowane przez międzynarodową grupę ekspertów. Kryterium głównym są nawracające afty w jamie ustnej, co najmniej 3-krotnie w ciągu 12 mies. Do rozpoznania konieczne jest ponadto stwierdzenie co najmniej dwóch kryteriów dodatkowych, do których należą: owrzodzenia narządów płciowych, zmiany oczne, zmiany skórne (rumień guzo-

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Krystyna Romańska-Gocka, Katedra i Klinika Dermatologii Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Kurpińskiego 5, 85-096 Bydgoszcz, e-mail: dermatol@poczta.onet.pl

waty, zapalenie mieszków włosowych, zmiany grudkowo-krostkowe, jałowe krosty) oraz dodatni test patergii [3].

### Opis przypadku

Mężczyzna, lat 40, rolnik, negujący choroby przewlekłe, nieobciążony rodzinnie. Pierwsze objawy choroby wystąpiły u pacjenta 4 mies. przed przyjęciem do szpitala, rok po powrocie z pracy w Grecji w charakterze robotnika budowlanego. Były to nawracające, bolesne afty w obrębie jamy ustnej, gardła i migdałków podniebiennych. Z tego powodu pacjent był bez poprawy leczony przez laryngologów kilkoma antybiotykami. W następstwie nadkażenia *Candida albicans*, potwierdzonego badaniem mikologicznym, doszło do dużego nasilenia stanu zapalnego i trudności w przyjmowaniu pokarmów oraz płynów. Jednocześnie wystąpiły bolesne owrzodzenia na narządach płciowych oraz zmiany skórne. Pacjent podawał, że wykwity pojawiają się w szczególności w okolicach urazów, nawet bardzo nieznacznych. Stan ogólny mężczyzny systematycznie się pogarszał ze względu na niedożywienie i odwodnienie. Pacjent unikał jedzenia i picia z powodu bardzo silnych bólów wywołanych owrzodzeniami w jamie ustnej i gardle. Zgłaszał ogólne osłabienie, utratę masy ciała i złe samopoczucie. Z powodu odwodnienia i niedożywienia oraz wysokiej gorączki przyjęto go do Kliniki Alergologii Immunologii i Chorób Wewnętrznych w stanie ogólnym ciężkim. Podczas badania stwierdzono obecność licznych aft w jamie ustnej, ostro odgraniczonych, bolesnych, pokrytych włóknikiem i otoczonych obwódką zapalną (ryc. 1). Dwa bolesne owrzodzenia pokryte strupem zaobserwowano na prąciu, a jedno w okolicy odbytu. Zmiany skórne były zlokalizowane na kończynach górnych i dolnych, ze szczególnym nasileniem na grzbietach rąk, w okolicach łokci i kolan (ryc. 2). Były to wykwity grudkowo-krostkowe oraz płytkie owrzodzenia pokryte strupem. Objaw patergii był dodatni (ryc. 3). W miejscu iniekcji pojawiała się po ok. 24 godz. kopulasta grudka obrzękowa. Zmianom skórnym towarzyszyły bóle mięśni i stawów kończyn dolnych. Chorobę Behçeta rozpoznano na podstawie obrazu klinicznego – nawracające afty w jamie ustnej, owrzodzenia w okolicy narządów płciowych, zmiany ropne na skórze oraz dodatni objaw patergii. Na podstawie badania okulistycznego wykluczono zmiany oczne, a na podstawie konsultacji wielu specjalistów także poważne powikłania narządowe choroby Behçeta. W badaniach laboratoryjnych odnotowano następujące odchylenia od normy: wysoki OB 104 mm/godz., zmniejszone stężenie hemoglobiny 11,1 g%, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego 131,71 mg/l, AlaT 128 U/l, IgA 549 mg/dl oraz hipalbuminemię z hipergammaglobulinemią. Wykluczono zakażenie wirusami HBV, HCV i HIV. W badaniu histopatologicznym wycinka ze zmian chorobowych skóry rozpoznano leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (ryc. 4).

