



Linfoma multicéntrico en una yegua pura sangre inglesa

Yazmín E. López García^{1*}

 0000-0003-0386-6275

Luz Gabriela López Navarro¹

 0000-0002-1826-4595

Alfonso Pimentel²

 0000-0002-3595-773X

¹ Hospital para Équidos
Departamento de Medicina Cirugía
y Zootecnia para Équidos
FMVZ-UNAM

² Práctica Privada en el área de equinos
a nivel nacional e internacional

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico:
mvzyaz80@gmail.com

Abreviaturas

FMVZ/UNAM, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México; AST, aspartato amino transferasa; GGT, gamma glutamil transferasa; IgM, inmunoglobulina M, Ht, hematocrito; PPT, proteínas plasmáticas totales

Recibido: 2022-02-07

Aceptado: 2022-08-12

Publicado: 2022-09-08

Información y declaraciones adicionales
en la página 10

© Derechos de autor:

Yazmín E. López García et al. 2022

acceso abierto 



Distribuido bajo una Licencia Creative Commons
Atribución 4.0 Internacional (CC-BY 4.0)

Resumen

Descripción del caso. Una yegua pura sangre inglesa de ocho años fue referida al Hospital para Équidos de la FMVZ/UNAM con antecedentes de pérdida crónica de peso, bajo desempeño, anorexia y depresión.

Hallazgos clínicos. En el examen físico general presentaba edema moderado en los miembros posteriores, melanomas principalmente en el maslo de la cola, linfonodos submandibulares aumentados de tamaño, membranas mucosas congestionadas y se le notaba severamente débil y deprimida.

Pruebas de laboratorio y ultrasonografía. En la citología de la paracentesis de líquido peritoneal se observaron 99% de linfocitos y aumento de la proteína. En el ultrasonido de pulmón se observaron irregularidades en la pleura, cambio en la ecogenicidad del parénquima y broncograma aéreo, sugerentes de consolidación pulmonar. En el ultrasonido de abdomen se observó edema en colon e intestino delgado.

Tratamiento y evolución. Se le administró terapia de fluidos intravenosos y se monitoreo constantemente, pero debido al rápido deterioro de la paciente, se decidió inducir eutanasia. El examen *post mortem* reveló una severa infiltración de linfocitos neoplásicos en múltiples órganos, confirmando el diagnóstico.

Relevancia clínica. El linfoma es la neoplasia más común del sistema hematopoyético equino. Aunque el diagnóstico clínico, los resultados de laboratorio, la progresión de la enfermedad y los hallazgos histopatológicos suelen diferir de un paciente a otro, considérese como diagnóstico diferencial cuando se verifica pérdida crónica de peso, baja en el rendimiento, letargo, anorexia, edema, fiebre, linfadenopatía periférica, cólicos recurrentes y diarrea crónica.

Palabras clave: Caballos; Neoplasia; Linfoma multicéntrico; Linfosarcoma.

Una forma de citar este artículo:

López GYE, López NG, Pimentel MA. Linfoma multicéntrico en una yegua pura sangre inglesa. Clínica veterinaria: abordaje diagnóstico y terapéutico. 2022;8:e79202283. doi: 10.22201/fmvz23958766e.2022.8.79

Multicentric lymphoma in a english thoroughbred mare

Abstract

Case description. An 8yo thoroughbred mare was presented at the Hospital para Équidos at de FMVZ/UNAM, with the history of loss weighting, poor performance, anorexia and depression.

Clinical findings. On physical exam, it presented edema in hindlimbs, increased submandibular lymphonodes, multiple melanomas located under the tail base, mucous membranes injected and severe weakness and depression.

Laboratory tests and ultrasonography evaluation. An abdominal tap was performed where 99 % lymphocytes on peritoneal fluid were observed and high protein levels were also detected. On ultrasound of the lungs, pleural irregularities, changes on lung echogenicity and air bronchogram were observed suggesting lung consolidation. On abdominal ultrasound edema in both, small intestine and colon, were observed.

