

Cirugía endoscópica del quiste de la bolsa de Rathke: presentación de un caso

Marlon Pila Bandera¹, Luis Alonso Fernandez², Tania Leyva Mastrapa³, Adolfo Hidalgo González⁴, Ingrid Quintana Pajón⁵, Carlos Domínguez Álvarez⁶

¹Especialista de primer grado en Neurocirugía. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario "Miguel Enríquez". La Habana, Cuba

²Especialista de segundo grado en Neurocirugía. Profesor Auxiliar. Servicio de Neurocirugía. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso (CNCMA). La Habana, Cuba

³Especialista de segundo grado en Neurocirugía. Profesor Auxiliar. Servicio de Neurocirugía. CNCMA. La Habana, Cuba

⁴Especialista de primer grado en Otorrinolaringología. Profesor Instructor. Servicio de Otorrinolaringología. CNCMA. La Habana, Cuba

⁵Especialista de primer grado en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. CNCMA. La Habana, Cuba

⁶Especialista de segundo grado de Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Centro Habana, La Habana, Cuba

Recibido: 25.01.2015. Aceptado: 23.02.2015. Publicado: 27.02.2015.

Correspondencia: Dr. Marlon Pila Bandera. Hospital Miguel Enríquez. La Habana, Cuba. Correo electrónico: marlonpila@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Pila Bandera M, Alonso Fernandez L, Leyva Mastrapa T, Hidalgo González A, Quintana Pajón I, Domínguez Álvarez C. Cirugía endoscópica del quiste de la bolsa de Rathke: presentación de un caso. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2015 [citado día, mes y año];5(2):151-5. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/241>

© 2015 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

Editor: Dr. P. L. Rodríguez García

RESUMEN

Introducción: El quiste de la bolsa Rathke es una lesión rara, benigna, de la región selar, que se origina de remanentes embrionarios de la bolsa de Rathke. Se presenta generalmente en niños y adultos jóvenes, con edades comprendidas entre 10 y 29 años y predomina en el sexo femenino. La mayoría son asintomáticos durante toda la vida del individuo y son hallados de manera incidental en las autopsias o en estudios de neuro-imágenes. Otros pueden crecer y desarrollar manifestaciones clínicas, especialmente cefalea, disfunción pituitaria y trastornos visuales por compresión de las estructuras neurovasculares adyacentes.

Caso clínico: En junio del 2013 se realizó la cirugía endoscópica de un quiste de Rathke supra e intraselar en el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso de La Habana. Se trató de una mujer de 38 años con amenorrea, galactorrea, cefalea, vómitos y trastornos visuales caracterizados por pérdida de visión de cerca, y con cifras de prolactina elevadas. Se realizó abordaje transnasal endoscópico transesfenoidal y evacuación del quiste con realización de biopsia de su pared. La evolución posoperatoria fue satisfactoria con mejoría de todos los síntomas y las cifras de prolactina regresaron a sus valores normales.

Conclusiones: La cirugía endoscópica para el tratamiento del quiste de la bolsa de Rathke suele ser un método de mínimo acceso, eficaz y más seguro. De esta forma se logra una evacuación del quiste con resección parcial de su pared con un mínimo de complicaciones y mejoría de los síntomas, como ocurrió en la paciente que se presenta.

Palabras clave. Cirugía endoscópica transnasal transesfenoidal. Endoscopia. Neoplasias de las glándulas endocrinas. Quiste de la bolsa de Rathke.

Endoscopic surgery of Rathke's cleft cyst: a case report

Introduction: Rathke's cleft cyst is a rare, benign, sellar region lesion that arises from the embryonic remnants of Rathke's pouch. Incidence is higher in children and young adults, with ages between 10 to 29 years and it predominate in female. Most are asymptomatic throughout life and are found incidentally at necropsy or in imaging studies. Others can grow up and manifest usually with headaches, pituitary dysfunction and visual disturbances for compression of adjacent neurovascular structures.

