

Tumores primarios del sistema nervioso central en Cartagena, 2001- 2006

Primary central nervous system tumours reported in Cartagena, 2001-2006

Enrique C. Ramos-Clason¹, Martha C. Tuñón-Pitalua¹, Fabio A. Rivas-Muñoz² y Luis A. Veloza-Cabrera³

1 Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia. drramosclason@gmail.com, mtunon@gmail.com

2 Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. farivasm@unal.edu.co

3 Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. Colombia. lveloza@cancer.gov.co

Recibido 8 Julio 2009/Enviado para Modificación 13 Marzo 2010/Aceptado 31 Marzo 2010

RESUMEN

Objetivos Determinar la frecuencia de los tumores primarios del sistema nervioso central, diagnosticados en Cartagena de Indias durante el periodo de 2001-2006 y, determinar las características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los pacientes con tumores del sistema nervioso central de una institución de la ciudad, en el mismo periodo.

Métodos Se realizó un estudio descriptivo de vigilancia epidemiológica pasiva. Se tomaron los reportes de patología con diagnóstico nuevo de tumor primario del sistema nervioso central de todos laboratorios de Cartagena y se analizaron las historias clínicas disponibles de estos casos. Se estimaron las tasas de incidencia general, por año, género, grupos de edad y tipo histológico con intervalos de confianza al 95 %. Además se calcularon razones estandarizadas de morbilidad.

Resultados Durante los años 2001 y 2006 se encontraron 390 casos. La tasa incidencia general fue de 6,91/100 000 personas-año. El tipo histológico más frecuente fue meningioma (3,46/100 000 personas-año). Sólo se determinó la procedencia en el 43,1 % de los casos. Las razones estandarizadas de morbilidad fueron más altas en Cartagena con respecto a las de los Estados Unidos, el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia y el Registro Poblacional de Cáncer de Cali.

Conclusiones Hubo una frecuencia de tumores primarios del sistema nervioso central más elevada en Cartagena que en el resto del país. Se recomienda mejorar los sistemas de registro y vigilancia para determinar la magnitud real del problema y fomentar investigaciones en busca de factores de riesgo.

Palabras Clave: Tumores, sistema nervioso central, glioma, meningioma, epidemiología (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objectives Determining the frequency of primary central nervous system tumours diagnosed in Cartagena; Colombia, from 2001-2006 and determining the

demographic, epidemiological and clinical characteristics of patients having central nervous system tumours reported by a single institution in Cartagena between 2001 and 2006.

Methods A passive epidemiological surveillance descriptive study was carried out. The pathology reports of new diagnosed central nervous system primary tumours from all laboratories in Cartagena were taken and the available clinical records regarding these cases were analysed. The overall incidence rate and incidence rates by year, gender, age and histological type were estimated, with 95 % confidence intervals. Standardised morbidity rates were also calculated.

Results There were 390 such cases during 2001-2006. The overall incidence rate was 6.91/100,000 people-year. Meningiomas were the most frequently occurring histological types (3.46/100,000 people-year). The provenance could only be determined in 43.1 % of cases. Standardised morbidity rates were higher in Cartagena regarding those reported in the United States and by the Colombian National Cancer Institute and the Population-based Cali Cancer Registry.

Conclusions There was a higher incidence of primary central nervous system tumours in Cartagena than in the rest of the country. Registry and surveillance systems should be improved and research into risk factors encouraged.

Key Words: Tumour, central nervous system, glioma, meningioma, epidemiology (source: MeSH, NLM).

Los tumores de Sistema Nervioso Central (SNC) incluyen tumores de cerebro, medula espinal y meninges. Los tumores cerebrales representan del 85 al 90 % de todos los tumores primarios del SNC (1). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tumores primarios se clasifican de acuerdo con su origen histológico en: gliomas, a los cuales pertenecen los astrocitomas, oligodendrogliomas, epéndimomas, tumores de plexos coroides, tumores neuronales y tumores mixtos glioneuronales; tumores neuroectodérmicos primitivos, tumores derivados de las meninges, tumores de la región pineal, tumores germinales y tumores hematolinfoides (2).

