

seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA 24 MAYO
27 2018

Palacio de Congresos Salazar

23 mayo Cursos Precongreso

Enfermedad intersticial pulmonar: Beneficios de un programa de detección precoz.

Albert Dorca Duch, Pilar Rivera Ortega, Patricio Luburich Hernaiz, Ariadna Conejero Olesti, Maria Molina Molina, Santiago Bolivar Cuevas

Hospital Universitari de Bellvitge

Objetivo

Determinar la utilidad de un programa para la detección precoz de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) enfatizando en la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), atendiendo a los beneficios de un diagnóstico rápido y a las nuevas opciones terapéuticas.

Material y método

Estudio retrospectivo de todos los casos consecutivos referidos desde los centros de atención primaria (AP) a la unidad de intersticio pulmonar de nuestro hospital, a través de un circuito rápido.

Los clínicos y radiólogos de AP fueron entrenados en la identificación de la EPID durante el año anterior al comienzo del reclutamiento.

Los pacientes que atendían a atención primaria fueron incluidos en el estudio de dos maneras posibles:

1. El clínico de AP solicitaba una radiografía de tórax, y en caso de sospecha de EPID, el radiólogo de AP solicitaba una tomografía computarizada torácica de alta resolución (TCAR).
2. El clínico de AP directamente solicitaba una TCAR torácica en caso de sospecha de EPID.

Un equipo de neumólogos especializados recogió la siguiente información clínica:

1. Datos socio-demográficos (edad y sexo)
2. Datos clínicos (sintomatología)
3. Tabaquismo (paquetes/año)
4. Comorbilidades limitantes de la vida
5. Pruebas funcionales respiratorias (PFR): espirometría, 6-minute walking test (6MWT)
6. Resultados de la biopsia pulmonar
7. Tiempo desde la solicitud de visita hasta la primera visita
8. Tiempo desde la visita al diagnóstico
9. Diagnóstico definitivo
10. Tratamiento
11. Supervivencia

Todas las exploraciones radiológicas (Rx y TCAR) fueron analizadas por el mismo equipo de radiólogos de atención primaria. La siguiente información radiológica fue recogida:

1. Patrón en la TCAR (NIU, posible NIU o inconsistente con NIU)
2. Presencia de enfisema

Resultados

(Los resultados del estudio se muestran en la figura 1).

Nuestro estudio incluyó un total de **62 pacientes**, con una media de edad de **71 años** (desviación estándar de 11 años). La **ratio varón:hembra fue de 1,8:1**. Cuarenta pacientes presentaron historia de **tabaquismo (64,5%)**, con una mediana de **40 paquetes/año**. Hasta **21 pacientes (33,8%)** presentaban **comorbilidades limitantes de la vida** (cáncer, cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad neurodegenerativa, antecedente de cirugía de alto riesgo).

Funcionalmente, los pacientes presentaban **capacidad vital forzada (CVF) preservada** (media de **93,3%** respecto al valor esperado) y **leve-moderado descenso de la DLCO (65,8%)**. La capacidad de ejercicio también se mostró preservada, con una media de 433 metros en el 6MWT y una media de saturación mínima del 94%.

En el TCAR inicial, solo **6 pacientes (9,7%) presentaron patrón NIU**, descrito como la presencia de reticulación y panalización con una distribución basal y subpleural, y ausencia de otras características inconsistentes con NIU. Los patrones de **posible NIU e inconsistente con NIU** estaban presentes en **15 (24,4%)** y **41 (66,1%)** pacientes respectivamente. El **enfisema** fue descrito en **16 pacientes (25,8%)**.

La **biopsia pulmonar** fue llevada a cabo en **24 pacientes**. El método más utilizado fue la biopsia quirúrgica, seguida de la criobiopsia y de la biopsia percutánea (tru-cut).

El **diagnóstico definitivo** fue alcanzado en el **90,3%** de los casos (56 pacientes), permaneciendo los 9,7% casos restantes sin diagnóstico en el momento en el que se redactó este texto. Las entidades diagnosticadas por orden de frecuencia fueron (fig. 2):

1. Fibrosis pulmonar idiopática (FPI): 21%
2. Neumonitis por hipersensibilidad crónica: 13%
3. EPID asociada al tabaco: 13%
4. EPID asociada a conectivopatía: 8%
5. Fibrosis pulmonar (FP) asociada a la edad: 6%
6. FP ocupacional: 5%
7. Neumonía intersticial con rasgos autoinmunes: 5%
8. Neumonía intersticial no específica (NINE) idiopática: 3%
9. Sarcoidosis: 3%
10. Histiocitosis: 3%
11. Neumonía organizativa criptogénica: 3%
12. FP no clasificable: 3%
13. FP familiar: 2%
14. FP farmacológica: 2%

Resultados

EPID fibróticas

Formas fibróticas de EPID fueron diagnosticadas en 45 pacientes (72,6%). Por orden de frecuencia fueron (fig. 3):

1. FPI: 29%
2. NHC: 18%
3. EPID secundaria a conectivopatía/rasgos autoinmunes: 16%
4. No clasificable: 16%
5. FP relacionada con la edad: 9%
6. NINE idiopática: 4%
7. Ocupacional: 4%
8. Farmacológica: 2%
9. Familiar: 2%

Cuatro casos de **EPID asociada a enfermedad autoinmune** (fig. 4), 2 por artritis reumatoide y 2 por esclerodermia, y tres casos de EPID con rasgos autoinmunes (según nuevos estamentos diagnósticos [1]) fueron registrados.

La **fibrosis pulmonar asociada a la edad** fue diagnosticada en 4 pacientes. En este grupo, la media de edad fue significativamente superior (**85 años**), con menor alteración de las pruebas funcionales respiratorias. En la figura 5, un ejemplo de un varón de 78 años con una leve afectación intersticial, sin síntomas ni repercusión significativa sobre las pruebas funcionales respiratorias. En un TC inicial practicado en 2014, se identifica discreta reticulación subpleural, con algún engrosamiento septal pero sin bronquiectasias asociadas [2]. Un TC de control a los dos años mostró estabilidad de los hallazgos.

La **neumonitis por hipersensibilidad crónica (NHC)** fue diagnosticada en **8 pacientes (18%)**. Prácticamente todos los casos presentaban un patrón inconsistente con NIU en el TC de diagnóstico, siendo los hallazgos más característicos los nódulos centrilobulillares, opacidades en ‘vidrio deslustrado’, el atrapamiento aéreo y la fibrosis ‘no-NIU’ (principalmente en campos superiores y sin predominio subpleural) [3]. Un paciente mostró un patrón posible NIU al diagnóstico (reticulación de predominio subpleural y bibasal, sin bronquiectasias ni panalización). En las figuras 6 y 7, se observan diferentes formas de presentación radiológicas de la NHC.

La **fibrosis indeterminada** representó el 16% de los casos, aún sin diagnóstico en la actualidad.

La **neumonía intersticial no específica (NINE) idiopática fibrosante** fue diagnosticada en dos pacientes (**4%**). En la figura 8, se observa un ejemplo con extensas opacidades en ‘vidrio deslustrado’ y engrosamiento septal predominantemente en la periferia del pulmón, con severas bronquiectasias asociadas [4].

Resultados

La **enfermedad fibrótica ocupacional** se detectó en dos pacientes (**4 %**), uno con un patrón inconsistente con NIU (reticulación con atrapamiento aéreo significativo), y otros con reticulación subpleural bibasal, pero con extenso componente en ‘vidrio deslustrado’ y nódulos centrilobulillares en un paciente con antecedente de exposición al **aluminio** y el **sílice**. Una biopsia pulmonar mostró neumoconiosis combinada donde predominaba la antracosis.

La **fibrosis pulmonar asociada a fármacos** fue diagnosticada en un paciente (**2%**) con antecedente de ingesta amiodarona de largo tiempo de evolución, y un patrón NIU en el TC de diagnóstico (fig. 9).

Un caso de **fibrosis pulmonar familiar (2%)** fue diagnosticado en una paciente de 60 años, con antecedente de dos hermanos fallecidos por fibrosis pulmonar y acortamiento telomérico en los tests genéticos. Los hallazgos en el TC consistieron en extenso ‘vidrio deslustrado’ en asociación con bronquiectasias, pero sin predominio subpleural ni basal, configurando un patrón no-NIU (fig. 10). La biopsia pulmonar mostró un patrón histológico de NINE.