Clinical case: In June of 2013, was made a surgical endoscopy approach of an intra and suprasellar Rathke's cleft cyst in National Center of Minimal Access Surgery in La Habana. A female of 38 years old with amenorrhea, galactorrhea, headaches, vomits and visual disturbances characterized for loss of near vision, with elevated serum prolactin level was admitted. A trans-nasal trans-sphenoid endoscopic surgery was made with cyst evacuation and wall lesion biopsy. Postoperative evolution was satisfactory with disappearance of all symptoms and serum prolactin levels returned to their normal values.

Conclusions: The endoscopic approach in treatment of Rathke's cyst often is a method of minimal access, efficacious and safer. By this way, an evacuation of the cyst with partial resection of its wall with a minimum of complications is effective, as it happened in this patient.

Key words. Endocrine gland neoplasms. Endoscopy. Endoscopic skull base surgery. Rathke's cleft cyst.

INTRODUCCIÓN

El quiste de la bolsa Rathke es una lesión epitelial benigna de la región selar (1), conocido también como quiste de la *Pars intermedia* (2), que se origina de remanentes embrionarios de la bolsa de Rathke situados entre la *Pars distalis* (lóbulo anterior de la hipófisis) y la *Pars intermedia*; de esta manera se desarrollan como lesiones quísticas localizadas entre los lóbulos anterior y posterior de la glándula pituitaria (2).

Por lo general se localiza en la región selar y supraselar, pudiendo ser una lesión selar pura sin o con extensión supraselar, o una lesión supraselar pura si se forma de las células embrionarias remanentes de la porción dorsal de la bolsa de Rathke que dan lugar a la *Pars tuberalis* (2). Inusualmente también se ha encontrado en la región del seno esfenoidal y ocasionalmente asociado a otras lesiones como adenomas hipofisarios, hamartomas y craneofaringiomas (3,4).

Se presenta generalmente en niños y adultos jóvenes (4), con edades comprendidas entre 10 y 29 años, predominando en mujeres (3). La mayoría de los quistes de Rathke son asintomáticos durante toda la vida de los individuos y son hallados de manera incidental en el 4–33 % de las autopsias (2) o por estudios de neuro-imagen de Tomografía Computarizada (TC) y Resonancia Magnética (IRM) de cráneo (5). Infrecuentemente, sin embargo, estos quistes crecen y comprimen la hipófisis y las estructuras adyacentes, volviéndose sintomáticos (1).

Los quistes de Rathke representan el 6–10 % de las lesiones selares y supraselares sintomáticas (2). Los pacientes que presentan clínica usualmente se manifiestan con cefalea, disfunción pituitaria y trastornos visuales secundarios a la extensión supraselar de la lesión (1). Raramente, pueden presentarse de manera similar a una apoplejía de un tumor pituitario (1). Mientras los quistes de Rathke asintomáticos son típicamente seguidos por estudios de imagen seriados, los sintomáticos son manejados mediante descompresión quirúrgica, usualmente a través de un corredor transesfenoidal alcanzado a través del uso de un microscopio quirúrgico o un endoscopio (2). El objetivo primario de la cirugía es aspirar el contenido del quiste, aliviando de ese modo el efecto de masa del quiste (2) y la toma de biopsia de la pared del quiste (5).

CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años, de raza blanca que presentó un cuadro clínico de dos años de evolución, consistente en amenorrea, galactorrea, cefalea,

vómitos y trastornos visuales caracterizados por pérdida de visión de cerca. Por dicho motivo acudió al Instituto de endocrinología donde le detectaron cifras elevadas de prolactina (3027 mmol/L), por lo que se le hizo el diagnóstico clínico inicial de un macroadenoma hipofisario productor de prolactina. Por esa razón llevó tratamiento primero con bromocriptina 2,5 mg/día durante 6 meses y posteriormente con cabergolina 1 mg semanal durante 18 meses. Al examen físico se constató galactorrea activa y el examen neurológico fue normal. Los estudios de campimetría y perimetría fueron normales.

