

Tecoma luteinizado (tecomatosis) asociado a peritonitis esclerosante.

Presentación de un caso y revisión de la literatura

C. Álvarez¹, A. Sica², S. Melesi², G. Garrido², M. Rosasco²,
A. Feijó², M.C. Rodríguez², V. Carbonatti², G. Ordoqui³

Resumen

El tecoma luteinizado (tecomatosis) de ovario con peritonitis esclerosante (LTSP, por sus siglas en inglés) es una asociación lesional poco frecuente que se observa en mujeres jóvenes sobre todo en la segunda y tercera década de la vida. Siendo una lesión benigna en algunos casos su presentación clínica puede confundirse con un tumor maligno bilateral de ovario con carcinomatosis peritoneal.

Se informa sobre los hallazgos clínicos, de laboratorio e imagenológicos y del estudio macro y microscópico de los ovarios y las lesiones peritoneales.

Se realizan técnicas de inmunohistoquímica en ambas topografías utilizando los marcadores tí-

picos. Se aportan datos obtenidos de la revisión de la literatura.

El LTSP es un síndrome poco frecuente y este caso se presenta clínicamente con dolor y distensión abdominal, ascitis y masas ováricas bilaterales, manifestaciones que coinciden con lo descrito por los distintos autores. La relación temporal entre la patología ovárica y peritoneal es variable. La patogenia de este síndrome no está definitivamente establecida. Las lesiones ováricas fueron positivas para inhibina, calretinina y CD56 que son los marcadores clásicos para los tumores de los cordones sexuales y del estroma ovárico. A nivel peritoneal fueron positivos los marcadores vimentina, citoqueratina y CD34.

Destacamos la importancia de realizar el diagnóstico histológico de las lesiones ováricas y peritoneales debido a su repercusión en el tratamiento y en las complicaciones asociadas con alta morbilidad y posible resultado fatal.

1 Dirección Técnica. Anátomo-patóloga
2 Laboratorio Dra. Carmen Álvarez
3 Téc. Laboratorio G. Ordoqui
Montevideo, Uruguay

Contacto: labcas@adinet.com.uy

Recibido: 28/6/18 Aceptado 8/7/18

Palabras clave: tecoma luteinizado, tecomatosis, peritonitis esclerosante.

Abstract

The ovarian Luteinized Thecoma (thecomatosis) with sclerosing peritonitis (LTSP) is a rare comorbidity observed in young women, especially during their second and third decades of life. Although the condition is benign, in some cases its clinical presentation can lead to the mistaken diagnosis of a bilateral malignant ovarian tumor with peritoneal carcinomatosis.

The study reports the clinical, laboratory and imaging findings, including the gross pathology and histology of the ovaries and peritoneal lesions. Immunohistochemistry techniques were performed in both topographies using the typical markers, and data are provided from the literature review.

LTSP is a rare syndrome, and in this case, it presented clinically with abdominal pain and bloating, ascites and bilateral ovarian masses, as reported by several authors. The temporal relationship between the ovarian and peritoneal involvement varies. The pathogenesis of this syndrome is not well understood. The ovarian lesions were positive for inhibin, calretinin and CD56, which are the classic markers for sex cord and ovarian stroma tumors. The vimentin, cytokeratin and CD34 markers were positive at the peritoneal level.

We emphasize the importance of performing the histological diagnosis of ovarian and peritoneal lesions due to their impact on therapy and the high-morbidity and potentially life-threatening complications.

Key Words: luteinised thecoma, thecomatosis, sclerosing peritonitis

INTRODUCCIÓN

El tecoma luteinizado con peritonitis esclerosante (LTSP) es un síndrome raro, cuya etiología y patogenia se encuentran aún en discusión. Esta entidad clínico-patológica fue descrita por primera vez por Clement y colaboradores en 1994, basándose en la identificación realizada por Scully.^(1,2)

Realizando una revisión de la literatura encontramos 47 casos de esta entidad. Altman en 2016⁽²⁾ encuentra 18 estudios con 41 casos y aporta otros dos a los que podemos agregar tres comunicados por otros autores y el que se describe en este estudio.

