

Cerebral toxocariasis - case report

Rončević Filipović, Mari; Sušanj, Lucija; Gorup, Lari; Knežević, Samira; Livajić, Marija; Piralić, Alen; Pavić, Ivica; Slavuljica, Irena; Trošelj Vukić, Biserka; Cekinović Grbeša, Đurđica

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis, 2021, 57, 310 - 314**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

https://doi.org/10.21860/medflum2021_261194

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:597464>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



Cerebralna toksokaroza – prikaz slučaja

Cerebral toxocariasis – case report

Mari Rončević Filipović^{1,2}, Lucija Sušan¹, Lari Gorup¹, Samira Knežević¹, Marija Livajić^{1,2}, Alen Piralčić¹, Ivica Pavić^{1,2}, Irena Slavuljica^{1,2}, Biserka Trošelj Vukić^{1,2}, Đurđica Cekinović Grbeša^{1,2*}

¹Klinika za infektivne bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za zarazne bolesti, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Cilj: Prikazati slučaj bolesnika s atipičnom kliničkom slikom toksokaroze, koja se manifestirala izoliranom afekcijom središnjeg živčanog sustava. **Prikaz slučaja:** Bolesnik u dobi od 55 godina liječen je u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka zbog cerebralne toksokaroze koja se prezentirala inicijalno aneozinofilnim aseptičnim meningitisom. Klinički tijek bolesti u početku nije ukazivao na parazitaru infekciju, već je dijagnoza postavljena nakon ponavljajućih citološko-biokemijskih i seroloških analiza cerebrospinalnog likvora i seruma. **Zaključci:** Cerebralna toksokaroza je rijetka bolest, a može se prezentirati i kao teški meningitis, encefalitis ili mijelitis. Prikaz slučaja bolesnika s dokazanom cerebralnom toksokarozom koja se inicijalno prezentirala kao aneozinofilni aseptični meningitis ukazuje na važnost uključivanja neurotoksokaroze u diferencijalnu dijagnozu sindroma aseptičnog meningitisa bez drugog dokazanog uzročnika.

Ključne riječi: aseptični meningitis; središnji živčani sustav; toksokaroza

Abstract. Aim: To present a case of a patient with an atypical clinical course of toxocariasis, which was manifested by isolated affection of the central nervous system. **Case report:** A 55-year-old patient was hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases of the University Hospital Center Rijeka due to cerebral toxocariasis, which was initially presented as aneosinophilic aseptic meningitis. Since the clinical course of the disease did not initially indicate a parasitic infection, the diagnosis was established after repeated cytological-biochemical and serological analyzes of the cerebrospinal fluid and serum. **Conclusions:** Cerebral toxocariasis is a rare disease and can also present as severe meningitis, encephalitis, or myelitis. This case report of a patient with proven cerebral toxocariasis initially presented as aneosinophilic aseptic meningitis indicates the importance of including neurotoxocariasis in the differential diagnosis of aseptic meningitis syndrome with no other proven causative agent.