Treatment and evolution. Therapy with intravenous fluid was administered for maintenance with constant monitoring, but despite this, the mare was deteriorating and she was euthanized for human reasons. On *post mortem* examination severe infiltration with neoplastic lymphocytes was observed in several organs.

Clinical relevance. The lymphoma is the most common neoplasm of the haematopoietic system of the horse. Clinical signs, laboratory findings, course of the disease and histopathologic findings can be different between horses, but if clinical signs such as edema in hindlimbs, increased submandibular lymphonodes, mucous membranes injected, severe depression and weakness, fever, recurrent colic and diarrhea were present on a horse, the presence of a lymphoma has to be considered as a differential diagnosis.

Keywords: Horses; Neoplasm; Multicentric lymphoma; Lymphosarcoma

Descripción del caso clínico

Se refiere al Hospital para Équidos de la FMVZ/UNAM, una yegua pura sangre inglesa, de 8 años, tordilla, de 418 kg de peso, cuya función zootécnica era el salto. Al ingresar al hospital, se le realizó un examen físico general donde presentó frecuencia cardíaca de 44, frecuencia respiratoria de 9 y temperatura rectal de 37.5 °C; las mucosas ligeramente congestionadas con anillo tóxico, el tiempo de llenado capilar de 3 segundos, con sonidos intestinales aumentados y heces pastosas.

Hallazgos clínicos e interpretación

La yegua presentaba depresión, pérdida peso, deshidratación debido a la diarrea y a la falta de interés en la ingesta de agua y alimento. Las mucosas congestionadas también estaban deshidratadas. Los linfonodos submandibulares aumentados de tamaño y la hipoproteinemia, que causaba edema en los miembros posteriores, eran sugerentes de alguna neoplasia hematopoyética sistémica.

Tratamiento y evolución

Se le administró terapia de fluidos intravenosos con solución Hartmann a 3 mL/kg/h y monitoreo continuo de constantes fisiológicas durante 4 días, pero debido como se deterioró con rapidez, se decidió inducir eutanasia.

Ultrasonografía y pruebas de laboratorio

Se realizó examen ultrasonográfico (Logiqbook, General Electric, 2015, USA), utilizando un transductor macroconvexo de 3 MHz, donde se observaron zonas concéntricas hipoecoicas en el pulmón izquierdo (zona medida) y broncograma aéreo, representado como puntillado ecogénico dentro del parénquima, que emitía colas de cometa. Estos hallazgos sugirieron consolidación pulmonar (Figura 1), además moderada efusión pleural en ambos lados (Figura 2). En el ultrasonido abdominal, los hallazgos más relevantes fueron edema severo en colon dorsal y ventral (zona marcada con la línea azul), principalmente del lado derecho, efusión peritoneal (Figuras 3-4) y enteritis en la porción duodenal con un grosor de 0.58 cm, donde el normal es 0.3 cm. (Figuras 5).

Hemograma y química sanguínea

Se realizaron estudios de laboratorio en dos ocasiones, cuyos resultados más relevantes se mencionan a continuación:

- Hemograma (Hg). Relación proteína/fibrinógeno sugerente de inflamación, con hipoproteinemia marcada (Hg 1: sólidos totales, 33 g/L, fibrinógeno 4 g/L. Hg 2: sólidos totales 28 g/L, fibrinógeno, 5 g/L).



Figura 1. Zonas hipoeoicas (zona medida) y broncograma aéreo (puntilleo ipereicoico) que emite colas de cometa, lo que sugiere consolidación pulmonar.