A nivel del ovario se observa una proliferación de células fusiformes o redondeadas, zonas de edema y hemorragia y presencia de nidos de células luteinizadas. Puede acompañarse de prominente actividad mitótica, atipia citológica escasa con ausencia de necrosis tumoral. La actividad mitótica causa dificultades para su clasificación histológica así como para la evaluación de su potencial maligno.⁽¹⁻¹⁰⁾

La lesión peritoneal consiste en fibrosis con reacción inflamatoria. La fibrosis peritoneal que acompaña a las lesiones ováricas es generalmente la responsable de la sintomatología de presentación de estas pacientes que se caracteriza sobre todo por distensión abdominal, ascitis y obstrucción del intestino delgado.^(11,12)

Aunque la patogenia se desconoce, la mayoría de los autores proponen que la lesión esclerosante peritoneal sería el resultado de la secreción por el ovario de una sustancia fibrogénica no identificada.^(1-4,11-14)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analiza la historia clínica, los datos de estudio de laboratorio, la imagenología y los

hallazgos operatorios. Se realiza el estudio macro y microscópico e inmunohistoquímico de las lesiones ováricas y peritoneales. El material se fija en formol neutro y se incluye en parafina. Se obtienen corte de 5 micras de espesor y se tiñen con hematoxilina eosina.

Se realiza estudio de inmunohistoquímica enfrentando cortes de tejidos incluidos en parafina a los siguientes anticuerpos: AML (DAKO, Policlonal), calretinina (Biogenex, Policlonal), CD117 (DAKO, Policlonal), CD34 (DAKO, Qbend/10), CD56 (DAKO, 123 C3), citokeratina (BioSb, AE1/AE3), EMA (DAKO, E29), ER (Biocare, SP1), inhibina (Cell Marque, BC-R1), Ki 67 (DAKO, MIB-1), PR (DAKO, PG636), vimentina (Cell Marque, V9).

CASO CLINICO

Paciente de 47 años de edad al momento de la consulta, fumadora, histerectomizada en 2010 con conservación de los anexos. Consulta en emergencia por vómitos, detención del tránsito de 10 días de evolución, dolor abdominal en hemiabdomen superior y distensión abdominal. Se diagnostica como cuadro de oclusión del intestino delgado. Se asocia edema de manos y cara, ascitis y derrames pleurales bilaterales y pericárdico. Presencia de masas anexiales bilaterales.

Se realiza fibrocolonoscopia que informa hemorroides internas grado II y fibrogastroscopia que informa una antritis erosiva aguda.

En el informe de la TC se describen alteraciones compatibles con oclusión de intestino delgado. Se realizó la determinación del marcador tumoral CA 125, cuyo resultado fue de 48 U/ml.

Diagnóstico clínico

Carcinomatosis peritoneal de primitivo desconocido, probable tumor de ovario. Al cuarto día del ingreso se le realiza la cirugía exploradora. Se constata ascitis intensa, y se plantea carcinomatosis peritoneal diseminada. Se realiza anexectomía bilateral y resección de fragmentos de epiplón. Se toma líquido de ascitis para estudio citológico.

Macroscopia

Se examinan cinco fragmentos de parénquima ovárico de superficie externa lisa. Dos fragmentos de 2,5 cm cada uno de ovario derecho y tres de ovario izquierdo de 3 cm respectivamente que presentan similares caracteres macroscópicos. Superficie de corte homogéneo de color blanco-amarronado.

Se estudian tres fragmentos de epiplón de hasta 3 cm de diámetro, de consistencia irregular.

Microscopia

Los caracteres histológicos corresponden a un tecoma luteinizado mitóticamente activo, bilateral de ovario, asociado a peritonitis esclerosante.

La lesión ovárica muestra una proliferación celular estromal que provoca engrosamiento moderado a difuso de la cortical ovárica. La proliferación celular es densa intercalada con áreas hipocelulares, presencia de edema focal y algunos microquistes. Las células son fusiformes o redondeadas con citoplasma que puede ser pálido y eosinófilo, y a veces muy escaso. Se asocian nidos de células luteinizadas o parcialmente luteinizadas, nidos que son de menor tamaño y menos delimitados que los encontrados en los tecomas con focos de luteinización. Las cé-

