

Leucemia cutánea aleucémica: presentación de un caso

Nuria Blázquez Sánchez, Inés Fernández Canedo, Esther Cardeñoso Álvarez, Manuel Morán Estefanía, Pablo de Unamuno Pérez, Patricia Antúnez Plaza* y Agustín Martín Pascual

Servicio de Dermatología y * Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

Resumen.—Se denomina leucemia cutánea aleucémica a la invasión cutánea por células leucémicas en ausencia de afectación de sangre periférica y/ o médula ósea. Aunque se desconocen los mecanismos patogénicos de esta enfermedad, está ampliamente aceptado su pronóstico grave. En la mayoría de los casos publicados se describe la expresión completa del proceso hematológico (con mayor frecuencia leucemias agudas monocíticas o granulocíticas) en los 10-14 meses posteriores al inicio del cuadro cutáneo, así como una supervivencia media de unos 22 meses.

Presentamos el caso de un paciente varón de 77 años con leucemia cutánea aleucémica que inició la enfermedad en forma de múltiples lesiones papulonodulares eritematovioláceas en tronco y cabeza, con ausencia de afectación de sangre periférica y alteraciones incipientes en médula ósea. El estudio inmunohistoquímico, tanto de las lesiones cutáneas como de médula ósea, demostró la invasión de ambos tejidos por células tumorales pertenecientes a la estirpe monocitohistiocitaria. El paciente presentó una desaparición espontánea de las lesiones cutáneas, así como una ausencia de progresión del cuadro hematológico en los 9 meses posteriores al diagnóstico, a pesar de no haberse sometido a ningún tratamiento.

Destacamos la baja incidencia de asociación entre síndromes mielodisplásicos y leucemias cutáneas aleucémicas, así como la sorprendente resolución espontánea de las lesiones cutáneas en nuestro caso.

Palabras clave: leucemia cutis aleucémica, sarcoma granulocítico, síndrome mielodisplásico.

Blázquez Sánchez N, Fernández Canedo I, Cardeñoso Álvarez E, Morán Estefanía M, de Unamuno Pérez P, Antúnez Plaza P, Martín Pascual A. Leucemia cutánea aleucémica: presentación de un caso. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(7):451-6.

ALEUKEMIC LEUKEMIA CUTIS: A REPORT OF ONE CASE

Abstract.—The term aleukemic leukemia cutis describes the invasion of the skin by leukemic cells in the absence of peripheral blood and/ or bone marrow involvement. Although the pathogenic mechanisms of this disease are still unknown, it is widely recognized its poor prognosis. Most of the reported patients completely developed the hematologic disease (the majority acute granulocytic or monocytic leukemias) in 10-14 months after diagnosis of aleukemic leukemia cutis, and they had a median survival of 22 months.

We report on a case of a 77-year-old man with aleukemic leukemia cutis who presented with numerous erythematous to violaceous papulonodular lesions, mainly located on the trunk and head, lack of peripheral blood involvement and very early alterations in the bone marrow aspirate. Immunohistochemical stains of skin and bone marrow biopsies revealed the infiltration of both tissues by blast cells of monocyte-histiocytic lineage. Our patient presented spontaneous resolution of skin lesions and his hematological disease showed no progression during 9 months after diagnosis, although he did not undergo any treatment.

We emphasize the low incidence of association between myelodysplastic syndromes and aleukemic leukemia cutis as well as the surprising spontaneous remission of cutaneous lesions in our patient.

Key words: aleukemic leukemia cutis, granulocytic sarcoma, myelodysplastic syndrome.

INTRODUCCIÓN

Los términos sarcoma granulocítico y cloroma aluden a formas poco frecuentes de afectación extramedular por neoplasias de estirpe mieloide. Aunque ya en 1811 Burns publicó los primeros casos de sarcoma granulocítico¹, no fue hasta varias décadas más tarde cuando se clarificó este concepto. En 1853, King introdujo el término cloroma para designar a estas masas tumorales, haciendo referencia al color verde

que presentaban debido a su contenido en mieloperoxidasa². Años más tarde, en 1966, Rappaport los denominó sarcomas granulocíticos y los consideró exclusivamente relacionados con neoplasias de la serie granulocítica³. Sin embargo, la descripción de nuevos casos en la literatura ha llevado a ampliar el concepto de sarcoma granulocítico, considerándose en la actualidad que dichas tumoraciones extramedulares pueden aparecer asociadas a cualquier forma de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico.