Key words: aseptic meningitis; central nervous system; toxocariasis

***Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Đurđica Cekinović Grbeša, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti, KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: durdica.cekinovic@uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Toksokaroza je helmintozoonoza uzrokovana nematodom roda *Toxocara spp.*, koja prvenstveno obuhvaća vrste *Toxocara canis* i *Toxocara cati*, čiji adultni oblici parazitiraju u crijevu pasa, mačaka, ali i drugih kanida. Humana toksokaroza raširena je po čitavom svijetu, posebice u siromašnim sredinama s nižim higijenskim standardom i stupnjem edukacije¹. Štoviše, to je u ljudi najčešća helmintozoonoza, a seroprevalencija u tropskim područjima svijeta doseže i do 90 %². Prijenos parazita na čovjeka događa se prilikom kontakta s infestiranim životinjama ili ingestijom zemlje ili hrane kontaminirane jajašcima parazita. Pritom čovjek služi kao slučajni domaćin, iako se larve parazita iz probavnog sustava mogu razmiljeti po čitavom organizmu. Dospijućem u tkiva parazitarani se ciklus u čovjeku ne može dalje odvijati, već larve postupno odumiru, izazivajući pritom ponekad lokalna oštećenja, a samim time i kliničke simptome. U većine inficiranih bolest je asimptomatska, dok se u oko 12 % bolesnika javljaju simptomi kao što su bol u trbuhu, hepatomegalija, anoreksija, mučnina, povraćanje, kašalj, cervikalni limfadenitis, glavobolja, mialgije, vrućica³. Supkliničke infekcije mogu se detektirati slučajnim nalazom eozinofilije u perifernoj krvi. Simptomatska toksokaroza najčešća je u dječjoj dobi¹. S porastom zastupljenosti pasa i mačaka u kućanstvima razvijenih zemalja, raste i rizik za akviriranje toksokaroze, posebice u slučaju neadekvatnog veterinarskog nadzora nad tim životinjama¹. Globalna prevalencija infekcije toksokarom u pasa iznosi oko 11 %, sa značajno većom učestalošću u štenadi (i do 90 %), u ruralnim sredinama, zemljama nižeg socioekonomskog standarda te područjima s tropskom klimom². Cerebralna toksokaroza ili neurotoksokaroza (NT) u ljudi je infekcija središnjeg živčanog sustava toksokarom, čija klinička slika može znatno varirati. Iako je humana toksokaroza relativno česta u odnosu na druge parazitoze, prevalencija NT-a do sada nije poznata. Od prvog opisanog slučaja NT-a 1951 god. do danas je u literaturi opisano tek njih stotinjak⁴. Klinički slučajevi NT-a uključuju eozinofilni meningitis, potom encefalitis i mijelitis, cerebelarni vaskulitis, optički neuritis, u nekoliko slučajeva

opisan je apsces mozga, a do danas je u sklopu NT-a opisan tek jedan slučaj opstruktivnog hidrocefalusa⁵. Ipak, NT se najčešće smatra asimptomatskom infekcijom, uz prisustvo eozinofilne pleocitoze u cerebrospinalnom likvoru⁴. Iako rijedak entitet, NT svakako nije klinički zanemariv zato što, kao i svaka infekcija SŽS-a, može imati letalan ishod ili ostaviti trajne posljedice na zdravlje bolesnika^{2,6}. U ovom radu prikazujemo klinički tijek i ishod liječenja NT-a u prethodno zdravog bolesnika s naglaskom na netipičan tijek bolesti.

Toksokaroza je najzastupljenija helmintozoonoza u svijetu, a može uzrokovati teške infekcije različitih organskih sustava. Neurotoksokaroza, iako većinom asimptomatska, najteži je oblik toksokaroze te neprepoznata i neliječena može ostaviti trajne neurološke posljedice, posebice u djece. Čimbenici rizika za razvoj neurotoksokarijaze jesu život u seoskim područjima, posjedovanje pasa ili mačaka i geofagija.

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnik u dobi od 55 godina, stanovnik manjeg grada u okolici Rijeke, zaposlen u telekomunikacijskoj tvrtki na održavanju strujnih stanica, hospitaliziran je u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra u Rijeci petog dana subfebriliteta (maksimalna izmjerena tj. temperatura bila je 37,8 °C, mjereno na membrani *tympani*), uz zatiljnu i orbitalnu glavobolju progresivnog karaktera te fotofobiju i povraćanje. Ostale somatske simptome bolesti bolesnik je negirao. Prema anamnezi bolesti, nastupu specijalnih simptoma afekcije središnjeg živčanog sustava nije prethodila prodromalna, nespecifična faza. U anamnezi ranijih bolesti, izuzev blagog oblika psorijaze, nije imao značajnijih komorbiditeta. Bolesnik je negirao kontakt s domaćim životinjama, kao i posjedovanje kućnih ljubimaca. U fizikalnom pregledu kod prijama bio je afebrilan, bistre svijesti (Glasgovska skala kome 15), hipotenzivan (RR 90/60 mmHg), srčane frekvencije 89/min, saturacije periferne krvi kisikom 97 % i frekvencije disanja od 18 udisaja/min. Osim zakočenosti vrata u sjedećem položaju, ostali je neurološki status bio uredan. U krvnoj slici imao je povišene vrijednosti