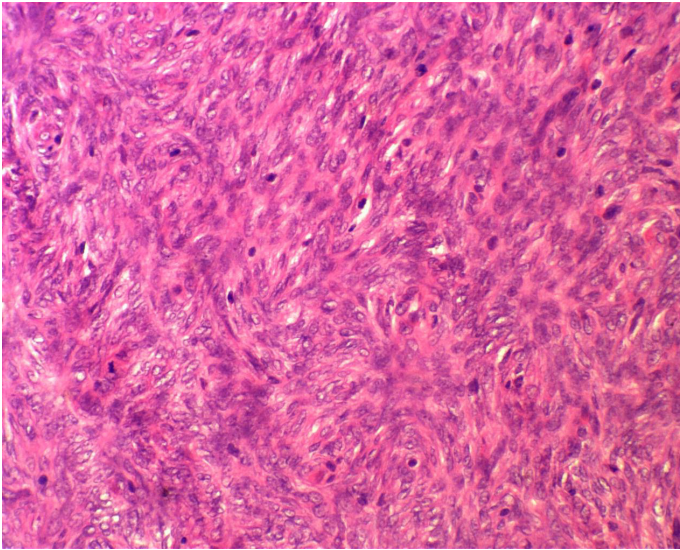
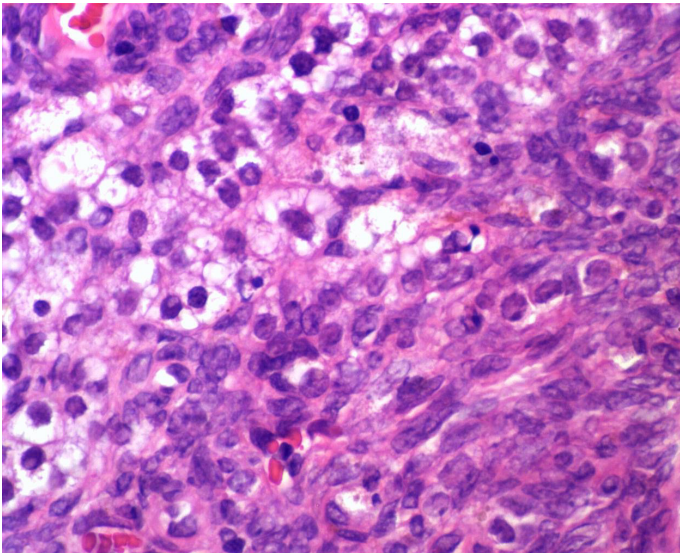


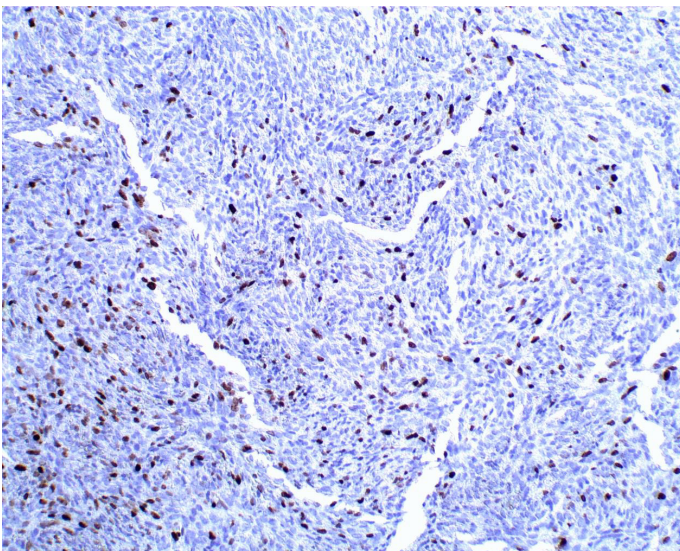
Figura 1.

Caracteres histológicos de la lesión ovárica. A) Área celular con células fusiformes con tendencia a la disposición fasciculada. Grupos de células luteinizadas. 4x. B) Acúmulos de células luteinizadas con citoplasma pálido y vacuolado. 40x. C) Marcación positiva con Ki 67

