

Artritis como forma de presentación de la brucelosis. Reporte de un caso

Arthritis as the presentation of brucellosis. A case report.

Edid Dietz Sánchez, Damián Escribá Berro^(*)

RESUMEN

Introducción: La Brucelosis es una enfermedad zoonótica que es contraída por el hombre a través de la exposición a animales domésticos y salvajes, principalmente los ganados vacunos, ovinos y caprinos. Al inicio tiene una manifestación clínica inespecífica como fiebre prolongada, diaforesis nocturna, debilidad, anorexia, pérdida de peso. Al examen físico puede presentarse con linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, artritis, signos meníngeos, endocarditis y osteomielitis. Su diagnóstico se basa en el antecedente de contacto con animales enfermos, el cultivo y la serología. En el Paraguay se tienen registrados 48 casos en los últimos 5 años, de los cuales 5 son menores de 15 años.

Caso clínico: Paciente de sexo femenino procedente de La Dorada (Pedro P. Peña), área rural del Paraguay, de 6 años de edad, con un mes de evolución previo al diagnóstico, de síntomas inespecíficos, incluido fiebre, intenso dolor articular de cadera derecha, con antecedentes familiares de brucelosis y de contacto con cabras no vacunadas contra esta zoonosis. La clínica, la epidemiología y la serología positiva fundamentaron el diagnóstico, corroborado por la buena respuesta clínica y laboratorial de la paciente.

Comentario: La Brucelosis debe ser tenida en cuenta como diagnóstico diferencial de artralgiás de las grandes articulaciones en los niños del área rural. Se debe insistir en la vacunación no solo de los animales vacunos sino también de los ovinos y los caprinos, que suelen ser tenidos como animales domésticos en contacto con los niños.

Palabras claves: brucelosis, artritis, zoonosis.

SUMMARY

Introduction: Brucellosis is a zoonotic disease contracted by man through the exposure to domestic and wild animals, primarily cows, sheep and goats. Initial clinical manifestation is non-specific, with prolonged fever, night sweats, weakness, anorexia and weight loss. Physical exam can show lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, arthritis, meningeal signs, endocarditis and osteomyelitis. Diagnosis is based on contact with sick animals, culture and serology. In Paraguay 48 cases have been reported in the last 5 years; 5 of these cases are in subjects below 15 years of age.

Clinical case: A 6 year old female patient from La Dorada (Pedro P. Peña) presented with a history of one month of non-specific symptoms including fever, intense joint pain in the right hip, a family history of brucellosis and contact with non-vaccinated goats. Positive clinical, epidemiological and serological findings supported the diagnosis, which was corroborated by the clinical and lab response to treatment.

Comments: Brucellosis must be borne in mind in the differential diagnosis of arthralgias in large joints in children in rural areas. Vaccination must be done not only in cows but also in sheep and goats, which are often kept as domestic animals in contact with children.

Key words: brucellosis, arthritis, zoonosis.

INTRODUCCIÓN

La brucelosis, conocida también como fiebre de Malta o fiebre ondulante, es una enfermedad zoonótica infecciosa producida por el bacilo de la *Brucella* compuesta por cuatro especies principales basadas en el huésped animal natural, con síntomas inespecíficos y muy variados, pudiendo afectar cualquier aparato del organismo humano; su control es estrictamente sanitario basado en la vacunación masiva de los animales, el sacrificio de los animales enfermos y la pasteurización de la leche.