La mediana de tiempo desde la solicitud de la visita hasta la primera visita fue de **2,2 meses**, y la mediana entre la primera visita y el diagnóstico fue de **4,6 meses**.

Cuarenta pacientes (64,5%) recibieron tratamiento (farmacológico o no), incluyendo **9 casos que recibieron tratamiento antifibrótico**. 18 casos inmunomodulación, siendo los casos restantes tratados con métodos alternativos (supresión del hábito tabáquico o del antígeno causante).

4 pacientes (6,5%) incluidos en el estudio **fallecieron**.

Resultados

Grupo FPI

La fibrosis pulmonar idiopática se define como una forma de neumonía intersticial fibrosante crónica de causa desconocida, que ocurre principalmente en pacientes de edad avanzada. El pronóstico es malo, con una media de supervivencia menor a los 5 años. La FPI se asocia con el patrón histológico y/o radiológico de la neumonía intersticial usual (NIU) [5].

En nuestro estudio, 13 pacientes recibieron el diagnóstico definitivo de FPI, representado el **29% de los casos de EPID fibrótica** y el **21% de todos los casos incluidos en el estudio**. La media de edad en este grupo de pacientes fue de **72 años**. La relación **varón:hembra** fue de **12:1**. **Dos pacientes presentaron comorbilidades limitantes de la vida**, uno con cardiopatía isquémica severa e historia de cirugía coronaria, y otro con cáncer pulmonar concomitante, quien falleció durante el estudio. Funcionalmente, los pacientes de este grupo presentaban **valores similares** en las pruebas funcionales respiratorias respecto al global de pacientes (CVF: 91,4%, DLCO: 63,1%). También presentaban capacidad de ejercicio preservada (fig. 11).

Los patrones observados en la TC inicial fueron los siguientes: **3 NIU, 7 posible NIU y 3 inconsistente con NIU**.

Un paciente con patrón NIU inicial presentó marcado enfisema de predominio en los campos superiores (fig. 12). Inicialmente, este paciente fue diagnosticado de fibrosis pulmonar combinada con enfisema, presentando pruebas funcionales concordantes (CVF y VEMS/FVC preservados – 121% y 75% respectivamente – y descenso de la DLCO – 46%), como se ha descrito en algunas series [7,8]. Sin embargo, el grado de enfisema no fue significativo, siendo el diagnóstico definitivo de FPI en un paciente con enfisema.

La biopsia pulmonar se practicó en **6 pacientes**, 4 de las cuales fueron quirúrgicas y 2 mediante criobiopsia. Las muestras histológicas fueron obtenidas de **4 pacientes con patrón posible NIU y 2 con patrón inconsistente con NIU** en la TC (fig. 13). Sin embargo, solo 4 de esos pacientes recibieron diagnóstico mediante los resultados histológicos: en dos de ellos, la biopsia fue inconcluyente, y el diagnóstico fue asumido debido a la progresión radiológica y/o funcional de la enfermedad [6].

7 paciente no fueron sometidos a biopsia pulmonar (3 NIU, 3 posible NIU y 1 inconsistente con NIU en la TC). En estos casos, el diagnóstico se estableció mediante evaluación multidisciplinaria, generalmente por progresión radiológica o funcional.

El tratamiento antifibrótico (Nintadanib o Pirferidona) estaba indicado en 10 pacientes con FPI (76,9%), 9 de los cuales recibieron dicho tratamiento. Un paciente rechazó la terapia a pesar de indicación (fig. 14). De los 3 casos restantes, **2 presentaron contraindicación al tratamiento antifibrótico por adenocarcinoma pulmonar y enfermedad cardíaca avanzada** (fig. 15).

Conclusión

La implantación de un programa para la detección precoz de enfermedades intersticiales difusas en centros de atención primaria se asocia a una mayor tasa de diagnóstico y a un tratamiento óptimo.

Sin embargo, una proporción de pacientes no se beneficia de este programa debido a la avanzada edad y a comorbilidades.

Characteristics	Early ILD Program (n=62)
Patient	
Age-years, Mean (SD)	71 (11.0)
Male, Nº (%)	40 (64.5)
Smoking history, Nº (%)	40 (64.5)
Pack-years of smoking, Median (IQR)	40 (30.0)
Life-limiting comorbidities, Nº (%)	21 (33.8)
Death, Nº (%)	4 (6.5)
Chest HRCT	
Emphysema, Nº (%)	16 (25.8)
HRCT pattern	
UIP, Nº (%)	6 (9.7)
Possible UIP, Nº (%)	15 (24.2)
Inconsistent UIP, Nº (%)	41 (66.1)
Other tests	
FVC-%, Mean (SD)	93.3 (20.4)
TLC-%, Mean (SD)	95.0 (19.8)
6MWT-meters, Median (IQR)	433 (118.0)
6MWT-minimum oxygen saturation, Median (IQR)	94 (4.0)
Lung biopsy, Nº (%)	24 (38.7)
Diagnosis and treatment	
Time from the visit request to the first visit - months, Median (IQR)	2.2 (2.6)
Time from the first visit to the diagnosis - months, Median (IQR)	4.6 (7.9)
Definitive diagnosis, Nº (%)	56 (90.3)
Fibrotic ILD diagnosis, Nº (%)	45 (72.6)
Idiopathic Pulmonary Fibrosis - IPP, Nº (%)	13 (21.0)
Active treatment (includes pharmacological and non pharmacological)	40 (64.5)
Antifibrotic*, Nº (% of active treatment)	9 (22.5)
Immunomodulation, Nº (% of active treatment)	17 (42.5)
Others (stop smoking, avoid inhaled antigen), Nº (% active trm)	14 (35)
Lung transplant, Nº (%)	0 (0.0)

SD= standard deviation; IQR= interquartil range (25-75 percentile); ILD= interstitial lung disease; UIP= usual interstitial pneumonia; FVC= forced vital capacity; DLCO= diffusing capacity for carbon monoxide; 6MWT= 6 minutes walking test

*includes comercial antifibrotic treatment and clinical trial treatment.

Fig 1: Características del programa de detección precoz de EPID en los centros de atención primaria.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.