En raras ocasiones el sarcoma granulocítico constituye la primera manifestación de una neoplasia hematológica, sin que exista otra expresión del proceso tumoral en médula ósea o sangre periférica. En estos casos se ha observado una mayor tendencia a la

Correspondencia:
Nuria Blázquez Sánchez. C./ Antonio López, 149, 1.º B. 28026 Madrid.
Aceptado el 2 de mayo de 2002.

afectación de determinados órganos tales como la piel, ganglios linfáticos, columna vertebral o intestino delgado⁴. La aparición de un sarcoma granulocítico primario en piel se denomina leucemia cutánea aleucémica. La incidencia de leucemia cutánea aleucémica es muy baja, habiéndose descrito en la literatura cerca de unos 40 casos hasta la fecha.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón, 77 años, con antecedentes personales de accidente cerebrovascular agudo a los 72 años de edad, sin secuelas posteriores e intervención quirúrgica por adenocarcinoma de recto (resección tumoral más colostomía de descarga) a los 75 años. El paciente consultó por la aparición brusca de un exantema en tronco, asintomático, de 10 días de evolución. Las lesiones aumentaron en número de forma súbita la primera semana tras la consulta, afectando también a cara (zona perioral y frente) y cuero cabelludo. En la exploración se apreciaban múltiples lesiones papulonodulares, de alrededor de 1 centímetro de tamaño y coloración marrón-violácea, algunas de ellas claramente infiltradas, distribuidas por cabeza, tronco y raíces de extremidades (figs. 1 y 2). El paciente no presentaba adenopatías y el resto de la exploración física fue normal.

El estudio histológico de las lesiones, tanto de los nódulos como de las maculopápulas, ponía de manifiesto la existencia, bajo una epidermis normal, de un denso infiltrado que ocupaba desde dermis media hasta hipodermis respetando una fina banda superficial (fig. 3). El infiltrado era monomorfo y estaba formado por células de citoplasma escaso y núcleos irregulares con abundantes mitosis (fig. 4). En el estudio inmunohistoquímico se evidenciaba que dichas células pertenecían a la serie monocito-histiocitaria (CD43+, CD68+, CD15+) (fig. 5), con índice proliferativo muy alto (fig. 6).



Fig. 1.—Lesiones papulonodulares de color marrón-violáceo en tronco.



Fig. 2.—Detalle de una de las lesiones nodulares localizada en frente.

En el hemograma únicamente destacaba una ligera plaquetopenia (128.000 plaquetas/ml) y una elevación de la velocidad de sedimentación globular (57 mm), con el resto de los parámetros dentro de la normalidad: 13,6 g Hg/dl, 6.770 leucocitos/ml (38,5% neutrófilos, 50,4% linfocitos, 10,4% monocitos, 0,59% eosinófilos y 0,17% basófilos). El frotis, así como el resto de pruebas complementarias (bioquímica, proteinograma, serología de VHB, VHC y VIH), fue normal. En la tomografía axial computarizada toraco-abdominal no se detectaron hallazgos patológicos.

Se solicitó un aspirado de médula ósea en el que se observaba una infiltración de un 22%, constituida por monocitos de aspecto normal (10%) y células de aspecto monocitoide (12%) (fig. 7). En el estudio inmunohistoquímico, de igual forma que en la biop-

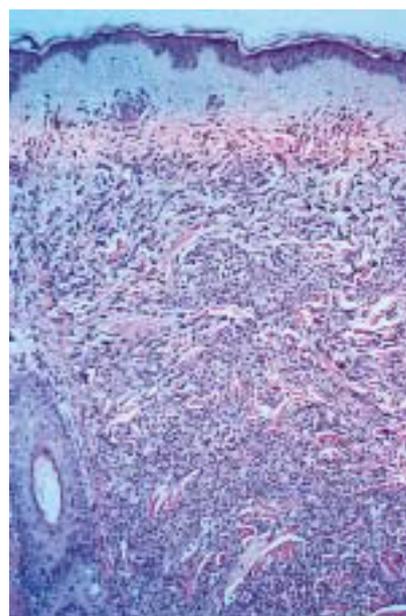


Fig. 3.—Tinción con hematoxilina-eosina. Epidermis sin alteraciones. Denso infiltrado desde dermis media, respetando una banda superficial.