Początkowo leczenie polegało na dożylnym uzupełnieniu płynów, dożylnym podawaniu dużych dawek kor-

tykosteroidów, uzupełnianiu albumin oraz stosowaniu flukonazolu. Stan pacjenta szybko się poprawił i został on przekazany do dalszego leczenia do Kliniki Dermatologii, gdzie kontynuowano terapię prednizonem w dawce 40 mg/dobę i dożylnie immunoglobulinę, uzyskując całkowite ustąpienie zmian chorobowych. Miejscowo stosowano leki odkażające. Po zmniejszeniu dawki prednizonu



Ryc. 1. Afty na błonie śluzowej języka



Ryc. 2. Płytkie owrzodzenia pokryte strupem, na podłożu wyniosłego rumienia u chorego z rozpoznaniem choroby Behçeta

do 30 mg doszło do szybkiego nawrotu zmian skórnych oraz wystąpienia aft w jamie ustnej, a objaw patergii pojawiał się w miejscach nawet nieznacznego urazu. Zwiększono ponownie dawkę steroidu do 40 mg/dobę i dołączono dapson w dawce 100 mg. Zmiany chorobowe ponownie wygoiły się i w ciągu 3 mies. leczenia nie nawracały, jednak pacjent zaczął uskarżać się na silne bóle mięśni w okolicy łokci oraz ud i podudzi, utrudniające chodzenie i ograniczające codzienną aktywność. Zgłaszał także silne bóle stawów, głównie kolanowych i skokowych. Po ponownym zmniejszeniu dawki prednizonu do 30 mg/dobę nawróciły rozległe owrzodzenia w jamie ustnej, afte pojawiły się na migdałkach i w gardle, wystąpiły liczne krosty na kończynach i objaw patergii. Stan ogólny pacjenta znacznie się pogorszył, a dolegliwości bólowe mięśni i stawów kończyn dolnych uniemożliwiały normalne funkcjonowanie. Pacjent zgłaszał ponadto bóle głowy

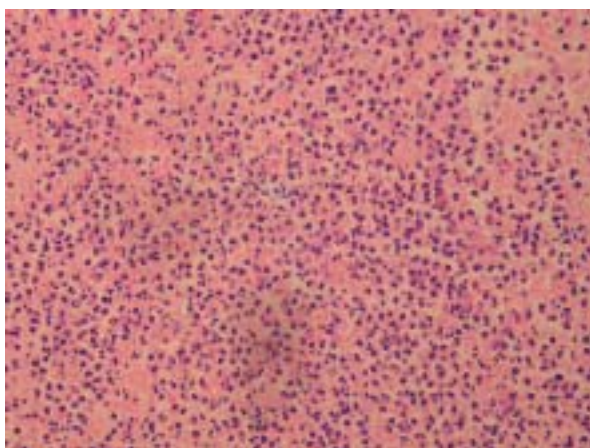
i wystąpiły u niego objawy depresji. Po konsultacji neurologicznej i psychiatrycznej wykluczono związek powyższych objawów z chorobą podstawową. Zwiększenie dawki prednizonu do 50 mg/dobę nie przyniosło poprawy. Po konsultacji z reumatologiem zmodyfikowano leczenie i dołączono kolchicynę w dawce 3 × 500 mg oraz azatioprynę w dawce 3 × 50 mg, uzyskując ustąpienie wszystkich objawów i dolegliwości w ciągu kilkunastu dni. Po miesiącu leczenia odstawiono kolchicynę i zmniejszono stopniowo dawkę prednizonu do 30 mg. Od 2 mies. pacjent przyjmuje prednizon w dawce 30 mg i azatioprynę 3 razy po 50 mg, nie występują objawy ogólne, okresowo pojawiają się małe afte na brzegu języka, ustępujące po miejscowych antyseptykach.