Epidemiología: es endémica en ciertas partes del mundo tales como los países del Mediterráneo, España, México, Brasil, ciertas áreas de la Argentina, Colombia, Medio Oriente, Turquía, Irán, Israel, Algeria, Albania. (1-4)

El hombre puede infectarse por: Ingestión: de leche, queso y derivados lácteos sin pasteurizar. Contacto: con animales infectados o con sus productos, 60%-70% de todos los casos en el medio rural. Inhalación: en los trabajadores de la lana y de laboratorio clínico. Inoculación: en veterinarios, carniceros y personal de laboratorio. El contagio hombre a hombre no se ha descrito. (1-4)

^(*) Hospital Materno Infantil Villa Chóferes del Chaco. Filadelfia. Departamento de Boquerón
Solicitud de sobretiros: Edid Dietz. Trébol casi Hindenburg. Filadelfia escribá@hotmail.com

En nuestro país hay pocos casos anuales de brucelosis humana en los últimos 5 años según los registros del Ministerio de Salud Pública. Los animales bovinos son los

que habitualmente reciben la vacunación en nuestro país. La brucelosis es una enfermedad infecto- contagiosa de notificación obligatoria.

Morbilidad por brucelosis en los últimos 5 años en el Paraguay*

Años	Total de casos	< 15 años
2000	12	4
2001	31	0
2002	0	0
2003	3	0
2004	2	1

Regiones del Paraguay con casos de brucelosis en los últimos 5 años (2000-2004)*

Regiones sanitarias	Total de casos	< 15 años
Caaguazú	1	0
Central	43	4
Caazapá	2	0
Pte. Hayes	1	1

* Fuente: Departamento de Bioestadística del M.S.P. y B. S.
Morbilidad de consultorio externo por brucelosis

ETIOLOGÍA

Las Brucellas fueron aisladas por primera vez en el año 1887, por Sir David Bruce; son coco bacilos Gram negativos pequeños, aerobios, inmóviles, carecen de cápsula, son de crecimiento exigente y algunas variantes crecen mejor en atmósfera rica en CO₂.

Las seis especies conocidas de Brucella son:

- Brucella mellitensis: afecta a cabras, ovejas y vacas
- Brucella abortus: vacas y cabras
- Brucella suis: suinos o porcinos
- Brucella canis: perros
- Brucella neotomae: ratas
- Brucella ovis: ovinos

Las especies mellitensis, abortus y suis son las únicas causantes de enfermedad humana, siendo la más frecuente la mellitensis. (2,5)

PATOGENIA

La Brucella tiene capacidad de sobrevivir en el interior de las células fagocíticas. Este hecho determina la clínica característica, el curso ondulante, su tendencia a presentar recaídas y su frecuente evolución a formas crónicas. La brucelosis es una zoonosis que afecta a animales domésticos y produce aborto contagioso en el ganado bovino, ovino y en cerdos y perros. El germen, además, infecta las glándulas mamarias del animal y se elimina por la leche, especialmente en el ganado bovino y ovino. Se transmite al hombre, a partir del animal infectado, quien constituye el auténtico reservorio de la enfermedad.(1,2) Cuando la Brucella penetra en el organismo es fagocitada por los leucocitos

polimorfonucleares (PMN) y los macrófagos tisulares, donde puede multiplicarse en su interior, localizándose finalmente, en los órganos del sistema reticuloendotelial. La producción de anticuerpos específicos es importante en cuanto a su magnitud y a su utilización en el diagnóstico serológico de la enfermedad, pero al ser un germen intracelular tiene una capacidad protectora limitada. La primera inmunoglobulina que se produce es la IgM, sus niveles comienzan a disminuir alrededor de los 3 meses del inicio de la enfermedad. A partir de la segunda semana se elevan la IgG y la IgA que pueden permanecer aumentadas durante un largo período de tiempo con independencia de la evolución clínica de la enfermedad. El mecanismo defensivo fundamental y necesario para la erradicación del germen depende, fundamentalmente, de la activación de los linfocitos T CD4 que modulan la respuesta de las células efectoras del sistema inmune, de forma que capacitan a los linfocitos B para la síntesis de Ig específicas, potencian la actividad lítica de los linfocitos T y determinan la consiguiente activación de los macrófagos y células NK, aumentando su capacidad para destruir estos microorganismos. (3,4)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general los síntomas son tórpidos e inespecíficos, puede cursar también asintomática (1-4). Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre prolongada, artralgia, malestar, debilidad, diaforesis nocturna, anorexia, pérdida de peso, mialgias, dolor abdominal, cefaleas. (1, 5,6) Los signos físicos más habituales son la presencia de adenopatías y hepato-esplenomegalia,