A. Células fusiformes. Mitosis



B. Células luteinizadas



C. Ki 67

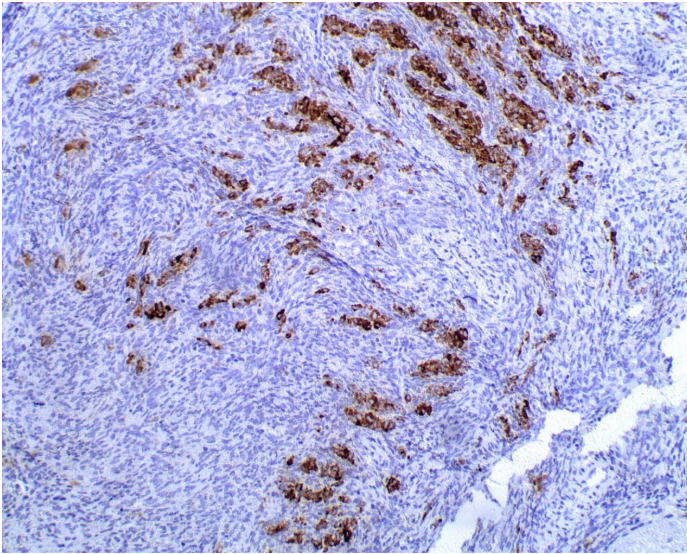
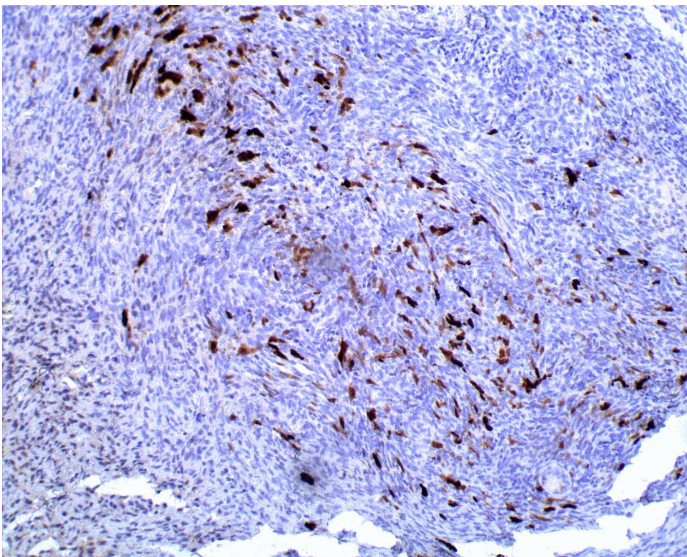
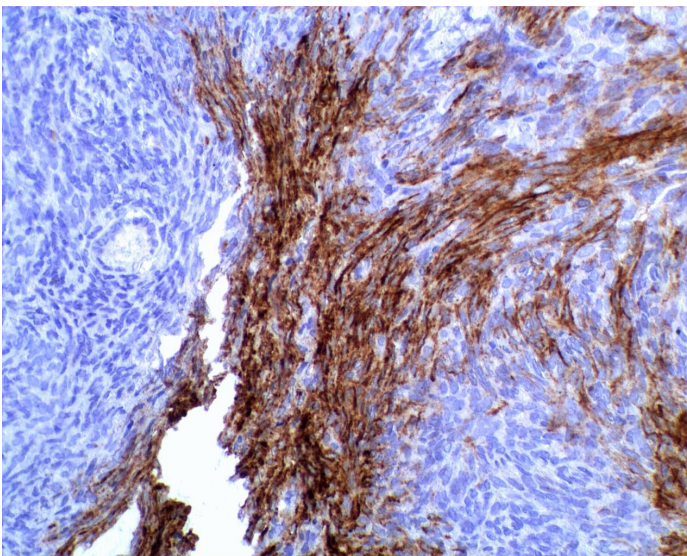


Figura 2.
Caracteres inmunohistoquímicos en la
lesión ovárica.

A. Inhibina. 10x



B. Calretinina. 10x



C. AML 20x

lulas luteinizadas tienen escasa a moderada cantidad de citoplasma eosinófilo o claro, finamente vacuolado, sin cristales de Reinke, con núcleos uniformes, centrales, redondeados y nucléolos prominentes.

La actividad mitótica es prominente, mayor de 4 mitosis en 10 campos de gran aumento.

Los marcadores de inmunohistoquímica usados más frecuentemente para identificar los tumores de los cordones sexuales y del estroma son la inhibina, calretinina y EMA, siendo positivas las dos primeras y negativa la última. Las células del estroma ovárico son positivas para vimentina, CD56, WT1 y receptores de estrógeno y progesterona.

En el caso presentado las células luteinizadas presentan marcación positiva para inhibina, calretinina, y receptores de progesterona, pero negativas para receptores de estrógeno.

Las células fusocelulares fueron positivas para la AML y receptores de progesterona. Los receptores de estrógeno, EMA, CD34 y CD 117 fueron negativos. El marcador de proliferación Ki67 dio positivo 20%.

A nivel peritoneal se observa proliferación de fibroblastos y miofibroblastos separados por tejido conectivo, colágeno, fibrina y células inflamatorias.