leukocita ($12,3 \times 10^9/L$; ref. vrijednosti $3,4 - 9,7 \times 10^9/L$) uz tek blagu eozinofiliju ($0,55 \times 10^9/L$; ref. vrijednosti $0 - 0,43 \times 10^9/L$) te urednu vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP) ($0,6 \text{ mg/L}$; ref. vrijednosti $0 - 5 \text{ mg/L}$) (tablica 1). Učinjena je lumbalna punkcija kojom je dobiven bistar cerebrospinalni likvor (CSL) s umjerenom pleocitozom ($656 \times 10^6/L$ leukocita; ref. vrijednosti $\leq 5 \times 10^6/L$) i predominacijom mononukleara, uz blagu proteinozahiju i normoglikorahiju (tablica 2). Rutinskom obradom likvora na uobičajene patogene (likvor

bakteriološki i mikološki, PCR likvora na enterovirus, serologija iz krvi i likvora na bakteriju *Borrelia burgdorferi*, serologija iz krvi na virus krpeljnog meningoencefalitisa) nije dokazana etiologija bolesti. Bolest je shvaćena kao aseptični meningitis te je primijenjeno simptomatsko liječenje (antipiretik, parantalna rehidracija, analgetik po potrebi). Budući da je bolesnik nadalje bio kontinuirano subfebrilan uz glavobolju, a bez drugih simptoma, dvanaestog dana bolesti, a sedmog dana hospitalizacije učinjena je kontrol-

Tablica 1. Laboratorijske analize krvi pacijenta po vremenu uzorkovanja: prikaz vrijednosti parametara upale

Vrijeme (dan bolesti)	CRP* (mg/L)	Leukociti ($\times 10^9/L$)	Neutrofili	Limfociti	Monociti	Eozinofili	Bazofili
			(x $10^9/L$ / %)				
5. dan bolesti	0,6	12,3	8,92 / 72,8	2,04 / 16,7	0,73 / 6	0,55 / 4,5	0,01 / 0,1
9. dan bolesti	0,6	8,2	4,74 / 57,5	2,42 / 29,4	0,69 / 8,3	0,39 / 4,7	0,01 / 0,1
13. dan bolesti	/	9,3	6,1 / 66,3	1,9 / 20,5	0,5 / 5,5	0,5 / 5,3	0,1 / 0,7
kontrola – mjesec dana od početka bolesti	/	7,6	4,6 / 60,3	2 / 26,7	0,5 / 6	0,3 / 4,2	0,0 / 0,5
ref. vrijednosti	< 5	3,4 – 9,7	2,06 – 6,49 / 44 – 72	1,19 – 3,35 / 20 – 46	0,12 – 0,84 / 2 – 12	0 – 0,43 / 0 – 7	0 – 0,06 / 0 – 1

*C-reaktivni protein

Tablica 2. Laboratorijska analiza cerebrospinalnog likvora pacijenta: diferencijalna citološka analiza i biokemija

