

Colitis Ulcerativa, Reporte de Caso Ulcerative Colitis, Case Report

Alejandra Fonseca , Delia Padilla** 

* Médico en Servicio Social, Hospital Santa Teresa Comayagua, Honduras. Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Católica de Honduras

** Jefe del Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital María, Especialidades Pediátricas

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se define como una entidad cuya característica principal es la inflamación crónica en diferentes localizaciones del tubo digestivo, caracterizada en periodos de inactividad ó remisión, inducido en la mayoría de ocasiones por el tratamiento médico establecido, alternando con otros de actividad, que se conocen como brotes. Dentro de este grupo se engloban otras enfermedades con diferentes características y evolución como la colitis ulcerativa (CU) caracterizada por ser una enfermedad inflamatoria crónica que afecta de manera difusa, continua y exclusiva la mucosa del colon.

Descripción de caso clínico: escolar masculino de 8 años de edad, con antecedente de Hepatitis A, con historia de diarrea con moco, sangre, dolor y distensión abdominal de 4 meses de evolución, acompañado de anemia y acropaquias; se realizó estudio endoscopio que evidencio gastropatía nodular moderada de antro, duodenitis nodular moderada y colitis ulcerosa, su biopsia reporto colitis ulcerosa crónica inespecífica.

Conclusión: la CU siendo una enfermedad inflamatoria de predominio de intestino grueso, se debe sospechar en pacientes con manifestaciones crónicas gastrointestinales crónicas, a continuación, se presenta caso de paciente en rango pediátrico, donde se puede observar manifestaciones gastrointestinales, así como extragastrointestinales no habituales.

Palabras Claves: colitis ulcerosa, diarrea crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, sangre, reporte de caso.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is defined as an entity whose main characteristic is chronic inflammation in different locations of the digestive tract, characterized by its clinical course, periods of inactivity or remission, induced in most cases by established medical treatment, alternating with others of activity, which are known as outbreaks. This group includes other diseases with different characteristics and evolution, such as ulcerative colitis (UC) characterized by being a chronic inflammatory disease that affects the colon mucosa in a diffuse, continuous and exclusive way.

Description of clinical case: 8-year-old male schoolboy, with a history of Hepatitis A, with a history of diarrhea with mucus, blood, pain and abdominal distension of 4 months of evolution, accompanied by anemia and clubbing; An endoscope study was carried out that showed moderate nodular gastropathy of the antrum, moderate nodular duodenitis and ulcerative colitis, his biopsy reported ulcerative colitis.

Conclusion: UC being an inflammatory disease predominantly of the large intestine, it should be suspected in patients with chronic gastrointestinal manifestations. The following is a case of a pediatric patient where you can observe gastrointestinal manifestations as well as unusual extragastrointestinal.

Key Words: ulcerative colitis, chronic diarrhea, inflammatory bowel disease, blood, case report.

Introducción:

CU es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al colon, se observa en pacientes que presenten alguna predisposición genética, sin embargo con varias hipótesis descrita, su causa hasta el momento se describe como idiopática. La CU conforma una de las entidades de la EII, según la su clasificación se describen 3 variantes: enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria intestinal

Correspondencia:
Alejandra Fonseca

alefonso@gmail.com, Telefono: 96596825
Medico en Servicio Social, Hospital Santa Teresa, Comayagua, Honduras.
Recibido: 8 Noviembre del 2021. Aceptado: 10 Diciembre del 2021.

indefinida o no clasificada, sin embargo, en las guías publicadas en el 2018 por la sociedad europea de gastroenterología pediátrica, hepatología y nutrición junto con la organización europea de Crohn y colitis ulcerativa, han planteado 5 categorías: colitis ulcerativa típica, colitis ulcerativa atípica, Enfermedad de Crohn, Colitis por Crohn, Enfermedad inflamatoria intestinal indefinida (1). Estas enfermedades son generadas por una respuesta inflamatoria aumentada frente a la propia microbiota intestinal (2), además se ha descrito que el estímulo antigénico alimentario o infeccioso incita al sistema inmunológico; en pacientes con tendencia genética o lesiones previas de la mucosa, la cascada inflamatoria no se autolimita y las células inmunitarias activas producen mediadores inflamatorios como citocinas (IL-1, IL-6, IL8, factor alfa de necrosis tumoral), metabolitos de ácido araquidónico, sustancias intermedias de oxígeno reactivo y factores de crecimiento, de manera continua causando fibrosis características en la EII. Se han identificado autoanticuerpos que son dirigidos contra proteínas epiteliales colónicas como la proteína citoesquelética tropomiosina, estos autoanticuerpos hacen reacción cruzada con antígenos en los tejidos comúnmente afectados por las manifestaciones extra esofágicas, en las que se incluyen epitelio biliar, piel, condrocitos y cuerpo ciliar del ojo (3). Aunque estas entidades tengan características en común y ciertas particularidades pueden distinguirse con la predisposición genética y su afectación de mucosa descrita en según su histología (4). La clasificación de Montreal en adultos, clasifica la colitis ulcerativa según la localización en proctitis, si el proceso inflamatorio se restringe al recto, colitis izquierda (cuando la inflamación se extiende más allá del recto y al ángulo esplénico) y colitis extensa (cuando la inflamación alcanza la mucosa proximal al ángulo esplénico), sin embargo en pediatría según la clasificación de Paris, la pancolitis 55-75% es la localización mas frecuente, así como lo describen en Europa en un 55-72% y un 58% en Asia (5).