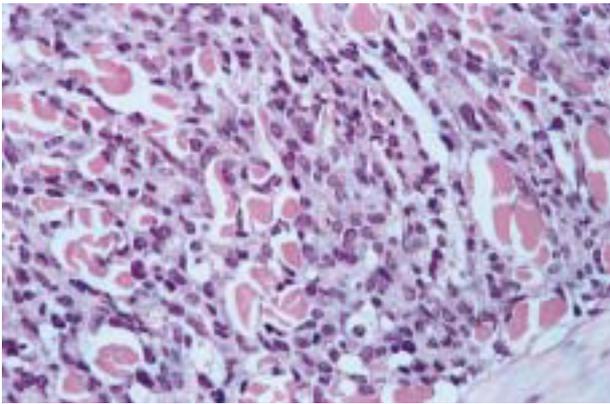


Fig. 4.—Detalle de las células del infiltrado.

sía cutánea, el infiltrado medular presentó positividad para marcadores de la serie monocito-macrofágica (CD56+, CD14+). Los hallazgos observados en la biopsia de médula ósea eran compatibles con una leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Sin embargo, la ausencia de blastos en sangre periférica no permitía establecer dicho diagnóstico. El caso fue encuadrado en lo que se ha denominado síndromes mieloproliferativos no clasificables. El diagnóstico final fue, por tanto, el de leucemia cutánea aleucémica asociado a síndrome mieloproliferativo no clasificable.

Se valoró entonces la posibilidad de iniciar tratamiento quimioterápico con hidroxiurea (tratamiento de inducción de las leucemias mielomonocíticas crónicas). Para ello, el paciente fue derivado al servicio de Hematología, donde, considerando los riesgos y beneficios derivados del tratamiento, se optó finalmente por una actitud conservadora.

En las revisiones periódicas, durante los 7 meses siguientes, la situación hematológica se ha mantenido estable, sin presentar expresión en sangre periférica, a pesar de no haber realizado tratamiento. En cuanto al cuadro dermatológico, sorprendentemente el paciente sufrió una regresión espontánea de todas las

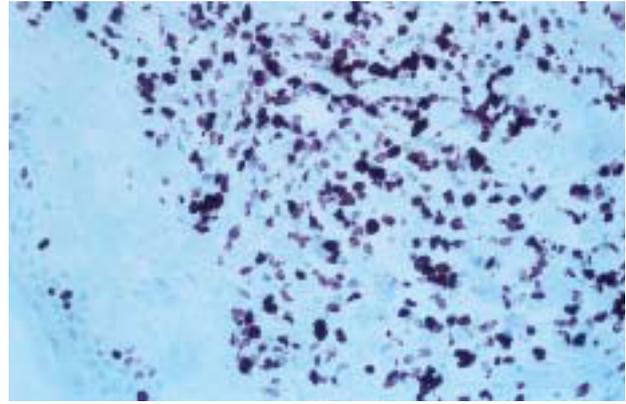


Fig. 6.—Positividad del infiltrado en la tinción con MIB-1, lo que demuestra un alto índice proliferativo.

lesiones cutáneas en el mes siguiente a su aparición, sin haber presentado nuevos brotes posteriores de lesiones.

DISCUSIÓN

La afectación cutánea en el curso de una leucemia es un hecho relativamente frecuente, que se observa en un 30%-50% de las leucemias agudas, especialmente en aquellas de la estirpe mieloide^{5, 6}. En la mayor parte de los casos se trata de lesiones inflamatorias no específicas; sólo un 2%-3% de las leucemias cursan con infiltración cutánea específica por células leucémicas o leucemia cutánea^{7, 8}.