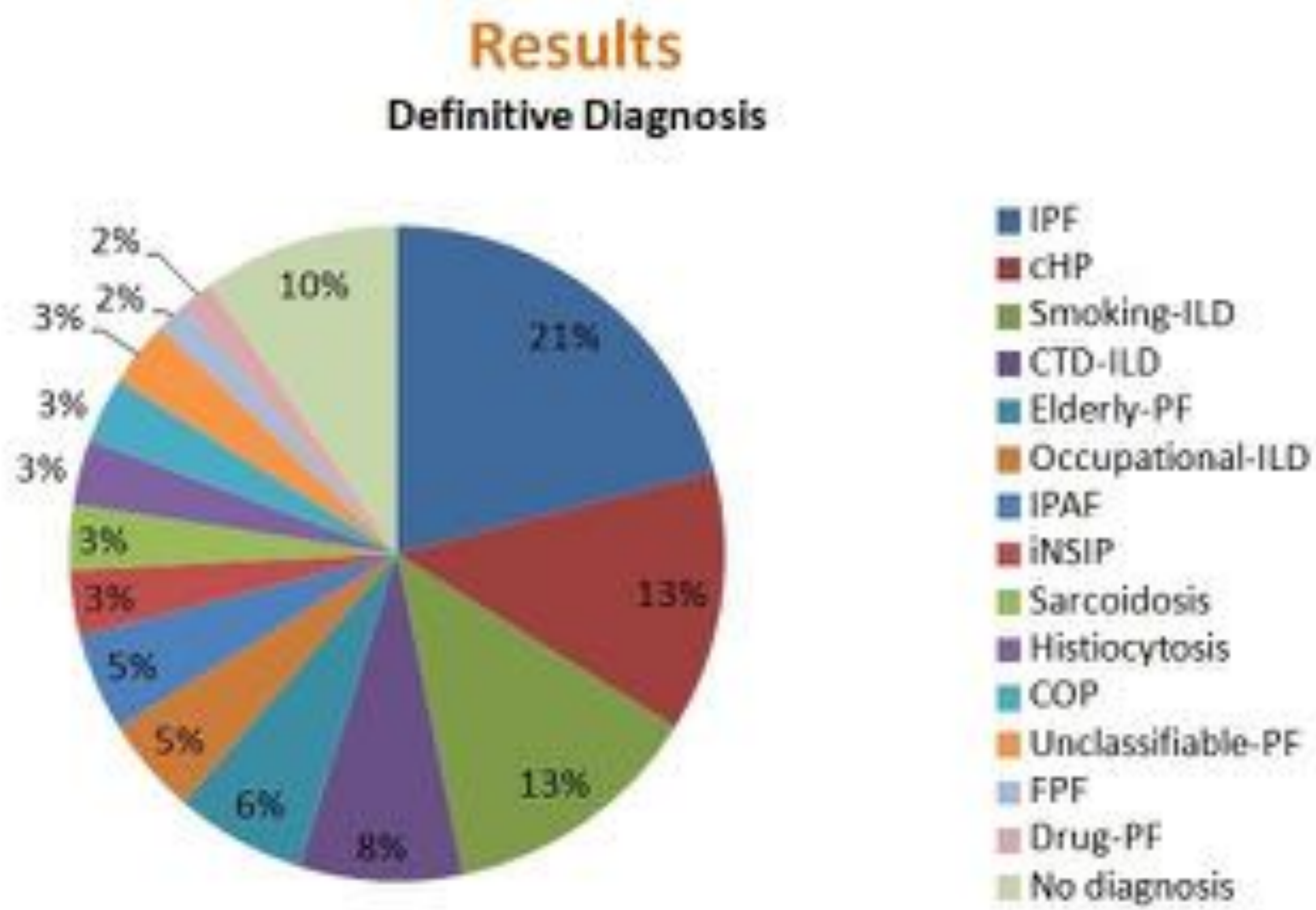


Fig. 2: EPID. Diagnósticos definitivos.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.

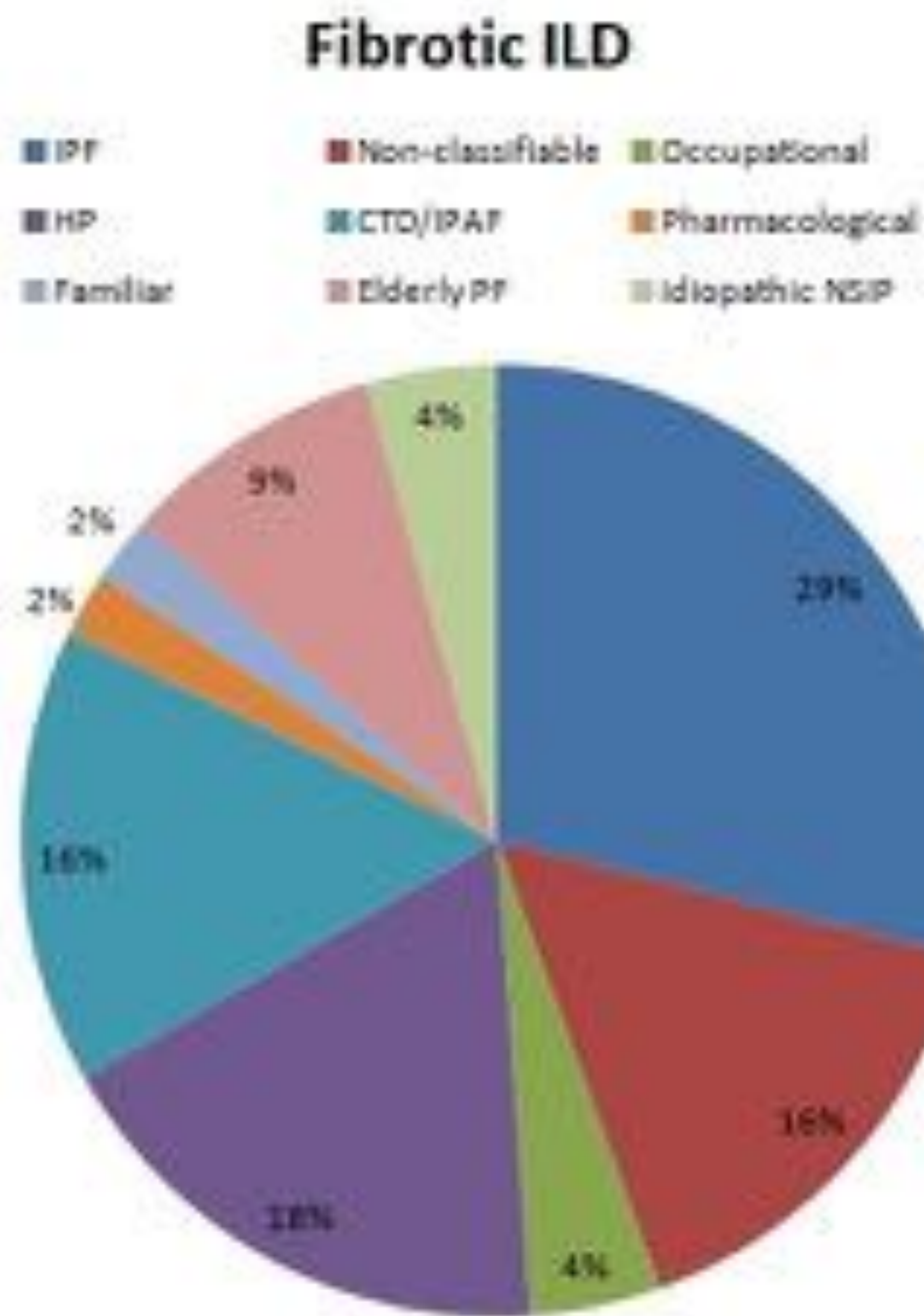


Fig 3: EPID fibróticas. Diagnóstico.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.



Fig. 4: EIPD asociada a conectivopatía en un hombre de 77 años con historia de artritis reumatoide, quien en un TC inicial mostraba reticulación subpleural y bronquiectasias traccionales predominantemente a nivel basal. Calcificaciones puntiformes en el seno de la reticulación eran compatibles con osificación heterotópica. Dos patrones radiológicos fueron propuestos: posible NIU vs NINE. El diagnóstico definitivo fue NINE fibrótica secundaria a conectivopatía. El paciente fue tratado con corticoides y leflunomida.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.

