

Tratamiento del quiste óseo simple de los huesos largos con enclavado endomedular

Seguimiento entre 5 y 19 años

JULIO JAVIER MASQUIJO, EDUARDO BARONI, ARIEL GÓMEZ
y HORACIO MISCIONE

*Servicio de Ortopedia y Traumatología Infantil
Hospital de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan*

RESUMEN

Introducción: Numerosos autores coinciden en que la obstrucción del retorno venoso sería el principal factor etiológico del quiste óseo simple (QOS). La descompresión permanente con clavos endomedulares favorecería la curación de la lesión.

Materiales y métodos: Se evaluaron 48 pacientes consecutivos tratados entre enero de 1988 y junio de 2000. El promedio de edad fue de 10,3 años. El seguimiento promedio fue de 9,8 años. Se utilizaron los criterios radiográficos de Capanna para la evaluación de los resultados. El objetivo fue evaluar la eficacia de la descompresión del QOS de los huesos largos con enclavado endomedular y comparar la respuesta al tratamiento según su ubicación.

Resultados: Los quistes se localizaron en el húmero proximal ($n = 24$), la diáfisis humeral ($n = 2$), el fémur proximal ($n = 19$), la tibia distal ($n = 2$) y el peroné distal ($n = 1$). El 62,5% debutó con una fractura espontánea. El 89,5% de los pacientes tuvieron un resultado satisfactorio (26 curación total, 17 curación con radiolucidez residual) y 4 recidivas. El húmero presentó un mayor porcentaje de curación que el fémur ($p = 0,1499$) y una mayor tendencia a la restitución ad íntegrum.

Conclusiones: El enclavado endomedular representó en este protocolo el tratamiento de elección para los quistes óseos simples de los huesos largos. Es un método mínimamente invasivo, permite una estabilización aceptable y, al descomprimir la lesión, posibilita que ésta se cure. No se encontraron diferencias significativas en los resultados en las diversas localizaciones.

PALABRAS CLAVE: Quiste óseo simple. Enclavado endomedular. Descompresión.

INTRAMEDULLARY NAILING FOR THE TREATMENT OF UNICAMERAL BONE CYSTS IN LONG BONES. FOLLOW UP: 5 TO 19 YEARS.

ABSTRACT

Background: Numerous authors agree that venous obstruction is the main etiologic factor of Unicameral Bone Cysts (UBC). Continuous decompression with intramedullary nailing would help to heal.

The objective was to evaluate the efficacy of decompression in UBC in long bones with intramedullary nailing, and compare the response to treatment according to the location.

Methods: We evaluated 48 consecutive patients treated from January 1988 to June 2000. Mean age: 10.3 years; mean follow-up: 9.8 years. The radiographic criteria of Capanna were used for the evaluation.

Results: UBC was located in the proximal humerus ($n = 24$), humeral shaft ($n = 2$), proximal femur ($n = 19$), distal tibia ($n = 2$) and fibula ($n = 1$). 62.5% presented with pathological fractures. 89.5% had good results (26 total healing, 17 healing with residual radiolucent areas) and 4 recurrences. One case did not respond to treatment. The humerus has a better healing rate than the femur ($p = 0.1499$) and a better tendency to restitution ad-integrum.

Conclusions: Intramedullary nailing in this protocol represents the treatment of choice for UBC in long bones. It's a minimally invasive method, provides early stability that decompresses the cyst and allows healing. No significant differences were observed in the results in different locations.

KEY WORDS: Unicameral Bone Cyst. Intramedullary nailing. Decompression.

Recibido el 16-7-2007. Aceptado luego de la evaluación el 26-3-2008.

Correspondencia:

Dr. JULIO JAVIER MASQUIJO
javimasquijo@yahoo.com.ar

El quiste óseo simple (QOS) es una lesión benigna con contenido líquido que se encuentra sobre todo en la región metafisaria de los huesos largos en pacientes esqueléticamente inmaduros.^{2,19} El espectro de tratamientos posibles incluye observación, aspiración e inyección de corticoides,^{4, 9,24,25} curetaje e injerto óseo,^{8,28,29} resección subtotal con colocación o no de injerto óseo^{11,20} e inyecciones percutáneas de médula ósea.^{19,31,32} Todas estas opciones terapéuticas muestran resultados variables.

