
HIDATIDOSIS HEPATICA

Amalia Raquel Ramírez, Beatriz Vanesa Roa, Juan Francisco Tagle
Dr. Eduardo Andrés Bobadilla Godoy

RESUMEN:

El diagnóstico de la hidatidosis hepática se basa en la clínica del paciente, en las técnicas de imagen y en los estudios serológicos.

Suele ser asintomática durante varios años y su sintomatología es muy variable dependiendo de la ubicación y tamaño del quiste; y nos da el diagnóstico presuntivo.

La ecografía detecta aproximadamente el 90-96% de los quistes hidatídicos hepáticos, es eficaz, de bajo costo, útil sobre todo en regiones endémicas, sin embargo es menos precisa que la TAC para detectar y delinear la extensión del quiste, la sensibilidad de la TAC es del 97 al 100%, y es útil cuando el diagnóstico de hidatidosis es incierto o cuando se sospechan complicaciones como ruptura o infección de un quiste.

Aunque el diagnóstico por imágenes (ecografía, TAC y RNM) tiene mayor sensibilidad global y aporta más datos, el inmunológico es de utilidad en los casos donde se trate de descartar patologías tumorales y o lesiones quísticas que pudiera ocasionar el parásito. Se usan combinaciones de 2 o más test, uno sensible como ELISA o Hemoaglutinación Indirecta, con un Arco 5 de Capron como confirmación. La especificidad de los métodos descritos varía del 95 al 100%.

En la serología hay varias pruebas que son específicas de la hidatidosis, pero la ausencia de serología positiva para el Echinococcus no descarta la enfermedad.

Palabras Claves: Hidatidosis, Hidatidosis hepática, echinococosis, quiste hidatídico hepático.

ABSTRACT

The diagnosis of the hepatic hydatidosis is based on the clinic of the patient, the techniques of image and the serological studies.

Usually is asymptomatic during several years and its sintomatologic is very variable depending on the location and size of the cyst; and it gives the diagnostic presumptive.

The ultrasonography approximately detects between 90 and 96% of the hydatid liver cysts, is effective, is not extensive, useful mainly in endemic regions, nevertheless is less precise than the computed tomography to detect and to delineate the extension of the cyst, the sensitivity of the computed tomography is between 97 and 100%, and is useful when I diagnose of hydatidosis is uncertain or when to complications like rupture or infection are suspected a cyst.

Although the diagnosis by images (ultrasonography, computed tomography and RNM) has greater global sensitivity and contributes more data, the immunological one is of utility in the cases where it is to discard tumors pathologies and/or cystic injuries that could cause the parasite. Combinations of two or more test, one sensible like ELISA test or Indirect Hemagglutination are used, with an Arc 5 of Capron confirmation. The specificity of the described methods changes from the 95 to the 100%. The serologic are several tests that are specific of the hydatidosis, but the absence of positive serologic for the Echinococcus does not discard the disease.

Key words: Hydatidosis, hepatic hydatidosis, echinococosis, hydatid liver cyst.

INTRODUCCION:

La hidatidosis humana es una zoonosis parasitaria, causada por la forma quística que adquiere el hombre, así como también otros huéspedes intermediarios, por la ingestión de huevos del Echinococcus granulosus, los mismos se adquieren por alimentos contaminados a partir de las heces del perro, produciendo una parasitación hepática, pulmonar o en otros órganos.⁽¹⁾

Esta enfermedad aparentemente benigna debe ser considerada grave, no solo por las complicaciones evolutivas a que está expuesto y que pueden ser mortales, sino por la compleja terapéutica que puede requerir y la elevada morbi-mortalidad que en algunas series alcanzan el 10%. Pueden desarrollarse como quiste hidatídico único en el 90%, dos ó múltiples quistes (3-4%) y las infestaciones masivas son raras.⁽²⁾

Objetivo: El objetivo de este trabajo es revisar la hidatidosis hepática, ya que esta es su localización más frecuente, y por la gran incidencia que presenta esta patología en nuestro país, principalmente en el Nordeste argentino.

Materiales y Métodos: La bibliografía utilizada en esta publicación fue obtenida de Libros de Medicina y de publicaciones obtenidas en Internet (revistas científicas, Pubmed, Google, Cochrane, Secyt, MDConsult).