Habitualmente la aparición de una leucemia cutánea suele ser posterior (57%) o simultánea (38%) al diagnóstico hematológico^{7, 9, 10}; sin embargo, en algunas ocasiones se ha observado la existencia de afectación cutánea por células leucémicas en ausencia de otros datos de leucemia en sangre o en médula ósea. En estos cuadros, denominados leucemias cutáneas aleucémicas, el desarrollo de una leucemia durante los 10-14 meses posteriores a la aparición de la clínica cutánea suele ser la norma¹¹⁻¹³.

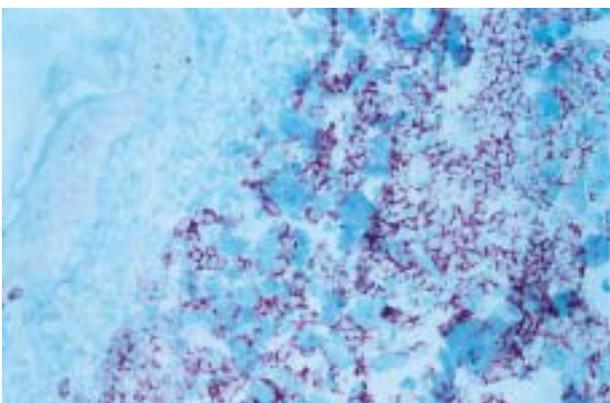


Fig. 5.—Positividad del infiltrado para la tinción con CD43.

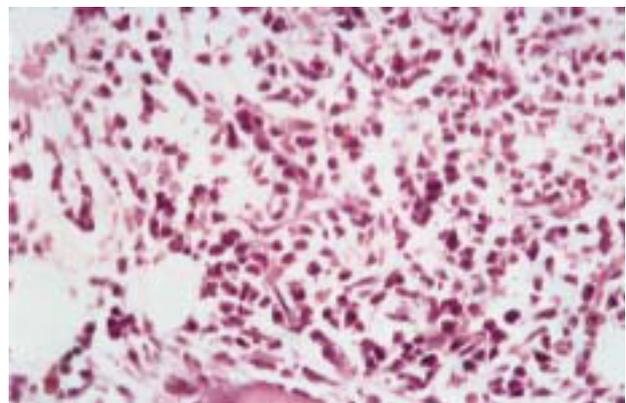


Fig. 7.—Infiltración en la punción aspiración de médula ósea por células de aspecto monocitoide.

La incidencia de leucemia cutánea aleucémica es muy baja; hasta el momento el número de casos recogidos en la literatura se encuentra alrededor de 40^{5,14}. Esta entidad se asocia con mayor frecuencia a leucemias agudas monocíticas o granulocíticas, y sólo excepcionalmente a síndromes mielodisplásicos¹⁵. En los pacientes que asocian síndromes mielodisplásicos, como es nuestro caso, se ha observado un peor pronóstico y una mayor frecuencia de progresión a leucemias mieloides agudas^{5,7,10} (tabla 1).

La leucemia cutánea aleucémica afecta casi exclusivamente a adultos¹³, sin observarse diferencias entre ambos sexos⁴. Las manifestaciones clínicas son muy variadas, siendo la presentación más frecuente en forma de múltiples pápulas y nódulos eritematovioláceos, indoloros, con diferente grado de infiltración y en distintas localizaciones^{5,7}. Con frecuencia se produce un aumento del número y extensión de las lesiones en un corto intervalo de tiempo²⁴.

El mecanismo patogénico por el cual se desarrolla una leucemia cutánea aleucémica es desconocido. Algunas hipótesis apuntan a la formación de clones

de células tumorales en médula ósea, que presenten especial afinidad por la piel y por ello migran hacia dermis²⁴. En algunos trabajos se destaca el papel de algunas moléculas de adhesión celular, especialmente CD56 y CD4, y de ciertas traslocaciones cromosómicas (t [8;21]) como posibles factores implicados en la mayor tendencia a desarrollar una leucemia cutánea¹⁰.

