

Çocuklarda Lenfadenopatilerin Değerlendirilmesi

Assessment of Lymphadenopathy in Childhood: Case Report

Dr. Başak KILIÇ,^a
Dr. Ayten PAMUKÇU UYAN,^a
Dr. M. Arzu YOLDAŞ,^a
Dr. Halil İbrahim ATASOY^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Bolu

Geliş Tarihi/Received: 09.07.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 07.12.2009

Bu çalışma, 52. Milli Pediatri Kongresi (12-16 Kasım 2008, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ayten PAMUKÇU UYAN
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
İzzet Baysal Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bolu,
TÜRKİYE/TURKEY
apuyan@gmail.com

ÖZET Lenfadenopati (LAP)'ler çocukluk çağında sık karşılaşılan ve araştırılması gereken bir durumdur. Normalde çocukların %38-45'inde servikal lenf nodları palpe edilebilir, ancak 1 cm üzerinde çapı olan nodlar, LAP olarak kabul edilir. Servikal veya jeneralize LAP'lar genellikle lokal ya da sistemik enfeksiyonlara (viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar, tüberküloz gibi) geçici cevap olarak ortaya çıkmakta olup, malignite gibi daha ağır durumlarda da görülebilmektedir. Çocukluk çağında sık görülen LAP'ların, her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmesi ve ayırıcı tanıya yönelik en doğru testlerin yapılması önemlidir. Bu çalışmada, servikal LAP ile kliniğimize gelen ve tüberküloz lenfadenit, enfeksiyöz mononükleoz, Hodgkin lenfoma tanısı alan 3 olgu nedeni ile çocukluk çağında LAP'ların önemini bir kez daha vurgulamak ve literatür eşliğinde tartışmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Lenfatik hastalıklar; Yetişkin çocuklar

ABSTRACT Enlarged cervical lymph nodes are common in children and about 38-45% of normal children have palpable cervical lymph nodes. Cervical lymphadenopathy is usually defined as cervical lymph nodal tissue measuring more than 1 cm in diameter. Cervical or generalize lymphadenopathy most commonly represents a transient response to a benign local or systemic infections, but occasionally it might herald the precense of a more serious disorder such as malignancy. While assessing the child with lymphadenopathy, pediatrician should consider the history, physical examination, and laboratory findings for the right differential diagnosis. In this article we reviewed three cases presenting with cervical lymphadenopathy to our clinic which took the diagnosis of tuberculosis lymphadenitis, infectious mononucleosis and Hodgkin's lymphoma.

Key Words: Lymphatic diseases; adult children

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(4):364-9

Servikal lenfadenopati (LAP) çocuklarda sık rastlanılan bir problemdir. Bu durum benign lokal ya da jeneralize enfeksiyona geçici yanıt olarak ortaya çıkabileceği gibi daha ciddi bir hastalığın bulgusu da olabilir. Akut bilateral servikal LAP sıklıkla viral üst solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile oluşurken, akut tek taraflı gelişen LAP genellikle bakteriyel kaynaklıdır. Subakut ya da kronik LAP'ın en sık nedenleri kedi tırnağı hastalığı, mikobakteriyel enfeksiyonlar ve toksoplazmozistir. Supraklaviküler ya da posterior servikal LAP'lar malignite açısından daha yüksek risk taşımaktadır.¹

Çocukluk çağında sık görülen LAP'ların ayrıntılı öykü ve dikkatli fizik muayene ile her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmesi ve ayırıcı tanıya yö-

nelik en doğru testlerin yapılması önemlidir. Bu çalışmamızda, kliniğimizde LAP nedeni ile yatırılarak takip edilen ve farklı tanıları alan 3 olguyu sunmak ve çocukluk çağında LAP'ların önemini bir kez daha vurgulamak istedik.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