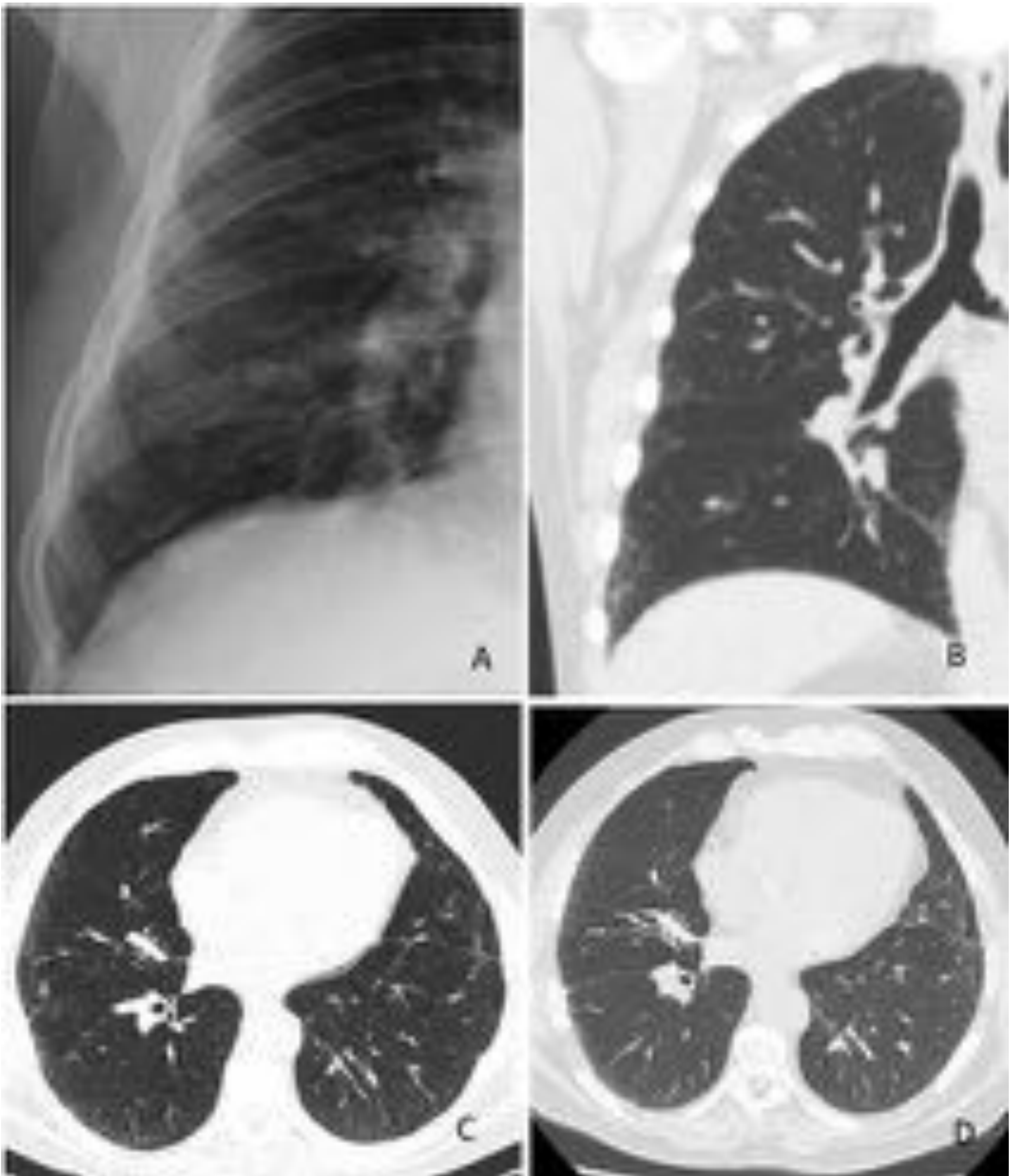


Fig. 5: Fibrosis pulmonar asociada a la edad. Una radiografía de tórax (A) muestra leve reticulación en el seno costofrénico derecho, que motivó una TCAR. Los cortes coronal y axial confirmaron la presencia de alteración intersticial. El seguimiento a dos años mostró estabilidad de los hallazgos.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.

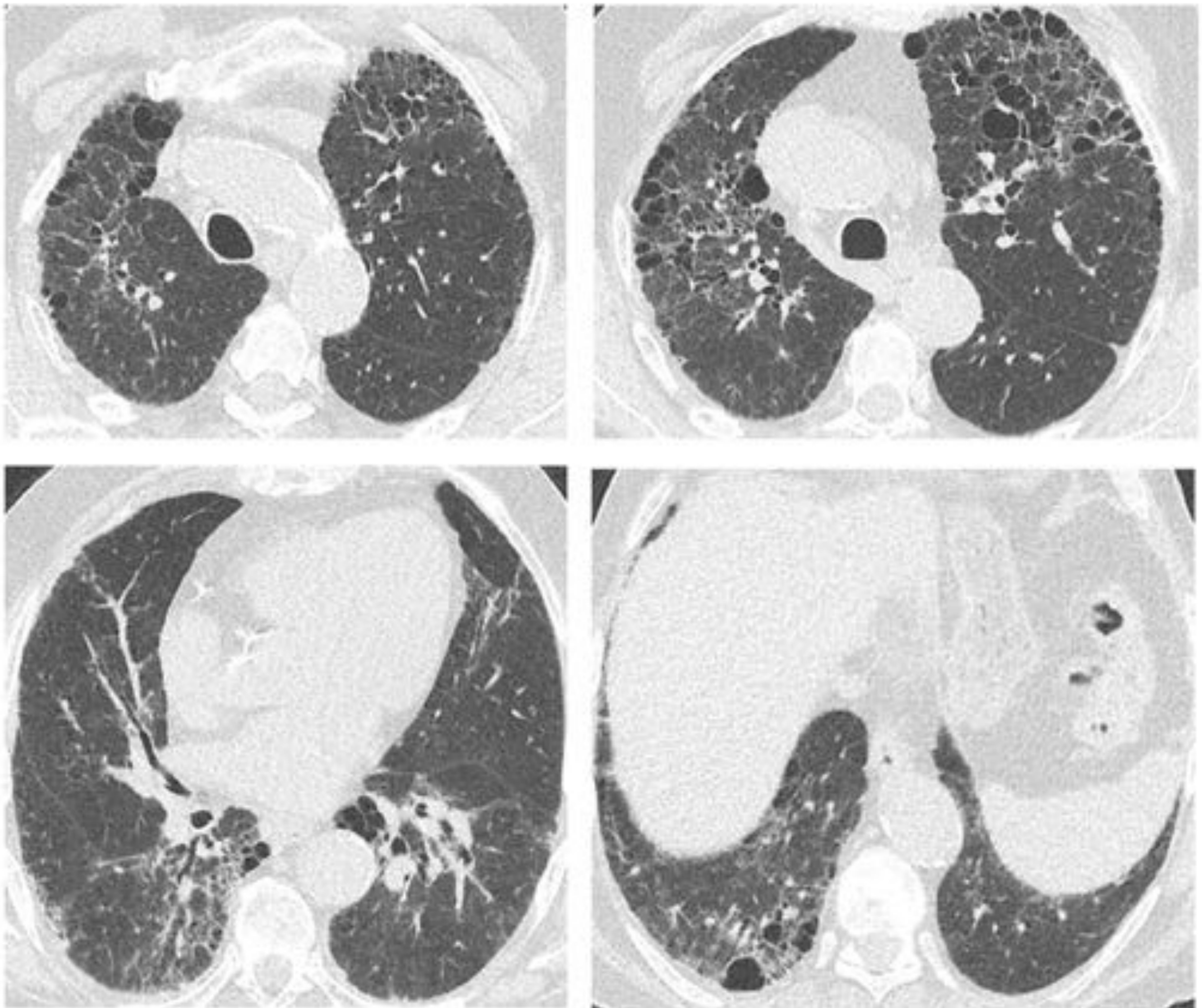
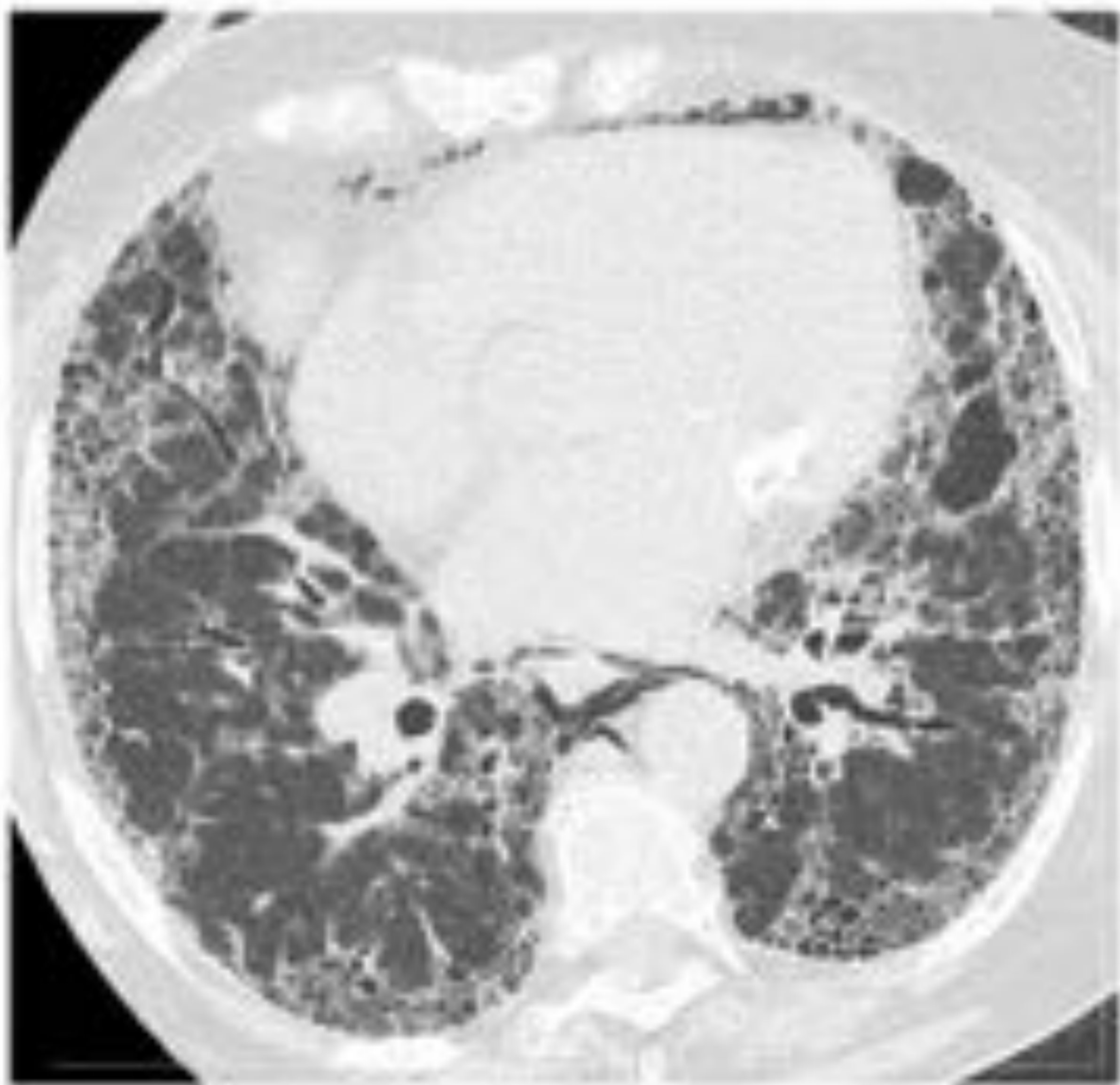