En la IRM se observó una lesión redondeada de aspecto tumoral, intraselar y supraselar de intensidades mixtas en secuencia potenciada en T1, con la porción intraselar hiperintensa apreciable en corte sagital, de 33x24 mm de diámetro que comprime el quiasma óptico, e isoíntensa en secuencia potenciada en T2 con centro ligeramente hiperintenso (**Figura 1**). Se consideró que estaba en relación con lesión neoplásica, con componente quístico de la región selar.

La paciente fue intervenida quirúrgicamente en junio del 2013 en el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso (CNCMA) de La Habana por abordaje transnasal endoscópico transesfenoidal realizándose apertura del piso óseo selar, donde después de abrir la duramadre en cruz se observó la lesión quística. Se realizó exéresis de su pared anterior, cuya muestra se envió para el estudio anatomopatológico, y posteriormente la evacuación y aspiración total de su contenido. Al fondo de la cavidad se visualizaba la hipófisis aplanada y bien vascularizada, comprobándose una adecuada descompresión. No se observó salida del líquido cefalorraquídeo y la cavidad quística se obliteró con esponja gelatinosa absorbible con efecto hemostático (*Gelita-Spon*).

La muestra de tejido de la lesión enviada para anatomía patológica fue fijada en formalina, embebida en parafina, seccionada y teñida con hematoxilina y eosina. Histológicamente se observó una pared delgada tapizada por un epitelio pseudoestratificado de células cilíndricas ciliadas (**Figura 2**).

La evolución posoperatoria fue satisfactoria y la paciente fue egresada. Después es valorada en la consulta externa con mejoría de trastorno visual referido y desaparición de la galactorrea. La paciente recuperó su menstruación a los dos meses de ser operada. Se encontraba asintomática tres meses posteriores a la cirugía y se mantiene con seguimiento en consultas. Las cifras de prolactina regresaron a sus valores normales.

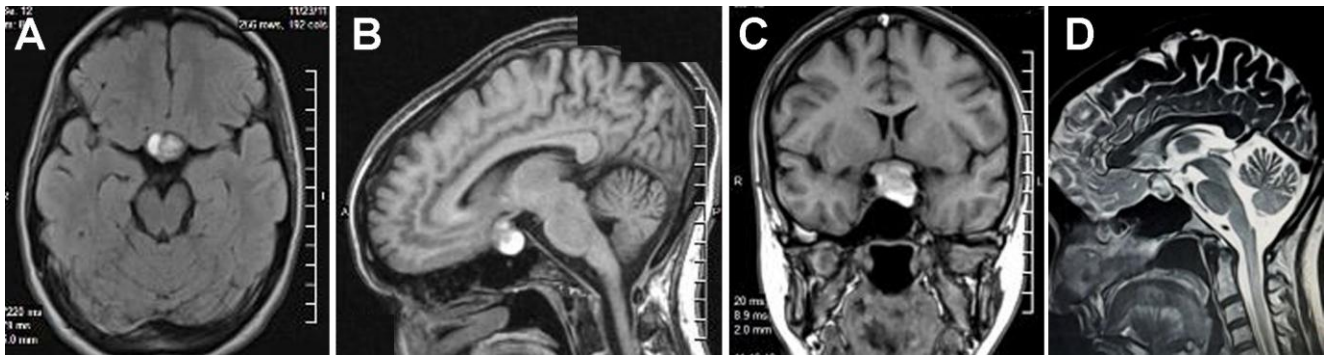


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética. A. Corte axial en secuencia potenciada en T1. B. Corte sagital en secuencia potenciada en T1. C. Corte coronal en secuencia potenciada en T1. D. Corte sagital en secuencia potenciada en T2.