On üç yaş sekiz aylık kız hasta, 20-25 gündür fark edilen sağ hemitoraks ön-yan duvarında 8. kot hizasında ve sol ön servikal bölgede şişlik yakınması ile başvurdu (Resim 1a, b). Öyküsünden, önce göğüs ön duvarındaki şişliğin fark edildiği, ısı artışı ve ağrı olmadığı, birkaç gün sonra sol servikal bölgedeki LAP'ın fark edildiği, başlangıçta basmakla ağrı ve ısı artışının olduğu, ancak daha sonra bu bulguların kaybolduğu öğrenildi. Eşlik eden başka sistemik semptomu yoktu. Hastanın öyküsü tüberküloz yönünde derinleştirildiğinde, anneannesinin 2 yıl önce tüberküloz (TB) tanısı ile bir yıl tedavi almış olduğu öğrenildi. Öz geçmişinde ve soy geçmişinde bir özellik yoktu.

Fizik muayenede; sol ön servikalde palpasyonla ağrılı, orta sertlikte, mobil, 4 x 4 cm boyutlarında LAP, sağ göğüs ön yan duvarında 1.5 x 3 cm boyutlarında yumuşak doku şişliği vardı. Yapılan tetkiklerinde; lökosit sayısı 11.900/mm³, ESR: 19 mm/saat, tüberkülin deri testi (TDT) 72. saatte 23 x 20 mm endürasyon, akciğer grafisinde parankim doğal, sağ göğüs ön duvarında yumuşak doku ile uyumlu dansite değişikliği saptandı. Boyun ultrasonografi (USG)'sinde; bilateral sağda en büyüğü 11 x 10 mm boyutunda, solda en büyüğü 16 x 30 mm boyutunda, içlerinde makrokalsifikasyonlar ve solda en büyüğü kistik alanlar içeren multipl lenf nodları saptandı. Toraks ön duvarı yüzeysel doku USG'sinde, 8. kotta ekspansiyon ve komşuluğunda yumuşak doku kitlesi saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde mediastende milimetrik lenf nodları ile akciğer sol üst zonda nodüler dansite tespit edildi. Serolojik olarak viral belirteçler [Ebs-tein Barr virüs (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Rubella] negatif bulundu. Sağ göğüs ön duvarındaki yumuşak doku kitlesinden, iğne aspirasyonu ile alınan 3 cc abse materyali ve üç kez alınan açlık mide suyunda aside rezistan basil (ARB) negatif bulundu.

Sol servikalde LAP yakınması ile müracaat eden hasta, TDT pozitifliği, boyun USG'sinde kal-sifiye lenf nodları, toraks BT'de mediastende mik-rolenfnodları, akciğerde sol üstte nodüler dansite (primer pulmoner TB ?) ve TB teması hikayesi ol-ması nedeni ile olası TB olarak değerlendirildi. Has-tanın tedavisi üçlü anti-TB (INH, rifampisin ve pirazinamid) olarak düzenlendi. Daha sonra sol ser-viceal lenf nodu fistülizasyonu nedeni ile tedavinin 2. ayında, etambutol tedavi şemasına eklendi. Mi-kobakteri kültüründe üreme olmadığı öğrenildi. Tedavinin 5. ayında fistül kapandı, takibinde has-tanın sorunu olmadı, genel durumu iyi seyretti, kilo alımı oldu.

OLGU 2

Dört yaş sekiz aylık erkek hasta, 3 gün önce başla-yan ateş yüksekliği (ölçülmemiş), boğaz ağrısı, seröz burun akıntısı ve ishal yakınması ile baş-vurdu. Eşlik eden başka sistemik semptomu yoktu. Öyküsünden, başvurduğu sağlık merkezinde yapı-lan fizik muayenesinde, jeneralize LAP ve spleno-megali saptandığı ve ileri tetkik ve tedavi amacıyla tarafımıza sevk edildiği öğrenildi. Öz geçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenesinde; bilateral arka servikal zincirde solda 4 x 5 cm ve sağda 2 x 3 cm boyutla-rında, hassasiyeti ve kızarıklığı olmayan, çevre do-kusu ödemli olan ve multipl lenf bezleri içeren paketler mevcuttu. Yüzde ve göz altında ödem vardı. Orofarenks hiperemik ve tonsillerde yoğun kriptler mevcuttu, her iki burun deliği pasajı tıkalı olup, ağızdan nefes alabiliyordu. Batın serbest, ka-raciğer sağ midklaviküler hatta 1 cm palpabl, dalak sol midklaviküler hatta 3-4 cm palpabl, traube ka-palı bulundu.