DESARROLLO

Podemos reconocer 4 tipos de equinococosis: Equinococcus Granulosus (EG), Equinococcus multilocularis (EM) Equinococcus Vogeli (EV), Equinococcus Oligarthrus (EO), siendo el más frecuente el primero.⁽¹⁾

Epidemiología

Es una enfermedad endémica en varios países del mundo. Afecta principalmente a regiones agrícolas y ganaderas. En Sudamérica las mayores incidencias reportadas corresponden a Argentina, Chile, Uruguay y Brasil.⁽³⁾

A nivel mundial podemos destacar por su elevado índice de infección a Argelia, Marruecos, Chipre, Grecia, Italia, Portugal, España, Australia y Nueva Zelanda. También se puede encontrar en Francia, Serbia, Arabia Saudita, Irak, Irán, Norte de África, etc.

Las regiones mayormente afectadas por *E. granulosus* en Argentina son las Provincias de Río Negro, Chubut, Tierra de Fuego, Corrientes y Buenos Aires.⁽⁴⁾

Ciclo evolutivo

El *E. granulosus* es un parásito heteroxeno, es decir, debe pasar por diferentes huéspedes para completar su ciclo evolutivo. Tiene un huésped definitivo, en el que adquiere la forma adulta de tenia, y un huésped intermediario, en que desarrolla su forma de larva como quiste hidatídico, el hombre es un huésped accidental.⁽⁵⁾

El perro es principal portador y es el huésped final del parásito adulto; actúan como huéspedes intermediarios los animales herbívoros (ganado) y el hombre es un huésped accidental. Los huevos del parásito que se encuentran en las heces de los caninos son la fuente de infección del hombre en los cuales se desarrolla el quiste hidatídico. El ciclo continúa cuando el perro ingiere las larvas al comer las vísceras de un animal infectado. La forma de infección del hombre es por convivencia y contacto con el perro, que lleva adheridos en su pelo huevos del parásito. Contaminadas las manos y eventualmente verduras y aguas, éstas, con las excretas del mencionado animal, ingresan por ingestión al tubo digestivo. En el intestino delgado el embrión liberado del huevo atraviesa la mucosa intestinal y pasa a la circulación portal y llega al hígado donde generalmente queda enquistado, otros pueden llegar al pulmón y raramente a otros órganos: cerebro, riñones.⁽⁵⁾

La pared del quiste está formada por una capa externa que corresponde a una reacción inflamatoria desarrollada por el huésped, una intermedia acelular de aspecto laminar y una interna o germinal donde se producen las vesículas hijas o escólex.⁽¹⁾

Localización

Las hidatidosis humana prevalece en el hígado (50-60%), le sigue en frecuencia el pulmón (20-30%), las otras localizaciones son peritoneo (3-5%), bazo (1,5-3%), Riñón (1,5-

2%), Sist. Nervioso (2%), huesos (2%), corazón (0,2%), piel y músculos (4%).

En el hígado puede ocupar cualquier lugar, pero la ubicación más frecuente es en el lóbulo derecho, y con mayor frecuencia lo hace en la parte posterosuperior de este (segmentos hepáticos VII y VIII de la clasificación de Couinaud).⁽⁶⁾

Diagnóstico:

Antecedentes epidemiológicos

Siempre deben investigarse los antecedentes epidemiológicos (lugar de origen, contacto con perros, existencia de otros familiares con hidatidosis, etc.).⁽⁷⁾

Clínica.

Esta enfermedad suele cursar durante muchos años en forma asintomática, en ocasiones el diagnóstico de hidatidosis hepática es un hallazgo durante un estudio por imágenes por otra afección.⁽⁶⁾ La mayoría de las infecciones se adquieren durante la niñez, pero salvo que los quistes se localicen en órganos vitales, es posible que no aparezcan síntomas durante décadas.⁽⁴⁾

La sintomatología aparece como tumoración palpable e indolora, dolores hepáticos, a veces del tipo cólico biliar con irradiación al hombro derecho, sensación de peso en el hipocondrio derecho y en el epigastrio, intolerancia a los alimentos grasos que ocasiona sensación de distensión abdominal y, por último, urticaria, síntoma común a cualquier localización.⁽⁷⁾

En el examen clínico debe valorarse el estado general y el estado nutricional del paciente, los que a menudo se hallan afectados. La hepatomegalia se observa como manifestación de quistes localizados en los segmentos inferiores o quistes intrahepáticos que rechazan el hígado hacia abajo o es secundaria a una hipertrofia compensadora.