Según los registros del Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia, la tasa de incidencia de tumores del SNC es de 4,2 por 100 000 personas-año en hombres y de 3,3 por 100 000 en mujeres (3). Por su parte, el Registro Poblacional de Cáncer de la ciudad de Cartagena en 2003, reporta una frecuencia de tumores del SNC del 2,6 %, ocupando esta causa el octavo lugar según la localización del cáncer (4). Este registro sólo incluyó tumores intra-axiales de encéfalo y medula espinal, sin incluir los tumores meníngeos. Este resultado aparentemente indicaría una mayor incidencia de este tipo de neoplasias en la ciudad, en comparación con los reportes del Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC) que ubica a los tumores del SNC en el puesto 11 y el Registro de Incidencia y mortalidad por Cáncer emitido por el INC, el cual

los ubica en el 10° puesto (3, 5). Por otro lado, en nuestro país no se han llevado a cabo estudios que establezcan la frecuencia poblacional de todos los tumores primarios de SNC.

Los objetivos de este trabajo fueron, por una parte, caracterizar epidemiológicamente los tumores primarios del SNC en la ciudad de Cartagena, para lo cual se tuvo en cuenta variables socio-demográficas y clínicas, y por otra, determinar la tendencia de la entidad en función de sus prevalencias anuales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo enmarcado en un sistema pasivo de vigilancia en salud pública. La población objeto estuvo conformada por los pacientes diagnosticados con tumores primarios del SNC, con base en información obtenida de todos los laboratorios de patología de la ciudad de Cartagena durante los años 2001 a 2006; además se analizaron todas las historias clínicas de pacientes con tumores del SNC que reposan en el archivo de la Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas (FIRE) de Cartagena, institución de referencia para patología neurológica de la región.

Diseñamos un instrumento para la recopilación de los datos sobre las variables mencionadas; el tipo histológico del tumor se registró teniendo en cuenta la clasificación de la OMS; la localización se clasificó de acuerdo al sitio anatómico comprometido. Incluimos en el estudio los tumores neurogliales primarios y los tumores meníngeos. No se consideraron los tumores originados en restos epiteliales ni los adenomas hipofisarios.

Para la recolección y análisis de los datos, se usó el software Epi-info 3.3.2. Se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables continuas y proporciones para las variables cualitativas. Utilizamos el método actuarial para el estimativo de la tasa de incidencia, teniendo en cuenta sólo los casos nuevos de estos tumores y la población de Cartagena a 30 de junio de cada año de estudio (información del Departamento Nacional de Estadística, DANE). Realizamos el ajuste de estas tasas tomando como referencia la población estándar de los Estados Unidos en el año 2000 y la población estándar mundial (OMS). Se calcularon Razones Estandarizadas de Morbilidad (REM) teniendo en cuenta las tasas de incidencia reportadas por el *Central Brain Tumors Registry of the United States* (CBTRUS, por sus siglas en inglés), el INC de Colombia y el RPCC.

Para acentuar la interpretación de las REM, construimos escenarios hipotéticos, el primero asumiendo que los resultados hallados en el FIRE referentes a la distribución porcentual por procedencia de Cartagena (29,8 %), fuesen similares a la totalidad de los 390 casos encontrados en toda la ciudad; esto arrojó un total de 116 casos hipotéticos. Con esta base, se construyeron nuevas REM utilizando las tasas de incidencia de los principales sistemas de vigilancia arriba descritos. El segundo lo denominamos escenario hipotético extremo, en el cual se sumó a los 50 casos procedentes de Cartagena encontrados en el FIRE, los 222 casos en los cuales no se determinó la procedencia; se calcularon las REM tomando como referencia sólo las tasas de incidencia del INC y el RPCC. En ambos escenarios hipotéticos se conservaron las proporciones por géneros y grupos de edad.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2006, se encontraron 411 casos de tumores del SNC, diagnosticados en los diferentes laboratorios de patología privados o institucionales de la ciudad de Cartagena; de estos se excluyeron 9 casos por no ser tumores primarios y 12 por estar repetidos entre los laboratorios. En total se analizaron 390 casos de tumores primarios del SNC de los cuales el 58,2 % (227) provino del FIRE.

De los 390 casos, 332 se presentaron en adultos con edades entre 16 y 86 años; 58 en niños, con edades entre 0 y 15 años. La distribución por género en adultos, fue de 155 casos en hombres (46,7 %) y 177 casos en mujeres (53,3 %); en la población infantil se encontraron 31 (53,4 %) casos en niños y 27 (46,6 %) casos niñas.

