

Pioderma gangrenoso ulceroso

Bullous pyoderma gangrenosum.

Oscar Eduardo Huerta-Rodríguez,¹ Juan Ignacio Díaz-Guadarrama,² Diana Elizabeth Medina-Castillo³

Resumen

ANTECEDENTES: El pioderma gangrenoso es una enfermedad inflamatoria neutrofílica que afecta la piel y puede ser concomitante con otras enfermedades autoinflamatorias, como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal; tiene baja incidencia en la ciudad de Toluca y su etiopatogenia aún no es totalmente conocida. Se conocen cinco tipos de pioderma gangrenoso: ulceroso, ampolloso, pustular, periostomal y vegetante. El más frecuente es la forma ulcerosa y su localización más común son las extremidades inferiores. El diagnóstico es clínico y patológico; puede ser mal diagnosticado por médicos de primer contacto, lo que retrasa el inicio del tratamiento oportuno, de ahí su importancia en la educación médica continua.

CASOS CLÍNICOS: Tres pacientes con pioderma gangrenoso (uno del sexo masculino y dos del femenino), con edades de 56, 63 y 92 años, tratados por el servicio de Dermatología del Hospital General ISSSTE en Toluca, Estado de México, cuyo diagnóstico inicial había sido el de úlceras venosas.

CONCLUSIONES: El pioderma gangrenoso, aunque poco frecuente en nuestro medio, es relevante por su evolución clínica y debido a la asociación con otras enfermedades autoinflamatorias puede verse afectada la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Pioderma gangrenoso; dermatosis neutrofílica; úlcera; dermatología.

Abstract

BACKGROUND: *Pyoderma gangrenosum is a neutrophilic inflammatory disease skin condition that can be associated with other autoinflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis and intestinal inflammatory disease. It has a low incidence in Toluca City. Pyoderma gangrenosum pathophysiology is not well established and it can be classified morphologically as ulcerative, bullous, pustular, periostomal and vegetative. Ulcerative pyoderma gangrenosum is the most common variant and it's localized predominantly in lower extremities. Pyoderma gangrenosum is currently diagnosed clinically and by histopathologic studies, but it can be misdiagnosed by primary care physicians delaying an optimal treatment. Hence, it's important teaching pyoderma gangrenosum in continuing medical education.*

CLINICAL CASES: *Three patients (one male and two females), of 56, 63 and 92 years old, with pyoderma gangrenosum, misdiagnosed as venous ulcers, and treated by dermatology service in the Hospital General ISSSTE in Toluca City, State of Mexico.*

CONCLUSIONS: *Pyoderma gangrenosum, although little frequent in our environment, is relevant due to its clinical evolution and because of its association to other autoinflammatory diseases, quality life of patients may be affected.*

KEYWORDS: *Pyoderma gangrenosum; neutrophilic skin disorder; ulcer; dermatology.*

¹ Estudiante de cuarto año de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Dermatólogo adscrito, Hospital General Toluca, ISSSTE y Clínica de consulta externa Alfredo del Mazo Velez, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, ISSEMYM, Toluca, Estado de México.

³ Dermatóloga, consulta privada D'Corium Dermatológica, Metepec, Estado de México.

Recibido: noviembre 2019

Aceptado: febrero 2020

Correspondencia

Juan Ignacio Díaz Guadarrama
diazjuan@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Huerta-Rodríguez OE, Díaz-Guadarrama JI, Medina-Castillo DE. Pioderma gangrenoso ulceroso. *Dermatol Rev Mex.* 2020; 64 (6): 729-736.

ANTECEDENTES

El pioderma gangrenoso es el prototipo de las enfermedades neutrofílicas autoinflamatorias; la causa exacta se desconoce actualmente, aunque se sabe que están afectadas las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, generando la liberación de inflamomas que a su vez producen la liberación de citocinas; lo cual causa la infiltración de neutrófilos hacia los tejidos. Los inflamomas son oligómeros multiproteicos que a menudo se expresan en las células mieloides y en los queratinocitos, siendo los responsables del reclutamiento y activación de polimorfonucleares. Este fenómeno inflamatorio libera también un sinnúmero de citocinas, como la IL-8, IL-17, TFN- α (factor de necrosis tumoral alfa) que al final se manifiestan con las características del cuadro clínico.

