



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible: serie de casos y revisión de la literatura

Juan Pablo Pirola^a, Diego Federico Baenas^{a,*}, María Jezabel Haye Salinas^a, Nadia Raquel Benzaquén^a, Marcela Colazo^a, María Victoria Borghi^b, Cecilia Lucero^b, Ana Cecilia Álvarez^a, Soledad Retamozo^a, Alejandro Alvarellos^a, Verónica Saurit^a y Francisco Caoiro^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

^b Servicio de Neurología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de diciembre de 2017

Aceptado el 19 de abril de 2018

On-line el 30 de mayo de 2018

Palabras clave:

Hipertensión

Resonancia magnética nuclear

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Keywords:

Hypertension

Magnetic resonance imaging

Posterior reversible encephalopathy syndrome

R E S U M E N

Objetivo: Describir las manifestaciones clínicas, antecedentes, comorbilidades y tratamientos asociados, hallazgos imagenológicos y seguimiento evolutivo de los pacientes con síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo y descriptivo de pacientes ingresados desde junio de 2009 hasta mayo de 2014, en un centro de tercer nivel de atención. Se evaluó edad, sexo, comorbilidades, sintomatología, valores de presión arterial al ingreso, función renal, medicación, tiempo transcurrido hasta la desaparición de síntomas.

Resultados: Se incluyeron 13 pacientes. El 77% estaba hipertenso al inicio del cuadro y el 85% presentó deterioro de la función renal. En 5 pacientes se objetivó el antecedente de trasplante renal. La manifestación clínica más común fueron convulsiones. Todos presentaron lesiones subcorticales y el compromiso más frecuente fue parietooccipital bilateral.

Conclusiones: Este síndrome debe tenerse en cuenta entre los diagnósticos diferenciales de pacientes que se presenten con cuadros neurológicos agudos y los factores de riesgo mencionados.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome: Case series and review of the literature

A B S T R A C T

Objective: To describe clinical manifestations, antecedents, comorbidities and associated treatments, imaging findings, and follow-up in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome.

Methods: A retrospective, descriptive analysis of admitted patients was performed between June 2009 and May 2014 in a third-level care hospital. We evaluated age, sex, comorbidities, symptoms, values of blood pressure at admission, renal function, medication and time elapsed until the disappearance of symptoms.

Results: Thirteen patients were included. In all, 77% of them had a history of hypertension at baseline and 85% had impaired renal function. The most prevalent comorbidity was renal transplantation, and 85% had deterioration of renal function. Five of the patients had undergone renal transplantation. The most common clinical manifestation was seizures. All had subcortical lesions and bilateral parietooccipital involvement was the finding most frequently observed.

Conclusion: This syndrome should be taken into account in the differential diagnoses of patients presenting with acute neurological syndromes and the abovementioned risk factors.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: baenashospitalprivado@gmail.com (D.F. Baenas).

Introducción

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES–*posterior reversible encephalopathy syndrome*) es una entidad clínico-radiológica potencialmente reversible, que se manifiesta con síntomas neurológicos agudos (alteraciones de la conciencia, convulsiones, cefalea, trastornos visuales, déficit neurológico focal)¹.

Suele presentarse en el contexto de fluctuaciones de la presión arterial, insuficiencia renal (con o sin diálisis), fármacos citotóxicos, enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) y preeclampsia o eclampsia².

Podría deberse a lesiones endoteliales relacionadas con cambios abruptos en la presión arterial o efectos directos de citocinas en el endotelio, con rotura de la barrera hematoencefálica y edema cerebral^{1–3}.

La resonancia magnética nuclear (RMN) (fig. 1) es el método de mayor valor diagnóstico, y permite diferenciar este síndrome de lesiones isquémicas agudas⁴.

Constituye una entidad poco frecuente y se desconoce su verdadera prevalencia. Suele ser más común en mujeres y no existe predilección por un grupo étnico específico⁵. Existen escasos reportes de PRES en nuestro medio^{6,7}.

Presentamos 13 casos exponiendo la forma de presentación, antecedentes y tratamientos asociados, hallazgos radiológicos y evolución.