El promedio general de edad en adultos fue de 47,2 años (Desviación Estándar DE=16), con un promedio en hombres de 44,6 años (DE=15,9) y en mujeres de 49,4 años (DE=16,4 $p=0,007$). En la población infantil, el promedio de edad fue 8 años (DE=4) con un promedio en niños de 7 (DE=4,8) y en niñas de 9 años (DE=4), diferencia que también fue estadísticamente significativa ($p=0,04$).

La tasa de incidencia general de tumores de SNC en Cartagena fue de 6,91/100 000 personas-año para el periodo de estudio. Se observó según el comportamiento anual, una tendencia hacia el aumento de este tipo de patologías. Las tasas ajustadas por edad según las poblaciones estándares de los Estados

Unidos y mundial también fueron altas, de 11,61/100 000 personas-año y 8,41/100.000 personas-año respectivamente (Tabla 1).

La incidencia en adultos fue de 9,42/100 000 y en niños de 3,17/100 000 personas-año. Analizando el comportamiento por género se encontró, dentro de la población adulta que la incidencia en las mujeres fue de 4,97/100 000 y en hombres de 4,40/100 000 personas-año, esta diferencia no fue significativa. Al realizar el ajuste por la población estándar de los Estados Unidos y la población mundial se observó un discreto incremento de dichas tasas. Dentro de la población infantil, los niños tuvieron una tasa de incidencia de 3,54 y las niñas de 3,09/100 000 personas-año, sin diferencias significativas. El ajuste por las poblaciones estándar de los Estados Unidos y mundial no mostró variación notable.

Tabla 1. Tasas de incidencia (por 100.000 personas-año) de tumores del SNC en Cartagena, comparada con los principales sistemas de vigilancia epidemiológica

Sistemas de vigilancia epidemiológica	General Tasa Ajustada	Hombres Tasa Ajustada	Mujeres Tasa Ajustada
Cartagena (este estudio)	6,91	4,40	4,97
Ajustada a la Población Estándar de EE.UU. 2000	11,61	6,20	8,58
Ajustada a la Población Mundial Estándar	8,41	5,28	6,55
CBTRUS 2008	16,5	15,8	17,2
IARC 2004	----	3,7	2,6
Cali (Colombia)	----	5,0	3,6
Goiania (Brasil)	----	8,0	5,1
Villa Clara (Cuba)	----	5,9	2,8
Bahía Blanca (Argentina)	----	5,2	4,3
Quito (Ecuador)	----	3,8	3,3
Costa Rica	----	3,7	3,0

La frecuencia general por tipos histológicos se muestra en la Figura 1. Los tres grupos histológico más frecuentes en adultos fueron: los meningiomas con 122 casos (36,7 %), astrocitomas con 87 casos (26,2 %) y los glioblastomas con 78 casos (23,5 %). En los niños los tres grupos más frecuentes fueron: los astrocitomas con 30 casos (51,7 %), los tumores neuroectodérmicos primitivos con 12 casos (20,7 %) y los epéndimomas con 5 casos (8,6 %). En la Figura 2 se muestra un análisis de los grupos histológicos más frecuentes según el grupo etáreo.

De los 390 casos de tumores del SNC encontrados en los laboratorios de patología de la ciudad de Cartagena, 227 (58,2 %) procedían del FIRE, y de estos pudieron encontrarse 168 (43,1 %) historias clínicas en el archivo de esta institución. Todos los casos del FIRE fueron admitidos por el servicio de urgencias de esta institución.

Las frecuencias de tumores del SNC según el departamento de procedencia fueron: Bolívar 99 casos (58,9 %), con 50 casos de Cartagena (29,8 %) y 49 casos en el resto del departamento; Córdoba con 23 casos (13,7 %), Sucre con 21 casos (12,5 %), Guajira con 12 casos (7,1 %), Magdalena con 6 casos (3,6 %), Atlántico y Cesar con 3 casos cada uno (1,8 %) y el departamento del Huila con un caso (0,6 %). Todos los tumores del SNC fueron más frecuentes en las áreas rurales con 101 casos (60,1 %), que en las cabeceras departamentales con 67 casos (39,9 %).