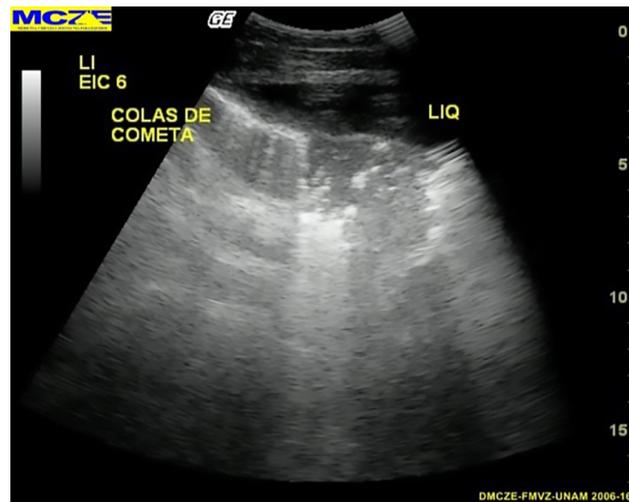


Figura 2. Moderada efusión pleural (líquido anecoico) en ambos lados.

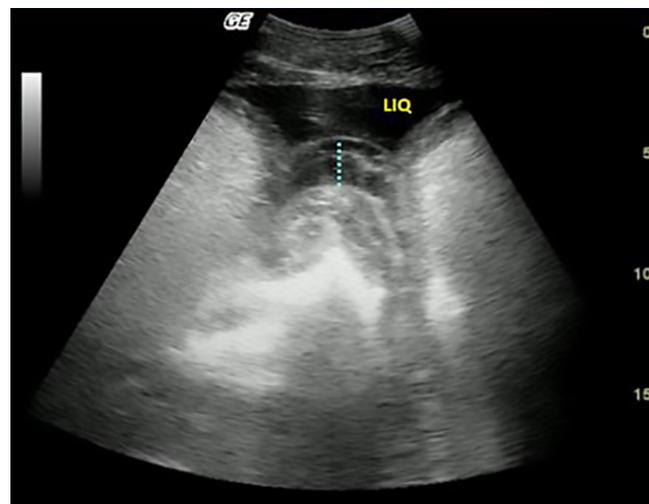


Figura 3. Edema severo en colon ventral (línea azul), principalmente del lado derecho y efusión peritoneal (líquido anecoico).

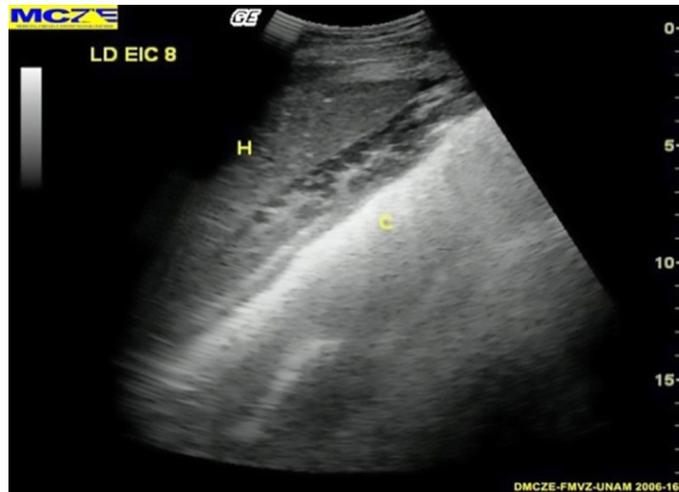


Figura 4. Edema severo en la pared del colon dorsal (letra C) principalmente del lado derecho y una pequeña porción del hígado (letra H).



Figura 5. Aumento en el grosor de la pared intestinal (0.58 cm), sugerente a enteritis, debido a que lo normal no rebasa un grosor de 0.3 cm.

- Bioquímica sanguínea (BQ). Alteraciones sugerentes de disfunción hepática o mala absorción. (BQ 1: AST 418 U/L, GGT 12 U/L, proteínas totales 30 g/L, albúmina 10 g/L. BQ 2: AST 351 U/L, GGT 13 U/L, proteínas totales 28 g/L, albúmina 9 g/L)
- Citología del líquido peritoneal. Se realizó una paracentesis en la que se obtuvo gran cantidad de líquido peritoneal con proteína de 85 g/L, que se envió a citología (Figura 6, Cuadro 1).