Vrijeme	Proteini (g/L)	Glukoza (mmol/L)	Leukociti ($\times 10^6/L$)	Limfociti (%)	Akt. limfociti (%)	Plazmacit. limfociti (%)	Seg. neutrofili (%)	Monociti (%)	Eozinofili (%)	Bazofili (%)
5. dan	1,15	3,22	656	48	3	2	33	14	/	/
9. dan	0,67	2,7	689	43	/	/	/	7	50	/
13. dan	0,54	3,4	*	58	6	/	/	5	30	2
Kontrola – mj. dana od početka bolesti	0,44	2,8	44	81	/	/	/	15	/	/
ref. vrijednosti	0,17 – 0,37	2,49 – 4,44	< 5	70	0	0	0	30	0	0

* Nalaz nije bio dostupan iz tehničkih razloga

Tablica 3. Rezultati seroloških testiranja seruma i likvora u bolesnika – učinjeni u drugom tjednu bolesti te nakon provedene antimikrobne terapije, mjesec dana od početka simptoma

Vrijeme	Serološka metoda	Serum	Likvor
12. dan bolesti	<i>Toxocara</i> spp. (EIA)	pozitivan (44,00 NTU)*	pozitivan (14,00 NTU)*
	<i>Toxocara</i> (WB)	pozitivan	pozitivan
kontrola – mjesec dana od početka bolesti	<i>Toxocara</i> spp. (EIA)	pozitivan (51,00 NTU)	pozitivan (12,00 NTU)
	<i>Toxocara</i> (WB)	pozitivan	pozitivan
ref. vrijednosti		negativan: < 9,00 NTU graničan: 9,00 NTU -11,00 NTU pozitivan: > 11,00 NTU	

na lumbalna punkcija. U ponavljajućim uzorcima CSL-a nije bilo promjena u biokemijskom sastavu kao ni u visini pleocitoze, no u diferencijalnoj citološkoj analizi verificirana je eozinofilna predominacija ($689 \times 10^6/L$ leukocita uz 50 % eozinofila; ref. vrijednosti $\leq 5 \times 10^6/L$ uz 100 % mononukleara), što je upućivalo na vjerojatnu parazitaru infekciju SŽS-a. Parazitološka obrada stolice (na jajašca i ciste uzročnika: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Ankylostoma duodenale*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli*) bila je negativna. Serološkim testiranjem seruma i likvora na tkivne parazite (EIA) dokazana su specifična protutijela na *Toxocara* spp. te potvrđena Western Blot analizom, dok su serološki nalazi na ostale parazite (*Echinococcus* spp., *Fasciola hepatica*, *Trichinella spiralis*, *Taenia solium* (Cystercosis), *Strongyloides*, *Ascaris* spp., *Schistosoma mansoni*, *Entamoeba histolytica*) bili negativni, a kultura i ovog uzorka CSL-a ostala je sterilna.

Radiogram prsnih organa i ultrazvuk abdomena te kompjutorska tomografija mozga (CT) i magnetska rezonancija mozga (MR) bile su urednih morfoloških nalaza. Oftalmološki pregled očne pozadine bio je uredan. Provedeno je peroralno liječenje albenbazolom u dozi 2×400 mg (tjelesna masa bolesnika iznosila je 70 kg što bi odgovaralo dozi od $2 \times 5,7$ mg/kg lijeka). Bolesnik je postao afebrilan petog dana hospitalizacije (10. dana bolesti), no tek u trećem tjednu bolesti, nakon uvođenja antihelmintične terapije, dolazi do regresije glavobolje i potpunog kliničkog oporavka, bez zabilježenih komplikacija. Nakon provedene terapije u kontrolnom nalazu likvora verificirana je niska mononuklearna pleocitoza uz potpuni nestanak eozinofila. Kontrolni uzorci seruma i likvora uzeti mjesec dana od početka bolesti također su ukazivali na akutnu infekciju toksokarom (pozitivni EIA i Western Blot na *Toxocara* spp.). Na kontrolnom pregledu 50 dana od početka simptoma bolesnik je subjektivno bio bez tegoba.