pero puede afectar otros órganos produciendo osteomielitis, sacroileítis, artritis periféricas y espondilitis, miocarditis, endocarditis, infecciones de las vías genitourinarias, orquiepididimitis, meningoencefalitis, absceso hepático, abscesos esplénicos, neumonitis, derrame pleural, empiema, colecistitis. Se han descrito anemia, hemólisis, leucopenia, trombocitopenia por hiperesplenismo, hemofagocitosis y afectación de la médula ósea. (1, 2, 7-12).

La endocarditis es la mayor causa de muerte en pacientes con brucelosis; la meningitis y la osteomielitis también son formas difíciles de tratar. (13)

El periodo de incubación varía de menos de una semana hasta varios meses, pero los síntomas clínicos en general se presentan a las cuatro semanas del contacto.

B. Mellitensis y en un menor grado B. suis suele producir una enfermedad más grave que B. abortus y B. Canis. (1, 6, 14)

En los niños puede haber brucelosis congénita, y habitualmente no son frecuentes las formas crónicas (más de 6 meses de evolución). (5)

El pronóstico depende del diagnóstico oportuno y el buen cumplimiento de la medicación, pero hay una tendencia a recaer o a presentar recaídas si no se cumple el tratamiento por un mínimo de cuatro semanas y si el diagnóstico es tardío.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El aislamiento del germen por hemocultivo certifica el diagnóstico en un 75% de los casos, el cultivo exige medios especiales con ventilación y CO₂ añadido y debe mantenerse al menos cuatro semanas. Puede cultivarse además la médula ósea u otros tejidos afectados. (15,16)

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR): es un método rápido, sensible y específico para la identificación de Brucella, que permite la detección de género y especie al sintetizar o copiar "in vitro" secuencias específicas de ADN bacteriano, pero accesible en pocos lugares, tiene la ventaja de ser extraordinariamente sensible (100%) y específica (98,5%). (17,18)

Las pruebas serológicas son muy utilizadas sobre todo en salud pública y consisten en pruebas de aglutinación en suero (SAT) para detectar anticuerpos IgM, IgA e IgG, se detectan anticuerpos contra B. abortus, B. suis y B. Mellitensis, pero no B. canis que requiere el uso de un antígeno específico. Un título mayor a 1: 160 se considera diagnóstico. (16,19)

Rosa de Bengala: Prueba rápida de aglutinación en placa, que se considera ideal como técnica para el diagnóstico inicial de la brucelosis y como prueba de cribaje por su rapidez y bajo costo. Muestra una correlación absoluta con la seroaglutinación.

ELISA: Permite cuantificar los anticuerpos específicos de las clases IgM, IgG e IgA con actividad

anti-lipopolisacáridos de la Brucella y en algunos estudios muestra una sensibilidad superior a la seroaglutinación.

Dipstick: Prueba colorimétrica de uso muy sencillo y rápido que identifica las IgM con una sensibilidad similar a la aglutinación de Wright, pero con la ventaja de una mayor facilidad y rapidez. Mediante una cinta de nitrocelulosa impregnada de anticuerpos monoclonales anti-IgM humana; la prueba se cuantifica en cruces, ha demostrado ser muy sensible y específica y se considera especialmente apropiada para el diagnóstico en lugares con pocos recursos. (19,20)

Brucellacapt: Nueva prueba de inmunocaptura-aglutinación para la detección de anticuerpos totales a Brucella. Varios trabajos de autores españoles han comprobado una especificidad similar a la prueba de Coombs, pero con una mayor sensibilidad, presentando los títulos de ambas pruebas una altísima correlación. Los títulos de 1/320 o superiores se consideran significativos. (21,22)