El diagnóstico viene dado por la demostración histológica de la invasión cutánea por células leucémicas en ausencia de afectación de médula ósea o sangre periférica. El hallazgo típico en la biopsia es la existencia de un infiltrado monomorfo en dermis reticular, compuesto por células de tamaño medio, con núcleos irregulares y citoplasma pálido²⁵. El estudio inmunofenotípico de dichas células demuestra su carácter monoclonal y, habitualmente, su pertenencia a la serie monocitohistiocitaria (CD4, CD43, CD45Ra, CD68, CD15 positivos). Otras tinciones histológicas que igualmente confirman la estirpe granulocítica del infiltrado son las tinciones para cloracetato esterasa, lisozima y antimieloperoxidasa^{11,12,14}.

TABLA 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE PACIENTES CON LEUCEMIA CUTÁNEA ASOCIADA A LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

	Sexo/ edad	Lesiones cutáneas	Aparición de la clínica cutánea respecto a la hematológica	Desarrollo de LMA posterior	Supervivencia tras clínica cutánea (meses)
Duguid et al ¹⁶	Varón/65	Maculopápulas	14 meses (previa)	No	1,5 meses
	Varón/73	eritematosas	Simultáneo	No	1,1 meses
	Mujer/59		16 meses (previo)	No	2,5 meses
	Mujer/74		14 meses (previo)	Sí (al cabo de 1 mes)	1,5 meses
Pozo-Roman et al ¹⁷	Varón/74	Nódulos de coloración marrón	12 años (posterior)	Sí (coincide con leucemia cutis)	1,5 meses
Finzi et al ¹⁸	Varón/51	Nódulos	No especificado	No especificado	No especificado
Mascaró ¹⁹	Varón/74	Papulonódulos	18 meses (previo)	Sí	No especificado
Coplestone et al ²⁰	Varón/69	Maculopápulas	Simultáneo	No	3,5 meses
	Mujer/75	Nódulos	Simultáneo	No	5 meses
	Varón/92	Máculas	4 meses (posterior)	No	10 meses
	Varón/89	Pápulas	Simultáneo	No	Vivo tras 3 meses seguimiento
Pagano et al ²¹	No especif.	Pápulas	Simultáneo	No	20 meses
	No especif.	Pápulas	Simultáneo	No	12 meses
	No especif.	Pápulas	Simultáneo	No	Vivo tras 3 meses seguimiento
Gittin et al ²²	Varón/79	Nódulos	Simultáneo	Sí (LMA a los 8 meses)	15 meses
García et al ⁷	Varón/72	Maculopápulas, nódulos	Simultáneo	No	4 meses
Horiuchi et al ²²	Varón/69	Nódulos y lesiones «eritema ex. multiforme-like»	3 años (previo)	No	60 meses
O'Connell et al ²³	Mujer/57	Pápulas excoriadas y liquenificada	13 meses (previo)	No	9,3 meses
Blázquez et al	Varón/77	Papulonódulos violáceos	No clínica hematológica en 9 meses de seguimiento	No	Vivo tras 9 meses de seguimiento

En la tercera columna se recoge el tiempo transcurrido entre la aparición de la clínica cutánea y la hematológica, así como el hecho de que las lesiones cutáneas aparecieran previa, simultánea o más tardíamente que el cuadro hematológico. En la cuarta columna se especifica si se desarrolló o no una leucemia mieloide aguda (LMA) en el curso de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) que presentaban estos pacientes. Modificada de García García et al¹⁰.

En nuestro paciente la biopsia de las lesiones cutáneas fue compatible con el diagnóstico de sarcoma granulocítico de estirpe mielóide. Sin embargo, a pesar de que la biopsia de médula ósea revelaba una hiperplasia mielomonocítica compatible con una leucemia mielomonocítica crónica, la ausencia de expresión del proceso en sangre periférica no permitió establecer dicho diagnóstico. Considerando el curso habitual de las leucemias cutáneas aleucémicas, es altamente probable el desarrollo completo de una leucemia mielomonocítica crónica en el futuro, con expresión en sangre periférica.