RASPRAVA

Iako rijedak klinički entitet, NT predstavlja i po život opasno stanje koje je potrebno na vrijeme prepoznati i liječiti. Čimbenici rizika za NT jesu život na seoskim područjima, posjedovanje pasa ili

mačaka i geofagija, a u 31 % slučajeva NT je uzrokovan ingestijom kontaminirane hrane². U našem slučaju moguće je da je upravo hrana kontaminirana toksokarom bila izvor infekcije jer je bolesnik izričito negirao kontakt sa životinjama, no s obzirom na epidemiološku anamnezu, odnosno terenski rad i eventualnu profesionalnu izloženost mačkama i psima niti taj način akviriranja infekcije ne može se u potpunosti isključiti. Infekcija SŽS-a toksokarom češća je u odraslih ljudi i osoba muškog spola (58 %)^{1,2}. Patogeneza NT-a do da-

Atipična klinička slika aseptičnog meningitisa mora potaknuti kliničara na razmišljanje o neurotoksokarozu, posebice ukoliko se razvije eozinofilna pleocitoza u likvoru. Liječenje neurotoksokaroze uspješno se provodi mebendazolom.

nas nije u potpunosti razjašnjena, no najrizičnijim čimbenikom razvoja NT-a smatra se količina ingestiranih jajašaca, a prethodna izloženost ovom parazitu također predisponira razvoj NT-a⁵. Vrijeme ulaska toksokare u SŽS nije poznato, a istraživanja na životinjskom modelu pokazala su da se protutijela specifična za toksokaru javljaju u likvoru između 10. i 21. dana bolesti, a u potpunosti nestaju oko 126. dana nakon infekcije⁷. U našeg se bolesnika klinička prezentacija NT-a od početka bolesti manifestirala kao sindrom aseptičnog meningitisa, na što je ukazivao i nalaz citološko-biokemijske analize likvora kod prijama u bolnicu, a uz odsutnost eozinofila u likvoru, što je otežavalo diferencijalnu dijagnozu. Nadalje, bolesnik nije manifestirao nikakve somatske kliničke znakove infekcije toksokarom, niti su inicijalne laboratorijske pretrage ukazivale na moguću parazitaru infekciju, izuzev diskretne eozinofilije periferne krvi pri prijama.

Neuroradiološke analize u bolesnika s NT-om u polovici slučajeva pokazuju hipodenzne lezije na kompjutorskim tomogramima. Magnetska rezonancija u T2 mjerenju u oko polovice bolesnika s encefalitisom pokazuje lezije pojačanog odjeka u moždanom parenhimu, dok kod mijelitisa uzrokovanih toksokarom više od 92 % bolesnika pokazuje navedene morfološke promjene⁸. Ipak, opisane promjene, iako indikativne, nisu dovoljne

za definitivnu dijagnozu NT-a, već je potrebna serološka analiza likvora i seruma na *Toxocara* spp. U ovom slučaju i CT i MR mozga bili su urednog nalaza te se jedino ponavljajućim citološkim analizama CSL-a te serološkim analizama CSL-a i seruma postavila dijagnoza NT-a.

Okosnica terapije toksokaroze jesu antihelmintici (albendazol, mebendazol i tiabendazol) i protuupalni lijekovi. Tim se lijekovima postiže regresija ili ublažavanje simptoma uzrokovanih migracijom ličinki toksokare u različite organe. Albendazol u dozi od 400 mg dva puta dnevno tijekom pet dana prvi je izbor za liječenje bolesnika, dok su tiabendazol ili mebendazol druga terapijska opcija zbog niže stope apsorpcije izvan gastrointestinalnog trakta u odnosu na albendazol. Albendazol je također terapija izbora za NT zbog dobrog prodira u CSL i niske toksičnosti. Kortikosteroidi se također koriste u liječenju NT-a radi smanjenja upalnog odgovora i kontrole reakcija preosjetljivosti uzrokovanih degeneracijom larva toksokare, posljedično antihelmintičkoj terapiji⁹.