No se observa atipía citológica ni actividad mitótica.

DISCUSIÓN

El tecoma luteinizado asociado a peritonitis esclerosante (LTSP) es una entidad rara, descrita por primera vez por Clement, Young, Hanna and Scully en 1994, con caracteres clínicos, histológicos y de inmunohistoquímica particulares.^(1,3,4,6)

La edad de presentación de este caso es

de 47 años. Los distintos autores reportan una mayor frecuencia en la segunda y tercera década, con una edad promedio de 46 años, es decir en mujeres más jóvenes que lo observado en los tecomas típicos, en los que el 84% la edad media es de 59 años y sólo el 10% es menor de 30 años.^(2,7)

Clínicamente la paciente se presentó con un cuadro abdominal oclusivo con vómitos, detención del tránsito, dolor y distensión abdominal. Estas son algunas de las complicaciones destacadas por Clement⁽¹⁾, quienes mencionan que los sitios más frecuentemente afectados son epiplón y serosa de intestino delgado, con la consecuente obstrucción.

De los exámenes complementarios se destaca la determinación del marcador tumoral CA 125 que se encuentra ligeramente aumentado, generando la sospecha de carcinomatosis desde el punto de vista clínico.⁽¹⁵⁾

Se ha discutido la naturaleza neoplásica o no-neoplásica de esta patología ovárica, interpretación que tiene repercusión en la terminología utilizada para su designación.^(1,4,16)

A favor del origen neoplásico^(1,4) que apoyaría su designación como tecoma luteinizado, se señala el aumento del tamaño del ovario, la alteración con pérdida de la arquitectura histológica normal y la presencia de células luteinizadas dentro de una proliferación de células fusiformes como se observa en el tecoma típico con luteinización. Según Clement, esta lesión representaría una etapa temprana en el desarrollo del tecoma luteinizado bilateral. Sin embargo, estos caracteres no son concluyentes para afirmar su origen neoplásico. El aumento del tamaño del ovario se observa también en entidades no neoplásicas como el edema masivo, la hipertecosis estromal y la fibromatosis.⁽¹⁾

La clasificación WHO de 2014 no incluye

la terminología tecoma luteinizado y señala que algunos autores sugieren usar el término de tecomatosis en apoyo de la naturaleza no-neoplásica.^(4,5)

Los parámetros que apoyan esta interpretación son la bilateralidad, la afectación predominante de la cortical ovárica con expansión de la misma sin formación de una masa de bordes expansivos y la inclusión dentro de la lesión de estructuras ováricas normales pre-existentes como folículos, cuerpos lúteos y cuerpos albicans, caracteres que no son frecuentes en los tumores de los cordones sexuales y del estroma.^(1,4,6,7)

El uso del término "*tecomatosis luteinizada del tipo asociada con peritonitis esclerosante*" fue propuesto por Staats, McCluggage y Clement en 2008 debido a la frecuente naturalezaseudoneoplásica de las lesiones.^(3, 4)

Para Russell et al.^(3,16) el síndrome LTSP puede corresponder a una proliferación estromal reactiva que incluyen dentro del espectro edema masivo-fibromatosis. También Mellembukken⁽⁸⁾ apoya el uso del término "*tecomatosis luteinizada*", para designar la proliferación difusa de células tecales con focos de luteinización, asociada con peritonitis esclerosante, para enfatizar la naturaleza no-neoplásica de las lesiones ováricas y peritoneales.

El patrón histológico descrito anteriormente puede verse también en los fibromas en los que la proliferación fusocelular es más densa y adopta una disposición estoriforme, con bandas de colágeno o placas hialinizadas intercaladas, que también pueden observarse en los tecomas.^(1, 3,4,6,17)

Se asocian nidos de menor tamaño y menos delimitado de células luteinizadas que los observados en los tecomas con focos de luteinización.^(1,2,4,5,8,9,18)

En el contexto de una proliferación fusocelular densa con actividad mitótica que puede ser elevada, se debe realizar el diagnóstico diferencial con el fibroma celular mitóticamente activo, el fibrosarcoma de bajo grado,^(5,8,17) y el tumor de la granulosa adulto difuso.⁽⁷⁾ La ausencia de atipia citológica es un parámetro importante en el diagnóstico diferencial.^(4,5,7,17)