Fig. 6: Neumonitis por hipersensibilidad con una apariencia quística: Un patrón intersticial difuso con quistes de distribución principalmente subpleural y tendencia a la panalización, combinado con enfisema paraseptal en lóbulos superiores. Los hallazgos asocian bronquiectasias por mecanismo de tracción y opacidades en vidrio deslustrado.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.



2015



2017



Fig. 7: Dos ejemplos de neumonitis por hipersensibilidad con diagnóstico histológico. En las imágenes de la izquierda, extensas opacidades en vidrio deslustrado con engrosamiento septal, reticulación y algunas bronquiolectasias por tracción, sin panalización (inconsistente con NIU), mostrando progresión de la fibrosis en un control evolutivo a dos años (también se observa neumomediastino). El examen histológico reveló neumonitis por hipersensibilidad. En la imagen de la izquierda, opacidades periféricas en vidrio deslustrado con reticulación (patrón NINE). La muestra histológica mostró neumonía organizativa, un hallazgo presente en la neumonitis por hipersensibilidad.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.

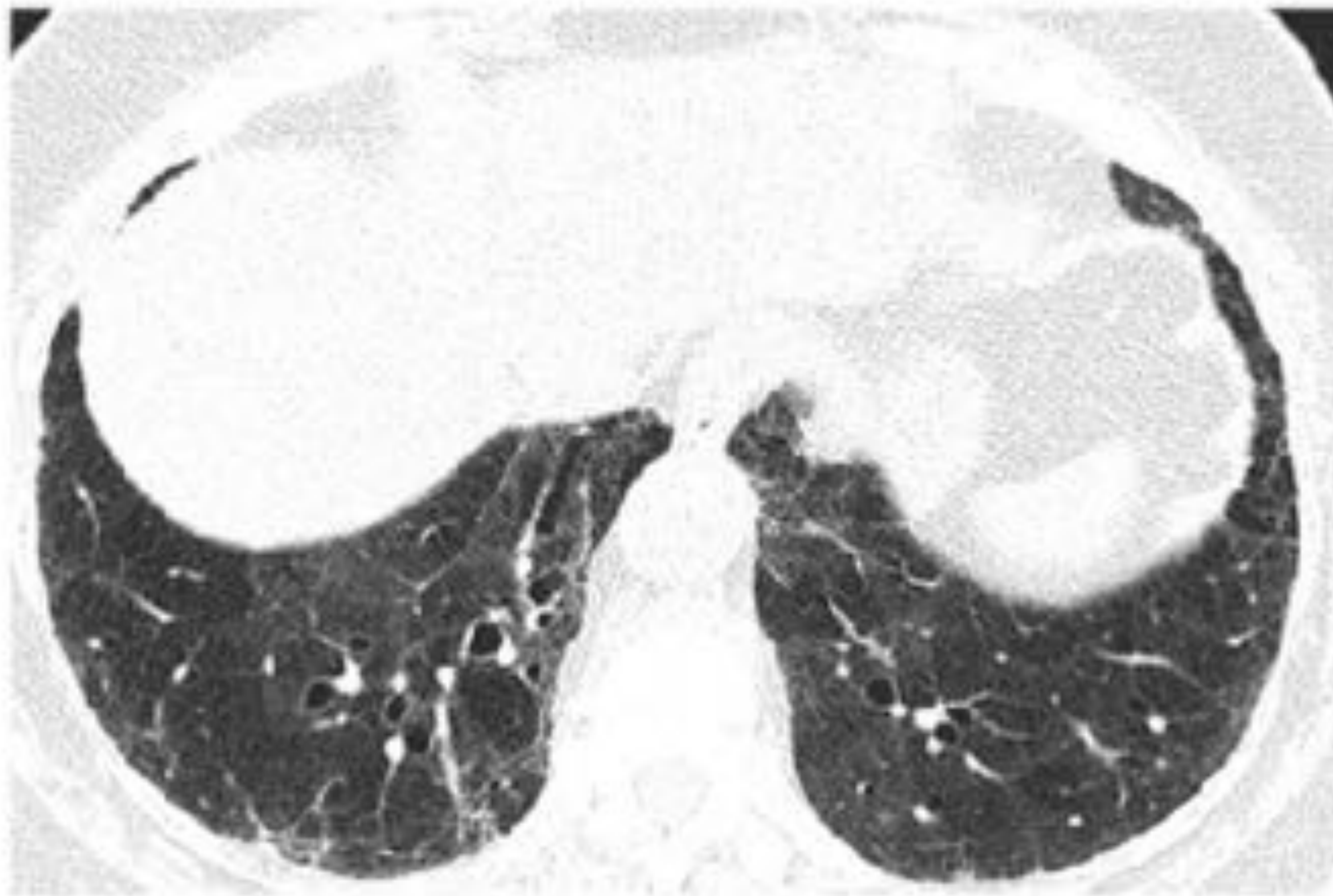
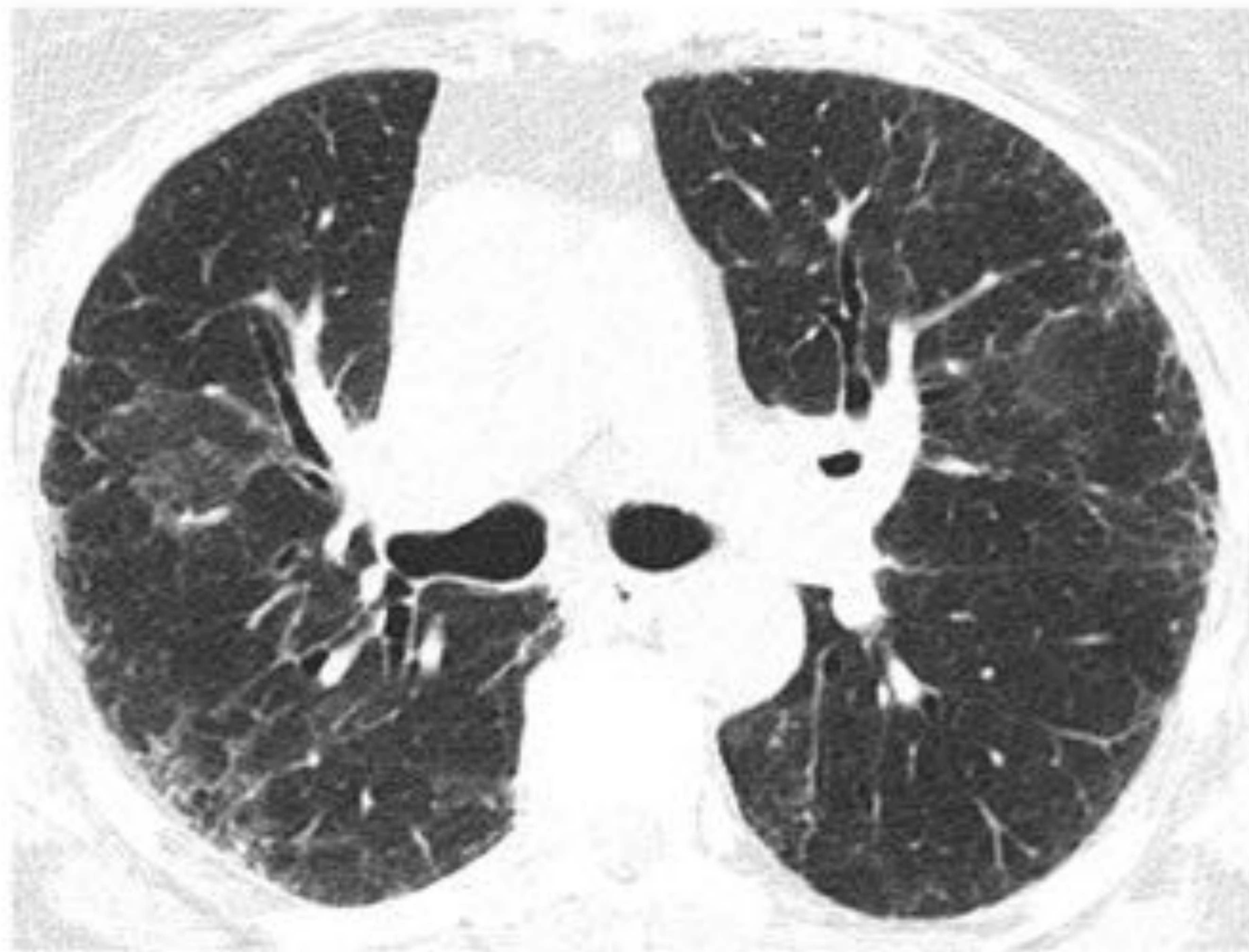