Yapılan tetkiklerinde; lökosit: 19.100/mm³ bu-lundu, periferik yaymada; %69 lenfosit, %25 PNL, %5 çomak, %1 eozinofil, geniş sitoplazmalı lenfo-sitler ve Downey hücreleri saptandı. Ayırıcı tanı için viral belirteçler (EBV, CMV, Rubella) ve boğaz kültürü alındı, çocuklarda ekstrapulmoner TB'nin bir formu olarak, TB lenfadenitin sık görülmesi ne-deni ile TB'ye yönelik 3 kez açlık mide suyu (3 kez ARB negatif) alındı. Enfeksiyöz mononükleoz (EMN) açısından istenen EMN monospot testi ne-

gatif bulundu, ancak viral kapsit antijenlerinden: Anti-VCA p125 IgM pozitif, Anti-VCA p19 IgM pozitif olarak saptandı. Hastaya EMN tanısı kondu ve genel öneriler ile taburcu edildi.

OLGU 3

On dört yaş dört aylık erkek hasta, boynunun sağ tarafında, kızarıklığı, ısı artışı ve ağrısı olmayan mobil şişlik (LAP) nedeni ile başvurdu (Resim 2a, b). Öyküsünden, son bir-iki hafta içerisinde herhangi bir enfeksiyon geçirmediği, başka sistemik semptomların eşlik etmediği, TB temasının olmadığı ve önceki sağlık merkezinden verilen antibiyoterapiye rağmen LAP'larda gerileme olmadığı öğrenildi. Hastanın öz geçmişinde ve soy geçmişinde bir özellik yoktu.

Fizik muayenede boyunda asimetri, sağ arka servikal zincirde 5 adet 1-1.5 cm çaplı paket halinde LAP'lar mevcuttu. Ayrıca sağ sternokleidomastoid adale üzerinde ağrısız 1 adet 1 x 0.5, sağ inguinal bölgede 1 adet 1 x 0.5 cm LAP mevcuttu. Yapılan tetkiklerinde; lökosit sayısı 4.100/mm³, periferik yaymasında %36 lenfosit, %51 PNL, %7 monosit, %6 eozinofil görüldü, atipik hücreye rastlanmadı. Sedimentasyon; 7 mm/saat, CRP negatif bulundu. Boyun USG'sinde sağ servikalde her düzeyde LAP, batin USG'sinde hepatosplenomegali saptandı. Toraks BT'de sağ juguler zincirde LAP'lar tespit edilirken, mediastende patolojik boyutta LAP gözlenmedi. Viral belirteçleri (EBV, CMV, Rubella) negatif geldi, boğaz kültüründe üreme olmadı. Üç kez alınan açlık mide suyunda ARB negatif olarak değerlendirildi. TDT testi 72. saat sonrasında "0" olarak bulundu. Hastanın laboratuvar tetkikleri sonucunda enfeksiyon dışlandı ve malignitenin araştırılması amacıyla boyundaki LAP'tan biyopsi yapıldı. Patoloji sonucu Hodgkin lenfoma-mikst sellüler tip olarak bildirildi. Hasta pediatrik onkoloji bölümüne yönlendirildi.