Presentación de caso:

Masculino de 8 años, procedente de Aldea Cauquira, Puerto Lempira, Gracias a Dios, Honduras; antecedente de importancia: hepatitis A, un mes antes de inicio de síntomas.

Refería historia de evacuaciones disminuidas de consistencia (semilíquidas), con sangre de 4 a 6 deposiciones al día, intermitente, sin moco de 4 meses de evolución; acompañado de dolor abdominal del mismo tiempo de evolución, tipo cólico, generalizado, sin predominio de horario, de leve intensidad, sin atenuantes y sin exacerbantes; ingresando por esta causa en un centro hospitalario regional, donde se evidenció hemoglobina de 7.1 gr/dl por lo que requirió transfusiones en ese momento, sin poder contar con mayores estudios, requirió su traslado a nuestro centro de 3er nivel donde se ingresó. A su ingreso refirió madre pérdida de peso no cuantificada, lucia emaciado, encontrándose en el percentil de índice de masa corporal -2, llamando la atención la presencia de acropaquias en ambas manos, ver figura 1.



Figura.1 Acropaquias. Fuente expediente clínico.

A nivel abdominal distendido, sin visceromegalias, no palidez, no ictericia en ese momento; y evidenciando las características descritas de sus evacuaciones, por lo que se decide abordaje por diarrea crónica disenteriforme, además de hepatopatía crónica por evidencia de alteraciones a nivel de enzimas hepáticas, ver Tabla No.1.

Tabla No.1. Exámenes Laboratoriales

| | |
|------------------|---|
| Hemograma | HB: 11.1 gr/dl HTC: 34.3% |
| | LEU: 19.35 10^3mm^3 NEU:1067 cel EOS: 280 cel LINF: 3010 cel PLT: 867,000 mil |
| | Frotis de sangre periférica: Serie roja hipocromía más anisocitosis. Serie blanca leucocitosis con ligera neutrofilia; Serie plaquetaria trombocitosis. |

| | |
|---|---|
| Química Sanguínea | TGO: 231.07 U/L |
| | TGP: 147.05 U/L |
| | Fosfatasa Alcalina: 637.33 U/L |
| | Gamma glutamil transpeptidasa: 293.60 U/L |
| | Creatinina: 0.48 mg/dl |
| | Sodio: 133.6 mmol/l |
| | Potasio: 4.29 mmol/l |
| | Albumina: 3.83g/dl |
| | VES ₄ mm/h |
| | PCR: 6.0 |
| | Bilirrubinas: |
| | Total: 0.47 mg/dl |
| | Directa: 0.29 mg/dl |
| | Indirecta: 0.18 mg/dl |
| Estudios Inmuno-lógicos | IgA: 252.99 mg/dl (Valor normal 27.00 a 195.00) |
| | IgG: 1889.43 mg/dl (valor normal 572.00 a 1474.00) |
| | IgM: 175.90 mg/dl (valor normal 31.00 a 208.00) |
| | Anticuerpo Anti Músculo liso: Positivo |
| | Anticuerpos ANA: 0.9 (negativo < 1.0) |
| | Hepatitis B: Negativo |
| | Hepatitis C: Negativo |
| | Anticuerpos Antigliadinas IgA 1.1U/ml (valor normal 0 a 12.0) |
| | Anticuerpos Antigliadinas IgM 8.3 U/ml (valor normal 0 a 12) |
| | Anticuerpos Epstein Barr IgG 53.5 U/ml (negativo < 20) |
| | Anticuerpos Epstein Barr IgM 9.8 U/ml (negativo < 20) |
| | Anticuerpos Citomegalovirus IgG 186.8U/ml (VN 0 a 1.20) |
| | Anticuerpos Citomegalovirus IgM 0.362U/ml (VN 0 a 1.00) |
| | Anticuerpos Toxoplasmosis IgG 66.56IU/ml (VN 0.00 a 5.00) |
| | Anticuerpos Toxoplasmosis IgM 0.255 (negativo < 0.8) |
| | Estudios Microbio-lógicos |
| Guayaco positivo. | |
| VIH: Negativo | |
| Coprocultivo negativo. | |
| Gota gruesa: negativo | |
| KOH: escasas levaduras con pseudohifas a nivel de esófago. (Raspado realizado durante la endoscopia). | |