Fig. 8: NINE fibrótica idiopática con opacidades en vidrio deslustrado combinado con engrosamiento septal, de predominio subpleural y en campos medios. También se identifican prominentes bronquiectasias traccionales. No se identifica panalización.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.

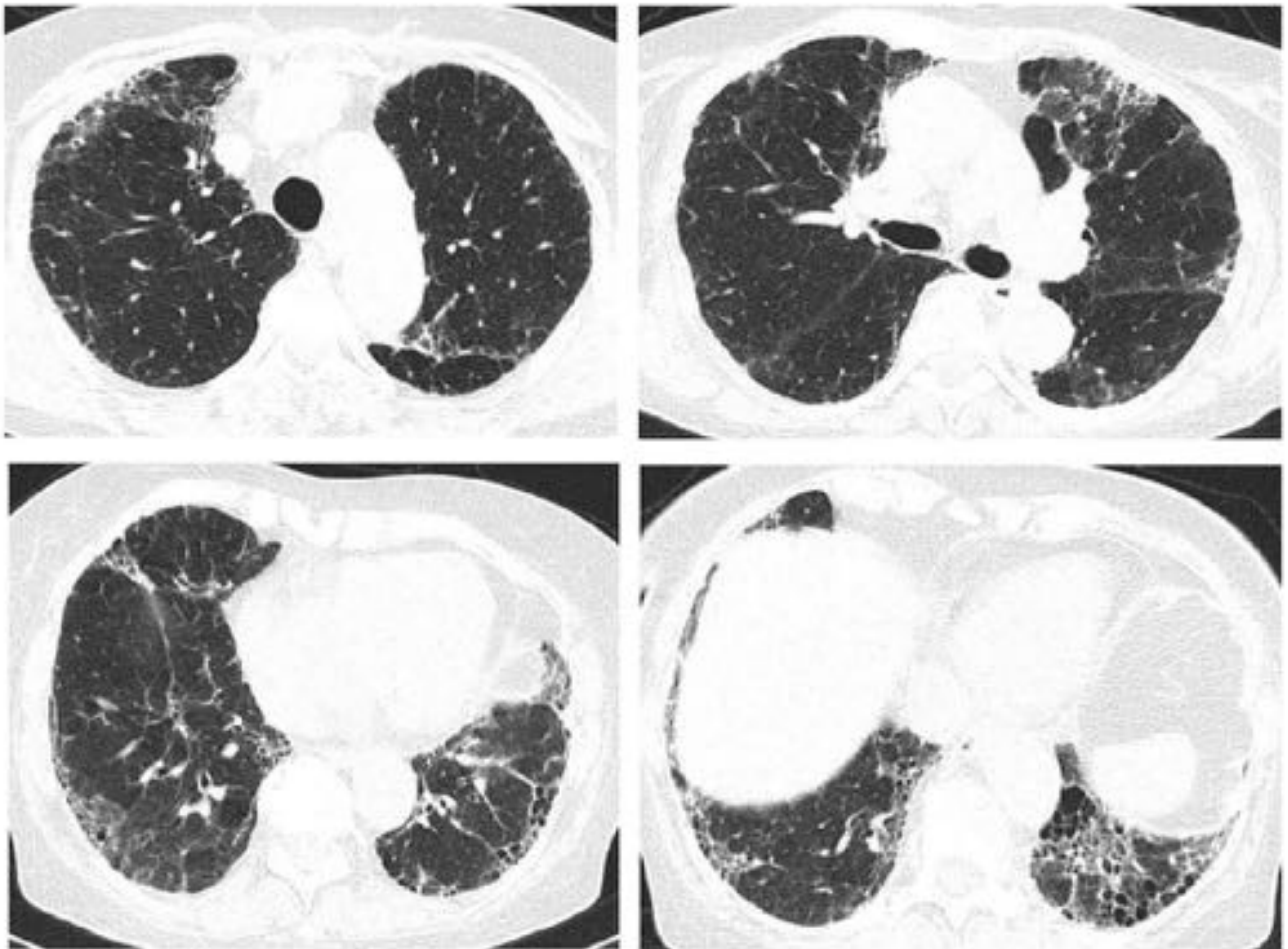


Fig. 9: EPID asociada a amiodarona. Los hallazgos de TCAR muestran un patrón NIU con panal basal y reticulación subpleural con bronquiectasias de tracción.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España



Fig. 10: Fibrosis pulmonar familiar. Patrón intersticial difuso afectando principalmente al pulmón izquierdo, consistiendo en opacidades reticulares y en vidrio deslustrado, involucrando a zonas periféricas y centrales, sin predominio basal. Se observan bronquiectasias de tracción asociadas a las áreas de reticulación, sin embargo no se observa panalización.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.

Characteristics in IPF group	Patients (n=13)
Patient	
Age-years, Mean	72
Male, N° (%)	12 (92.3)
Life-limiting comorbidities, N° (%)	2 (15.4)
Death, N° (%)	1 (7.7)
New antifibrotic therapies (Pirferidone, Nintedanib), N° (%)	9 (69.2)
Other tests	
FVC-%, Median (IQR)	91,4 (30.2)
TLC-%, Median (IQR)	85,9 (8.8)
6MWT-m, Median (IQR)	440 (104.0)
6MWT-initial SpO2, Median (IQR)	97 (2.0)
6MWT-final SpO2, Median (IQR)	93 (7.0)
Lung biopsy, N° (%)	6 (46.2)
Chest HRCT pattern	
UIP, N° (%)	3 (23.1)
Possible UIP, N° (%)	7 (53.8)
Unconsistent UIP, N° (%)	3 (23.1)

IQR = interquartil range (25-75 percentile); FVC = forced vital capacity; DLCO = diffusing capacity for carbon monoxide; 6MWT = 6 minute walking test

Fig. 11: Características del grupo FPI

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.