Los siguientes días sus constantes fisiológicas se mantuvieron elevadas, presentó fiebre, su hematocrito (Ht) y proteínas plasmáticas totales (PPT) disminuyeron considerablemente (Ht 0.30 L/L y PPT 25 g/L); tuvo diarrea escasa, edema generalizado, y su estado de depresión y anorexia eran más marcados. Debido a la gravedad del diagnóstico y al estado de la paciente se decidió inducir eutanasia y realizar la necropsia (Cuadro 2).



Figura 6. Paracentesis de la paciente. Se observa gran cantidad de líquido con elevada concentración de proteína.

Cuadro 1. Diagnóstico citológico: efusión neoplásica de origen linfoide

Análisis físicoquímico	Diferencial
Color: Amarillo turbio Aspecto: Turbio 3+ Proteínas: 90 g/L Células nucleadas: $3.4 \times 10^9/L$	Polimorfonucleares 1% Linfocitos 99%
Interpretación: Se observa cariólisis significativa, además de características blásticas en la mayoría de las células. Sin microorganismos.	

Cuadro 2. Resumen del examen *post mortem*

- Sistema linforreticular: aumento de tamaño de los linfonodos. Gran población de células linfoblásticas neoplásicas.
- Intestino delgado: lámina propia con infiltrado inflamatorio y agregados multifocales compuestos por linfocitos.
- Intestino grueso: infiltrado inflamatorio y agregados multifocales compuestos por linfocitos.
- Riñón: intersticio con agregados multifocales compuestos por linfocitos.
- Hígado: parénquima con agregado multifocal compuesto por linfocitos y células plasmáticas.
- Pulmón: espacios alveolares con material eosinofílico (edema) y capilares con abundante cantidad de eritrocitos (congestión).

Diagnóstico definitivo: linfoma/linfosarcoma (multicéntrico de alto grado)

Discusión y relevancia clínica

En este artículo se describe el caso de una yegua con linfoma multicéntrico, que debido a la gravedad de los signos clínicos fue inducida a eutanasia. Los caballos con linfoma muestran signos inespecíficos, tales como: pérdida crónica de peso, baja en el rendimiento, letargo, anorexia, edema, fiebre, linfadenopatía periférica, cólicos recurrentes y diarrea crónica.⁽¹⁾ Presentan además anemia, hiperfibrinogenemia e hipoalbuminemia.⁽²⁾

El linfoma, también conocido como linfosarcoma o linfoma maligno es una neoplasia hematopoyética que surge del tejido linfoide que incluye los nódulos linfáticos, el bazo y el tejido linfoide asociado al intestino.⁽³⁾ El linfoma se reportó por primera vez en caballos en 1858 y es la neoplasia hematopoyética más común diagnosticada en los caballos en todo el mundo.

La incidencia global de linfoma es de aproximadamente 1.3 a 2.8% de todos los tumores que se presentan en el caballo y tiene una prevalencia de 0.002 a 0.5% en la población equina.⁽⁴⁾ No hay predilección por raza, sexo o edad, aunque la mayoría de casos reportados se han presentado en caballos de entre cuatro y diez años de edad. No se han identificado factores de riesgo específicos y, aunque no parece haber predisposición genética para el desarrollo de linfoma, se han reportado casos en potros de menos de un año de edad, así como en un feto abortado.⁽³⁾

Los tipos de linfoma conocidos son: multicéntrico o generalizado, alimentario, mediastínico, cutáneo y solitario de sitio extranodal. Los signos de linfoma suelen ser de tipo insidioso, aunque algunos aparecen de forma aguda en función del daño de los órganos involucrados.⁽³⁾ El linfoma multicéntrico es la forma más común y se caracteriza por la afección generalizada de los nódulos linfáticos (periféricos y/o internos), además de una variedad de órganos relacionados con la distribución de linfocitos neoplásicos a través de la circulación linfática. Entre los órganos que comúnmente están afectados se reportan: hígado, bazo, intestino, riñón y médula ósea (linfoma leucémico); aunque también se ha manifestado linfoma de vías aéreas superiores, del sistema nervioso central, corazón, glándulas suprarrenales, gónadas y ojos.^(5,6)