En la práctica habitual, cualquier título serológico debe compararse con los títulos previos disponibles, un incremento de IgG o IgA o la persistencia de estos títulos en pacientes con sintomatología compatible indican actividad de la infección. En los pacientes que sufren una recaída de la enfermedad se observa un nuevo incremento de las IgG y también de las IgA, pero no de las IgM en el curso evolutivo de las inmunoglobulinas, muy bien objetivado por el método de ELISA. Entre las pruebas clásicas, este viraje se detecta mucho mejor con la prueba de Coombs que con la prueba de la aglutinación. Los datos aportados recientemente parecen indicar que el Brucellacapt, cuyos títulos parecen tener variaciones más pronunciadas, podría detectar mejor la recaída de la brucelosis. (19-22)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puede imitar varias enfermedades como la tuberculosis, la gripe, la fiebre tifoidea, la histoplasmosis, la mononucleosis infecciosa, la histiocitosis, los linfomas, la Leishmaniasis visceral; en estos casos la epidemiología y el contacto con animales no vacunados orientan al diagnóstico. (1-6)

TRATAMIENTO

Lo recomendado por la Academia Americana de Pediatría para niños mayores de 8 años es la doxiciclina a 2 a 4 mg/kg por día o 100mg cada 12 horas, dosis máxima, por 4 a 6 semanas o la tetraciclina a 30-40 mg/kg por día, máximo 2g/día divididos en 4 dosis. En niños menores de 8 años recomienda la trimetoprima-sulfametoxazol 10mg/kg, máximo 480 mg/día por día, en 2 dosis durante 4 a 6 semanas. (23,24)

En casos graves o complicados como la endocarditis, la meningitis y la osteomielitis, se recomienda combinar

dos drogas como la tetraciclina, la doxiciclina o el sulfametoxazol con la estreptomina a 20 mg/kg divididos en dos dosis, máximo 1 gr. /día por vía intramuscular durante los 7 a 14 días o con gentamicina a 5mg/kg por día divididos en tres dosis. Se recomienda también asociar la rifampicina a 20 mg/kg por día para reducir la tasa de recaídas y en estos casos el tratamiento se prolonga por varios meses (8 semanas mínimo).

Según estudios realizados por Solera y colaboradores se recomienda utilizar en todos los casos, sobre todo en países endémicos, la doxiciclina por 6 semanas en combinación con amikacina o gentamicina por 2 semanas, o rifampicina junto a la doxiciclina por 6 semanas, debido a que estos regímenes evitan las recaídas. (23, 25-29)

MEDIDAS PREVENTIVAS

Los animales enfermos deben ser sacrificados, y vacunados en forma sistemática y masiva, principalmente los animales vacunos, ovinos y caprinos, para lograr el control de la enfermedad.

Las personas que trabajan en contacto con animales o los laboratoristas deben usar guantes, mascarillas y batas como medidas de protección efectivas contra la exposición a sangre y secreciones de animales potencialmente infectados.

Los productos lácteos deben ser pasteurizados o hervidos para su consumo (1-5, 14,24)

CASO CLÍNICO

Paciente escolar de 6 años de edad, sexo femenino, procedente de La Dorada (Pedro P. Peña). Refiere una historia de un mes de evolución de inapetencia, astenia, dolores musculares, fiebre no graduada. Dos semanas antes de su ingreso, dolor de intensidad progresiva a nivel de la cadera derecha que la obliga al reposo en cama; la fiebre es continua y graduada en 40°C.

APP: sin antecedentes de traumatismo. Refiere contacto con cabras domésticas no vacunadas y una de ellas falleció por una probable brucelosis; consumen leche de cabra hervida en la casa.

APF: tía paterna tratada por brucelosis en la Argentina hace 6 años y un primo de 8 años también con brucelosis hace dos años.