Primjenom adekvatne serološke i neuroradiološke dijagnostike te pravovremenim liječenjem može se postići potpun oporavak, što je značajno u kontekstu nekih neuroloških poremećaja (epilepsija, shizofrenija, demencija) koji se danas etiološki povezuju s NT-om i smatraju posljedicom akumulacije larvi toksokare u moždanom tkivu tijekom dužeg vremenskog perioda^{6,10,11}. U populacijama niskog socioekonomskog statusa, čak i u razvijenim zemljama, NT se smatra jednim od najvažnijih čimbenika zaostajanja u rastu¹². Ipak, potrebna su daljnja epidemiološka istraživanja u svrhu dokazivanja neosporne veze NT-a s navedenim neurorazvojnim poremećajima i bolestima.

ZAKLJUČAK

Toksokaroza, kao najzastupljenija helmintozoona u svijetu, uzrokuje značajan pobol u svim dobnim skupinama. Pošto je bolest prisutna i u Hrvatskoj, iako je NT rijedak klinički entitet, potrebno ju je uvrstiti u diferencijalnu dijagnozu sindroma eozinofilnog meningitisa u bolesnika i u našem podneblju. Na NT treba posumnjati u pacijenta s neurološkim simptomima ako usto ima još i sljedeće: a) eozinofilnu pleocitozu u CSL-u i/ili eozinofiliju u perifernoj krvi, b) dokazana pro-

tutijela na *Toxocara* spp. u serumu i/ili likvoru, c) mikrobiološki sterilan CSL uz negativnu dijagnostiku na ostale neurotropne mikroorganizme, prvenstveno viruse i gljive, d) kliničko, laboratorijsko i radiološko poboljšanje na antihelmintičnu terapiju.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Holland CV. Knowledge gaps in the epidemiology of *Toxocara*: the enigma remains. *Parasitology* 2017;144:81-94.
- Rostami A, Ma G, Wang T, Koehler AV, Hofmann A, Chang BCH et al. Human toxocariasis – A look at a neglected disease through an epidemiological ‘prism’. *Infect Genet Evol* 2019;74:104002.
- Van Den Broucke S, Kanobana K, Polman K, Soentjens P, Vekemans M, Theunissen C et al. Toxocariasis Diagnosed in International Travelers at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, from 2000 to 2013. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015;9. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003559>.
- Deshayes S, Bonhomme J, de La Blanchardiere A. Neurotoxocariasis: a systemic literature review. *Infection* [Internet]. 2014;44. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0889-8>.
- Choi JH, Cho JW, Lee JH, Lee SW, Kim HJ, Choi KD. Obstructive hydrocephalus due to CNS toxocariasis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2013;329. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.03.009>.
- Nicoletti A. Neurotoxocariasis. *Adv Parasitol* 2020;109:219-231.
- Strube C, Heuer L, Janecek E. *Toxocara* spp. infections in paratenic hosts. *Vet parasitol* [Internet]. 2013;193. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.033>.
- Sanchez SS, Garcia HH, Nicoletti A. Clinical and Magnetic Resonance Imaging Findings of Neurotoxocariasis. *Front Neurol* [Internet]. 2018;9. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00053>.
- Chen J, Liu Q, Liu GH, Zheng WB, Hong SJ, Sugiyama H et al. Toxocariasis: a silent threat with a progressive public health impact. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2018;7. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-018-0437-0>.
- Fan CK, Holland CV, Loxton K, Barghouth U. Cerebral Toxocariasis: Silent Progression to Neurodegenerative Disorders? *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2015;28. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00106-14>.
- Luna J, Cicero CE, Rateau G, Quattrocchi G, Marin B, Bruno E et al. Updated evidence of the association between toxocariasis and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2018;12. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006665>.
- Hotez PJ. Neglected infections of poverty in the United States and their effects on the brain. *JAMA Psychiatr* 2014;71:1099-1100.