### Omówienie

Choroba Behçeta jest rzadko występującym schorzeniem w Europie i Stanach Zjednoczonych (0,1–7,5 przypadków na 100 tys. mieszkańców). W Azji natomiast rozpoznaje się ją z częstością 1–10 chorych na 10 tys. mieszkańców [4]. Wyraźnie rzadsze rozpoznawanie choroby Behçeta wśród tureckich pacjentów zamieszkujących w Berlinie w porównaniu z mieszkającymi w Turcji (ok. 18-krotna) oraz wśród Japończyków mieszkających poza Japonią (ponad 30-krotna) znacząco wskazuje na występowanie potencjalnego, nieznanego czynnika środowiskowego wywołującego chorobę. Bierze się pod uwagę rolę zakażeń bakteryjnych i wirusowych, w szczególności paciorkowców *Streptococcus: sanguis, pyogenes, faecalis, salivarius*, a także *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma fermentas*, wirusa opryszczki typu 1, parwowirusa B19 i wirusa zapalenia wątroby typu C [5, 6]. Pacjent pracował w Grecji przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby. Można przypuszczać, że nieznanemu endemicznemu czynnikowi wywołującemu przyczynił się do jej ujawnienia. W wymazach z jamy ustnej i zmian skórnych nie wykryto wymienionych powyżej patogenów. Nie określono, czy u pacjenta występuje predyspozycja genetyczna do choroby Behçeta. Najsilniejsza asocjacja dotyczy przede wszystkim antygenu HLA B51 i HLA B5, jednak nie zidentyfikowano pojedynczego odpowiedzialnego genu i uważa się, że zaburzenia genetyczne odgrywają rolę w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej. U pacjentów stwierdza się zwiększenie produkcji cytokin prozapalnych, obecność krążących kompleksów immunologicznych, przeciwciał przeciwko komórkom błony śluzowej czy przeciwciał przeciwko komórkom śródbłonka. Choroba Behçeta nie występowała w rodzinie prezentowanego pacjenta. Rodzinne występowanie opisuje się u 1–18% pacjentów, szczególnie w krajach arabskich, w Turcji i Korei, rzadko w Europie (0–2,6%) [7]. Chorobę Behçeta spotyka się u obu płci, z przewagą mężczyzn, u których przebieg choroby jest cięższy i częściej występują zagrażające życiu powikłania [6, 7].



**Ryc. 3.** Objaw patergii (kopulasta grudka o podłożu rumieniowym powstała w 24 godz. po iniekcji)



**Ryc. 4.** Obraz histopatologiczny biopsji ze zmiany chorobowej skóry – leukocytoklastyczne zapalenie naczyń oraz rozlany naciek z granulocytów obojętnochłonnych przypominający zespół Sweeta

Najczęstszym objawem klinicznym choroby Behçeta, pojawiającym się u niemal wszystkich pacjentów (97–99%), są nawracające afty w jamie ustnej [8]. U opisywanego pacjenta występowały typowe dla choroby bolesne i ostro odgraniczone owrzodzenia w jamie ustnej. Dotyczyły ponadto języka, migdałków podniebiennych i gardła. Obecność owrzodzeń w ustnej części gardła stanowi mniej typową lokalizację [9]. Drugim najczęstszym objawem choroby Behçeta są nawracające owrzodzenia narządów płciowych (85% pacjentów). Są to bolesne owrzodzenia, różnej wielkości, pojedyncze lub liczne, które nawracają rzadziej w porównaniu z aftami w jamie ustnej. Lokalizują się w obrębie narządów płciowych, okolicy odbytu, a także okolicach pachwin [7, 9]. U prezentowanego pacjenta owrzodzenia na prąciu i w okolicy odbytu wystąpiły tylko podczas pierwszego rzutu choroby. Zmiany skórne opisywane w chorobie Behçeta to przede wszystkim występujące u 85% pacjentów wykwity grudkowo-krostkowe, na podłożu wyniosłego rumienia, i kopulaste drobne krosty w ich części środkowej. Krosty mogą powstawać w obrębie mieszków włosowych lub niezależnie od nich (*pseudofolliculitis*) [7]. Do rzadziej opisywanych zmian skórnych należą: piodermia, owrzodzenia skóry, zapalenie żył powierzchownych, zmiany przypominające zespół Sweeta, martwicze zapalenie naczyń oraz piodermia zgorzelinowa [7]. Dodatni objaw patergii, który występował u opisywanego chorego, polega na powstaniu rumieniowej grudki lub krosty w miejscu ukłucia igłą po 24–48 godz. Stanowi on wprawdzie bardzo charakterystyczne zjawisko dla choroby Behçeta, jednak nie jest objawem patognomicznym. Dotyczy 60% chorych. Rzadziej opisuje się go u chorych w Europie i USA [10]. Objawy oczne należą do najczęstszych objawów narządowych w chorobie Behçeta. Są to przede wszystkim zapalenie tęczówki przednie lub tylne oraz zapalenie naczyń siatkówki. Nawracające zapalenie naczyń może doprowadzić do niedokrwiennego zaniku nerwu wzrokowego. Zmiany zapalne stawów z towarzyszącym obrzękiem spotyka się u 53% pacjentów. Początkowo objawy stawowe dotyczą często tylko jednego stawu, szczególnie kolana lub kostki, podobnie jak u prezentowanego chorego. W późniejszym okresie zapalenie stawów jest symetryczne i może dojść do zajęcia niemal wszystkich stawów [11]. Zajęcie dużych naczyń objawia się przede wszystkim nawracającymi zatorami w powierzchownych lub głębokich żyłach i ma charakter wędrujący [12]. Do możliwych zaburzeń neurologicznych zalicza się m.in.: aseptyczne zapalenie opon, zapalenie mózgu i objawy wynikające z zajęcia naczyń mózgowych. Często objawem powikłań neurologicznych są silne bóle głowy i objawy psychiatryczne, takie jak depresja lub zaburzenia pamięci. Zajęcie przewodu pokarmowego może objawiać się zapaleniem żołądka, przetyku, dwunastnicy lub jelita grubego, które rzadko dają poważniejsze powikłania [13]. Innymi rzadziej występującymi możliwymi objawami choroby Behçeta są: zapalenie prostaty i najądrzy, zmiany płucne objawiają-