Si bien su etiología permanece desconocida, numerosos autores coinciden en que la obstrucción del retorno venoso y el incremento de la presión intraquística resultante podrían ser los principales factores del aumento de tamaño del quiste.^{6,7,12,18} La apertura del conducto medular, creando una conexión entre el conducto y el quiste, permitiría la descompresión permanente y favorecería la curación. Si bien esto no representa un concepto nuevo,¹⁵ estudios recientes han demostrado una alta tasa de curación con esta técnica.^{13,22}

Los objetivos de este protocolo son evaluar la eficacia de la descompresión del quiste óseo simple de los huesos largos con enclavado endomedular y comparar la respuesta al tratamiento según la localización.

Materiales y métodos

Se analizaron retrospectivamente todos los pacientes con diagnóstico de quiste óseo simple de los huesos largos, tratados con enclavado endomedular entre enero de 1988 y junio de 2000 en el servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Garrahan.

Se utilizaron como criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos con diagnóstico de quiste óseo simple de los huesos largos tratados quirúrgicamente con enclavado endomedular. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con historia clínica incompleta, ausencia de radiografías y seguimiento menor de 5 años. La información se obtuvo de las historias clínicas del archivo del hospital. Para la recolección de los datos se utilizó un modelo de vaciamiento en el que se incluyeron las variables seleccionadas.

Descripción de la técnica

No se realizaron biopsias abiertas o percutáneas antes del procedimiento. En los pacientes con síntomas y hallazgo radiológico con características clínico-radiológicas de quiste óseo simple o de fractura patológica se realizó una punción en el quirófano para evaluar el líquido. Si éste presentaba color amarillento claro o cetrino se lo consideraba diagnóstico y, por lo tanto, se continuaba con el procedimiento.

En los casos de localización humeral y femoral se ingresaba el clavo de manera retrógrada. En los casos de localización tibial, el ingreso era anterógrado a través de un abordaje pararrotoaliano medial y lateral. Una vez introducido el clavo, se procedía a abrir el conducto endomedular formando una conexión en-

tre éste y el quiste, lo cual favorece la descompresión continua de este último. La elección del material se realizó de acuerdo con su disponibilidad, el tamaño del conducto endomedular del hueso afectado y la edad del paciente. La inmovilización posoperatoria fue evaluada según la estabilidad lograda con la fijación, el tamaño del quiste y la presencia de fractura espontánea. No se permitió la actividad deportiva hasta observar imágenes de consolidación del quiste en las radiografías.

Evaluación de los pacientes

Se realizaron radiografías de frente y perfil del hueso largo afectado al primer día posoperatorio, 1 mes, 3 meses, 6 meses y 1 año luego de la cirugía. Luego se citó a los pacientes en forma anual para control radiográfico. Los resultados se evaluaron según los criterios de Capanna³: 1) curación: el espacio del quiste se encuentra completamente ocupado por la formación de nuevo hueso con remodelación o consolidación; 2) curación con radiolucidez residual: el quiste está consolidado y relleno en gran parte con hueso, pero presenta pequeñas áreas radiolúcidas, que no aumentan de tamaño, según se observa en el seguimiento radiográfico; 3) recurrencia local: radiolucidez en la región del quiste o próxima a ésta, que aumenta de tamaño con el tiempo y 4) no existe respuesta al tratamiento. Las recurrencias locales y la ausencia de respuesta se consideraron una falla del tratamiento.

Los datos obtenidos se expresaron en forma de números absolutos y porcentajes. Se realizó el análisis estadístico con la prueba de la *t* de Student para detectar diferencias en la respuesta al tratamiento entre las diferentes localizaciones. Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa.