TARTIŞMA

LAP ile gelen çocuğun değerlendirilmesi pediatristler için sık karşılaşılan bir durumdur. Çocukluk çağında LAP'ların büyük çoğunluğu benign ve kendi kendini sınırlayıcı olgulardır. Ancak bazen ciddi sistemik hastalıklar ve malignite gibi olgulara da LAP eşlik edebilir. Bu nedenle doğru ve zama-

nında ayırıcı tanının yapılması önem taşımaktadır.¹

LAP değerlendirilirken, büyümüş nodların yeri ve dağılımı önemlidir. Birbirini takip eden anatomik bölgelerdeki LAP'lar lokalize ya da bölgesel LAP, birbirine komşu olmayan ikiden fazla farklı bölgedeki LAP'lar ise jeneralize LAP olarak tanımlanır. Jeneralize LAP'lara hepatosplenomegali de eşlik edebilir.¹ Ön servikal, aksiller ve inguinal bölgedeki lenf nodları sağlıklı çocuklarda da görülebilir, ancak supraklaviküler LAP her yaş grubunda aksi ispat edilene kadar mediastinal patolojileri düşündürür.¹ LAP'ların sık görülen nedenleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Normalde çocukların %38-45'inde servikal lenf nodları palpe edilebilir, ancak çapları 1 cm üzerinde olan nodlar, LAP olarak kabul edilir.^{2,3} Ayırıcı tanıda olası enfeksiyöz hastalıklar arasında atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, TB, kedi tırmığı hastalığı, EBV veya CMV enfeksiyonları yer alırken, daha az sıklıkla toksoplazmozis, histoplazmozis, aktinomikozis ya da AIDS'e rastlanmaktadır.^{1,4}

Mycobacterium tuberculosis'in neden olduğu ekstrapulmoner TB'nin en sık rastlanılan şekli lenfadenittir ve TB'nin endemik olduğu bölgelerde daha ziyade servikal lenf nodlarının tutulduğu bildirilmektedir.^{5,6} Çocukluk çağında TB tanısını koymak oldukça zordur, çünkü semptom ve bulguları nonspesifiktir ve bakteriyolojik örneklerin elde edilmesi önemli bir sorundur.⁶ Çocuklarda TB tanısı genellikle birkaç bulgunun kombinasyonu ile yapılır ve anahtar bulgular; erişkin TB'li vaka ile temas öyküsü, klinik semptom ve bulgular (uzamış öksürük (>2 hafta), antibiyotiğe yanıtız kronik solunum sistemi semptomları ve ateş, LAP, kilo kaybı, iştahsızlık, yorgunluk, pozitif TDT ve akciğer grafisini kapsamaktadır. Ayrıca, şüpheli olgularda açlık mide suyu ve diğer vücut sıvılarının incelemesi ile de kanıt sağlanabilir.⁷ TB lenfadenitli pek çok hastanın PA akciğer grafisi normal olsun olmasın TDT, pozitifliği bulunmaktadır. TDT'de endürasyonun 15 mm'nin üzerinde olması TB tanısı açısından önemli bir bulgudur.⁸ Sağ servikal LAP ile gelen birinci olguda; şüpheli TB teması, TDT pozitifliği, boyun USG'sinde kalsifiye lenf nodları, toraks BT'de mediastende mikro lenf nodları, akciğerde sol üstte nodüler dansite olması (pri-

mer pulmoner TB ?) nedeni ile olası TB olarak değerlendirildi ve TB tedavisi başlandı. Ülkemizde halen TB'nin sık görülmesi nedeni ile ikinci ve üçüncü olguda klinik bulgular EMN ve maligniteyi işaret etse de, TB'nin araştırılması için hastalardan açlık mide suyu alındı, ARB incelemesi ve mikobakteri kültürleri yapıldı.