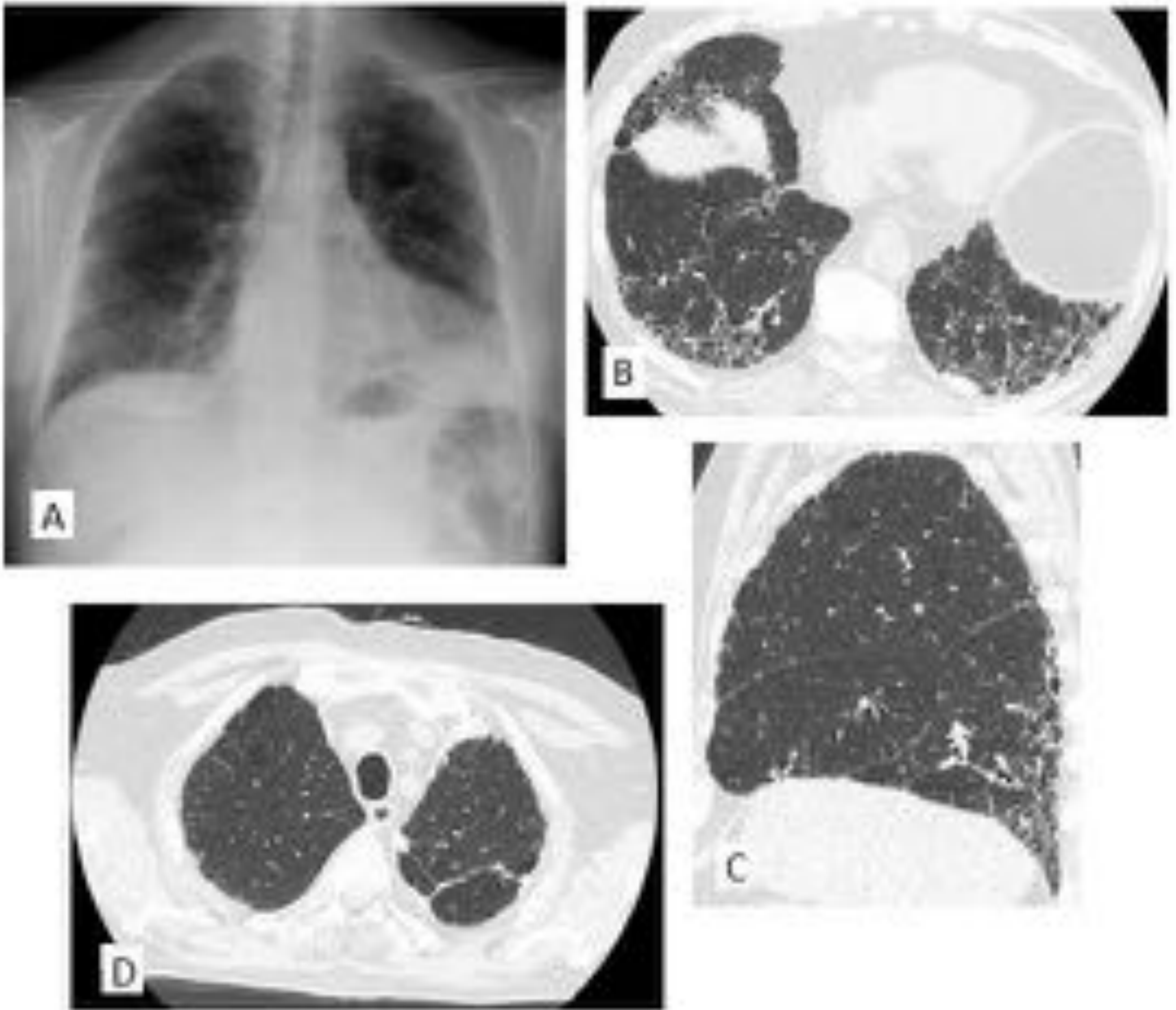


Fig. 12: NIU/FPI en un paciente con enfisema. Una radiografía de tórax (A) muestra opacidades intersticiales basales con hiperclaridad de los campos pulmonares superiores. Las imágenes de TCAR muestran panalización bibasal típicamente afectando a la región posterior de ambos lóbulos inferiores (B y C), en asociación con bronquiectasias de tracción y engrosamiento septal. En los campos superiores se observa enfisema paraseptal y centrilobulillar (D), insuficiente para considerar el diagnóstico de fibrosis pulmonar combinada con enfisema. El diagnóstico final fue FPI en un paciente con enfisema.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.

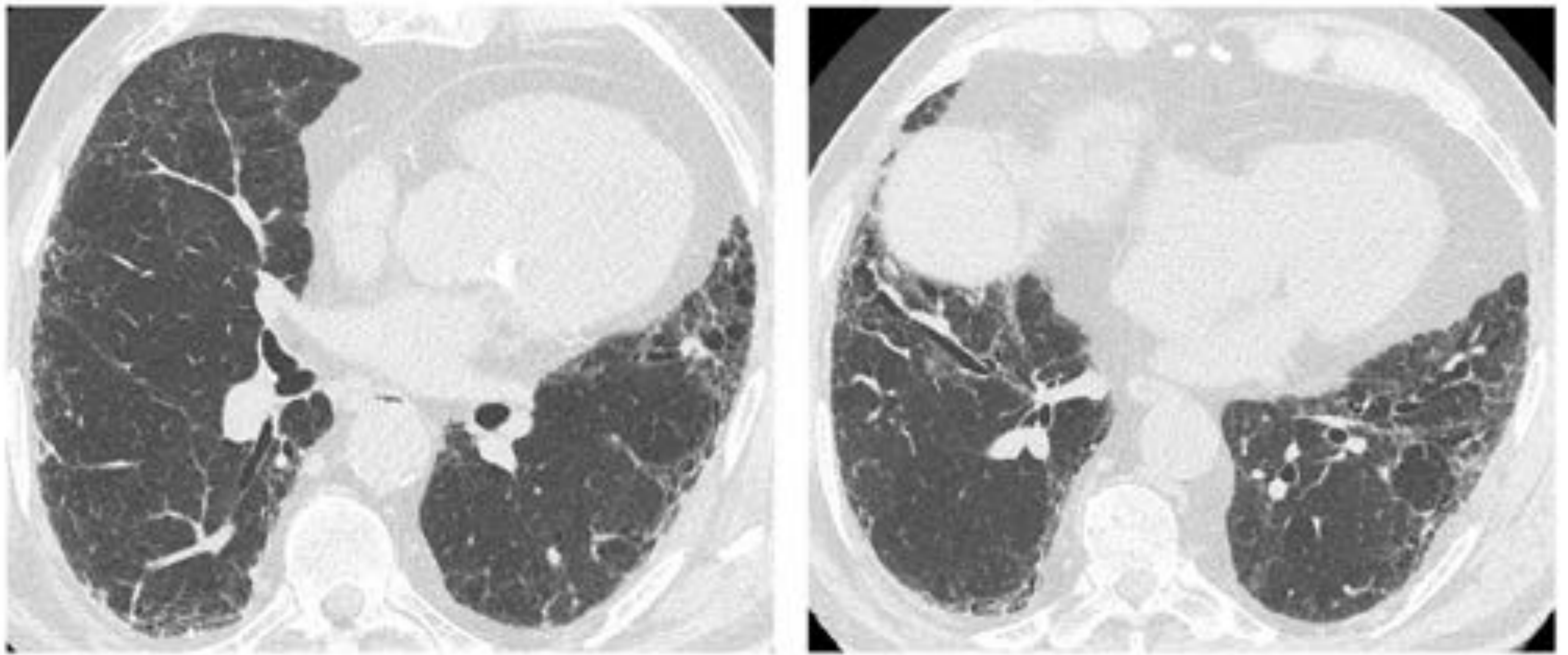


Fig. 13: FPI en un paciente de 74 años con signos de EPID fibrótica, con reticulación subpleural asociada a bronquiectasias por tracción y algún foco de panalización en la língula. La biopsia realizada a nivel del lóbulo inferior derecho mostró fibrosis con un patrón usual.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España