Pacientes y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo y descriptivo de 13 pacientes ingresados con diagnóstico de PRES desde junio de 2009 hasta mayo de 2014, en un centro de tercer nivel de atención.

Se consideró PRES a todos los pacientes con síntomas y hallazgos radiológicos compatibles¹, evaluados por Neurología, excluyendo los diagnósticos diferenciales más frecuentes¹.

Se evaluó edad, sexo, antecedentes, sintomatología, valores de presión arterial al ingreso, función renal, medicación, tiempo transcurrido hasta la desaparición de síntomas, métodos de imagen y características de las lesiones (tabla 1), obteniendo los datos de la historia clínica electrónica de nuestro hospital y de los registros de ingresos de los servicios de Reumatología y Neurología.

Resultados

Se identificaron 13 pacientes con PRES (9 mujeres y 4 varones). La edad promedio de presentación fue 31,46 años (rango, 13–57 años).

Las comorbilidades asociadas fueron hipertensión arterial (HTA) en 6 pacientes (46%), y lupus eritematoso sistémico (LES) en 3 (23%). Todas las pacientes con LES presentaron compromiso renal, hipocomplementemia y anti-ADN positivos. En 9 pacientes (69,2%) se evidenció el antecedente de trasplante: renal en 5 (39%) –3 de ellos en diálisis debido a rechazo–, hepático en 2 (15%) y médula ósea en 2 (15%).

Al ingreso, 10 pacientes (77%) presentaron HTA (por encima de 140/90 mmHg). Además de los 4 pacientes en diálisis, otros 7 tuvieron insuficiencia renal, lo que hace un total de 11 pacientes (85%). La media de creatinemia fue de 4,8 mg/dL (rango 0,5–16,4).

Con respecto al antecedente o uso actual de inmunosupresores, 10 (77%) pacientes recibieron esteroides orales, 4 (31%) tacrolimus, 4 (31%) micofenolato mofetilo, 3 (23%) azatioprina, 3 (23%) ciclosporina, 3 (23%) hidroxicloroquina, 2 (15%) ciclofosfamida, y uno (8%) rituximab.

En cuanto a la presentación clínica, 10 pacientes tuvieron convulsiones como primera manifestación (77%). Otras manifestaciones fueron: alteraciones visuales (n=5; 39%), encefalopatía (n=5; 39%) y cefalea (n=3; 23%).

El tiempo promedio de recuperación clínica fue 13 días (rango 1–42 días). En un paciente no se encontraron datos precisos para estimar este período, pero presentó un cuadro reversible.

Se realizaron estudios de imagen en los 13 pacientes.

A 11 (85%) se les realizó tomografía axial computarizada como primer estudio; en 6 de ellos no se evidenciaron lesiones. Todos los pacientes de esta serie tuvieron RMN al ingreso y se evidenció la siguiente distribución de las lesiones: en 10 (77%) pacientes en ambos hemisferios cerebrales, en 2 (15%) lesiones unilaterales y uno (8%) presentó compromiso solo a nivel del tronco encefálico.

En los 12 que tuvieron lesiones hemisféricas, todas fueron a nivel subcortical (92%), con daño cortical en 8 de estos (62%).

Con respecto a la región comprometida, 11 tenían lesiones occipitales (84,6%), 5 parietales (39%), 5 frontales (39%) y 3 temporales (23%). Hubo 4 pacientes con lesiones en tronco cerebral (31%) y 2 en cerebelo (23%). Solo se realizó RMN con gadolinio para constatar extravasación de contraste al parénquima en 3 pacientes, debido a que la mayoría presentaban contraindicación por deterioro severo de la función renal.