Tipik olarak jeneralize LAP'a neden olan EBV ve CMV gibi virüsler, akut bilateral servikal LAP'a da neden olabilir. Bunlardan EBV'nin neden olduğu EMN; adolesan ve çocuklarda sıklıkla görülen klinik bir sendromdur.² EMN'nin tipik belirtileri; ateş, faranjit, LAP, kırıklık ve atipik lenfositozu içermektedir. Splenomegali, posterior servikal LAP, aksiller LAP ve inguinal adenopati varlığı EMN tanısı için önemli bulgulardır, diğer yandan servikal adenopatinin ve halsizliğin olmaması EMN tanısını dışlamak için yardımcı bulgulardır. Ateşli, boğaz ağrısı yakınması olan hastalarda splenomegali, palatal peteşi, posterior servikal, aksiller ya da inguinal adenopati de eşlik ediyorsa EMN'den şüphelenmek ve tanıya yönelmek gerekmektedir. Diğer yandan splenomegalinin olmaması EMN tanısından uzaklaşmak için yeterli bir bulgu değildir. Splenomegali, hepatomegali, sarılık ve splenik rüptür EMN'li hastalarda görülebilen nadir komplikasyonlardır.⁹ EBV Herpes virüs ailesindedir ve primer olarak B lenfositlerde replike olur; ancak farinks ve parotid bezinin epitelium hücrelerinde de replike olabilir. Akut enfeksiyonda koyun eritrositlerine aglutine olabilen heterofil antikorlar üretilir ve bu da monospot lateks aglutinasyon testinin temelini oluşturur. Ancak monospot aglutinasyon testinde yanlış negatiflik oranı yüksektir. Viral kapsid antijeni (VCA-IgM ve VCA-IgG)'ne karşı antikorlar, heterofil antikorlardan kısa bir süre önce üretilir ve EBV enfeksiyonu tanısı için daha spesifiktir.⁹ İkinci olguda servikal LAP, ateş, splenomegali olması nedeni ile ilk sırada EMN düşünülmüş olup, diğer etiyolojik nedenler de dışlanmak istenmiştir. Olgumuzda EMN monospot negatif değerlendirilmiş olmasına rağmen, EMN için daha spesifik olan viral kapsid antijenlerinden akut enfeksiyon göstergesi olan VCA IgM pozitif bulunmuş ve kesin tanısı konmuştur.

LAP nedeni ile başvuran hastada etiyolojik neden sıklıkla enfeksiyöz olmasına rağmen, ayırıcı

TABLO 1: Çocuklarda lenfadenopati nedenleri.

• Enfeksiyonlar
- Bakteriyel: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grup A), bruselloz, tularemi
- Viral: EBV, CMV, HIV, kızamık, kızamıkçık
- Mikobakteriel: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , <i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
- Protozoan: Toksoplazmozis, malarya
- Fungal: Histoplazmozis, <i>Coccidiomycosis</i> , <i>Cryptococcus</i> , aspergillozis
• Otoimmün hastalıklar
- Juvenil romatoid artrit
- Sistemik lupus eritematozus
- Serum hastalığı
• Depo hastalıkları
- Gaucher hastalığı
- Niemann pick hastalığı
• Medikasyonlar
- Fenitoin vd.
• Aşılar
- Su çiçeği vd.
• Maligniteler
- Lenfoma ve lösemi
- Metastatik solid tümörler: Nöroblastom, nazofaringeal karsinom, rabdomiyosarkom, tiroid karsinomu vd.
• Histiyositozlar
- Langerhans hücreli histiyositoz
- Hemofagositik sendromlar
- Malign histiyositoz
- Masif lenfadenopatili sinüz histiyositozisi
• İmmün yetmezlik sendromları
- Kronik granümatöz hastalık
- Lökosit adezyon defekti
• Diğer
- Sarkoidoz
- Kawasaki hastalığı
- Kikuchi hastalığı
- Castleman hastalığı
- Kedi tırnağı hastalığı

EBV: Ebstein Barr virus,
CMV: Cytomegalovirus,
HIV: Human immunodeficiency virus.

tanıda malignite mutlaka düşünülmelidir. LAP'ın boyutu, lokalizasyonu ve öyküde antibiyotik tedavisine yanıt verip vermemesi klinisyen için önemlidir. Çocuklarda LAP'a en sık neden olan maligniteler lösemi ve lenfomalardır.¹ Hodgkin



RESİM 1A: Sol ön servikal bölgede lenfadenopati.



RESİM 1B: Sol ön servikalde palpasyonla ağrılı, orta sertlikte, mobil lenfadenopati.