Fuente: Expediente Clínico.

Dentro de sus estudios de imagen se realizó ultrasonido abdominal sin alteraciones a nivel hepático, vesícula no distendida u otra estructura, además endoscopia y colonoscopia, donde se evidencian lesiones blanquecinas sugestivas de candidiasis, gastropatía nodular moderada de antro, duodenitis nodular moderada y colitis ulcerativa con patrón nodular moderado ulcerativo en todos los segmentos colónicos, con mucosa edematosa, friable desde canal anal hasta ciego;

distensibilidad, contractibilidad y dirección normal de los segmentos colónicos respectivamente, ver Figura No.2.



Figura 2. A. Mucosa colónica edematosa y pérdida de la vasculatura normal. B. 1. Mucosa edematosa, 2. Fibrina, 3. Friabilidad. Fuente: expediente clínico.

Además, se realizó ecocardiograma que reportó no contar con dilatación de cavidades, sin defectos cardíacos, función sistólica ventricular izquierda normal, no derrame pericárdico, agregado un electrocardiograma normal, por lo que se descartó afectación cardíaca. Al obtener el resultado de la biopsia de colon reportó colitis aguda, sub aguda y crónica con focos de criptitis, confirmando la sospecha diagnóstica de colitis ulcerativa; además de contar con biopsia de esófago, antro y duodeno reportando gastritis crónica. De igual forma se le realizó biopsia hepática por contar con anticuerpos positivos para hepatitis autoinmune, reportando hepatitis lobulillar con actividad necro-inflamatoria leve. La histología fue atípica para hepatitis autoinmune (HAI), sin embargo, este paciente cumplió 12/60 en la puntuación para criterios diagnósticos del Grupo Internacional sobre la HAI indicando un diagnóstico probable, cabe recalcar la presencia de anticuerpos específicos y que paciente de igual forma presenta asociación con otra patología autoinmune como el cuadro actual de CU (9). Se inició tratamiento con budesonida oral por 15 días, metronidazol y fluconazol por cuadro de amebas y micosis respectivamente, en este momento con uso de esteroide sistémico, azatioprina, sulfasalazina, esomeprazol, ácido fólico (5mg/día), sulfato de zinc y multivitaminas como manejo de su patología de base, con el cual el paciente ha evolucionado de manera satisfactoria manteniendo un adecuado acto defecario sin

evidencia de sangrado, ni dolor abdominal, hasta la actualidad.

Discusión:

La CU provoca una inflamación crónica y difusa de la mucosa del colon, el cual compromete el recto y una extensión variable del colon, extendiéndose de manera continua hacia el proximal, pudiendo llegar al ciego. En los niños suele debutar como pancolitis en un 70%, siendo menos frecuentes las colitis izquierdas y las proctitis (5). En años recientes se han realizado avances en el descubrimiento de genes que conlleven a una susceptibilidad a desempeñar formas en EII (6):

- Mutaciones en el gen NOD2 / CARD15 que afectan la capacidad de reconocimiento de las paredes bacterianas.
- DLG5 codifica una proteína de andamiaje involucrada en el mantenimiento de la integridad epitelial
- IL23R, que codifica una subunidad del receptor de la citosina pro inflamatoria interleucina - 23