En 11 pacientes se realizó RMN control, evidenciándose mejoría o desaparición de lesiones en 8 casos (62%). En 8 se llevó a cabo antes de los 30 días y con un intervalo mínimo de 5 días respecto a la RMN del ingreso. Los 3 pacientes en los que no se objetivaron cambios en las imágenes de control no presentaron empeoramiento clínico

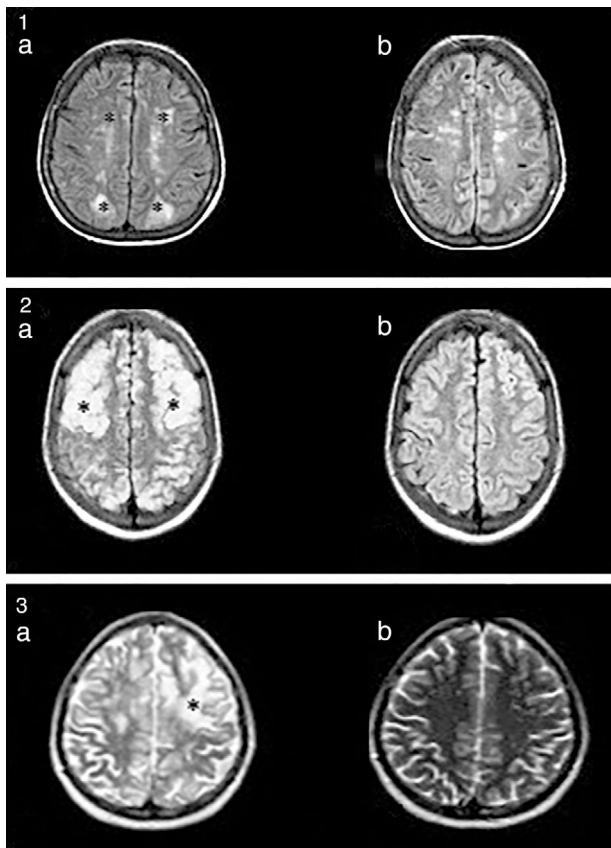


Figura 1. 1.a. Lesiones hiperintensas en FLAIR, córtico-subcorticales, simétricas, parieto-occipitales (*). b. Evidencia de mejoría luego de 3 meses. 2.a. Imágenes hiperintensas en FLAIR, bien definidas, bilaterales, que comprometen regiones córtico-subcorticales, fronto-parieto-temporo-occipitales bilaterales (*). b. Evidencia de mejoría a los 2 meses. 3. Lesión hiperintensa en T2 (*). No se evidencian alteraciones en la secuencia de difusión.

Tabla 1
Hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos

Paciente n.º	Edad (años)/Sexo	Síntomas	PA al ingreso (mmHg)	Creatinina (mg/dL)	Localización de las lesiones	Antecedentes	Medicación	Tiempo de recuperación clínica (días)
1	19/M	Convulsiones	145/90	1,56	Bilaterales Córtico-subcorticales Frontales, parietales y ttemporo-occipitales Vermis cerebeloso	Tx hepático, rechazo a los 7 años Ex-TBQ, enolista, cocaína	PDN 5 mg/día	13
2	57/F	Pérdida de la visión bilateral	150/90	0,5	Bilaterales Córtico-subcorticales Parieto-occipitales	TAMO (SMD) Hipotiroidismo	PDN 5 mg/día	1
3	31/F	Convulsiones Alteraciones visuales Encefalopatía	160/100	14,1	Bilaterales Córtico-subcorticales Occipitales parasagitales	Tx renal por GNF postestreptocócica. HTA. Marihuana, TBQ	PDN 5 mg/día. MMF Tacrolimus	2
4	30/M	Convulsiones	120/80	1,57	Bilaterales Córtico-subcorticales Frontales, parietales y ttemporo-occipitales Sustancia blanca del centro oval y regiones periventriculares, núcleo caudado y lenticular, tálamo y protuberancia	SMP TAMO (2008) Esplenectomía	<u>Pre Tx:</u> PDN 5 mg/día AZA CSP RTX <u>Pos Tx:</u> PDN 5 mg/día Tacrolimus MMF.	10
5	26/F	Encefalopatía Alucinaciones	160/70	3,5	Bilaterales Subcorticales Frontales, parietales y occipitales. Centro oval, tálamo, núcleos lenticulares Protuberancia anular Hemisferios cerebelosos	Tx renal por GNF rápidamente progresiva. Rechazo Hemodiálisis HTA DLP	ENL. Carvedilol	10
6	31/M	Convulsiones Encefalopatía	135/95	16,4	Unilateral derecha Subcorticales Occipital paramediana	Tx renal por SUH Rechazo HTA Diálisis peritoneal	Valsartán Carvedilol Atorvastatina EPO	9
7	50/F	Convulsiones	160/100	5,78	Bilaterales Subcorticales Fronto-temporales. Sustancia blanca del centro oval, periventriculares, radiaciones ópticas Protuberancia anular y unión bulbo protuberancial	Tx renal por poliquistosis. Rechazo Hemodiálisis HTA	PDN 5 mg/día. AZA CSP Aciclovir Atorvastatina ENL	7
8	57/F	Síntomas visuales Encefalopatía	140/90	5	Bilaterales Córtico-subcorticales Occipitales	Tx renal por poliquistosis HTA Hemodiálisis	PDN 5 mg/día CSP MMF	13
9	13/F	Convulsiones	120/60	0,62	Protuberancia con extensión a pedúnculos	Tx hepático por hepatitis viral	PDN 5 mg/día Tacrolimus MMF	30