En relación con la manifestación del pioderma gangrenoso hay cinco variantes, cuya forma más frecuente es la ulcerativa, de rápida progresión y localizada predominantemente en las extremidades inferiores; esta variedad puede asociarse con otras enfermedades autoinflamatorias, como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, trastornos mieloproliferativos, entre otros; la forma ampollosa de localización predominantemente facial también puede relacionarse con trastornos mieloproliferativos, como la leucemia mieloide aguda; la forma pustular, cuya localización es predominantemente en el tronco y los miembros inferiores, que se asocia con alguna enfermedad inflamatoria intestinal; la forma vegetante, que afecta de forma predominante al tórax y no se asocia con enfermedades inflamatorias; por último, la forma periostomal que, como su nombre lo indica, aparece adyacente a un estoma y se relaciona con la enfermedad inflamatoria intestinal. Hay algunas otras formas de manifestación del pioderma gangrenoso no tan comunes, entre las que están las formas asociadas con síndromes genéticos, entre ellos:

PAPA (artritis supurativa, pioderma gangrenoso y acné), SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), PASH (pioderma gangrenoso, hidradenitis supurativa y acné) y PASS (pioderma gangrenoso, acné conglobata, hidradenitis supurativa y espondiloartropatía).

El diagnóstico es principalmente clínico y algunos estudios complementarios, como la biopsia cutánea, pueden apoyar al diagnóstico de correlación.

Se comunican tres casos atípicos y se discute su abordaje.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 56 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 de larga *data*, controlada con insulina, fue ingresada al servicio de Angiología por una úlcera en la pierna derecha que fue diagnosticada como úlcera venosa, en su unidad de medicina familiar; su único tratamiento fue limpieza local a base de agua y jabón. Aproximadamente cuatro meses después de la aparición de la primera úlcera, se formaron más úlceras con las mismas características, afectando ambas extremidades inferiores, que fue el motivo de su ingreso hospitalario (**Figura 1**). Se solicitó valoración por el servicio de Dermatología; al realizar la exploración física se encontró una dermatosis que afectaba ambas extremidades inferiores y que estaba constituida por úlceras cuyo tamaño variaba de 2 a 8 cm de diámetro, la mayor parte eran de forma circular, los bordes estaban aserrados, necróticos y eritematosos con tejido necrótico y el fondo con secreción fibrinoide. Hacia la parte posterior y lateral de los tobillos se encontraron las úlceras de mayor tamaño que exponían el tejido muscular y tendones. Los exámenes de laboratorio mostraron neutrofilia de 79.5, linfocitos 8.6, glucosa de 129.0, panel



Figura 1. Múltiples úlceras de pioderma gangrenoso en una paciente de 56 años (caso 1).

viral para hepatitis B y C no reactivo; asimismo, se realizó eco Doppler venoso que no reportó afectación vascular. Por la morfología y topografía de las lesiones se estableció el diagnóstico presuntivo de pioderma gangrenoso ulceroso; la biopsia de piel reportó linfocitos y neutrófilos en la dermis. Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 50 mg/día. La evolución de la paciente fue lenta y hacia la mejoría.

Caso 2

Paciente masculino de 92 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia para su padecimiento actual. Fue ingresado al servicio de Angiología con el diagnóstico de úlcera venosa en el miembro pélvico izquierdo. A su ingreso los estudios de laboratorio realizados fueron: biometría hemática (eritrocitos $4^6/\mu\text{L}$, Hb 13.1 g/dL, Hto 37.8%, HCM 32.5 pg, linfocitos 14%, neutrofilia 76.7%); química sanguínea con glucemia de 146 mg/dL; además, se le realizó USG Doppler que reportó vasos permeables con espectro conservado, hasta donde la lesión cutánea lo permitía. Se solicitó valoración por el servicio de Dermatología, en donde a la exploración se

observaron úlceras de grandes dimensiones, de bordes irregulares, sobreelevados, con eritema rojo oscuro y que rodeaba prácticamente el tercio inferior de la pierna, en el fondo se observaba material fibrinoide y algunas zonas con esfacelo (**Figura 2**). El reporte histopatológico de la biopsia cutánea de la extremidad izquierda fue de necrosis y abundantes polimorfonucleares desde la epidermis hasta el tejido celular subcutáneo, compatibles con el diagnóstico de pioderma gangrenoso (**Figuras 3 y 4**). Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 50 mg/día.