Figura 1. Frecuencia de tumores del SNC por grupo histológico

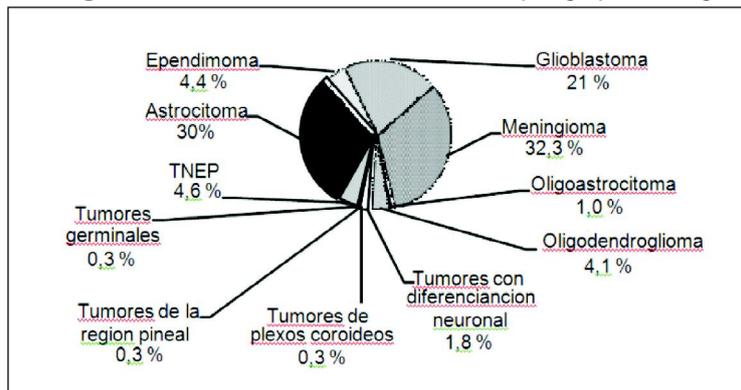
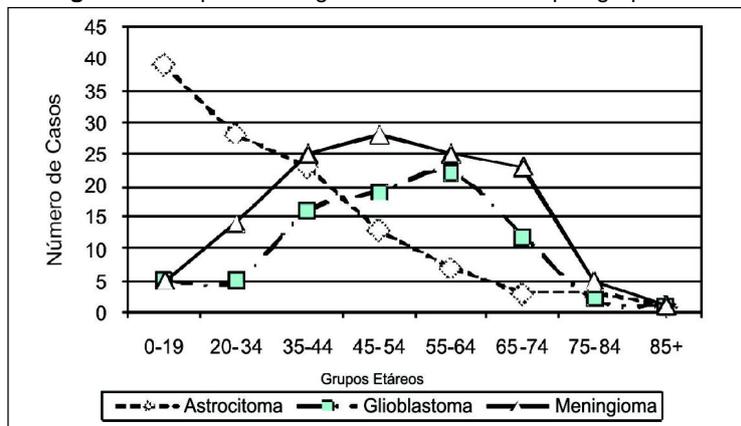


Figura 2. Grupos histológicos más frecuentes por grupos etáreos



Los síntomas de inicio que se reportaron en orden de mayor frecuencia fueron: cefalea en 104 casos (61,9 %), déficit motor en 82 casos (48,8 %), crisis convulsiva en 64 casos (38,1 %), vómito en 46 casos (27,4 %), alteración del estado de conciencia en 43 casos (25,6 %), alteraciones visuales en 21 casos (12,5 %), alteraciones mentales, de la sensibilidad y déficit cognitivo en 11 casos cada uno (6,5 %), mareo en 5 casos (3,0 %) y lumbalgia en 3 casos para un 1,8 %.

Al analizar el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico patológico, se obtuvo un promedio de 429 días (14,3 meses), con tiempo mínimo de 7 días y máximo de 20 años. También se analizó el tiempo transcurrido entre la primera consulta realizada al FIRE y el diagnóstico, encontrándose un promedio de 16 días, con un mínimo de 3 días y un tiempo máximo de 7,9 meses.

Teniendo en cuenta que los pacientes admitidos en el FIRE son exclusivamente aquellos con patología neurológica se logró realizar un análisis de morbilidad proporcional, que mostró un aumento de consultas neurológicas de urgencias debidas a tumores del SNC del 14,1 %. El promedio de cirugías neurológicas debidas a tumores del SNC fue de 7,4 % con una proporción mínima de 6,3 % en el 2004 y una máxima de 12,3 % en el 2003.

El análisis por REM según tasas de incidencias del CBTRUS, arrojó que en Cartagena se están presentando 2,41 casos más en mujeres y 2,62 más en hombres; de igual manera se estimó que en los niños se están presentando 3,23 casos más y en los adultos 3,7 casos más que en los Estados Unidos. El mismo análisis, esta vez teniendo en cuenta las tasas de incidencia del INC y el RPCC reportaron respectivamente REM de 12,6 y 11,5 en mujeres y de 9,8 y 8,3 en hombres, acentuando la magnitud del problema a nivel nacional (Tabla 2).

Al calcular nuevamente las REM en el primer escenario hipotético, se observó una disminución de este indicador con menor número de casos observados que esperados. Sin embargo, al realizar el mismo análisis teniendo en cuenta el mismo escenario hipotético y las tasas de incidencia del INC y el RPCC se observó nuevamente unas REM elevadas, lo que sugiere una mayor frecuencia de estos tumores en Cartagena con respecto al resto del país.