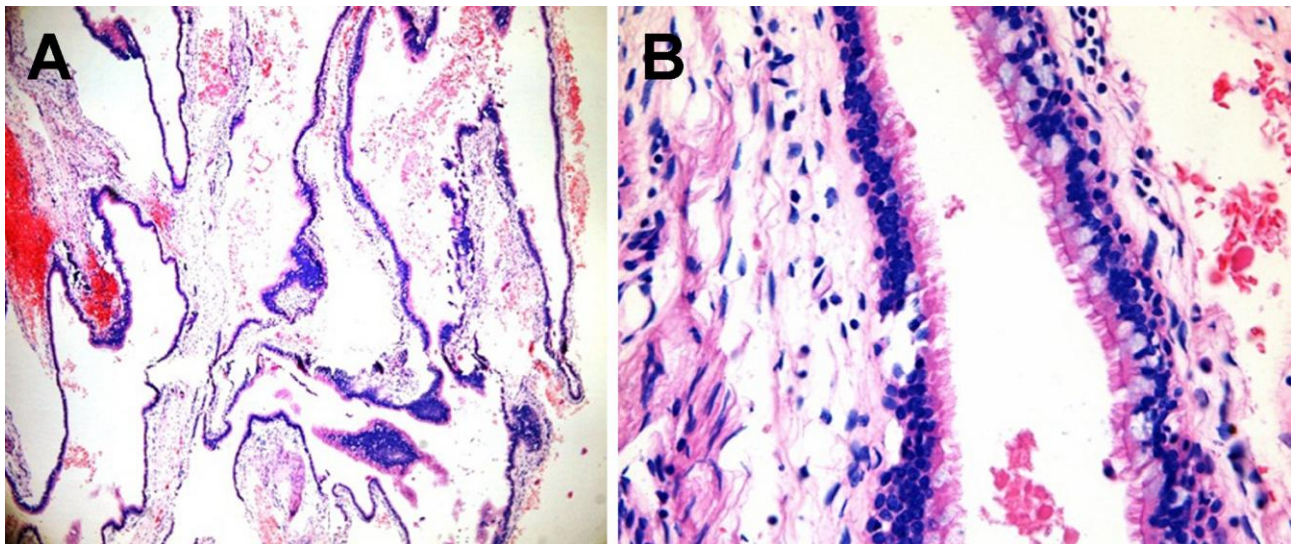


Figura 2. Microfotografía de la lesión. A. Imagen histológica de estructura quística plegada de paredes finas y revestimiento epitelial. Quiste de la bolsa de Rathke. Hematoxilina/eosina $\times 100$. B. Imagen histológica donde se observa el revestimiento epitelial interno del quiste por un epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado. Hematoxilina/eosina $\times 400$.

DISCUSIÓN

La bolsa de Rathke es una invaginación del ectodermo del estomodeo o boca primitiva que entre la tercera y cuarta semana crece dorsalmente hacia el infundíbulo. Consta de una pared anterior y una posterior, cuya proliferación celular da lugar a la adenohipófisis y la *Pars intermedia* respectivamente, separadas por una hendidura central o de Rathke. Dicha hendidura se cierra al principio del desarrollo fetal, pero a menudo persiste un resto hasta después del nacimiento situada entre la *Pars distalis* y la *nervosa*. En ocasiones la acumulación de secreciones serosas o mucoides y de células descamadas de la capa epitelial da lugar a un quiste macroscópico, el quiste de la bolsa de Rathke o quiste de Rathke (4,5).

Alternativamente Rafael Pinto y colaboradores, en su trabajo "Quiste sintomático de la Bolsa de Rathke: presentación de un caso y revisión de la literatura" plantean que otros autores han sugerido que los quistes de Rathke se originan directamente

del tejido neuroepitelial o por metaplasia de células pituitarias anteriores, y que para otros serían las lesiones más simples dentro de un espectro continuo de lesiones epiteliales, incluyendo los craneofaringiomas, con un origen común en restos de células escamosas del conducto craneofaríngeo (5). En series de autopsia se han observado quistes de Rathke entre un 12 y un 33 % en hipófisis normales (3).

Histológicamente presentan una pared delgada tapizada por un epitelio simple o pseudoestratificado de células cilíndricas o cúbicas. En la mayoría de los casos se ven cilios y células calciformes diseminadas. El contenido dentro del quiste puede variar, desde ser similar al líquido cefalorraquídeo con bajo contenido proteico, hasta un fluido mucinoso con alto contenido en proteínas, el cual es frecuentemente más observado en pacientes sintomáticos (2,6).