Caso 3

Paciente femenina de 63 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 de 21 años de evolución en tratamiento con insulina. Fue ingresada al servicio de Medicina Interna con diagnóstico



Figura 2. A. Úlcera de pioderma gangrenoso en un paciente de 92 años. **B.** Acercamiento de la lesión (caso 2).

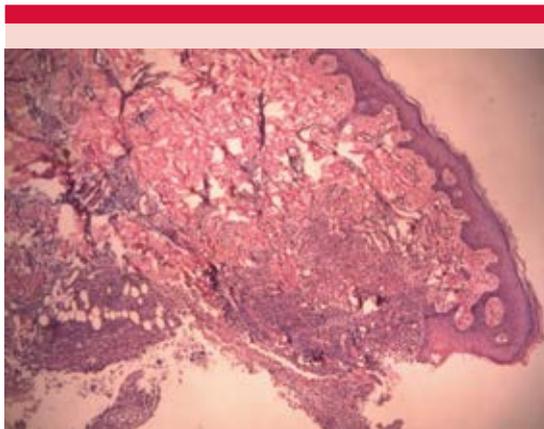


Figura 3. Estudio histopatológico. Tinción de rutina H&E: panorámica donde se observa infiltrado inflamatorio que ocupa toda la dermis.

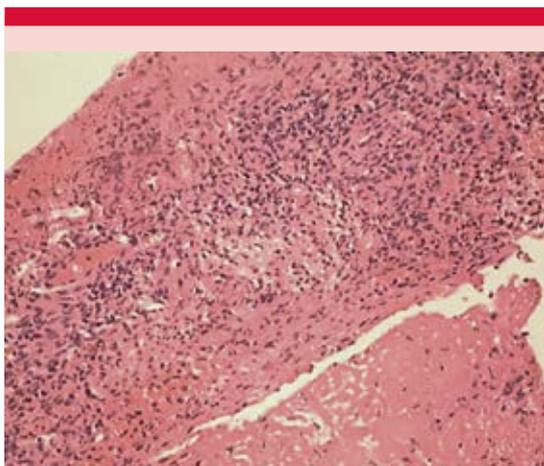


Figura 4. Estudio histopatológico. Tinción H&E 10x: denso infiltrado inflamatorio de neutrófilos y algunos linfocitos.

de celulitis en el miembro pélvico derecho y síndrome anémico. A su ingreso se solicitaron exámenes de laboratorio en los que resaltó: biometría hemática con eritrocitos $2.55 \times 10^6/\mu\text{L}$, Hb 6.2 g/dL, Hto 20.1%, HCM 24.2 pg, VCM 78.8 fl, RDW 17.9%, neutrófilos 76.3% y linfocitos 16.4%. Química sanguínea: glucosa 139 mg/dL, BUN 29.73 mg/dL y urea 63.62 mg/dL. El USG

Doppler evidenció sistema venoso superficial y profundo permeable. Se inició tratamiento con clindamicina IV 600 mg cada 8 horas, meropenem 1 g IV cada 12 horas, enoxaparina subcutánea y tramadol IV. Se solicitó valoración al servicio de Dermatología y a la exploración física se encontró dermatosis localizada al miembro pélvico derecho, constituida por una úlcera de forma irregular con bordes sobreelevados y eritematosos; otras lesiones ulcerativas eran en sacabocado que al coalescer forman lesiones ulcerosas de mayor tamaño, afectando el tercio medio distal de la pierna (**Figura 5**). El reporte histopatológico de la biopsia cutánea del área afectada fue: infiltración polimorfonuclear, con abundantes neutrófilos en el espesor de la epidermis y dermis. Se estableció el diagnóstico de pioderma gangrenoso y se inició tratamiento con prednisona a dosis de 50 mg/día, con control de las concentraciones de glucosa.

El **Cuadro 1** resume las características de los tres pacientes.

DISCUSIÓN

El pioderma gangrenoso es una dermatosis infrecuente, se considera un diagnóstico de



Figura 5. Paciente femenina de 63 años, diabética, con úlcera de pioderma gangrenoso (caso 3).