En el caso presentado las células luteinizadas presentan marcación positiva para inhibina, calretinina y receptores de progesterona, pero negativas para receptores de estrógeno. Estos resultados coinciden con lo hallado por Staats y otros autores^(2,4) que señalan el resultado positivo con el marcador CD56 que se considera muy sensible para los tumores de los cordones sexuales y del estroma.^(3,4)

Las células fusocelulares fueron positivas para la AML y receptores de progesterona. Los receptores de estrógeno, EMA, CD34 y CD 117 fueron negativos. El marcador de proliferación Ki67 dio positivo 20%. Para algunos autores el índice de proliferación celular fue bajo⁽³⁾ y llegando a 50% para Mellembakken.⁽⁸⁾

Para Altman⁽²⁾ las células fusocelulares de la lesión ovárica fueron positivo difuso para vimentina, positivo focal para receptores de estrógeno y progesterona, calretinina y CD56. La marcación resultó negativa para inhibina, citoqueratina, CD10, desmina, AML, CD117 y CD34. Las células luteinizadas mostraron positividad fuerte para calretinina, inhibina y CD56.

El diagnóstico diferencial con el tumor estromal gastrointestinal (GIST) metastásico en ovario se realiza con la marcación con CD34 y CD117 que resultan con positividad difusa.^(4, 17)

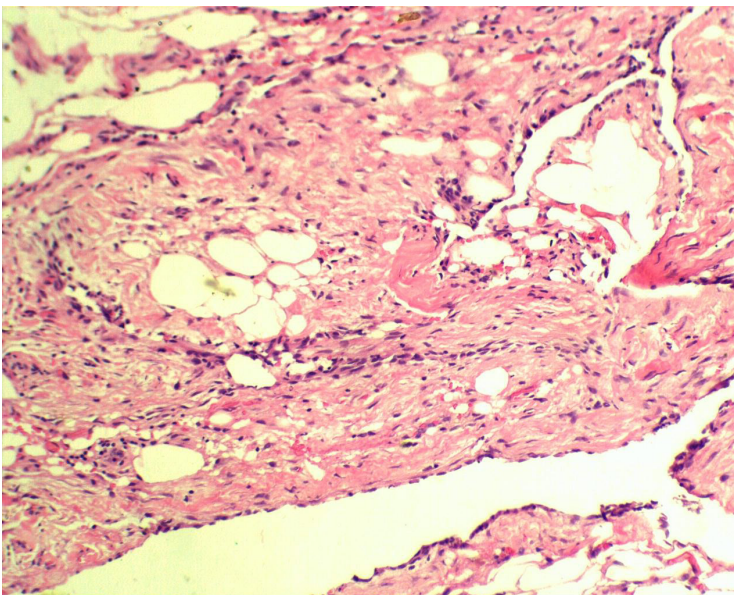
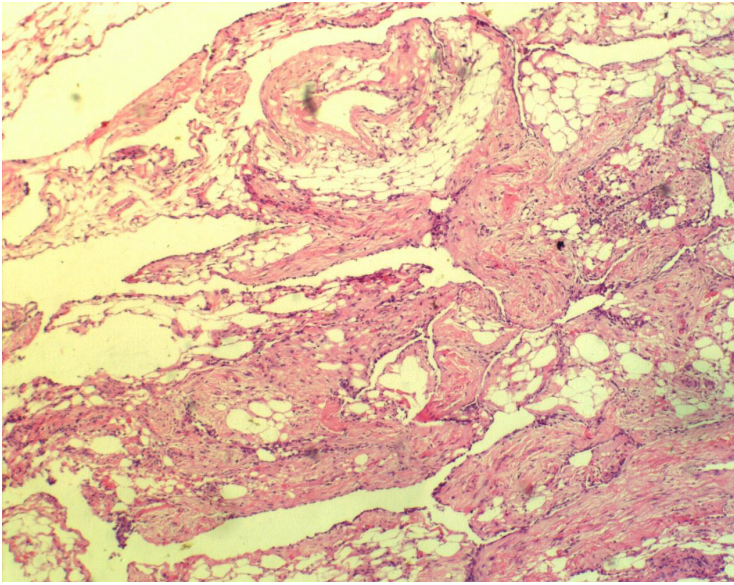


Figura 3.

Caracteres histológicos de la peritonitis esclerosante. A, B) Lobulillos adiposos rodeados de tejido fibroso. Fibroblastos, colágeno e infiltrado linfocitario.