La semiología de la base del hemitorax derecho puede llegar a dar signos en caso de una elevación diafragmática en quistes de la región superior de hígado y tendrá hallazgos manifiestos de las complicaciones torácicas de la hidatidosis hepática.⁽⁸⁾

La sintomatología es muy variable dependiendo de la ubicación y tamaño del quiste. Se describen las siguientes formas sindrómicas:

- Síndrome tumoral: aumento de volumen del órgano afectado, compresión de órganos vecinos, masa palpable.
- Síndrome doloroso: destrucción del parénquima afectado.
- Síndrome de hipersensibilidad: prurito, urticaria, asma, shock, muerte.⁽⁵⁾

Las complicaciones que se observan con mayor frecuencia son Rotura de Quiste e Infección:

La Rotura del Quiste puede ser de diferentes tipos:

- a. *Contenida*. Ruptura solo del endoquiste, el cual se colapsa.
- b. *Comunicada*. La presión del líquido hidatídico es mayor que la vía biliar o del árbol bronquial, por lo tanto tiende a salir, pudiendo provocar un obstrucción de la vía biliar (ictericia obstructiva, colangitis).⁽⁹⁾ La ruptura de un quiste de la hidátide en el árbol biliar es una complicación seria y produce un cuadro clínico de la obstrucción biliar.⁽¹⁰⁾
- c. *Directa*. Se produce directamente a la cavidad pleural o peritoneal, originando una siembra, y con un elevado riesgo de anafilaxia.⁽⁹⁾

Por su parte la Infección puede ser de los siguientes tipos:

- a. Absceso frénico. Infección limitada al endoquiste, de escasa sintomatología que se presenta como un cuadro solapado y progresivo. La adventicia limita el proceso infeccioso e impide su paso a la circulación sistémica.
- b. Absceso agudo. Cuadro sistémico muy sintomático, fiebre alta en aguja, leucocitosis y con gran compromiso del estado general.
- c. Pionumoquiste. Infección por anaerobios, por lo que se observa gas en el interior del quiste. Es una infección de muy escasa ocurrencia.⁽⁵⁾

Laboratorio

Exámenes de Rutina:

Hemograma: El hallazgo más frecuente es la eosinofilia de más de 5% (la cual se encuentra en el 30% de los casos) o de más de 300 células por mm³, signo que es compartido por otras patologías de tipo parasitarios como la ascariasis, triquinosis, larva migrans y la cisticercosis. Puede encontrarse también leucocitosis cuando el quiste presenta alguna complicación de tipo infeccioso.⁽¹⁾

Perfil hepático: La elevación de las transaminasas y/o hiperbilirrubinemia sugieren complicaciones del quiste o compromiso de la vía biliar (rotura, abscedación). Fosfatasa Alcalina elevada.^(5,7)

Reacciones Inmunológicas:

Inmunoelectroforesis: Se basa en la presencia de una banda de precipitación en la zona de las albúminas conocida como Arco 5 descrito por Caprón. Su presencia confirma la enfermedad hidatídica, su ausencia no la descarta. Sensibilidad del 94% y una especificidad de 100%.^(11,12)

Doble Difusión Arco 5 de Caprón (DDA5): Específico para hidatidosis. Es de fácil realización, tiene una sensibilidad semejante a la inmunoelectroforesis. De los doce antígenos, el más específico de la hidatidosis es el denominado antígeno 5, que únicamente tiene posibilidad de encontrarse en el *Cysticercus cellulosae* fuera de esta parasitosis.^(11,12)

Aglutinación de partículas de látex: Es útil para estudios serológicos. Su sensibilidad es del 64% y tiene un 8,5% de falsas reacciones positivas. Es muy sencilla de realizar.

Hemoaglutinación indirecta: Útil para complementar las reacciones anteriores por su grado de especificidad. Se considera positiva a títulos de 1/320 o superiores. Sensibilidad del 85 al 94%. Se observan reacciones falsas en un 5%, sigue siendo positiva por varios años después de erradicado el quiste.⁽¹²⁾

Inmunofluorescencia indirecta: Es muy sensible y específica y sus resultados son altamente reproducibles; sin embargo su uso está restringido a laboratorios especializados.