RESİM 2A: Boynun sağ tarafında mobil lenfadenopati.



RESİM 2B: Sağ arka servikal zincirde paket görünümünde lenfadenopati.

lenfoma; spesifik histopatolojik özellikleri ile tanımlanabilen, ilerleyici ağrısız lenf bezi büyümesi ile karakterize lenforetiküler sistemin bir malignitesidir. Genellikle tek taraflı ağrısız servikal LAP en sık görülen şeklidir. Literatürde; B semptomu (nedeni açıklanamayan ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı) saptanan olguların %25-30'unun Batı ülkelerinde, %50'sinin gelişmekte olan ülkelere olduğu bildirilmektedir.¹⁰ Hodgkin lenfoması yaşa göre bimodal dağılım gösterir ve 20-34 yaş aralığındaki genç erişkinlerle, 55-74 yaş aralığında iki pik düzeyi vardır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde çocukluk ve adolesan yaş grubunda ilk pik gözlenmektedir ve bu da Hodgkin lenfomanın görülme insidansı ile ülkenin ekonomisi arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. Şüphelenilen kişilerde hastalığın kesin tanısı doku biyopsisi ile

konmaktadır. Etiyolojik faktörler arasında öyküde EMN'nin geçirilmiş olması önem taşımakta iken; su çiçeği, boğmaca, kızamık, kızamıkçık ve kaba-kulağa erken dönemde maruziyet HL'nın gelişimi açısından önleyici faktörler olarak bilinmektedir.^{10,11} Üçüncü olgumuz, adolesan yaş grubundaydı ve ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi B semptomları yoktu. Dış merkezlerde aldığı nonspesifik antibiyotik tedavilerine yanıt alınmaması; TB, diğer bakteriyel ve viral etkenlere karşı yapılan tetkiklerin negatif olması nedeni ile ayırıcı tanıda malignite düşünülerek, boyundaki LAP'tan yapılan biyopsi sonrasında Hodgkin lenfoma tanısı kondu.

Sonuç olarak; çocukluk çağında LAP'ların ayırıcı tanısında viral enfeksiyonlardan maligniteye kadar geniş bir hastalık grubu bulunmaktadır. Ol-

guların büyük çoğunluğu benign hastalıklar olmasına rağmen, LAP ile gelen hastalarda enfeksiyöz nedenler dışlandıktan sonra, pediatrist tarafından

ciddi ve hayatı tehdit edebilecek malign hastalıklar da göz önünde bulundurulmalı ve gerektiğinde tanı için biyopsi düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Twist CJ, Link MP. Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(5):1009-25.
2. Leung AK, Robson WL. Childhood cervical lymphadenopathy. *J Pediatr Health Care* 2004;18(1):3-7.
3. Baytan B, Güneş AM, Günay Ü. [Lymphadenomegali in childhood]. *Journal of Current Pediatrics* 2006;4(2):49-51.
4. Niedzielska G, Kotowski M, Niedzielski A, Dybiec E, Wieczorek P. Cervical lymphadenopathy in children--incidence and diagnostic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(1):51-6.
5. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72(9):1761-8.
6. Marais BJ, Wright CA, Schaaf HS, Hesseling AC, Enarson DA, Beyers N. Tuberculous lymphadenitis as a cause of persistent cervical lymphadenopathy in children from a tuberculosis-endemic area. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(2):142-6.
7. Uyan AP. [Problems of diagnosis in childhood tuberculosis]. *Journal of Current Pediatrics* 2008;6(1):26-30.
8. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. *Pediatr Respir Rev* 2001;2(2):113-9.
9. Ebell MH. Epstein-Barr infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004;70(7):1279-87.
10. Dinand V, Arya LS. Epidemiology of childhood Hodgkin's disease: is it different in developing countries? *Indian Pediatr* 2006;43(2):141-7.
11. Flavel KJ, Murray PG. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. *Mol Pathol* 2000;53(5):262-9.