Resultados

Entre enero de 1988 y junio de 2000 se trataron 54 pacientes consecutivos con diagnóstico de quiste óseo simple de los huesos largos con técnica de enclavado endomedular. Se incluyeron para el análisis 48 pacientes (32 varones y 16 mujeres), ya que los 6 restantes se perdieron en el seguimiento. El promedio de edad fue de 10,3 años (rango, 5-25). Todos tuvieron un seguimiento mínimo de 5 años, con un promedio de 9,8 años (rango, 5-19 años). Los quistes se localizaron en el húmero proximal en 24 pacientes, en la diáfisis humeral en 2, en el fémur proximal en 19, en la tibia distal en 2 y en el peroné distal en uno (Fig. 1).

En el 62,5% ($n = 30$) de los pacientes la fractura espontánea fue la primera manifestación, 25% ($n = 12$) presentaron dolor e impotencia funcional sin imágenes radiológicas de fractura a través del quiste y el 12,5% restante ($n = 6$) fueron hallazgos radiológicos incidentales. Ninguna de las fracturas comprometió la fisis; sin embargo, un caso de localización humeral próximo a la fisis evolucionó con un cierre precoz e importante discrepancia de longitud. En el momento de la consulta inicial, 39,5% ($n = 19$) de los pacientes habían recibido tratamiento previo, 6 de los cuales habían recibido más de uno. Se utilizaron como

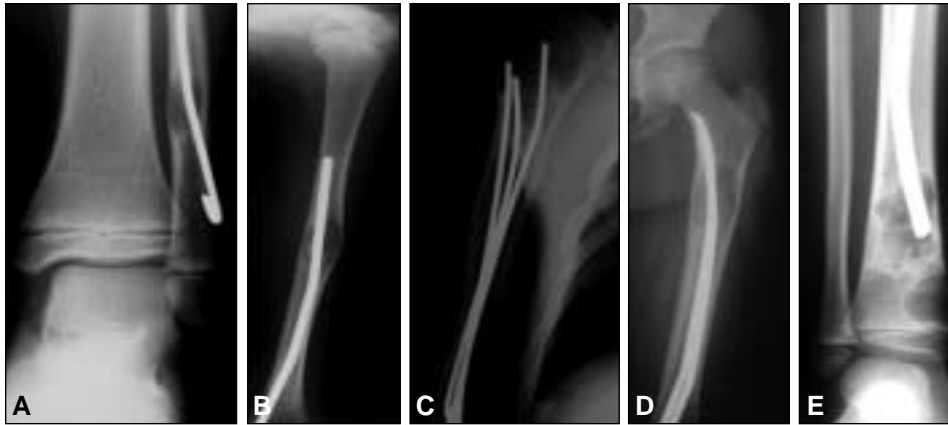


Figura 1. Distribución de las lesiones por localización. **A.** Peroné ($n = 1$). **B.** Diáfisis humeral ($n = 2$). **C.** Húmero proximal ($n = 24$). **D.** Fémur proximal ($n = 19$). **E.** Tibia distal ($n = 2$).

instrumental quirúrgico clavos de Enders en 42 casos (1 clavo en 20 pacientes, 2 en 15 y 3 en 5), clavos de Rush en 3 casos, clavos de Küntcher en 2 casos y clavos de Steinmann en 1 caso.

Al ser evaluados con los criterios radiográficos de Capanna,³ el 89,5% de los pacientes tuvieron un resultado satisfactorio, 26 presentaron respuesta total (curación); 17, respuesta parcial (pequeñas áreas radiolúcidas menores de 1 cm en la zona del quiste y con el seguimiento radiográfico continuo no se observan aumentos de su tamaño); y 4, recurrencia local (recidiva) (Figs. 2 y 3). Los casos que presentaron recidiva, inicialmente se comportaron de manera favorable con formación de tabiques, pero luego la imagen osteolítica comenzó a expandirse, por lo que se decidió el retratamiento. Todos ellos fueron tratados con un nuevo enclavado endomedular. Todos evolucionaron hacia la curación y ninguno recidivó por segunda vez (Tabla 1). En un caso, localizado en el fémur proximal, no hubo respuesta, aunque el paciente no sufrió