ELISA: Presenta una sensibilidad muy alta, lo que ha mejorado el diagnóstico de la hidatidosis, así como el control post-tratamiento, apoyado no solo en la detección de anticuerpos, sino que también en la pesquisa de antígenos circulantes.⁽⁷⁾ Examen que ha logrado desplazar a los anteriores debido a su sensibilidad de un 93% y valor predictivo positivo elevado. Los falsos positivos son inferiores al 3%. La determinación de anticuerpos totales IgG parece bastante útil por ser sensible y específica, y determinar las subclases de las inmunoglobulinas de tipo IgG nos proporciona información de gran utilidad.⁽¹³⁾

Intradermoreacción de Casoni: Es un test cutáneo de lectura precoz. Esta reacción según los diferentes autores, tiene una positividad que va de 40 al 90%; esta disparidad se debe fundamentalmente a la falta de estandarización del antígeno. La especificidad es satisfactoria pero puede presentarse falsos positivos con otras helmintiasis. Cada día su uso es más restringido.⁽⁷⁾

Las pruebas serológicas permiten un diagnóstico específico, pero para que tengan algún valor se requiere de una reacción antígeno/ anticuerpo, lo cual requiere de una capacidad de respuesta inmunológica del huésped y del contacto de este sistema inmunocompetente con los antígenos (fisura o rotura de la capa germinativa). Ninguna de las técnicas permite por sí sola el diagnóstico específico de certeza por lo que suelen asociarse al menos dos de ellas.⁽⁵⁾

La DD5 aparece como la prueba más específica, mientras que ELISA-IgG e Inmunofluorescencia son más sensibles.⁽¹⁴⁾

Estudio por Imágenes

Radiografía directa de Abdomen: No tiene buen rendimiento salvo en quistes calcificados, pero su frecuencia es baja (del 2 al 10%); los no calcificados no son distinguibles del parénquima hepático. ⁽¹⁵⁾

Radiografía de Tórax: Contrario a la anterior tiene un excelente rendimiento ya que permite el diagnóstico de hidatidosis pulmonar asociada y sospechar la presencia de quistes hepáticos cuando hay elevación diafragmática. Se pueden observar signos característicos cuando el quiste se comunica con la vía aérea. El aire sirve de contraste para el contenido líquido de la hidátide, y los signos son el “neumoperiquiste”, cuando el aire se ubica por dentro de la periquística y la separa del endoquiste. Si el aire penetra, también, en el interior del quiste, se observará la “sombra del doble arco” que, en una etapa más avanzada, habrá de constituir el “signo del camalote” (cuando el quiste se ha vaciado parcialmente y es posible observar las membranas flotando en el líquido hidatídico restante). Es decir, las imágenes que se observan en los quistes complicados son casi patognomónicas. ^(5,15)

Ecografía: Es el método de elección porque cumple en la mayoría de los casos con todas las premisas establecidas para el estudio por imágenes para esta afección; además permite establecer otras localizaciones intraabdominales de la enfermedad hidatídica. ⁽¹⁶⁾

La ecografía apoyado por la serología es la modalidad de diagnóstico principal. ⁽¹⁷⁾

Ghardbi y col. (1981) de acuerdo con las características ecográficas clasificó a los quistes en 5 tipos:

- Tipo I: imagen quística unilocular, con presencia en algunos casos de arenilla hidatídica en el fondo.
- Tipo II: el quiste presenta una membrana flotante y da un “signo del camalote”, o en otros casos, la membrana está parcialmente desprendida.
- Tipo III: imagen quística con múltiples imágenes redondeadas correspondientes a las vesículas hijas. Es la imagen más típica de la hidatidosis.
- Tipo IV: es un patrón ecográfico de aspecto heterogéneo que presenta un contenido hipoeicoico, hipereicoico o una mezcla de ambas imágenes. Corresponde a quistes complicados o infectados.
- Tipo V: son los quistes calcificados que ecográficamente muestran una línea arciforme ecorrefringente con una sombra acústica posterior. ⁽⁶⁾