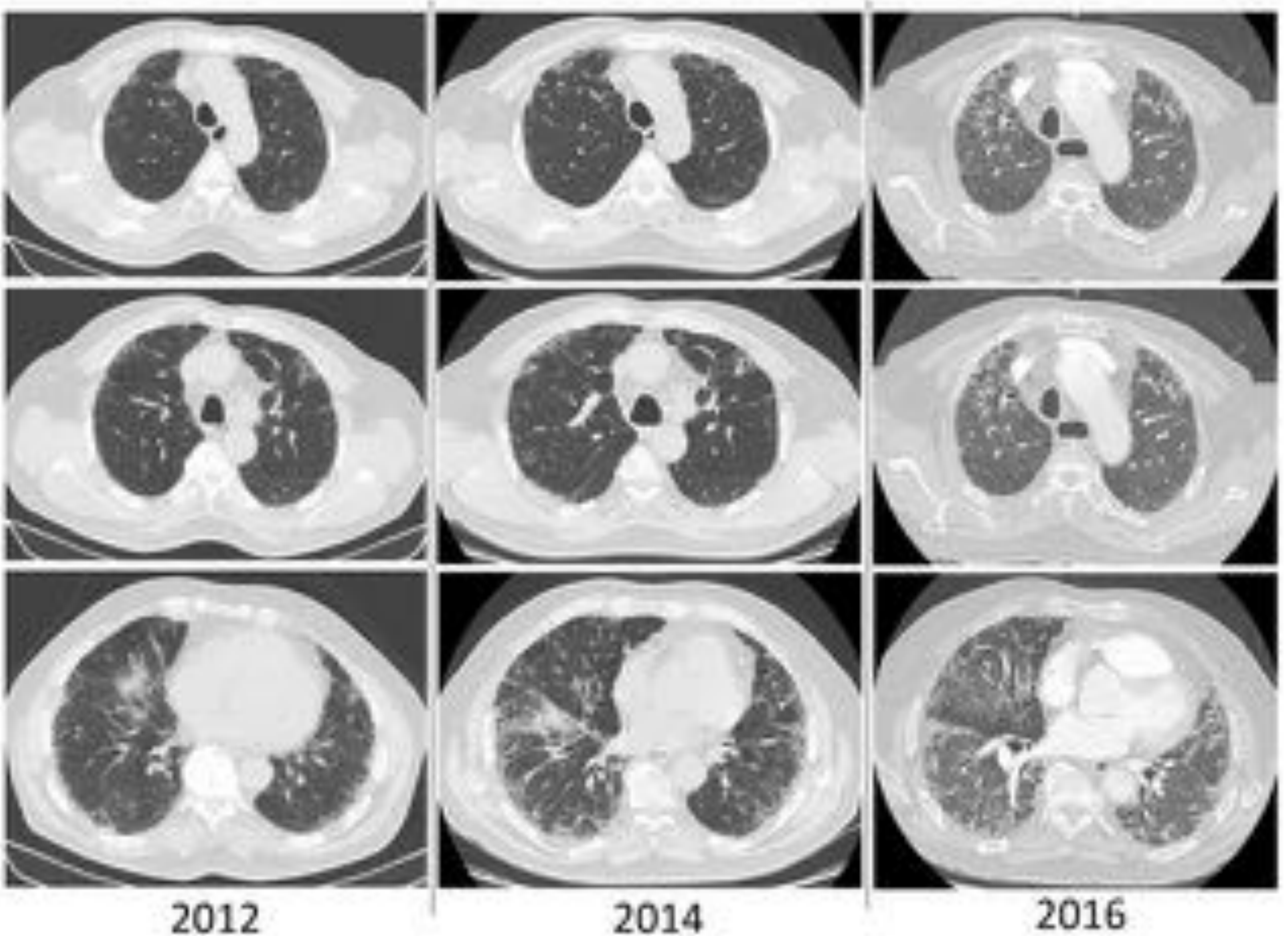


Fig. 14: Varón de 67 años con FPI, quién mostró un patrón de posible NIU en la TCAR de diagnóstico, y un rápido deterioro de las pruebas funcionales respiratorias y progresión de los hallazgos de fibrosis en un período de 4 años. A pesar de la indicación de tratamiento antifibrótico, el paciente rechazó la terapia.

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.

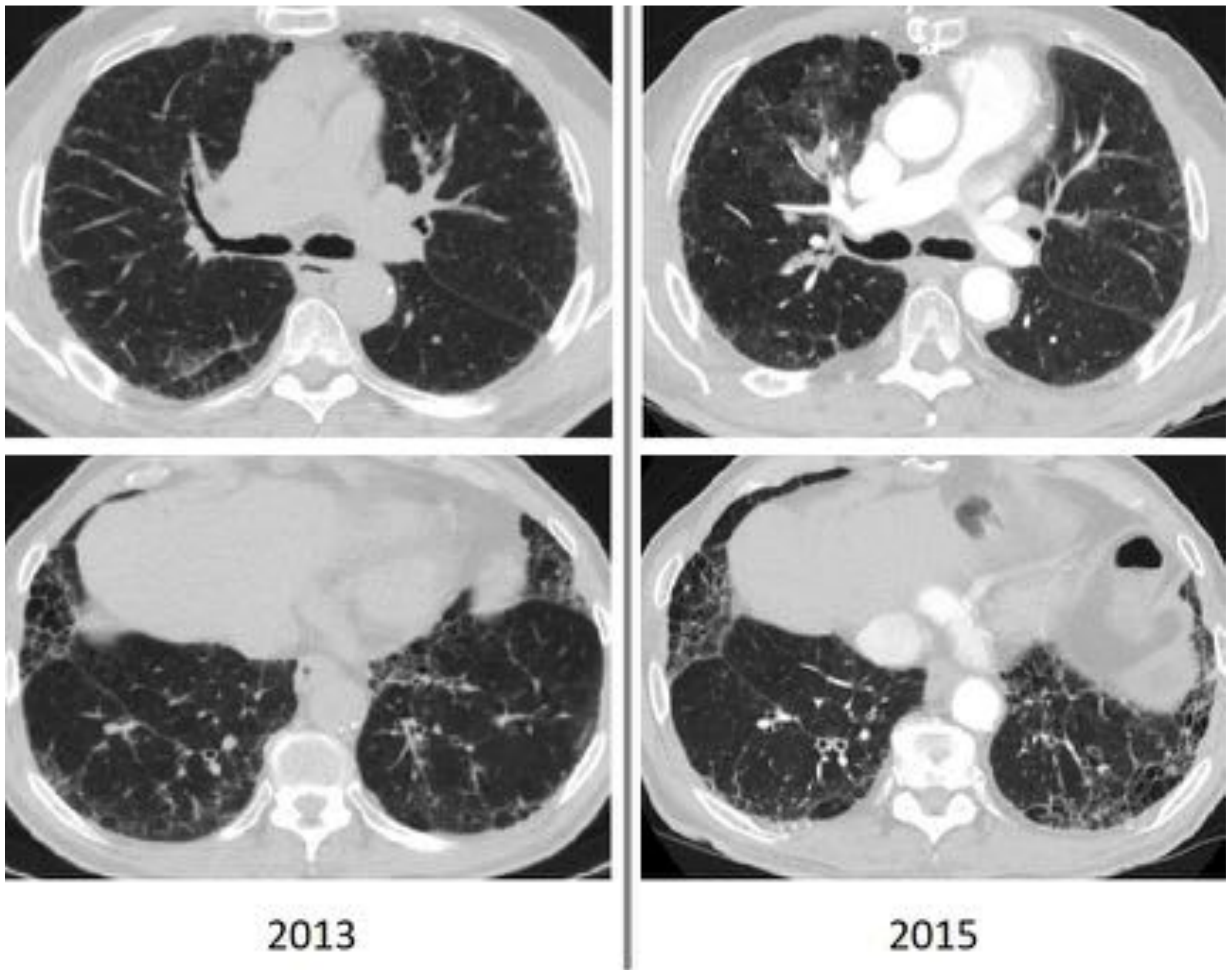


Fig. 15: Patrón NIU en un varón de 77 años, con panalización de predominio basal y reticulación subpleural. En ausencia de muestra histológica y de otras causas conocidas, el diagnóstico fue de FPI. A pesar del empeoramiento de las PFR y de la progresión de la fibrosis, existía contraindicación para tratamiento antifibrótico debido a historia de cirugía de revascularización coronaria y terapia anticoagulante concomitante (ver imagen de arriba a la derecha: un área de vidrio deslustrado y consolidación era compatible con hemorragia pulmonar por anticoagulación).

Referencias: Departamento de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge, España.

Bibliografía

1. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Du Bois RM, Lee JS, Leslie KO, Lynch DA, Matteson EL, Mosca M, Noth I, Richeldi L, Streck ME, Swigris JJ, Wells AU, West SG, Collard HR and Cottin V, on behalf of the “ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD”. **An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features.** *Eur Respir J* 2015; 46: 976–987
2. Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE, Gibson DJ, Hodson JM, Jacques AET, Hansell DM. **Lung Morphology in the Elderly: Comparative CT Study of Subjects over 75 Years Old versus Those under 55 Years Old.** *Radiology* 251:2—May 2009
3. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, Chung MP, Churg A. **Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Differentiation from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia by Using Thin-Section CT.** *Radiology*: 246:1—January 2008
4. Silva CIS, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. **Nonspecific Interstitial Pneumonia and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Changes in Pattern and Distribution of Disease over Time.** *Radiology* 247:1—April 2008
5. Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King TE, Travis WD. **American Thoracic Society – European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002.** *RadioGraphics* 2015; 35:1849–1872
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JD, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, and Schünemann HJ, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management.** *Am J Respir Crit Care Med* 183. 788–824, 2011
7. Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblonde I, Israel-Biet D, . Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier J-F and the Groupe d’Etude et de Recherche sur les Maladies “Orphelines” Pulmonaires (GERM“O”P). **Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity.** *Eur Respir J* 2005; 26: 586–593
8. Doherty MJ, Pearson MG, O’Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. **Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes.** *Thorax* 1997; 52: 998–1002