Los signos clínicos del linfoma multicéntrico reflejan la función de los órganos afectados. No obstante, los caballos afectados suelen perder peso, tener edema de la región ventral, fiebre, pulso incrementado, taquipnea y linfadenopatía. Otros signos incluyen distensión abdominal, cólico, ictericia, síndrome de mala absorción, hematuria, además de polidipsia y poliuria.⁽⁷⁾

Existe afección del sistema nervioso central, que resulta en una variedad de signos neurológicos relacionados con el sitio de la lesión. Entre ellos destacan: ataxia, falla en las respuestas específicas de los pares craneales, síndrome de Horner, incontinencia urinaria o fecal, además de convulsiones. Entre las manifestaciones oculares se incluye la inflamación intermitente de los párpados, secreción ocular crónica, edema del tercer párpado, exoftalmia unilateral, así como uveítis crónica sin respuesta al tratamiento.⁽⁶⁾

Aproximadamente el 19% de los caballos afectados tienen la afectación alimentaria, sobre todo animales adultos (16 años promedio). El intestino delgado está involucrado con mayor frecuencia que el intestino grueso, facilitando la invasión a otros órganos y nódulos linfáticos, y haciendo al linfoma alimentario difícil de diferenciar de la forma multicéntrica.⁽⁸⁾ La pérdida de peso, el letargo y la anorexia

son las características más comunes; sin embargo, algunos caballos también muestran dolor abdominal y diarrea por mala absorción, junto con una enteropatía con pérdida de proteínas.⁽³⁾

Los caballos con linfoma generalmente están anémicos como resultado directo o por combinación de destrucción prematura de los eritrocitos recubiertos de anticuerpos, por la producción inadecuada de eritrocitos debido a mieloptosis, anemia por inflamación crónica o pérdida de sangre a través de ulceración intestinal.⁽⁸⁾ La leucocitosis, si está presente, es un resultado de la neutrofilia, quizá por necrosis tumoral.^(2,4) Rara vez se ha tenido un recuento aumentado de linfocitos.⁽⁷⁾

Las anomalías bioquímicas más encontradas incluyen hiperfibrinogenemia, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia.^(2,7) La hipoalbuminemia se halla con frecuencia en enteropatía con pérdida de proteínas, en especial en caballos con linfoma alimentario.^(2,8) Los caballos con linfoma en hígado pueden disminuir la producción de albúmina. La hipercalcemia, cuando ocurre, se considera un signo patognomónico de linfoma, generalmente asociada a la hipoalbuminemia.⁽²⁾ La deficiencia de IgM se ha asociado con el linfoma, por lo que la medición de su concentración sérica se ha considerado para apoyar el diagnóstico.

Perkins *et al.* reportó una concentración de ≤ 23 mg/dL la cual indica deficiencia de IgM. Este nuevo valor para IgM disminuyó la sensibilidad de la prueba a 23%, pero la especificidad mejoró al 88%.⁽⁹⁾ A pesar de ello, estos resultados no confirman que la medición de IgM sea una prueba totalmente confiable, por lo que su uso debe ser tomado con cautela. La aspiración o biopsia de los ganglios linfáticos afectados o masas es ideal para el diagnóstico, y aunque rara vez se exfolian células por linfoma, el examen citológico de líquido obtenido por centesis de las cavidades corporales puede proporcionar un diagnóstico.⁽⁸⁾

Camacho-Luna *et al.* reportaron un caso con derrame bicavitario en el que se destaca la importancia de realizar citología del líquido pleural y peritoneal aun teniendo una baja naturaleza exfoliativa en el linfoma equino. En este reporte, la citología mostró infiltrado linfocitario, linfocitos atípicos y sin evidencia de bacterias, similar al presente reporte.⁽¹⁰⁾ Las técnicas de laparoscopia o toracoscopia para realizar biopsia o aspiración, o la biopsia o aspiración guiada por ultrasonografía pueden ser necesarias para el diagnóstico citológico o histológico.⁽⁸⁾ Las muestras permiten el diagnóstico histológico y categorizar el origen celular del linfoma (células B o T), la determinación de la tasa de proliferación y la presencia de receptores de hormonas, entre muchas otras características.^(2,11,12)