fracturas a 5 años de evolución. En la Tabla 2 se puede observar la distribución de los resultados por localización. Analizando las dos regiones con mayor frecuencia de presentación (húmero y fémur) se objetiva que si bien el fémur presentó una respuesta menor al tratamiento, la diferencia no fue significativa ($p = 0,1499$). Por otra parte, en nuestra serie el húmero ha tenido mayor tendencia a la curación total que el fémur (61,5% frente a 42,1%).

La tasa de complicaciones de la técnica fue del 6,2%. En un paciente con localización humeral se produjo neuroapraxia radial, pero se recuperó en forma espontánea. En un caso se observó la migración del material quirúrgico (Enders) y requirió recolocación. En 4 ocasiones se debió realizar una segunda cirugía debido al crecimiento del miembro afectado (en 3 casos se cambió el clavo y en el paciente restante se agregó uno de mayor longitud). El material de osteosíntesis fue retirado en 7 casos (5 en el húmero y 2 en el fémur) por molestias en el sitio de ingreso.

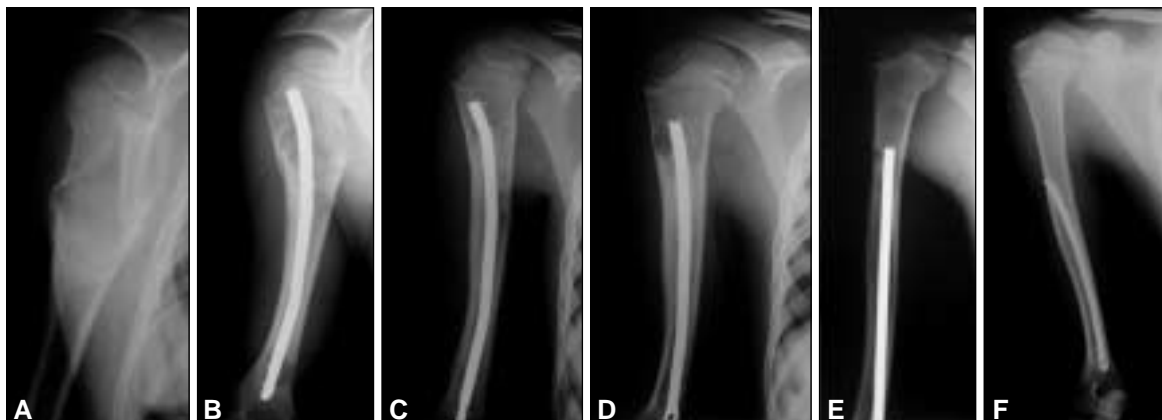


Figura 2. **A.** Niña de 6 + 0 de edad. Quiste óseo del húmero proximal con fractura patológica. **B.** Posoperatorio inmediato con clavo de Ender. **C.** A los 6 meses de evolución. **D.** Al año. **E.** A los 5 años. **F.** Curación completa a los 9 años de evolución.

Discusión

Si bien la publicación de estudios sobre el quiste óseo simple es continua, todavía se conoce poco sobre su etiología y patogenia.¹⁴ Numerosos autores coinciden en que la principal causa sería la obstrucción del retorno venoso, con el resultante incremento de la presión interna del quiste, lo que llevaría al aumento de su tamaño.^{6,7,12,18} El aumento de presión dentro del quiste causaría la resorción ósea de la pared del quiste y la posterior acumulación de exudado en el centro de la metafisis. Además, se ha sugerido que el líquido quístico cumpliría un papel importante en su patogenia. La interleucina 1 (IL-1), las prostaglandinas y otras enzimas proteolíticas presentes en el quiste desencadenarían una gran actividad resortiva en el hueso afectado.^{1,26} De acuerdo con estos hallazgos, el drenaje continuo del líquido quístico y, así, la descompresión continua del quiste, parecería una opción razonable para el tratamiento de estas lesiones.