Ex. Físico: Peso. 23 kg Talla: 127 cm T° 36,2°C FR: 28FC: 96.

Ingresa con la facies dolorida, pálida, con notoria dificultad para la marcha por el dolor.

Cadera derecha: con dolor intenso, más a la flexión del muslo sobre el abdomen, sin calor, rubor, ni edema. En reposo mantiene el miembro en flexión.

Se palpan tres ganglios inguinales de 2 cm. cada una. No se observa heridas en la piel como puerta de entrada.

Diagnósticos de ingreso: Artritis de cadera derecha – Brucelosis probable.

MEDIOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

- Rx. de cadera normal
- Hemograma:

Leucocitos	3200 / mm ³
Neutrófilos	43%
Linfocitos	52%
Eosinófilos	5%
- Eritro 9 mm
- PCR 24 mg/l **Brucelosis:**
- Serología para Brucelosis: 1:320

DISCUSIÓN

Se presenta este caso de brucelosis con la intención de tenerlo presente como diagnóstico diferencial en los niños del área rural que consultan con los síntomas inespecíficos descriptos de la enfermedad. Recordemos que esta zoonosis puede afectar cualquier órgano de la economía, en este caso se presentó simulando una artritis séptica. En nuestro país, las cabras y ovejas domésticas, generalmente no son vacunadas, por lo que los niños están expuestos a contraer la enfermedad.

En esta paciente la serología fue categórica para el diagnóstico (1:320), pero lo ideal en aquellos casos de duda diagnóstica es realizar el cultivo correspondiente que es considerado el gold estándar para el diagnóstico.

Sin embargo en el área rural la serología es de gran utilidad, sobre todo si es mayor de 1:160, se debe considerar que puede haber una reacción cruzada con *Vibrio cholerae*, *Francisella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* 09, *Escherichia coli* O116 y O157, *Salmonella urbana*, *Xanthomonas maltophilia*, y *Afipia clevelandensis*, (1, 21,24) por lo que estos títulos deben repetirse y de ser posible realizar el hemocultivo; la epidemiología es muy orientadora, y lo fue particularmente en este caso.

La respuesta al tratamiento tras la primera semana fue muy buena; se inició con trimetoprim-sulfametoxazol vía oral más gentamicina endovenosa, la paciente estaba afebril, con más apetito y sin dolor, deambulando con leve cojera. Se optó continuar con doxiciclina por 4 semanas más a pesar de la edad (6 años), por la posibilidad económica de su adquisición.

Al mes la paciente presentaba un título de 1:80, aumentó 3 kg de peso, sin ninguna manifestación clínica de la enfermedad.

Se recomienda un control seriado para el seguimiento de la enfermedad por la frecuencia de las recaídas y reinfecciones a los 1, 3, 6, 9, y 12 meses. (27)

En un estudio de prevalencia de brucelosis en niños, realizado en Arabia Saudita, el 70% de los niños presentaron artritis, por lo que cabe tenerla presente en los niños con artritis. (5)

En nuestro país hay pocos casos de brucelosis según

el Departamento de Bioestadística del M.S.P. Y B. S., pero podrá presentarse en el área rural y ganadera del país, y es importante tenerla presente porque el diagnóstico y el

tratamiento oportunos mejoran el pronóstico de los afectados y disminuye la tasa de recaída. (30,31)