Desde el punto de vista quirúrgico, le permite seleccionar al cirujano la vía de abordaje de acuerdo a la localización del quiste, y brin-

da referencias anatómicas de la relación de la lesión con estructuras intrahepáticas, de utilidad en la cirugía de resección (periquistectomía y hepatectomía). ^(1,6)

La ecografía es usada también, junto con pruebas serológicas y estudios de animales, en programas de control de la enfermedad en zonas endémicas; en pacientes asintomáticos. ⁽¹⁸⁾

Tomografía axial computada: Permite definir con mayor precisión las relaciones anatómicas vecinas del quiste y las alteraciones causadas por este. Brinda un nivel comparable a de la ecografía o mejor, pero dado a su elevado costo, se lo utiliza en imágenes ecográficas dudosas, hidatidosis hepática múltiple con quistes superpuestos y en casos de cirugía hepática previa con marcada afección de la anatomía. ⁽¹⁸⁾ Resulta también de utilidad en la evaluación de la hidatidosis abdominal múltiple o peritoneal asociada y ante sospecha de complicaciones torácicas de la enfermedad. ⁽⁶⁾

Resonancia Nuclear Magnética: No suele utilizarse con frecuencia, salvo en casos muy complejos y para definir la vía de abordaje quirúrgica. ⁽²⁾

Colangiografía retrógrada endoscópica: Su valor es el estudio en las ictericias en pacientes portadores de hidatidosis hepática cuya causa o nivel de obstrucción no se pudo precisar por medio de otros métodos. ^(6,20)

Cintigrama Hepático: El uso de radioisótopos aplicados al diagnóstico ha permitido confeccionar verdaderos “mapas” de radioactividad de los diferentes órganos. La técnica permite precisar la morfología general del hígado, evidenciar y medir procesos desarrollados en su interior los cuales son capaces de ocasionar el rechazo o la destrucción del parénquima. Está indicado en los pacientes que sufren de hidatidosis en cualquier órgano para descartar la hidatidosis hepática. ⁽⁷⁾

Laparoscopia: Puede aparecer como una deformación de la superficie hepática, cubierta por parénquima de aspecto normal; cuando la localización es más superficial, suele presentarse como una masa de color grisáceo, al visualizarse la adventicia, y puede tomar un aspecto patognomónico, presentándose de un color blanco como clara de huevo coagulada, al verse la cutícula del quiste. También puede originar desplazamiento y cambio de dirección del ligamento arciforme. ⁽⁷⁾

La ecografía es el método principal de examen, por ser la más fácil y más barata de realizar con una sensibilidad del 90-95%. Sin embargo la TAC con una sensibilidad del 95-100% nos dará el número, el tamaño y localización del quiste, incluso detectará quistes extrahepáticos con mayor precisión que la ecografía. ⁽²¹⁾ Entre los hallazgos más específicos

se encuentran la presencia de quistes hijos dentro del quiste mayor y calcificación mural. Se considera mejor que la ecografía para detectar complicaciones como infecciones y rotura intrabiliar.

La RNM no presenta mayor ventaja respecto a la TAC tanto para el quiste hepático como pulmonar, excepto para detectar cambios del sistema venoso intra y extrahepático. Sin embargo no parece justificado su uso tras un análisis de costo efectividad. ⁽²²⁾

Métodos Directos

Son aquellos que permiten identificar cualquiera de los elementos figurados del quiste hidatídico, como la cutícula, las vesículas, los escólices y los ganchitos con los cuales se hace el diagnóstico de certeza. Para que estos componentes sean observados es necesario que el quiste se haya roto y, por una vía natural esté comunicado con el exterior. De todas maneras jamás debe puncionarse un quiste hidatídico o una masa sospechosa de tal, pues puede significar la muerte brusca del paciente o una eventual hidatidosis secundaria. ⁽⁷⁾

CONCLUSION:

Los métodos de elección para el diagnóstico de la hidatidosis hepática son un complemento de varios estudios (ninguna por si sola nos llevará a hacer el diagnóstico de la enfermedad), que acompañados de las manifestaciones clínicas y los antecedentes epidemiológicos nos llevan a la confirmación de esta patología.

Se destacan la Ecografía abdominal y la TAC dentro de los métodos por imágenes, siendo de primera elección la ecografía por su relación costo-eficacia y por su fácil manejo.