Cuadro 1. Resumen clínico y de laboratorio los pacientes

Parámetro	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino
Edad (años)	56	92	63
Tiempo de evolución	Cuatro meses	Un mes	No especificado
Topografía	Ambas piernas	Pierna derecha	Pierna izquierda
Morfología	Úlceras de 2-8 cm de diámetro, circulares, de bordes aserrados, necróticos y eritematosos con tejido necrótico o esfacelo y fondo con exudado fibrinoide	Úlceras de grandes dimensiones, de bordes irregulares, sobreelevados, con eritema rojo oscuro y en el fondo se observa material fibrinoide	Úlcera de forma irregular, de bordes sobreelevados y eritematosos. Otras úlceras en sacabocado
Tratamiento	Prednisona 50 mg		
Enfermedades concomitantes	Diabetes mellitus 2	Ninguna	Diabetes mellitus 2
Hallazgos de laboratorio asociados			
Biometría hemática	Eritrocitos 3.24 x 10 ⁶ /μL Hb 10.2 g/dL Hto 31.2% HCM 31.4 pg VCM 96.2 fl CCMH 32.7% Neutrófilos 74.7%	Eritrocitos 4.0 Hemoglobina 13.1 Hto 37.8 HCM 32.5 Linfocitos 14% Neutrófilos 76.7% Linfocitos 0.83 x 10 ³ /μL	Eritrocitos 2.55 x 10 ⁶ /μL Hb 6.2 g/dL Hto 20.1% HCM 24.2 pg VCM 78.8 fl RDW 17.9% Neutrófilos 76.30% Linfocitos 16.40%
Tiempos de coagulación	Sin alteraciones	Tiempo de protrombina 17.20 INR 1.26	Sin alteraciones
Química sanguínea	Glucosa 251 mg/dL Proteínas totales 3.90 g/dL AST10 U/L Cloro 114 mmol/L Deshidrogenasa láctica 254 U/L	Creatinina 0.55 mg/dL Proteínas totales 3.9 g/dL Cloro 111 mmol/L Potasio 2.80 Deshidrogenasa láctica 253 U/L	Glucosa 139 mg/dL BUN 29.73 mg/dL Urea 63.62 mg/dL
Otros	Panel viral hepatitis B (-) Panel viral hepatitis C (-)		Factor reumatoide -15.0 Panel viral hepatitis B (-) Panel viral hepatitis C (-) Antiestreptolisinas 71 UI/mL

exclusión debido a la falta de criterios clínicos e histológicos que apoyen su diagnóstico, por lo que puede confundirse con otra enfermedad. Su etiopatogenia no está bien establecida; sin embargo, representa una reacción compleja entre el sistema inmunitario innato, alteraciones de la quimiotaxis, alteraciones en la migración de neutrófilos, su fagocitosis, así como expresión elevada de metaloproteinas (MMP), predominantemente MMP 9 y 10, lo que puede agravar

la capacidad de la herida para sanar.¹ Debido a su carácter neutrófilo, se ha asociado con otras afecciones que pueden manifestarse de forma simultánea en un paciente, entre estas enfermedades están: enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y trastornos hematológicos, en estos últimos frecuentemente se asocian la paraproteinemia IgA y la leucemia mieloide aguda. Además, se han establecido factores que pueden contribuir a las manifestaciones del

pioderma gangrenoso, entre ellos: trastornos de los neutrófilos, mutaciones genéticas y respuesta inflamatoria anormal.

El piodermia gangrenoso no tiene predilección por ningún sexo, pues afecta a hombres y mujeres por igual; su pico de incidencia máximo es entre 20 y 50 años de edad.²

Las extremidades inferiores son las zonas más afectadas, aunque se ha reportado en niños la aparición en la región genital y perianal.³

Otra característica de la enfermedad es que puede precipitarse con el menor traumatismo, fenómeno conocido como patergia, pero no es patognomónico del pioderma gangrenoso.

En la actualidad se distinguen cinco variedades del pioderma gangrenoso (**Cuadro 2**).

Su diagnóstico es de exclusión debido a la falta de criterios clínicos e histopatológicos. No obstante, Su y colaboradores propusieron una herramienta diagnóstica que contempla dos criterios mayores y dos menores:⁴

• **Criterios mayores**

- Progresión rápida de una úlcera cutánea necrótica dolorosa con bordes indeterminados, irregulares y violáceos
- Se han excluido otras causas de úlcera cutánea

• **Criterios menores**

- Antecedente de patergia o desprendimiento cribiforme
- Enfermedades sistémicas asociadas: enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, gammapatía IgA
- Hallazgos histopatológicos
- Respuesta al tratamiento (respuesta rápida con tratamiento esteroideo -50% en un mes)