El pronóstico de las leucemias cutáneas aleucémicas asociadas a síndromes mieloproliferativos es pobre. En la mayoría de los casos, en los 10-14 meses siguientes al cuadro cutáneo, la neoplasia se manifiesta por completo en sangre y/ o en médula ósea^{11,26}, y en más de la mitad de los casos la supervivencia es menor de tres meses tras el diagnóstico hematológico^{5,26}. Algunos trabajos apuntan como factores de peor pronóstico la existencia de determinadas alteraciones cromosómicas en médula ósea, como son el alto número de deleciones, la trisomía 8 o la monosomía 7, en pacientes con leucemias cutáneas aleucémicas asociadas a síndromes mielodisplásicos¹⁰. Por otro lado, la mayoría de los autores consideran que la aparición de una leucemia cutánea en el seno de un síndrome mielodisplásico es un signo pronóstico de leucemización²⁵.

El tratamiento de la leucemia cutánea aleucémica ha sido muy discutido. En la actualidad la mayoría de los autores coinciden en que el empleo de quimioterapia (en especial, la quimioterapia de inducción de las leucemias mieloides agudas) alarga la supervivencia de estos pacientes y previene el desarrollo posterior de leucemias^{5,11,12,27}. Sin embargo, algunos trabajos¹⁹ rechazan la quimioterapia en leucemias cutáneas aleucémicas asociadas a síndromes mielodisplásicos, alegando que en estos casos no parece prolongar la supervivencia¹⁰. En ocasiones se asocia radioterapia con haz de electrones al tratamiento quimioterápico, cuyo efecto se limita a las lesiones cutáneas, sin afectar a médula ósea.

En nuestro caso, las lesiones cutáneas remitieron espontáneamente. No hemos encontrado ningún otro caso en la literatura en el que se describa la regresión espontánea de una leucemia cutánea, ni los posibles mecanismos fisiopatológicos que puedan explicar este fenómeno. La decisión de no iniciar tratamiento quimioterápico se basó en varios argumentos. En primer lugar, el tratamiento más adecuado en nuestro caso (hidroxiurea, tratamiento de inducción en leucemias mielomonocíticas crónicas) se dirige especialmente a disminuir las cifras de blastos en sangre periférica. Dado que en nuestro caso el proceso hematológico no presentaba afectación sanguínea, este tratamiento no parecía estar indicado. Por otro lado, se consideró el papel de la quimioterapia para prevenir leucemiza-

ciones posteriores. Sin embargo, teniendo en cuenta el curso habitualmente indolente de las leucemias mielomonocíticas crónicas y el bajo riesgo de desarrollo de leucemia mielóide aguda sobre leucemias mielomonocíticas crónicas (entre 10%-15%) frente a la toxicidad y el deterioro en la calidad de vida que implica la quimioterapia, se optó por no realizar tratamiento. Hasta el momento el paciente se ha mantenido hematológicamente estable después de 7 meses de comienzo del cuadro cutáneo.