ce się kaszlem i krwiopluciem, objawy sercowe przypominające dusznicę bolesną oraz zapalenie kłębków nerkowych [14]. Badania laboratoryjne nie są specyficzne. Może pojawić się przyspieszenie OB, niedokrwistość i leukocytoza oraz zwiększone stężenie białka C-reaktywnego i poziomu immunoglobulin, głównie IgA, podobnie jak w przypadku opisywanego pacjenta. Zazwyczaj nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciwjądrowych i czynnika reumatoidalnego [1].

W obrazie histologicznym zmian skórnych odnotowuje się przede wszystkim leukocytoklastyczne zapalenie małych naczyń. Występuje martwica włóknikowata endotelium, a także nacieczenie ścian naczyń limfocytami i granulocytami [8]. Mogą występować tętniaki.

Rozpoznanie różnicowe dotyczy w przypadku objawów skórnych, ocznych i śluzówkowych rumienia wielopostaciowego, zespołu Vogta-Koyanagiego, choroby Reitera, autoimmunologicznych chorób pęcherzowych i piodermi zgorzelinowej [15, 16]. Afty należy różnicować z przewlekłą nawracającą aftozą, cykliczną neutropenią i zakażeniami wirusem *Herpes simplex*. Owrzodzenia na narządach płciowych wymagają różnicowania z chorobami przenoszonymi drogą płciową [8, 12].

Leczenie miejscowe aft w jamie ustnej polega na stosowaniu miejscowych anestetyków i antyseptyków. Niektórzy autorzy zalecają maść z triamcynolonem, diklofenak, miejscowo tetracyklinę, krem zawierający 5-procentowy kwas 5-aminosalicylowy [8].

Nie ma standardów leczenia farmakologicznego choroby Behçeta. Terapia ogólna w okresie zaostrzenia polega najczęściej na dożylnym lub doustnym podawaniu kortykosteroidów w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, kolchicyną lub dapsonem [17]. Kolchicynę stosuje się w dawce 1–2 mg/dobę, a dapson w dawce 100–150 mg/dobę. Działają one szczególnie korzystnie w objawach skórno-śluzówkowych, zwłaszcza w przypadku aft i owrzodzeń narządów płciowych, w rumieniu guzowatym i zapaleniu stawów. Po zaprzestaniu stosowania dapsonu obserwuje się często gwałtowne nawroty choroby. Pentoksyfilinę zaleca się szczególnie u dzieci w przypadku zmian w jamie ustnej i na narządach płciowych. Azatioprynę można podawać w monoterapii lub z innymi lekami immunosupresyjnymi, w szczególności w przypadku objawów ocznych choroby, jednak nie jest to leczenie pierwszego rzutu [8]. Cyklosporynę A zaleca się w przypadku *uveitis*, w dawce 3–6 aż do 10 mg/kg m.c./dobę, jednak szybka redukcja dawki może spowodować efekt odbicia. Cyklofosfamid podawany w pulsach 1000 mg/tydz. w połączeniu z dużymi dawkami kortykosteroidów jest skuteczny przede wszystkim w objawach neurologicznych choroby [17]. Interferon  $\alpha$  używano z dobrym efektem w skórno-śluzówkowej postaci choroby, w zapaleniu stawów i naczyń w dawce 6–9 MIU 3 razy na tydzień przez 6 mies., a następnie 3 MIU 3 razy na tydzień podskórnie przewlekle. Innymi możliwościami leczenia wielonarządowej choroby Behçeta są: infliksymab, etanercept, talidomid, sulfasalazyne i chloram-