Basándose en esta teoría, algunos autores intentaron inicialmente la descompresión mediante perforaciones múltiples con clavijas de Kirschner,²⁷ tornillos canulados,³⁰ etc. Aunque Chigira⁶ informó buenos resultados a corto plazo, el 42% (3 de 7 casos) de los pacientes sufrieron recidivas tardías. Si bien el enclavado endomedular de los huesos largos no representa un concepto nuevo,¹⁵ estudios recientes han hallado una tasa de curación entre el 94% y el 100%,^{10,13,22} lo que hace replantear una vez más el tratamiento de estas lesiones. Los diferentes módulos de elasticidad entre el hueso y el metal producen una leve deformación del clavo durante la deambulación. Esta deformación evita la formación de hueso nuevo en contacto directo con los clavos. Esta técnica presenta, además, la ventaja de que se realiza a través de una pe-



Figura 3. A. Niña de 13 + 8 con quiste óseo simple del fémur proximal. B. Fractura patológica. C. Posoperatorio inmediato. D. El año de evolución. E. Curación completa a los 5 años de evolución.

queña incisión, lo cual disminuye la pérdida sanguínea y la necesidad de crear una zona de debilidad en la cortical, con la consiguiente reducción de la estadía hospitalaria y el retorno más pronto a la actividad. Asimismo, se puede asociar con otros gestos realizados durante la intervención, como la inyección de corticoides o de médula ósea autóloga.



Figura 4. A. Varón de 13 + 0 con quiste óseo simple del fémur proximal. B. Posoperatorio a los 4 años con dos clavos de Enders. C. Curación con quistes residuales a los 9 años de evolución.

Tabla 1. Recidivas del tratamiento con enclavado endomedular

| Nombre | Edad | Localización | Primer tratamiento | Segundo tratamiento | Evolución |
|--------|------|-----------------|--------------------|---------------------|-----------|
| CJ | 5+3 | Fémur Proximal | Enders (2) | Cambio de clavos | 1 |
| GS | 10+0 | Húmero Diáfisis | Enders (1) | Cambio de clavo | 2 |
| BM | 6+0 | Fémur Proximal | Enders (2) | Cambio de clavos | 1 |
| PV | 8+1 | Húmero Proximal | Enders (1) | Cambio de clavo | 2 |

1: curación completa, 2: curación con radiolucidez residual.

Tabla 2. Distribución de los resultados por localización

| Localización | Capanna | | | | | Tasa de curación (%) |
|--------------|---------|------------|-----------|----------|----------|----------------------|
| | n | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Húmero | 26 | 16 (61,5%) | 8 (30,8%) | 2 (7,7%) | - | 92,3 |
| Fémur | 19 | 8 (42,1%) | 8 (42,1%) | 2 (10,5) | 1 (5,3%) | 84,2 |
| Tibia | 2 | 1 (50%) | 1 (50%) | - | - | 100 |
| Peroné | 1 | 1 (100%) | - | - | - | 100 |

Capanna 1: curación completa, 2: curación con radiolucidez residual, 3: recidiva, 4: sin respuesta al tratamiento.

Tabla 3. Tasas de curación con enclavado endomedular según los diferentes autores

| Autor | Año | n | Capanna | | | | Curación (%) | Seguimiento promedio |
|--------------------------|------|----|---------|----|---|---|--------------|----------------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | | |
| Cartier ⁵ | 1981 | 2 | 2 | - | - | - | 100 | * |
| Santorì ²³ | 1988 | 11 | § | § | § | § | 100 | 10,5 meses |
| Knorr ¹⁷ | 1996 | 5 | 5 | - | - | - | 100 | * |
| Roposch ³⁰ | 2000 | 32 | 14 | 16 | 2 | - | 94 | 4,5 años |
| Knorr ¹⁶ | 2003 | 15 | 10 | 5 | - | - | 100 | * |
| Roposch ²¹ | 2004 | 12 | 2 | 9 | - | - | 100 | 4,8 años |
| De Sanctis ¹⁰ | 2007 | 47 | 31 | 16 | - | - | 100 | 6,5 años |

n: número de pacientes, *: no especificado en el estudio. Capanna 1: curación completa, 2: curación con radiolucidez residual, 3: recidiva, 4: sin respuesta al tratamiento. §: no utilizó el sistema de Capanna para evaluación.