Al ser una enfermedad poligénica, hay un subconjunto de genes involucrados que se encuentran en investigación, se estima que, si uno de los padres está afectado, hay un 6.2% de posibilidades de padecer colitis ulcerosa, este riesgo aumenta a un 30% si ambos padres están afectados. (6). Otros factores descritos para riesgo de presentar EII es familiares en primer grado con antecedentes con EII, antígenos leucocitario humano con alelos DRB1 01 Y DRB2 02, mayor susceptibilidad para enfermedad de Crohn en cromosomas 6 y 16 y posiblemente con infecciones previas con *Listeria*, *Escherichia coli* y *Streptococcus*, sarampión, que este momento nuestro paciente no contaba con estos antecedentes sin embargo desconocemos su alteraciones alelicas ya que no se cuenta con ese tipo de estudios (7). Clínicamente los pacientes presentan en un 90% diarrea con sangre y un 70% se acompaña de dolor de predominio en el cuadrante inferior

izquierdo (7), además de alteraciones hidroelectrolíticas e hipoalbuminemia. Pero según la severidad y la extensión del proceso inflamatorio, las manifestaciones serán mayores, presentándose como peritonitis, megacolon toxico y colitis fulminante (3). En cuanto las manifestaciones extraintestinales un 25 a 35 % de los pacientes con EII, se agrupan en patologías articulares, músculo esqueléticas, dermatológicas, orales, oculares, vasculares, renales, hepatobiliares, pancreáticas, óseas y hematológicas. En las manifestaciones articulares se han descrito una variedad periférica en un 10% en orden de frecuencia: rodillas, tobillos, caderas, muñecas y codos (artritis colítica o sinovitis enterohepática) y una variedad axial (espondilitis anquilosante o sacroileitis) y es más común cuando la enfermedad se sitúa en colon (3). En niños con EC es común encontrar dedos hipocráticos, que es un tipo de osteoartropatía hipertrófica, en especial cuando afecta intestino delgado (3). La presencia de acropaquia puede ser un indicador de la enfermedad intestinal, como lo observamos en nuestro caso, en la actualidad existe diferentes hipótesis asociados a esta manifestación extra intestinal, Olm, et al (8) considera que el origen podría ser por agentes humorales vasodilatadores circulantes del tipo prostaglandinas o la presencia de anastomosis arteriovenosa de los extremos distales de los dedos y la capa de la uña. Romeo et al (9) describió otra hipótesis donde refiere que esta manifestación inusual es secundaria a la impactación plaquetaria en los capilares de las yemas de los dedos, debido a la aparición más frecuente de trombocitosis en la EII, causando hipoxia local y activación plaquetaria, con expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de incremento endotelial vascular (VEGF). Esta hipótesis también está respaldada por los niveles más altos de VEGF sistémico y mucoso reportado en pacientes con EII activa. Las acropaquias fueron significativamente más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa, Kitis, et al, refirió observar esta manifestación en un 15% y un 38% respectivamente (10), además de sugerir un posible papel importante de las prostaglandinas en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal, porque sus tasas

aumentan tanto en la sangre como en las mucosas.(8) Todas estas hipótesis respaldan aún más que las lesiones del intestino delgado, en particular las lesiones del tracto gastrointestinal superior, pueden representar un factor de riesgo para los dedos en palillo de tambor como es la Enfermedad de Crohn pero no descarta su presentación en CU (9). Por lo anterior descrito se sospechó en el caso que anteriormente se describió, que esta manifestación a nivel de manos fuera una repercusión debido a la EII y no a una patología de origen cardíaco, la cual hubiese sido la primera sospecha ya que es la causa más común en pediatría. Aunque la patogénesis de la fisiopatología de las manifestaciones extraintestinales no está bien definida, si comparten aparentemente mecanismos dependientes del factor de necrosis tumoral con las manifestaciones intestinales, por lo que varios estudios han demostrado el efecto benéfico de los tratamientos anti- FNT. Igualmente, en el 30% de los pacientes con manifestaciones extraintestinales, aparecen antes del diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal(11).

Tras una rigurosa historia clínica, se debe proceder a la realización de pruebas diagnósticas correspondientes que incluyen marcadores de inflamación sistémica, (velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva), además comprobar niveles de electrolitos donde la hipokalemia es el trastorno hidroelectrolítico más común debido a las pérdidas gastrointestinales (12). La colitis ulcerativa debe descartarse en aquellos pacientes con diarrea intermitente, con característica de cronicidad, sangre en heces, reactantes de inflamación alterados así como sospecharlo en aquellos que muestra manifestaciones inusuales como lo evidenciamos en nuestro caso. Otra prueba que se puede realizar es calprotectina fecal, es de las más sensibles para detectar actividad mucosa que varía en rangos del 70 al 100%, ha sido propuesta como biomarcador de inflamación intestinal (13); así como pruebas serológicas P- ANCA (Apunta a una proteína llamada mieloperoxidasa (MPO) y ASCA (anti-Saccharomyces Cerevisiae) que sirven como pruebas diagnósticas y de seguimiento, para el