Los quistes de Rathke se localizan en la línea media. Pueden ser masas puramente intraselares o más frecuentemente intraselares y supraselares (70)

% de los casos). Aquellos completamente supraselares son raros (7). La mayoría de los quistes son asintomáticos (2,5). Los quistes de Rathke sintomáticos, típicamente se presentan durante la cuarta o quinta década de la vida, con un predominio ligeramente mayor en el sexo femenino (8). Los síntomas clínicos son generalmente el resultado del efecto de masa local, con compresión del quiasma óptico y del eje hipotálamo–hipofisario. Los síntomas típicos incluyen cefalea, disfunción endocrina y pérdida visual. La pérdida visual ha sido reportada en 35–50 % de los pacientes sometidos a intervención quirúrgica y puede incluir déficit del campo visual y de la agudeza visual. La hiperprolactinemia y la deficiencia de hormona de crecimiento son los hallazgos endocrinológicos relativamente más frecuentes, seguidos por hipocortisolemia e hipogonadismo (5,8). Dependiendo de la edad y sexo del paciente, los síntomas endocrinos pueden variar. Un hallazgo comúnmente descrito entre los hombres es el hipogonadismo, produciendo fatiga y disminución de la libido, mientras las mujeres premenopáusicas tienden a sufrir de irregularidades menstruales y galactorrea y las mujeres posmenopáusicas suelen presentar síntomas de panhipopituitarismo, tales como fatiga y estado mental alterado (2). La diabetes insípida ha sido encontrada como forma de presentación en aproximadamente 7–20 % de los pacientes (5).

El diagnóstico por imágenes se facilita con la TC al encontrar una masa con densidad similar al líquido, sin calcificaciones y que no refuerza con la administración de contraste. La IRM, como estudio de elección, muestra una masa selar con componente quístico, esférica u ovalada, bien circunscrita, con diámetro entre 5 y 40 mm, hiperintensa en secuencias potenciadas en T1, hiperintensa o isoíntensa en secuencia T2 y pocas veces hipointensa en T1. Esto se debe a la cantidad de proteínas en su contenido, que los neurocirujanos lo describen como aspecto de “aceite de auto quemado”, ya que al observarlo de frente se refleja la imagen (4). La lesión no se realiza normalmente tras la inyección de contraste paramagnético, aunque a veces presenta un borde intensamente realzado de glándula pituitaria comprimida y desplazada alrededor del quiste (5,8).

El diagnóstico diferencial de los quistes de la bolsa de Rathke incluye: quistes aracnoideos, adenomas pituitarios quísticos o necróticos, craneofaringiomas quísticos y quistes inflamatorios (9).

La mayoría de los pacientes con quiste de Rathke son descubiertos incidentalmente y permanecen asintomáticos. Los pacientes asintomáticos con quiste de Rathke pequeño (diámetro <10 mm), con examen de campo visual normal y no evidencia de

endocrinopatía pueden ser monitorizados con estudios de IRM anualmente o quizás clínicamente si el quiste inicial es muy pequeño y el paciente permanece asintomático (10,11).

En caso de pacientes con síntomas progresivos de déficit de campo visual y/o con evidencia clínica y de laboratorio de endocrinopatía, el drenaje quirúrgico del quiste, se mantiene como la opción de tratamiento preferido (8). Solamente la cefalea es una indicación cuestionable para la cirugía, aun así muchos autores presentan buenos resultados en la mayoría de los pacientes operados (10,11).

El drenaje quirúrgico es típicamente alcanzado por vía de una exposición transesfenoidal con la ayuda del microscopio quirúrgico o de la instrumentación endoscópica. El tamaño relativamente pequeño de las cavidades nasales y senos paranasales, no origina una dificultad quirúrgica en estos pacientes, especialmente si se utiliza la tecnología endoscópica (2,11).