En la presente muestra, el 89,5% (43 de 48) de los pacientes tuvieron un resultado satisfactorio, comparables con los obtenidos por Roposch,^{21,22} De Sanctis,¹⁰ Knorr,^{16,17} Santorì²³ y Cartier⁵ (Tabla 3). No se hallaron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento según la localización. El húmero presentó una mayor ten-

dencia a la restitución ad íntegrum y un mayor porcentaje de curación que el fémur.

En nuestra experiencia, sólo el 8% de los pacientes requirieron una segunda intervención para recambio del enclavado, una tasa mucho menor del 28% informado por Roposch.²²

En conclusión, este estudio representa la serie con mayor número de casos de quistes óseos simples tratados con este método y con el mayor seguimiento. El enclavado endomedular es el tratamiento de elección para los quistes óseos simples de los huesos largos. Es un método mínimamente invasivo, bien tolerado, que permite una

estabilización aceptable, disminuye la necesidad de usar yeso por períodos prolongados y descomprime la lesión, lo que facilita, en última instancia, la curación. No se encontraron diferencias significativas en los resultados en las diferentes localizaciones.

Bibliografía

1. **Bumci I, Vlahoviæ T.** Significance of opening the medullar canal in surgical treatment of simple bone cyst. *J Pediatr Orthop* 2002; 22:125-129.
2. **Capanna R, Campanacci DA, Manfrini M.** Unicameral and aneurysmal bone cysts. *Orthop Clin North Am* 1996; 27(3): 605-14.
3. **Capanna R, Dal Monte A, Gitelis S, et al.** The natural history of unicameral bone cyst after steroid injection. *Clin Orthop*. 1982; 166:204-211.
4. **Carrata A, Garbagna P, Mapelli S, Zucchi V.** The treatment of simple bone cysts by topical infiltrations of methylprednisolone acetate: technique and results. *Eur J Radiol* 1983; 3(1): 3-8.
5. **Catier P, Bracq H, Canciani JP, et al.** The treatment of upper femoral unicameral bone cysts in children by Ender's nailing technique. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1981; 67(2): 147-9.
6. **Chigira M, Maehara S, Arita S, et al.** The aetiology and treatment of simple bone cysts. *J Bone Joint Surg Br* 1983; 65:633-7.
7. **Cohen J.** Simple bone cysts: studies of cyst fluid in six cases with a theory of pathogenesis. *J Bone Joint Surg Am* 1960; 42:609-16.
8. **Cohen J.** Unicameral bone cysts. A current synthesis of reported cases. *Orthop Clin North Am* 1977; 8(4): 715-36.
9. **De Palma L, Santucci A.** Treatment of bone cysts with methylprednisolone acetate. A 9 to 11 year follow-up. *Int Orthop* 1987; 11(1): 23-8
10. **De Sanctis N, Andreacchio, A.** Elastic stable intramedullary nailing is the best treatment of unicameral bone cysts of the long bones in children?: Prospective Long-term Follow-up Study. *J Pediatr Orthop* 2006; 26:520-525.
11. **Fahey JJ, O'Brien ET.** Subtotal resection and grafting in selected cases of solitary unicameral bone cyst. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55(1): 59-68.
12. **Gerasimov AM, Toporova SM, Furtseva LN, et al.** The role of lysosomes in the pathogenesis of unicameral bone cysts. *Clin Orthop* 1991; 266:53-63.
13. **Givon U, Sher-Lurie N, Schindler A, Ganel A.** Titanium elastic nail-a useful instrument for the treatment of simple bone cyst. *J Pediatr Orthop* 2004; 24(3): 317-318.
14. **Glaser DL, Dormans JP, Stanton RP, et al.** Surgical management of calcaneal unicameral bone cysts. *Clin Orthop* 1999; 360:231-7.
15. **Imhauser G.** Management of juvenile bone cysts using intramedullary nailing. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1968; 105(3): 110-1.
16. **Knorr P, Schmittenbecher PP, Dietz HG.** Elastic stable intramedullary nailing for the treatment of complicated juvenile bone cysts of the humerus. *Eur J Pediatr Surg*. 2003; 13(1):44-9.
17. **Knorr P, Schmittenbecher PP, Dietz HG.** Treatment of pathological fractures of long tubular bones in childhood using elastic stable intramedullary nailing. *Unfallchirurg*. 1996; 99(6):410-4.
18. **Komiya S, Minamitani K, Sasaguri Y, et al.** Simple bone cyst: treatment by trepanation and studies on bone resorptive factors in cyst fluid with a theory of its pathogenesis. *Clin Orthop* 1993; 287:204-11.
19. **Lokiec F, Ezra E, Khermosh O, Wientroub S.** Simple bone cysts treated by percutaneous autologous marrow grafting. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78(6): 934-7.
20. **McKay DW, Nason SS.** Treatment of unicameral bone cysts by subtotal resection without grafts. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59(4): 515-9.
21. **Roposch A, Saraph V, Linhart WE.** Treatment of femoral neck and trochanteric simple bone cysts. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004 Sep; 124(7):437-42.
22. **Roposch A, Saraph V, Linhart WE.** Flexible intramedullary nailing for the treatment of unicameral bone cysts in long bones. *J Bone Joint Surg Am* 2000 Oct; 82-A(10): 1447-53.