bucil [8]. W ciężkich postaciach stosuje się ponadto inhibitory czynnika martwicy guza  $\alpha$  oraz rekombinowany interferon  $\alpha$ -2a i  $\alpha$ -2b [18]. Trwają badania nad zastosowaniem przeciwciał anty-CD52 [1].

Choroba Behçeta jest – wg doświadczenia autorów niniejszego opracowania – trudna do zdiagnozowania ze względu na rzadkie jej występowanie w polskiej populacji. Jest także trudna do różnicowania i rozpoznaje się ją na podstawie kryteriów klinicznych, ponieważ nie istnieją wiarygodne testy diagnostyczne. Leczenie powinno być indywidualnie dobrane do stanu klinicznego i reakcji pacjenta oraz modyfikowane w celu podtrzymania remisji. Chory powinien być pod kontrolą wielospecjalistyczną w celu wczesnego wykrycia zagrażających życiu powikłań. W chorobie Behçeta obserwuje się tendencję do samoistnego ustępowania i nawracania objawów. Okresy remisji trwają tygodnie, miesiące lub nawet lata, a zaostrzenia od kilku dni do kilku miesięcy.

#### Piśmiennictwo

- Niedzielska A, Chelmińska K, Jaremin B. Choroba Behçeta – trudności diagnostyczne. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 427-9.
- Sulek M, Bacht A, Tlustochowicz M. Choroba Behçeta – opis przypadku. *Reumatologia* 2004; 42: 92-101.
- International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
- Escudier M, Bagan J, Scully C. Behçet's disease (Adamantiades syndrome). *Oral Dis* 2006; 12: 78-84.
- Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol* 2003; 192: 149-55.
- Drożdżik A, Barańska-Pukszta E. Zespół Behçeta – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. *Dent Med Probl* 2006; 3: 429-32.
- Verity DH, Marr JE, Ohno S, et al. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54: 213-20.
- Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, et al. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet disease in Germany. Current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 1: 49-64.
- Dąbrowska-Zimoń A, Bobrowska-Snarska D, Wódecki M i wsp. Choroba Behçeta – rzadko rozpoznawana choroba w Polsce. *Reumatologia* 2007; 45: 431-5.
- Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shahram F, et al. Pathergy test in Behçet's disease: change in incidence over the time. *APLAR J Rheumatol* 2007; 10: 333-5.
- Zhang Z, Peng J, Hou X, Dong Y. Clinical manifestation of Behçet's disease in Chinese patients. *APLAR J Rheumatol* 2006; 9: 244-7.
- Safar HA, Abou-Khamseen S, Kansou J, et al. Vascular aneurysms in Behçet's disease. *Surg Pract* 2005; 9: 35-40.
- Naganuma M, Iwao Y, Kashiwagi K, et al. A case of Behçet's disease accompanied by colitis with longitudinal ulcers and granuloma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 105-8.
- Davatchi F, Chitsaz S, Jamshidi AR, et al. New simple way to use the classification tree for the diagnosis of Behçet's disease. *APLAR J Rheumatol* 2005; 8: 43-4.
- Tsuboi H. Case of pyoderma gangrenosum showing oral and genital ulcers misdiagnosed as Behçet's disease at first medical examination. *J Dermatol* 2008; 35: 289-92.
- Graña Gil J, Sánchez Meizoso MO. Diagnostic criteria and differential diagnosis of Behçet's disease. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 20-2.
- Meador R, Ehrlich G, Von Feldt JM. Behçet's disease: immunopathologic and therapeutics aspects. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 47-54.
- Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 467-71.