Realizando el análisis en el escenario hipotético extremo, se observó un aumento considerable de las REM. Este aumento relleva la necesidad de mejorar la calidad de los registros institucionales de este tipo de tumores (Tabla 3).

Tabla 2. Razones estandarizadas de morbilidad para tumores del SNC en Cartagena según tasas de incidencia (TI) de otros sistemas de vigilancia

Sistemas de Vigilancia	Población Cartagena	Casos Observados	Casos Esperados	TI CBTRUS	REM ^a	IC 95 % ^b
CBTRUS 2008						
Mujeres	492 138	61	85	17,19	0,7	0,5 – 0,9
Hombres	450 655	55	71	15,77	0,8	0,8 – 0,6
Niños	399 363	17	18	4,50	1,0	0,5 – 1,4
Adultos	543 430	99	90	16,50	1,1	0,9 – 1,3
INC 2005						
Mujeres	492 138	61	16	3,3	3,7	2,8 – 4,7
Hombres	450 655	55	19	4,2	2,9	2,2 – 3,7
RPCC 2002						
Mujeres	492 138	61	18	3,6	3,4	2,6 – 4,3
Hombres	450 655	55	23	5,0	2,5	1,8 – 3,1
Escenarios extremos^c						
INC 2005						
						7,3 –
Mujeres	492 138	142	16	3,3	8,8	10,2
Hombres	450 655	130	19	4,2	6,9	5,7 – 8,0
RPCC 2002						
Mujeres	492 138	142	18	3,6	8,0	6,7 – 9,3
Hombres	450 655	130	23	5,0	5,8	4,8 – 6,7

^aREM: Razón Estandarizada de Morbilidad; ^bIC 95 %: Intervalos al 95 % de confianza; ^c En este escenario se tomaron los 50 casos de Cartagena y se le sumaron los casos en los cuales no se determinó la procedencia (222), asumiendo que fueron también de Cartagena, para un total de 272.

Tabla 3. Razones estandarizadas de morbilidad para tumores del SNC en Cartagena según tasas de incidencia de otros sistemas de vigilancia (Escenarios hipotéticos)

Sistemas de Vigilancia	Población Cartagena	Casos Observados	Casos Esperados	TI	REM	IC 95 %
CBTRUS 2008						
Mujeres	492 138	204	85	17,19	2,4	2,1 – 2,7
Hombres	450 655	186	71	15,77	2,6	2,2 – 3,0
Niños	399 363	58	18	4,50	3,2	2,4 – 4,1
Adultos	543 430	332	90	16,50	3,7	3,3 – 4,1
INC 2005						
						10,8 –
Mujeres	492 138	204	16	3,3	12,6	14,3
Hombres	450 655	186	19	4,2	9,8	8,4 – 11,2
RPCC 2002						
Mujeres	492 138	204	18	3,6	11,5	9,9 – 13,1
Hombres	450 655	186	23	5	8,3	7,1 – 9,4

DISCUSIÓN

La incidencia de tumores del SNC en Cartagena para el periodo de 2001-2006 fue alta. Mediante el ajuste a la población estándar de EE.UU. 2000 y la población estándar mundial, se estimaron tasas de incidencia similares a las reportadas por el CBTRUS y mayores que las reportadas por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, de sus siglas en inglés). También se compararon los resultados con los principales registros poblacionales latinoamericanos, estas comparaciones se aprecian en la Tabla 1 (6-8).

La distribución de los tumores del SNC por tipo histológico, según el CBTRUS, mostró que el tipo predominante eran los meningiomas con 32,1 %, seguido de los glioblastomas con 18,5 % y los astrocitomas con 8,5 %; en este estudio se observó de manera similar una mayor proporción de meningiomas, seguido de los astrocitomas y los glioblastomas. Aquí se aprecia cómo los grupos histológicos de mayor frecuencia son proporcionales en ambas poblaciones con excepción de los astrocitomas. Lo anterior puede ocurrir debido a que el CBTRUS contempla otros grupos histológicos que no son tenidos en cuenta en este estudio (ej: linfomas, tumores de la pituitaria, craneofaringioma, entre otros) y que pueden afectar las proporciones descritas.