En conclusión, hemos presentado un caso de leucemia cutánea aleucémica en el que las alteraciones incipientes en médula ósea nos sugieren la asociación con un síndrome mielodisplásico. El interés del cuadro radica no sólo en la baja frecuencia de asociación de síndrome mielodisplásico a leucemia cutánea aleucémica, sino en la sorprendente resolución de la clínica dermatológica de forma espontánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burns A. Observations of surgical anatomy, head and neck. Edinburgh: Thomas Royce and Co; 1811. p. 364-6.
2. King A. A case of chloroma. *Monthly J Med* 1853;17:97.
3. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology. Sección III, fascículo 8. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1996. p. 241-3.
4. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: A clinical review. *J Clin Oncol* 1995;13:1800-116.
5. Rodríguez JN, Fernández-Jurado A, Navarro A, Martín ML, Prado D. Aleukemic leukemia cutis preceding overt acute myeloid leukemia in myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 1997;54:91-2.
6. Sadick N, Edlin D, Myskowski P, Gold E, Gee T, Safai B. Granulocytic sarcoma: a new finding in the setting of preleukemia. *Arch Dermatol* 1984;120:1341-3.
7. García García C, Jaén Olasolo P, Postigo Llorente C, Zarco Olivo C, Iglesias Díez L. Infiltración cutánea específica por células blásticas en paciente con síndrome mielodisplásico. *Actas Dermosifiliogr* 1991;82:790-4.
8. Hansen RM, Barnett J, Hanson G. Aleukemic leukemia cutis. *Arch Dermatol* 1986;122:812-4.
9. Horlick HP, Silvers DN, Knobler EH, Gold E, Gee T, Safai B. Acute myelomonocytic leukemia presenting as a benign-appearing cutaneous eruption. *Arch Dermatol* 1990;126:653-6.
10. Murakami Y, Nagae S, Matsuishi E, Irie K, Furue M. A case of CD56+ cutaneous aleukemic granulocytic sarcoma with myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 2000;143:587-90.
11. Harris DWS, Ostlere LS, Rustin MH. Cutaneous granulocytic sarcoma (chloroma) presenting as the first sign of relapse following autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. *Br J Dermatol* 1992;127:182-4.
12. Sisack MJ, Dunsmore K, Sidhu-Malik N. Granulocytic sarcoma in the absence of myeloid leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:308-11.
13. Husak R, Blume-Peytaki U, Orfanos CE. Aleukemic leukemia cutis in an adolescent boy. *N Engl J Med* 1999;340:893-4.

14. Ohno S, Yókoo T, Ohta M, Yamamoto M, Danno K, Hamato N, et al. Aleukemic leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:374-7.
15. O'Connell DM, Wayne AF, Skinner SM, Pulitzer DR, Devillez RL. Cutaneous involvement in chronic myelomonocytic leukemia. *Int J Dermatol* 1994;33:628-31.
16. Duguid JKM, Mackie MJ, McVerry MA. Skin infiltration associated with chronic myelomonocytic leukemia. *Br J Haematol* 1983;53:257-64.
17. Pozo-Roman T, Menarguez-Palanca J, Gómez-Pineda A, González-Herrada CM, Lázaro-Ochaita P. Specific cutaneous involvement in the course of chronic myelomonocytic leukemia simultaneously with blastic leukemic transformation. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:943-8.
18. Finzi AF, et al. Leucémie chronique à myélonocytes avec manifestations cutanées. *Journées Dermatologiques de Paris* 1985. Case clinique 33.
19. Mascaró JM. Alteración dermatológica asociada a una leucemia mielomonocítica crónica. *Jornadas Internacionales de Dermatología*. Barcelona: 1986. Póster n.º 7.
20. Copplestone JA, Oscier DG, Mufti GJ, Hamblin TI. Monocytic skin infiltration in chronic myelomonocytic leukemia. *Clin Lab Haematol* 1986;8:115-9.
21. Pagano L, Marra R, Storti S, Paoletti S, Leone G. Aggressive chemotherapy in the treatment of subacute myelomonocytic leukemia with skin infiltration. *Br J Haematol* 1987; 67:246-7.
22. Gittin RG, Scharfman WB, Burkart PT. Granulocytic sarcoma: three unusual patients. *Am J Med* 1989; 87: 345-7.
23. Hourichi Y, Masuzawa M, Nozaki O, Shibahara N, Shiga T, Yoshida M. Unusual cutaneous lesions associated with chronic myelomonocytic leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17:121-4.
24. Gil-Mateo MP, Miquel FJ, Piris MA, Sánchez M, Martín-Aragónés G. Aleukemic «leukemia cutis» of monocytic lineage. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:387-40.
25. Tomasini C, Quaglino P, Novelli M, Fierro MT. «Aleukemic» granulomatous leukemia cutis. *Am J Dermopathol* 1998;20:417-21.
26. Aractingi S, Bachmeyer C, Miclea JM, Verola O, Roumelot P, Pubertret L, et al. Unusual specific cutaneous lesions in myelodysplastic syndromes. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:187-91.
27. Imrie KR, Kovacs MJ, Selby D, Lipton J, Patterson BJ, Pantalony D, et al. Isolated chloroma: the effect of early anti-leukemic therapy. *Ann Intern Med* 1995;123:351-3.