Tabla 1 (continuación)

Paciente n.º	Edad (años)/Sexo	Síntomas	PA al ingreso (mmHg)	Creatinina (mg/dL)	Localización de las lesiones	Antecedentes	Medicación	Tiempo de recuperación clínica (días)
10	31/M	Convulsiones	150/90	2,6	Unilateral izquierda Subcorticales Occipital paramediana	AKI por rabdomiólisis HD.	—	Sin dato
11	17/F	Convulsiones Alteraciones visuales Cefalea	160/90	7,25	Bilaterales Córtico-subcorticales Fronto, parieto-occipitales	LES-Nefritis lúpica	PDN 7,5 mg/día HCQ CFM	7
12	25/F	Convulsiones Alteraciones visuales Cefalea	220/110	2,02	Bilaterales Córtico-subcorticales Occipitales	LES-Nefritis lúpica HTA	PDN 5 mg/día HCQ CFM ENL	10
13	22/F	Encefalopatía Convulsiones Cefalea	170/90	1,62	Bilaterale. Córtico-subcorticales Occipitales	LES	PDN 5 mg/día AZA Tacrolimus HCQ Gammaglobulina	42

AKI: daño renal agudo; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; CSP: ciclosporina; DLP: dislipidemia; ENL: enalapril; HCQ: hidroxicloroquina; HD: hemodiálisis; HTA: hipertensión arterial; LES: lupus eritematoso sistémico; MMF: micofenolato mofetil; PDN: prednisona; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo; TAMO: trasplante autólogo de médula ósea; TBC: tabaquismo; Tx: trasplante.

y la RMN de control fue realizada dentro de los 7 días posteriores a la primera RMN.

Discusión

El PRES se presenta con síntomas neurológicos agudos, entre los que se reportan encefalopatía (50-80%), convulsiones (60-75%), cefalea (50%), trastornos visuales (33%), déficit neurológico focal (10-15%) y estatus epiléptico (5-15%)¹. Las principales manifestaciones clínicas en nuestra serie fueron similares: convulsiones, seguidas por encefalopatía y trastornos visuales.

Se postula que la instauración súbita de HTA o fluctuaciones en la misma serían los principales factores implicados, alterando la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y provocando disfunción endotelial con aumento de la perfusión y rotura de la barrera hematoencefálica^{1,3,8,9}. Estos fenómenos provocarían extravasación de plasma y macromoléculas al intersticio⁹. En nuestra serie, el 77% de los pacientes se presentaron con HTA. Los pacientes con PRES pueden exhibir HTA moderada a severa, HTA acelerada y encefalopatía hipertensiva¹. Sin embargo, hasta un 15-20% pueden encontrarse normo- o hipotensos, por lo que se cree que podrían existir otros factores implicados¹.