23. **Santori F, Ghera S, Castelli V.** Treatment of solitary bone cysts with intramedullary nailing. *Orthopedics* 1988 Jun; 11(6): 873-8.
24. **Scaglietti O, Marchetti PG, Bartolozzi P.** Final results obtained in the treatment of bone cysts with methylprednisolone acetate (depo-medrol) and a discussion of results achieved in other bone lesions. *Clin Orthop* 1982; (165): 33-42.
25. **Scaglietti O, Marchetti PG, Bartolozzi P.** The effects of methylprednisolone acetate in the treatment of bone cysts. Results of three years follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 1979; 61-B(2): 200-4.
26. **Shindell R, Connolly JF, Lippiello L.** Prostaglandin levels in a unicameral bone cyst treated by corticosteroid injection. *J Pediatr Orthop* 1987; 7:210-2.
27. **Shinozaki T, Arita S, Watanabe H, Chigira M.** Simple bone cysts treated by multiple drill-holes. 23 cysts followed 2-10 years. *Acta Orthop Scandinavica* 1996; 67: 288-290.
28. **Spence KF Jr, Bright RW, Fitzgerald SP, Sell KW.** Solitary unicameral bone cyst: treatment with freeze-dried crushed cortical-bone allograft. A review of one hundred and forty-four cases. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58(5): 636-41.
29. **Spence KF, Sell KW, Brown RH.** Solitary bone cyst: treatment with freeze-dried cancellous bone allograft. A study of one hundred seventy-seven cases. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51(1): 87-96.
30. **Tsuchiya H, Abdel-Wanis ME, Uehara K, Tomita K, Takagi Y, Yasutake H.** Cannulation of simple bone cysts. *J Bone Joint Surg Br.* 2002 Mar;84(2):245-8.
31. **Wientroub S, Goodwin D, Khermosh O, Salama R.** The clinical use of autologous marrow to improve osteogenic potential of bone grafts in pediatric orthopedics. *J Pediatr Orthop* 1989; 9(2): 186-90.
32. **Yandow SM, Lundeen GA, Scott SM, Coffin C.** Autogenic bone marrow injections as a treatment for simple bone cyst. *J Pediatr Orthop* 1998; 18(5): 616-20.