Históricamente, los quistes de Rathke fueron tratados con fenestración de su pared, junto con toma de muestra de la misma para confirmar el diagnóstico. Más recientemente, algunos autores han abogado por la necesidad de la exéresis completa de la pared del quiste, alegando índices de recurrencia más bajos con este abordaje más agresivo (2). Por otra parte, otros autores piensan que una resección parcial de la pared del quiste con drenaje de su contenido es suficiente para descomprimir la glándula pituitaria y posiblemente el quiasma óptico; ellos no publican ningún incremento del índice de recurrencia, por el contrario, el abordaje mínimo invasivo con la sola apertura y drenaje del quiste minimiza los riesgos endocrinos de una Diabetes insípida y de hipopituitarismo, que se han visto asociados a la remoción completa de la pared del quiste (10,11).

Las alteraciones endocrinas pueden regresar rápidamente después de la cirugía. La resolución o más frecuentemente la mejoría de los síntomas es recogida por la mayoría de los autores (11). Así, S. J. Han plantea en un trabajo publicado en 2014 que, Frank y colaboradores en su serie de 22 pacientes abordados por vía endoscópica endonasal, reportaron que todos sus pacientes tuvieron una mejoría de su visión y cefalea, así como de su prolactinemia, si esta estuvo presente (2). El déficit hormonal más frecuente que tiende a persistir luego de la cirugía es la Diabetes insípida aún en su forma más leve; esto pudiera ser explicado por la localización del quiste adyacente al tallo hipofisario, produciendo un mayor daño a su función (11). Frecuentemente la Diabetes insípida posoperatoria se resuelve espontáneamente dentro de algunos meses posteriores a la cirugía (11). Los

índices de recurrencia son generalmente bajos después de la resección quirúrgica en el orden de un 16–18 % (2).

Es evidente que la opción de resección radical del quiste tiene una baja tasa de recurrencia, pero invariablemente conduce a más complicaciones de fugas de líquido cefalorraquídeo y a la disfunción pituitaria sobreañadida (12,13). Por el contrario, los cirujanos que prefieren realizar la fenestración del quiste han obtenido la resolución inmediata de los síntomas con un traumatismo mínimo sobre la hipófisis (14). Otra disparidad entre las preferencias de los cirujanos es en cuanto al empaquetamiento y reconstitución de la silla turca. Cuando no hay fístula del líquido cefalorraquídeo, la mayoría de los cirujanos evitan empaquetar la cavidad selar que queda después del vaciamiento del quiste, y algunos aún dejan el piso selar abierto para permitir que cualquier recolección del contenido del quiste drene dentro del seno esfenoidal (15). El último asunto en discusión implica el uso del etanol absoluto como agente químico en ausencia de fístula de líquido cefalorraquídeo, con el objetivo de reducir la recurrencia, por su potencial citotoxicidad para los epitelios (16,17). Sin embargo, colectivamente, las literaturas señalan que la instilación de etanol en el quiste residual es injustificada y que los beneficios actualmente no sobrepasan los riesgos (18).

La cirugía endoscópica endonasal para el tratamiento del quiste de la bolsa de Rathke suele ser un método de mínimo acceso, eficaz y más seguro, mediante el cual, con vaciamiento del quiste con una resección parcial de su pared se logran buenos resultados con pocas complicaciones en la mayoría de los pacientes. No obstante, en aquellos con lesiones recidivantes se requiere de una exéresis lo más total posible del quiste a través de este mismo abordaje con el objetivo de evitar más recurrencias, pero con un aumento del índice de complicaciones. Además, esta técnica aunque no es complicada, precisa de un entrenamiento especial (19–22).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ealmaan K. A Rathke's cleft cyst presenting with apoplexy. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012;52(4):404–6. DOI:10.3340/jkns.2012.52.4.404.
2. Han SJ, Rolston JD, Jahangiri A, Aghi MK. Rathke's cleft cysts: review of natural history and surgical outcomes. *J Neurooncol.* 2014;117:197–203.