La disfunción endotelial puede ocurrir también por efectos directos de citocinas circulantes (TNF alfa, interleucina 1, interferón gamma, incremento en la expresión del VEGF)^{3,8}. Por este motivo también se ha asociado PRES con numerosas EAS como LES, Sjögren, artritis reumatoide, esclerodermia, vasculitis, púrpura trombótica trombocitopénica, entre otros^{6,10,11}. En nuestro reporte solo encontramos pacientes con LES, y, al igual que en otras series, todos presentaron convulsiones, cefalea, HTA, y compromiso renal⁸. Además todos tenían hipocomplementemia y anti-ADN positivo. En estos pacientes debe realizarse diagnóstico diferencial con accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, LES neuropsiquiátrico, e infecciones del sistema nervioso central^{8,10,11}. Tanto en los pacientes con LES como en los restantes casos de esta serie, se realizó ecografía dúplex de troncos supraaórticos, ecocardiograma, electrocardiograma y monitorización cardiovascular durante las primeras 48 h del ingreso. En 5 pacientes se realizó ECG-Holter. En ninguno de los pacientes incluidos se encontró fuente embolígena ni enfermedad cardiovascular que justifique el cuadro de ingreso. También se realizó electroencefalograma para descartar estatus epiléptico en los pacientes con convulsiones.

Existen inmunosupresores utilizados en el tratamiento de las EAS que se asocian con el desarrollo de PRES (corticoides orales, micofenolato, ciclosporina, ciclofosfamida)^{1,6,12}. En nuestra serie la mayoría había recibido esteroides orales, y más de la mitad al menos otro inmunosupresor.

La insuficiencia renal es un trastorno que se presenta hasta en un 50% de los casos¹ y se evidenció en 85% de nuestros pacientes.

Con respecto al diagnóstico por imágenes, la tomografía axial computarizada sin contraste puede visualizar edema vasogénico en algunos pacientes, pero su utilidad es muy limitada¹²⁻¹⁴. En el 54% de nuestros casos no se evidenciaron lesiones en la tomografía axial computarizada que sí se objetivaron en la RMN. Las alteraciones características en la RMN son: hipointensidad en T1, hiperintensidad en T2, aumento de sensibilidad en FLAIR, y falta de restricción en las secuencias ponderadas de difusión¹²⁻¹⁴. Estas secuencias permiten diferenciar edema vasogénico, que predomina en sustancia blanca y genera desplazamiento de las moléculas de agua a nivel tisular, del edema citotóxico, que se observa en sustancia gris y muestra restricción en la difusión¹²⁻¹⁵.

Se afecta característicamente la sustancia blanca subcortical, pero la corteza cerebral puede estar comprometida^{1-4,12-14}. En todos los pacientes que presentamos con lesiones hemisféricas se

observaron alteraciones a nivel subcortical y en el 62% daño cortical asociado.

Las regiones posteriores del cerebro son particularmente susceptibles al aumento de la perfusión y a la HTA por la escasa inervación simpática¹. Esto explicaría por qué el edema cerebral suele afectar con mayor frecuencia las regiones parieto-occipitales¹⁻⁶. Sin embargo, existen otros patrones de distribución frecuente: las zonas de irrigación limítrofe de ambos hemisferios y a nivel frontal superior^{1,11-14}. La afectación del lóbulo frontal y temporal se ha reportado hasta en el 75%¹. También se ha descrito el compromiso de ganglios basales, cerebelo y tronco encefálico, e incluso médula espinal¹.

En un paciente observamos compromiso exclusivo de protuberancia y pedúnculos. Esta rara localización exige un minucioso diagnóstico diferencial con otros síndromes de afectación del tronco cerebral.

Los hallazgos radiológicos no se correlacionan necesariamente con la gravedad del cuadro clínico ni el pronóstico^{1,12}.

No existen tratamientos específicos para esta entidad¹²⁻¹⁴. Se sugieren medidas de control de la HTA y medio interno, anti-convulsivantes, interrupción de medicamentos potencialmente implicados, y tratar los trastornos subyacentes (sepsis, EAS, eclampsia, preeclampsia)^{1-7,12-14}.

En general el pronóstico es favorable, y la mayoría de los pacientes se recuperan clínica e imagenológicamente¹²⁻¹⁵. Sin embargo, se han publicado casos severos con lesiones irreversibles, hemorragia intracraneal o subaracnoidea, e hipertensión endocraneal. La mortalidad no supera el 6%^{1,2,12-15}.