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2325-36.
- 2- Young E. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis*. 1995;21:283-89.
- 3- Rodríguez Zapata M, Solera Santos J, Sánchez Martínez L, Solís García del Pozo J, Álvarez-Mon Soto M. Brucellosis. *Medicine*. 2002;8(65):3455-63.
- 4- Ariza J. Brucellosis en el siglo XXI. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(9):339-44.
- 5- Shaalan M, Memish Z, Mahmoud S, Alomari A, Khan M, Almuneef M, Alalola S. Brucellosis in children: clinical observations in 115 cases. *Int J Infect Dis*. 2002;6(3):182-86.
- 6- Memish Z, Mah M, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan M. *Brucella* bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect*. 2000;40:59-63.
- 7- Solera J, Lozano E, Martínez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos M, Abad L. *Brucella* spondylitis: review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1440-49.
- 8- Colmenero J, Reguera J, Martos F. Complications associated with *Brucella melitensis* infection. *Medicine (Baltimore)* 1996;76:195-211.
- 9- Al-Eissa YA. Unusual suppurative complications of brucellosis in children. *Acta Paediatr*. 1993;82:987-92.
- 10- Bellido Barbero J. Review of pulmonary brucellosis: a case report on brucellar pulmonary empyema. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1988;11:53-60.
- 11- Ariza J, Pujol M, Valverde J. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. *Clin Infect Dis*. 1993;16:761-65.
- 12- Young E, Tarry A, Genta R, Ayden N, Gotuzzo E. Thrombocytopenic purpura associated with brucellosis: report of 2 cases and literature review. *Clin Infect Dis* 2000; 31:904-09.
- 13- Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs*. 1997;53:245-56.
- 14- Almuneef M, Memish Z, Shaalam M, Banyan E, Al-Alola S, Bakhy H. *Brucella melitensis* bacteremia in children: review of 62 cases. *J Chemother*. 2003;15(1):76-80.
- 15- Yagupsky P. Detection of *Brucellae* in blood cultures. *J Clin Microbiol* 1999;37:3437-42.
- 16- Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis — the value of bone marrow culture. *J Infect Dis*. 1986;153:122-25.
- 17- Romero C, Gamazo C, Pardo M, López-Goñi Y. Specific detection of *Brucella* DNA by PCR. *J Clin Microbiol*. 1995;33:615-17.
- 18- Navarro E, Fernández J, Escribano J, Solera J. PCR assay for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1654-55.
- 19- Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases of agglutination test and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1991;13:359-72.
- 20- Smits H, Basahi M, Díaz R, Marrodán T, Douglas J, Rocha A. Development and evaluation of rapid dipstick assay for serodiagnosis of acute human brucellosis. *J Clin Microbiol*. 1999;37:4179-82.
- 21- Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis*. 1992;14:131-40.
- 22- Serra J, Velasco J, Godoy P, Mendoza J. ¿Puede sustituir la prueba de Brucellacapt a la prueba de Coombs en el diagnóstico de la brucelosis humana? *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2001;19:202-05.
- 23- Lubani M, Dubin K, Sharda D, Nadhar D, Araj G, Hafez HA, et al. A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:75-8.
- 24- American Academy of Pediatrics. Brucellosis. In: Pickering LK, ed. *Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases*. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000.p.175-76.
- 25- Solera J, Rodríguez Zapata M, Geijo P, Largo J, Paulino J, Sáez L. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39:2061-67.
- 26- Solera J, Espinosa A, Martínez-Alfaro E, Sánchez L, Geijo P, Navarro E, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:80-4.
- 27- Solera J, Espinosa A, Martínez-Alfaro E, Sánchez L, Guijo P, Navarro E, et al. Treatment of Human Brucellosis with doxycycline. *Clin Infect Dis* 1996;22:441-45.
- 28- Ariza J, Gudiol F, Pallares R. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampicin or doxycycline plus streptomycin: a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1992;117:25-30.
- 29- Solera J, Medrano F, Rodríguez M, Geijo P, Paulino J. Ensayo terapéutico comparativo y multicéntrico de rifampicina y doxiciclina frente a estreptomycin y doxiciclina en la brucelosis humana. *Med Clin (Barc)* 1991;96:649-53.
- 30- Ariza J, Corredoira J, Pallarés R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 1995;20:1241-49.
- 31- Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Geijo P, Rodríguez-Zapata M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J Infect* 1998;36:85-92.