Otra técnica es la inmunofenotipificación, en la que las células del linfoma que llevan un antígeno específico se exponen a los anticuerpos marcados para ese linaje, que resulta en una reacción que identifica el tipo de linfoma.⁽¹⁰⁾ Por ejemplo, linfomas multicéntricos y alimenticios son de origen predominantemente de células T⁽⁷⁾; y los linfomas de células T son un tipo agresivo y conllevan a un pronóstico desfavorable en comparación con los linfomas de células B.⁽¹³⁾

En cuanto al manejo o tratamiento, las respuestas son lamentablemente desconocidas, ya que la mayoría de los caballos afectados no son diagnosticados de forma temprana, sino hasta que han alcanzado la etapa final de la enfermedad y la clasificación de la enfermedad puede ayudar a determinar qué opciones de tratamiento están disponibles.⁽¹³⁾ Hay reportes que describen la extirpación quirúrgica o la reducción de masas solitarias de linfoma que involucran el colon mayor, el ojo y las vías respiratorias altas.^(6, 13)

Anecdóticamente, ha habido informes de regresión de nódulos de linfoma cutáneo después de la administración parenteral de progesterona sintética, debido al origen de la neoplasia (células T ricas en células B), que tienen un alto porcentaje de receptores positivos a progesterona.⁽³⁾ Se ha utilizado la radioterapia aplicando dos técnicas: la braquiterapia o teleterapia, tomando en consideración tres factores que determinan la respuesta a la terapia, como el tamaño, el tipo y la localización del tumor.

La dosis total de radiación se divide en el menor número de tratamientos como sea posible, así aumenta la tolerancia del tejido normal y disminuye el número de veces que el paciente se coloca bajo anestesia general, requerido para el posicionamiento exacto y la inmovilización.⁽¹⁴⁾ La quimioterapia se ha utilizado de forma paliativa y curativa si se trata de una masa solitaria, a menudo se usa un protocolo multifármaco debido a la posibilidad de resistencia a los medicamentos.⁽¹³⁾

En un estudio retrospectivo publicado por Luethy *et al.*,⁽¹⁵⁾ se mencionan protocolos quimioterapéuticos basados en fármacos como doxorubicina, vincristina, lomustine, L-asparaginasa, ciclofosfamida y citosina arabinosida que, en algunos casos, se combinan con corticosteroides para disminuir principalmente los efectos adversos. En este reporte de Luethy y sus colaboradores, se menciona la remisión completa o la respuesta parcial en 15 équidos después del algún protocolo y de 7 caballos que sobrevivieron más de un año después del diagnóstico. También se reporta que la quimioterapia se puede utilizar con éxito para lograr la remisión y potencialmente aumentar el tiempo de supervivencia con resultados probablemente dependientes de la distribución anatómica y la fase de la enfermedad.⁽¹⁵⁾

Los efectos secundarios de la quimioterapia a menudo no se presentan, generalmente son leves y autolimitantes, pero incluyen supresión de la médula ósea, trastornos gastrointestinales, alopecia y laminitis, entre otros.^(13,16) Finalmente, debemos concientizarnos de que, actualmente (2022) las herramientas diagnósticas que nos permitan hacer una identificación temprana, son muy limitadas y a menudo esta condición es causa de eutanasia debido al pronóstico desfavorable y la capacidad de malignidad, lo cual lo hace una neoplasia difícil de tratar médica y quirúrgicamente.

Financiamiento

Todos los estudios de patología clínica, diagnóstico y servicios médicos fueron pagados por la propietaria de la paciente.

Agradecimientos

Al personal del Hospital para Équidos por el esfuerzo y cuidados médicos de este caso.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Contribución de los autores

AP fue el clínico y referidor de la paciente, además revisó el manuscrito. GLN participó en el seguimiento y monitoreo del caso, además revisó y corrigió el manuscrito. YLG participó en el diagnóstico, seguimiento y monitoreo del caso, además redactó el manuscrito.