caso no pudo realizar por su costo. En cuanto los estudios de imagen no están recomendadas las series radiográficas, pero si se sugiere podría servir la realización de un enema de bario de doble contraste ya que pueden ofrecer detalle de la mucosa intestinal. Sin embargo, las pruebas de elección para el diagnóstico de la CU es la realización de colonoscopia y proctosigmoidoscopia, ya que es posible encontrar anomalías vasculares, mucosa intestinal friable, úlceras, granulaciones que siguen un patrón circunferencial incluyendo toma de biopsia (12). En cuanto su pronóstico de vida se equipará a la población general o es ligeramente menor; pero se ha visto relacionada con el cáncer colorrectal (37%) y complicaciones quirúrgicas (44%) cuando son requeridos como tratamiento, por ende, con mayor probabilidad de mortalidad (14).

Conclusiones:

La Colitis Ulcerosa, es parte de lo que se describe como enfermedad inflamatoria intestinal, produciendo manifestaciones clínicas características como diarrea con moco con sangre, dolor abdominal y anemia, cabe recalcar que la historia clínica y un examen físico detallado resulta de mucha ayuda al clínico. En nuestro caso llamo la atención sus manifestaciones extraintestinales de la CU, tomados como un dato de importancia sumado a los estudios laboratoriales, los que evidenciaron la sospecha diagnóstica en nuestro paciente, donde se corroboró con el estudio colonoscópico y su respectiva evaluación histológica. Consideramos que realizando una adecuada marcha diagnóstica y tomando en cuenta todos los puntos relevantes en una evaluación clínica completa nos llevara al diagnóstico correcto y por ende iniciar el tratamiento correspondiente que generara una buena evolución como el caso que se presentó anteriormente.

Bibliografía

1. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN, Volume 67, Number 2, August 2018

2. Samanta Romeoa, Benedetto Neria, Michelangelo Mossaa, Emma Calabrese, Elisabetta Lollia, Giorgia Sena, Cristina Gesualea, Carlo Chiaramontec and Livia Biancone . (June 2021). Finger clubbing in inflammatory bowel disease: association with upper small bowel lesions and need of surgery in Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol.33, pages 844-845. 23 de octubre del 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136723/>.
3. Hyams, W, Crohn's Disease/ Ulcerative colitis in children and adolescents, 5ª edición. Capítulo 43, página 508-546.
4. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27914657; PMCID: PMC6487890 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22914296/>.
5. González, Mónica; Cristóbal Ossa, Juan; Alliende G, Francisco; Canales R, Paulina; Colomba Cofré, D; Faúndez, Rossana; Toledo, Marcela; Busoni, Verónica; Contreras, Mónica; Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, vol. 48, núm. 3, 2018. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199359022019>.
6. Scaldaferrri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis*. 2007 Nov;8(4):171-8. doi: 10.1111/j.1751-2980.2007.00310.x. PMID: 17970872. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17970872/>.
7. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Aug 17;117(33-34):564-574. doi: 10.3238/arztebl.2020.0564. PMID: 33148393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33148393/>
8. Olm, M., Fuster, J., & Visa, J. (1989). Finger clubbing, inflammatory bowel disease, and circulant vasodilators. *Diseases of the colon and rectum*, 32(2), 176. <https://doi.org/10.1007/BF02553837>. [nlm.nih.gov/2914532/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2914532/)
9. Samanta Romeoa, Benedetto Neria, Michelangelo Mossaa, Emma Calabrese, Elisabetta Lollia, Giorgia Sena, Cristina Gesualea, Carlo Chiaramontec and Livia Biancone . (June 2021). Finger clubbing in inflammatory bowel disease: association with upper small bowel lesions and need of surgery in Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol.33, pages 844-845. 23 de octubre del 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136723/>
10. Kitis G, Thompson H, Allan R N. Finger clubbing in inflammatory bowel disease: its prevalence and pathogenesis. *Br Med J* 1979; 2 :825 doi:10.1136/bmj.2.6194.825. <https://www.bmj.com/content/2/6194/825.short>
11. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *JPGN*. Volume 65, Number 2, August 2017.
12. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skilling DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2007 Nov 1;76(9):1323-30. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2008 Apr 15;77(8):1079. PMID: 18019875. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18019875/>.
13. Francisco Rodríguez-Moranta Triana Lobatón, Lorena Rodríguez-Alonso, Jordi Guardiola. Servicio de Gastroenterología, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias. Vol. 36. Núm. 6. páginas 400-406 (Junio - Julio 2013).
14. da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28; 20(28):9458-67. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9458. PMID: 25071340; PMCID: PMC4110577. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25071340/>