Las REM estimadas teniendo en cuenta las tasas de incidencia reportadas por el CBTRUS, muestran que en Cartagena existe un aumento en el número de casos observados, con respecto a los que se esperan, de tumores del SNC en niños y adultos de ambos sexos. El análisis por escenarios hipotéticos evidencia una mayor frecuencia de tumores del SNC en Cartagena, con respecto al resto del país. Lo anterior nos hace pensar que estaríamos ante un verdadero problema de salud pública (Tabla 2).

Hay que enfatizar que el RPCC es de base poblacional, activo y cumple todos los estándares que garantizan la calidad de la información. En este estudio se realizó una vigilancia pasiva solamente en los laboratorios de patología de la ciudad, hecho que constituye una limitante, pero que aproxima al comportamiento real de este tipo de tumores.

La proporción de casos provenientes de las cabeceras departamentales fue menor que del resto de los municipios rurales. Este dato es congruente con los hallazgos reportados por McKinney (9) en 1998, en el que se observó una diferencia geográfica de la incidencia para todos los tumores y especialmente para los astrocitomas, con tasas más bajas en las áreas urbanas. En

contraposición a lo anterior, en 1976 se publicó un estudio en Inglaterra donde se encontraba menor incidencia de tumores del SNC en áreas rurales que urbanas (10).

En conclusión, de todos los tumores del SNC el meningioma es el más frecuente, seguido por los astrocitomas y el glioblastoma. La incidencia de tumores del SNC es mayor en adultos que en niños, sin diferencia significativa entre los géneros. Los gliomas son más frecuentes en hombres y los meningiomas en mujeres. En niños los astrocitomas son los tumores más frecuentes, con una baja incidencia de glioblastomas y meningiomas. El síntoma de inicio más frecuente es la cefalea y la procedencia de estos tumores fue principalmente rural en lugar de urbana.

Por otra parte, las tasas de incidencia en Cartagena son altas en comparación con las de otros sistemas de registro de tumores como el CBTRUS que registra 16 estados de los Estados Unidos, la *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) y la IARC que trabaja en los cinco continentes. Hay que destacar que el FIRE es una institución en la cual se realiza tratamiento quirúrgico de la epilepsia y que por esta razón esperaríamos encontrar un número mayor de tumores de crecimiento lento que se asocian con epilepsia, sin embargo, lo observado en este estudio es opuesto; encontrándose que la mayor frecuencia la presentan tumores con comportamiento biológico agresivo. Finalmente, aunque los escenarios hipotéticos apuntarían hacia una mayor incidencia de tumores del SNC en Cartagena, aún no es posible realizar dicha afirmación hasta que no se determine con claridad la procedencia de la totalidad de los casos ♦

Agradecimientos: Este trabajo fue autofinanciado. Los autores agradecen a la Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas-FIRE, por su valiosa colaboración en el desarrollo y culminación de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2100-2160.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon, France: IARC Press; 2007.
3. Instituto Nacional de Cancerología. [Internet]. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 1995-1999; 2005. Disponible en: <http://www.incancerologia.gov.co>. Consultado en Noviembre de 2008.

4. Registro Poblacional de Cáncer de Cartagena de Indias, 2003 [Internet]. Disponible en: http://www.hucaribe.gov.co/novedades/registro_poblacional_cancer.pdf. Consultado en Noviembre de 2008.
5. Registro Poblacional de Cáncer de Cali 1992-1996 [Internet]. Disponible en: <http://rpcc.univalle.edu.co/es/>. Consultado en Noviembre de 2008.
6. CBTRUS. Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2000-2004. Published by the Central Brain Tumor Registry of the United States; 2008.
7. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Eds. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Press); 2002. Scientific Publications No.155.
8. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC Cancer Base No. 5, Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
9. Mckinney PA, Parslow RC, Lane SA, Bailey CC, Lewis I, Picton S et al. Epidemiology of childhood brain tumours in Yorkshire, UK. 1974-95: geographical distribution and changing patterns of occurrence. Br J Cancer 1998; 78(7): 974-9.
10. Barker DJP, Weller RO, Garfield JS. Epidemiology of primary tumors of the brain and spinal cord: a regional survey in southern England. J Neurol Neurosurg Psychiat 1976; 39(3): 290-6.