Los datos actuales provienen de estudios retrospectivos y series de casos. Sin embargo, han permitido encontrar presentaciones clínicas atípicas, hallazgos radiológicos en otras topografías, complicaciones infrecuentes, nuevos medicamentos posiblemente implicados y distintos patrones evolutivos. Se necesitan estudios experimentales para avanzar en el conocimiento de la fisiopatología, y ensayos aleatorizados, distribuidos al azar y multicéntricos que permitan diseñar guías y objetivos específicos de tratamiento.

A pesar de que esta entidad constituye una complicación infrecuente, aunque también probablemente subdiagnosticada en las EAS, consideramos de gran relevancia el conocimiento de las características clínicas, los factores de riesgo, los estudios diagnósticos y el manejo terapéutico por parte de los reumatólogos. Esto se fundamenta además en el hecho de que en la práctica diaria los pacientes con EAS pueden desarrollar esta complicación por la propia enfermedad, por los tratamientos inmunosupresores y por la insuficiencia y el trasplante renal.

Conclusiones

En nuestra serie de casos el PRES se presentó en pacientes con antecedente de HTA, LES y trasplante renal. Las convulsiones fueron el síntoma más frecuente. La mayoría de los pacientes

presentaron HTA al momento del diagnóstico y se encontraban en tratamiento inmunosupresor. La RMN constituye el método de imagen de elección.

Incorporar esta entidad como diagnóstico diferencial de cuadros neurológicos agudos en pacientes con EAS puede contribuir al diagnóstico precoz y a un tratamiento oportuno para evitar secuelas.

Financiación

Declaramos no haber recibido fuentes de financiación.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015;14:914–25.
2. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clinic Proc*. 2010;85:427–32.
3. Marra A, Vargas M, Striano P, del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: The endothelial hypotheses. *Med Hypotheses*. 2014;82:619–22.
4. Kastrup O, Schlamann M, Moeninghoff C, Forsting M, Goercke S. Posterior reversible encephalopathy syndrome: The spectrum of MR imaging patterns. *Clin Neuroradiol*. 2015;25:161–71.
5. O'Hara McCoy H. Posterior reversible encephalopathy syndrome: An emerging clinical entity in adult, pediatric, and obstetric critical care. *J Am Acad Nurse Pract*. 2008;20:100–6.
6. Ortiz A, Elsässer S, Roverano S, Paira S. Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES): comunicación de tres casos. *Rev Arg Reumatol*. 2012;23:52–60.
7. De Luca S, Virgili I, Bonardi F, Oviedo MS, Mondello E, Eyheremendy E. Hallazgos imagenológicos típicos y atípicos del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. *Rev Argent Radiol*. 2008;72:265–9.
8. Li Y, Gor D, Walicki D, Jenny D, Jones D, Barbour P, et al. Spectrum and potential pathogenesis of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:873–82.
9. Rabinstein AA, Mandrekar J, Merrell R, Kozak OS, Durosaro O, Fugate JE. Blood pressure fluctuations in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:254–8.
10. Baizabal-Carvallo JF, Barragan-Campos HM, Padilla-Aranda HJ, Alonso Juarez M, Estanol B, Cantu-Brito C, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of acute lupus activity. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111:359–63.
11. Alvarado Verdusco H, Acharya A. Acute kidney injury. Recurrent seizures, and thrombocytopenia in a young patient with lupus nephritis: A diagnostic dilemma. *Case Rep Nephrol*. 2016;2016, 7104098.
12. Algahtani H, Algahtani A, Aldarmahi A, Hmoud M, Marzuk Y, Shirah B. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Local experience from Saudi Arabia. *Neurohospitalist*. 2017;7:24–9.
13. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: The retrospective Berlin PRES study. *J Neurol*. 2012;259:155–64.
14. Ni J, Zhou LX, Hao HL, Liu Q, Yao M, Li ML, et al. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: a retrospective series of 24 patients. *J Neuroimaging*. 2011;21:219–24.
15. Liman TG, Bohner G, Endres M, Siebert E. Discharge status and in-hospital mortality in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2014;130:34–9.