Referencias

1. Mendes LCN, de Araujo MA, Bovino F, Rozza DB, Machado GF, Cadioli FA, et al. Clinical, histological and immunophenotypic findings in a mare with a mammary lymphoma associated with anemia and pruritus. *Equine Veterinary Education*. 2011(Apr);23(4):177–83.
2. Meyer J, De Lay J, Bienzle D. Clinical, laboratory, and histopathologic features of equine lymphoma. *Veterinary Pathology*. 2006(Nov 26);43(6):914–24.
3. Taintor J, Schleis S. Equine lymphoma. *Equine Veterinary Education*. 2011(Apr);23(4):205–13.
4. Schneider D. Lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. In: M. R. Wilson (editor). *Current Therapy in Equine Medicine*. 5a. edición. St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier, 2003: 359–362. doi: 10.1016/B978-0-7216-9540-2.50117-1.
5. Morrison LR, Freel K, Henderson I, Hahn C, Smith SH. Lymphoproliferative disease with features of lymphoma in the central nervous system of a horse. *Journal of Comparative Pathology*. 2008(Nov);139(4):256–61. doi: 10.1016/j.jcpa.2008.07.008.
6. Germann SE, Richter M, Schwarzwald CC, Wimmershoff J, Spiess BM. Ocular and multicentric lymphoma in a young racehorse. *Veterinary Ophthalmology*. 2008(Sep);11(Suppl.1):51–6. doi: 10.1111/j.1463-5224.2008.00638.x.
7. Muñoz A, Riber C, Trigo P, Castrejón F. Hematopoietic neoplasias in horses: myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Journal of Equine Science*. 2009(Jan 19);20(4):59–72. doi: 10.1294/jes.20.59.
8. Taylor SD, Pusterla N, Vaughan B, Whitcomb MB, Wilson WD. Intestinal neoplasia in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006(Nov-Dec);20(6):1429–36. doi: 10.1892/0891-6640(2006)20[1429:inih]2.0.co;2.
9. Perkins GA, Nydam DV, Flaminio MJBF, Ainsworth DM. Serum IgM concentrations in normal, fit horses and horses with lymphoma or other medical conditions. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2003(May-Jun);17(3):337–42. doi: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02458.x.

10. Camacho P, Andrews FM, Dehghanpir SD, Gaunt SD, Kim K, Wakamatsu N, et al. Biventricular effusion in a horse with multicentric lymphoma. *Equine Veterinary Education*. 2021(Mar 17);33(7): e224-e230. doi: 10.1111/eve.13256.
11. de Bruijn CM, Veenman JN, Rutten VPMG, Teske E, van Nieuwstadt RA, van den Ingh TSGAM. Clinical, histopathological and immunophenotypical findings in five horses with cutaneous malignant lymphoma. *Research in Veterinary Science*. 2007(Aug);83(1):63–72. doi: 10.1016/j.rvsc.2006.10.015.
12. Tornquist SJ. Bone Marrow and lymph node evaluation. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 2008(Aug);24(2):261–83. doi: 10.1016/j.cveq.2008.04.001.
13. Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. 33 – Hematopoietic tumors. In: DM Vail, DH Douglas, Liptak JM (editors). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6a. edición. Saunders Elsevier; 2019: 688–772. doi: 10.1016/B978-0-323-59496-7.00033-5.
14. Henson FMD, Dobson JM. Use of radiation therapy in the treatment of equine neoplasia. *Equine Veterinary Education*. 2004;16(6):315–8.
15. Luethy D, Frimberger AE, Bedenice D, Byrne BS, Groover ES, Gardner RB, et al. Retrospective evaluation of clinical outcome after chemotherapy for lymphoma in 15 equids (1991-2017). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2019(Mar 12);33(2):953–60.
16. Burns T, Couto C. Systemic chemotherapy for oncologic diseases. 6th edition. En: N. Robinson, K. Sprayberry (editors). *Current Therapy in Equine Medicine*. St Louis (MO): Saunders; 2009: 15–18.