3. Moreno Leyva K, Ortiz Plata A, García Navarro V, Tena Suck ML. Quiste de Rathke roto a adenohipófisis. *Arch Neurocién (Mex).* 2007;12(2):129–33.
4. Gutiérrez Alvarado RA, Romo Bonilla G, Pacheco F. Quiste de Rathke. *EvidMedInvest Salud.* 2013;6(3):95–9.
5. Pinto Rafael JI, Vázquez-Barquero A, Sanz F, Figols J, Izquierdo JM, Canga A, et al. Quiste sintomático de la bolsa de Rathke: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Neurocirugía.* 1998;9:163–7.
6. Larkin S, Karavitaki N, Ansorge O. Rathke's cleft cyst. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:255–69.
7. Trifanescu R, Ansorge O, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N. Rathke's cleft cysts. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(2):151–60.
8. Zada G. Rathke cleft cysts: a review of clinical and surgical management. *Neurosurg Focus.* 2011;31(1):E1. DOI:10.3171/2011.5.FOCUS1183.
9. Oyesiku NM, Kalmon D. Rathke cleft cysts. *Neurosurg Focus.* 2011;31(1):Introduction. DOI:10.3171/2011.5.FOCUS11116.
10. Ogawa Y, Watanabe M, Tominaga T. Prognostic factors of operated Rathke's cleft cysts with special reference to re-accumulation and recommended surgical strategy. *Acta Neurochir.* 2011;153:2427–33.
11. Iannelli A, Martini C, Cosottini M, Castagna M, Bogazzi F, Muscatello L. Rathke's cleft cysts in children: clinical, diagnostic, and surgical features. *Childs Nerv Syst.* 2012;28:297–303. DOI:10.1007/s00381-011-1626-3.
12. Kim JE, Kim JH, Kim OL, Paek SH, Kim DG, Chi JG, et al. Surgical treatment of symptomatic Rathke's cleft cyst: clinical features and results with special attention to recurrence. *J Neurosurg.* 2004;100:33–40.
13. Laws ER, Kanter AS. Rathke cleft cyst. *J Neurosurg.* 2004;101:571–2.
14. Baskin DS, Wilson CB. Transsphenoidal treatment of non-neoplastic intrasellar cysts. *J Neurosurg.* 1984;60:8–13.
15. Ross DA, Norman D, Wilson CB. Radiologic characteristics and results of surgical management of Rathke's cysts in 43 patients. *Neurosurgery.* 1992;30:173–8.
16. Aho CJ, Liu C, Zelman V, Couldwell WT, Weiss MH. Surgical outcomes in 118 patients with Rathke cleft cysts. *J Neurosurg.* 2005;102:189–93.
17. Benveniste RJ, King WA, Walsh J, Lee JS, Naidich TP, Post KD. Surgery for Rathke cleft cysts: technical considerations and outcomes. *J Neurosurg.* 2004;101:577–84.
18. Lillehel KO, Widdel L, Asete CA, Wierman ME, Leinschmidt-DeMasters BK, Kerr JM. Transsphenoidal resection of 82 Rathke cleft cysts: limited value of alcohol cauterization in reducing recurrence rates. *J Neurosurg.* 2011;114:310–7.
19. Mendelson ZS, Husain Q, Kanumuri VV, Eloy JA, Liu JK. Endoscopic transsphenoidal surgery of Rathke's cleft cyst. *J Clin Neurosci.* 2015;22(1):149–54. doi:10.1016/j.jocn.2014.08.002. Epub 2014 Oct 3.
20. Jahangiri A, Wagner J, Han SW, Zygorakis CC, Han SJ, Tran MT, et al. Morbidity of repeat transsphenoidal surgery assessed in more than 1000 operations. *J Neurosurg.* 2014;121(1):67–74. doi:10.3171/2014.3.JNS131532.
21. Chu J, Oyesiku N. 3-dimensional endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: Rathke's cleft cyst: operative 3-dimensional video. *Neurosurgery.* 2014;10(Suppl 3):491. doi:10.1227/NEU.0000000000000420.
22. Jahangiri A, Potts M, Kunwar S, Blevins L, El-Sayed IH, Aghi M. Extended endoscopic endonasal approach for suprasellar Rathke's cleft cysts. *J Clin Neurosci.* 2014;21(5):779–85. doi:10.1016/j.jocn.2013.07.023.