PERITONITIS ESCLEROSANTE

La peritonitis esclerosante que se observa en este síndrome LTSP, se caracteriza por una marcada reacción inflamatoria con extensa fibrosis peritoneal que tiene tendencia a rodear los lobulillos adiposos. Pueden asociarse nódulos fibrosos submesoteliales.

(1-4,14)

La ausencia de atipia citológica y activi-

dad mitótica permite su distinción de la carcinomatosis peritoneal y otros procesos malignos metastásicos a nivel peritoneal.^(1-3,8,11,12)

En general las lesiones peritoneales se detectan fácilmente en el examen macro y microscópico. En algunos casos puede ser solo un hallazgo microscópico y en otros casos el estudio macroscópico sólo puede identificar muy aisladas adherencias peritoneales.⁽³⁾

La relación temporal entre las lesiones ováricas y peritoneales es variable. En general, como en nuestro caso, el desarrollo es simultáneo. La lesión peritoneal puede estar desfasada en el tiempo, manifestándose tardíamente.

Las técnicas de inmunohistoquímica realizadas a nivel del peritoneo mostraron positividad difusa para vimentina, citoqueratina AE1/AE3, CD34; positividad focal para receptores de estrógeno y progesterona, calretinina, AML, CD10 y resultados negativos para inhibina, desmina, CD56 y CD117.⁽²⁾

Los factores que intervienen en el desarrollo de la peritonitis esclerosante permanecen inciertos. Los distintos autores plantean como posible causa la secreción por las células luteinizadas del ovario de una sustancia que provoca la proliferación fibroblástica. Se han sugerido otras causas hipotéticas como la secreción ovárica de hormonas como estrógenos y progesterona, ya que también se ha observado este cuadro en casos de tumores de la granulosa juveniles con luteinización.⁽¹⁹⁾ Otra sustancia sugerida por algunos autores sería el factor beta transformante (TGF- β), como una de las sustancias probables que estimulan la proliferación mio-fibroblástico, entre otras citoquinas del microambiente. Se mencionan también fármacos antiepilépticos, enfermedades autoinmunes asociadas como el lupus eritematoso que se observa en asociación con peritonitis esclerosante encapsulada.^(6,13,20)

CONCLUSIÓN

Describimos un caso que presenta los caracteres clínicos y patológicos del tecoma luteinizado bilateral de ovario asociado a peritonitis esclerosante (LTSP).

Esta lesión de ovario es una entidad poco frecuente que se caracteriza por afectación ovárica bilateral con proliferación de células estromales fusocelulares con focos de luteinización y actividad mitótica y que se asocia a peritonitis esclerosante. La lesión peritoneal, en la que se observa proliferación de células fibroblásticas y miofibroblásticas, puede ser causa de complicaciones con alta morbilidad y en algunos casos con resultado fatal.

La patogenia de este síndrome así como la naturaleza neoplásica o no neoplásica de las lesiones ováricas no está definitivamente establecida. Las técnicas de inmunohistoquímica realizadas en el caso presentado muestran marcación positiva para inhibina, calretinina y CD56, que son los tres marcadores clásicos de los tumores de los cordones sexuales y del estroma. Sin embargo, la literatura muestra resultados dispares para estos marcadores. En nuestro caso, los resultados de la IHQ a nivel del ovario y peritoneo, junto con la morfología y la clínica, son consistentes con los cambios observados.