Dentro de las pruebas inmunológicas ELISA, Inmunolectroforesis y Hemoaglutinación indirecta son las más específicas, y se las acompaña de la Doble difusión del Arco 5 de Caprón para la confirmación; esta última por ser de fácil realización y tener elevada especificidad es uno de los métodos más usados, sobre todo en nuestra región.

BIBLIOGRAFIA:

1. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 13ra. ed. Madrid. España: Harcourt Brace; 1995: 2: 2472-2474
2. Correa Tineo S, Culqui Lévano C, Pinto Paz M, Huilca L, Salinas Alva E. Hidatidosis hepática: Revisión de

casos intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Militar Central. Rev. de Gastroent del Perú, 2000;20(3):270-284

3. Larrieu E, Frider B, del Carpio M y col. Portadores asintomáticos de hidatidosis: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Rev Panam Sal Pub/Pan Am J Public Health, 2000; 8(4):250-256
4. Merk HB y col. El Manual Merk: de diagnóstico y tratamiento. 10ma ed. Madrid (España): Ediciones Harcourt; 2001: Sec13, Cap161.
5. Vera MG, Venturelli F, Aliro Venturelli A. Hidatidosis humana. Cuad de Cirug (Valdivia), 2003, 17:88-94
6. Feraina P, Oria A. Cirugía de Michans. 5ta ed. Buenos Aires: El ateneo; 2003: 519-528
7. Atias A, Neghme A. Parasitología Clínica. 2da. ed. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterraneo Ltda, 1984: 309-321
8. Harrison. Principios de le Medicina interna 14ta ed. Madrid (España): Mc Graw-Hill-Interamericana, 1998: vol 1: 1404-1405
9. Galati G, Sterpetti AV, Caputo M. Endoscopic retrograde cholangiography for intrabiliary rupture of hydatid cyst. Am J Surg, 2006; 191(2):206-210
10. Valle-Sanz Y, Lorente-Ramos RM. Sonographic and computed tomographic demonstration of hydatid cysts communicating with the biliary tree. J Clin Ultrasound, 2004;32(3):144-8
11. Paul M, Stefaniak J. Detection of specific Echinococcus granulosus antigen 5 in liver cyst biopate from human patients. Acta Trop: 1997;64(1-2):65,70
12. Gorodner JO. Enfermedades Infecciosas 2da ed. Rosario: Corpus, 2004: 102-111
13. Güerri ML, Dávila M, Rodríguez M, Javier Nieto FJ, Ladrón de Guevara C. Utilidad de las IgG fraccionadas en el diagnóstico y seguimiento de la hidatidosis. Enf Infecc y Microb Clín, 2001; 18: 262-266
14. Manterola C, Cuadra A, Munoz S. In a diagnostic test study the validity of three serodiagnostic test was compared in patients with liver echinococcosis. J Clin Epidemiol, 2005;58(4):401-406.
15. Doyle DJ, Hanbidge AE, O'Malley ME. Imaging of hepatic infections. Clinical Radiology, 2006: 61:737-748
16. Sánchez Ruano JJ, Gil Grande LA, Martínez Potenciano JL. Quistes hidatídicos hepáticos: tratamiento médico, seguimiento ecográfico. Rev Esp Ecografía Digestiva, 2000; 2 (1): 9-18.
17. Nepalia S, Joshi A, Shende A, Sharma SS. Management of echinococcosis. J Assoc Physician India, 2006: 54:458-462
18. Larrieu E, del Carpio M, Salvitti JC y col. Diagnóstico y tratamiento de la hidatidosis en población escolar: informe preliminar. Arch. argent. pediatr, 2002: 100(6): 448,455
19. Lange JH. Clinics in diagnostic imaging: Hydatid cysts of the lung and liver. Singapore Med J, 2005; 46(8) : 434
20. Shaw JM, Bornman PC, Krige JE. Hydatid disease of the liver. S Afr J Surg, 2006;44(2):70-72, 74-77
21. Gaibatov SP, Gaibatova DS. Clinical finding and treatment of festered hepatic echinococcosis. Khirurgiia (Mosk), 2006;(6):16-18
22. Zubiaurre L, Oyarzabal I, Beguiristain A. Shock anafilático en paciente con quiste hidatídico. Rev Esp de Enf Dig, 2005; 97: 839-849