Bibliografía

- 1] Clement PB, Young RH, Hanna W, Scully RE. Sclerosing peritonitis associated with luteinized thecomas of the ovary. A clinicopathological analysis of six cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18(1):1-13
- 2] Altman AD, Bentley JR, Rittenberg PV, Murray SK. Luteinized Thecomas ("Thecomatosis") with Sclerosing Peritonitis (LTSP): Report of 2 Cases and Review of an Enigmatic Syndrome Associated with a Peritoneal Proliferation of Specialized (vimentin+/keratin+/CD34+) Submesothelial Fibroblasts. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016 Jan;38(1):41-50. doi: 10.1016/j.jogc.2015.10.010.
- 3] Bahar B, Hu Z, Szpaderska A, Liotta M, Potkul RK, Smith D, Erşahin Ç. Fatal case of luteinized thecoma with sclerosing peritonitis in a 40-year-old woman. *Int J Gynecol Pathol.* 2014 Jan;33(1):30-4. doi: 10.1097/PGP.0b013e31827d1a65.
- 4] Staats PN, McCluggage WG, Clement PB, Young RH. Luteinized thecomas (thecomatosis) of the type typically associated with sclerosing peritonitis: a clinical, histopathologic, and immunohistochemical analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008 Sep;32(9):1273-90. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181666a5f.
- 5] Kurman RJ, Carcangiu ML, Simon Harrington C, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th Edition. IARC. 2014, Chap 1. Tumours of the Ovary. Sex cord-stromal tumors - pure stromal tumors. McCluggage WG, Staats PN, Young RH, Kiyokawa T P 44-49.
- 6] McCluggage WG, Staats PN, Gilks CB, Clement PB, Young RH. Luteinized thecomas (thecomatosis) associated with sclerosing peritonitis exhibit positive staining with sex cord markers steroidogenic factor-1 (SF-1) and FOXL2. *Am J Surg Pathol.* 2013 Sep;37(9):1458-9. doi: 10.1097/PAS.0b013e31829bafef.
- 7] Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnet BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.(6ª edición). 2011.New York Dodrecht Heilderberg London. Springer. Chap 15. Sex Cord-Stromal, Steroid Cell, and Other Ovarian Tumors with Endocrine, Paraendocrine, and Paraneoplastic Manifestations. Robert H Young. p786-846.
- 8] Mellembakken JR1, Engh V, Tanbo T, Czernobilsky B, Edelstein E, Lunde O, Roth LM. Mitotically active cellular luteinized thecoma of the ovary and luteinized thecomatosis associated with sclerosing peritonitis: case studies, comparison, and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2010 Nov 15;206(11):744-8. doi: 10.1016/j.prp.2010.07.001. Epub 2010 Aug 8.
- 9] Zhang J, Young RH, Arseneau J, Scully RE. Ovarian stromal tumors containing lutein or leydig cells (luteinized thecomas and stromal leydig cell tumors) a clinicopathological analysis of fifty cases. *Int J Gynecol Pathol* 1982;1(3):270-85.
- 10] Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnet BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.(6ª edición). 2011.New York Dodrecht Heilderberg London. Springer. Chap 12. Non neoplastic lesions of the ovary. Irving JA, Clement PB p580-624.
- 11] Ho JD, Bhawan J, O'Brien MJ, Goldberg LJ. Cutaneous involvement in luteinized thecomas with sclerosing peritonitis (LTSP)- A new finding in a rare syndrome. *J Cutan Pathol.* 2017 Oct;44(10):898-902. doi:10.1111/cup.12990.Epub 2017 Jul 21.
- 12] De Pati A1, Mukhopadhyay S2, Nandi A3, Das I. Sclerosing peritonitis with unilateral ovarian luteinized thecoma in a post-menopausal woman: A case report. *J Midlife Health.* 2014 Oct;5(4):198-201. doi: 10.4103/0976-7800.145173.
- 13] Medhat MA, Abdel Malek MA, Zaki S, Helmy A, Driscoll JJ. Rare extraperitoneal involvement with fatal outcome in a case of bilateral luteinized thecoma of the ovaries with sclerosing peritonitis. *Case Rep Oncol Med.* 2014;2014:904581. doi: 10.1155/2014/904581. Epub 2014 Jun 5.
- 14] Walker J, Moss FL, Ganesan R, Hirschowitz L. Sclerosing peritonitis associated with a luteinized adult granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31(2):141-4.
- 15] Vieira SC et al. Sclerosing peritonitis associated with luteinized thecoma and elevated serum CA 125 levels: case report" Sao Paulo Med. J 2008; 126 (2):123-5.
- 16] Russell P, Robboy SJ, Anderson MC. Ovary: normal and benign conditions. In: Robboy SJ, Anderson MC, Russell P, eds. *Pathology of the Female Reproductive Tract.* Edinburgh: Churchill Livingstone;2002:475-526.
- 17] Irving JA, Lerwill MF, Young RH. Gastrointestinal stromal tumors metastatic to the ovary: a report of 5 cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:920-926.
- 18] Bianco R, de Rosa G, Staibano S, Somma P, Bianco AR. Ovarian luteinized thecoma with sclerosing peritonitis in an adult woman treated with leuprolide and toremifene in complete remission at 5 years. *Gynecol Oncol* 2005;(3):846-9.
- 19] Amita K. Sclerosing peritonitis occurring in association with juvenile granulosa cell tumors. *J Clin and Res.* 2014 Vol 8 (3); 12-5.
- 20] Werness BA. Luteinized thecoma with sclerosing peritonitis. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120(3):303-6.