Los hallazgos histopatológicos pueden ser variables ya que dependen de la forma clínica del pioderma gangrenoso, el sitio de lesión y la toma de biopsia. En la forma clásica, los hallazgos más comunes suelen ser la ulceración de la epidermis y dermis asociada con infiltrados neutrófilos y formación de abscesos.⁵

Cuadro 2. Variedades clínicas y características del pioderma gangrenoso

Variedad	Localización más común	Rasgos de sospecha	Enfermedades concomitantes
Ulcerativa	Extremidades inferiores	Progresión rápida, bordes violáceos e indeterminados	Enfermedad inflamatoria intestinal Artritis Trastornos mieloproliferativos
Ampollosa	Cara	Ampolla superficial con bordes azulgrisáceos	Trastornos hematológicos, especialmente leucemia mieloide aguda
Pustular	Extremidades inferiores y tórax	Pústula dolorosa con un halo rojo	Enfermedad inflamatoria intestinal
Vegetante	Tórax	Úlcera superficial Borde no violáceo	Ninguna
Periostomal	Adyacente al estoma	Úlcera dolorosa con bordes violáceos no determinados	Colitis ulcerativa 0.5% Enfermedad de Crohn (0.3%) Malignidad gastrointestinal

Tomado y modificado de la referencia 2.

En general, las manifestaciones extracutáneas pueden clasificarse en tres grupos:⁶

- *Sistémicas*: enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y hematológicas.
- *Con síntomas generales*: mialgias, fiebre, artralgias, entre otros.
- *Por infiltrados de neutrófilos*: usualmente afecta los pulmones y con menos frecuencia los ojos, los riñones y los huesos.

Por su carácter etiopatogénico, el pioderma gangrenoso suele ser crónico, con alternancia de periodos de remisiones y exacerbación, lo que puede durar años.⁷

Deben considerarse otras enfermedades en el diagnóstico diferencial, especialmente: oclusión vascular, vasculitis, infecciones, calcifilaxis, úlceras inducidas por fármacos⁸ y trastornos inflamatorios. No obstante, aunque son síndromes poco frecuentes, deben considerarse el síndrome PAPA (si se manifiesta simultáneamente artritis monoarticular en los codos, las rodillas y los tobillos), síndrome SAPHO (en pacientes jóvenes con pustulosis palmar), síndrome PASH (en pacientes con acné, hidradenitis supurativa y pioderma gangrenoso).⁹

El tratamiento primario consiste en evitar traumatismos menores, así como el cuidado general de la herida. El pilar del tratamiento farmacológico lo constituyen los corticosteroides sistémicos, reservando la administración de ciclosporina e inhibidores de TNF como segunda y tercera líneas, respectivamente, pues su eficacia no se ha validado y su administración prolongada puede llevar a efectos adversos significativos. Por otra parte, la terapia con oxígeno hiperbárico se ha considerado un método alternativo en algunos pacientes, pues se atribuye que el oxígeno promueve la cicatrización sobre el tejido dañado.¹⁰⁻¹³

A pesar de lo que sabemos del pioderma gangrenoso hasta ahora, en nuestro hospital, la manifestación clínica de los tres pacientes fue distinta a la reportada en la bibliografía. Se revisa a continuación.

En términos clínicos, los tres casos manifestaron la forma ulcerativa del pioderma gangrenoso, pues eran úlceras cutáneas superficiales, dolorosas, de bordes indeterminados, con eritema adyacente y que progresaron en un periodo de evolución muy corto. Podríamos concluir que los tres pacientes cumplieron los dos criterios mayores, según Su y colaboradores.⁴

Asimismo, los pacientes negaron haber tenido algún tipo de traumatismo en la extremidad inferior afectada y los tres pacientes mostraron una respuesta favorable al tratamiento con esteroides. Por tanto, estuvieron presentes dos criterios menores en los tres pacientes.

Por otra parte, los datos analíticos comunes en los tres casos fueron: anemia, linfopenia, neutrofilia y alteraciones metabólicas.

En las dos pacientes femeninas, que cursaron con linfopenia, se descartó infección por virus de la hepatitis B y C, al realizar paneles negativos para ambos virus y cuyos resultados fueron negativos; de igual modo, ninguno recibía fármacos inmunosupresores o estaban expuestos a radiación y no tenían antecedentes de enfermedad autoinmunitaria.

Al ser la neutrofilia el otro dato común en los tres pacientes, y en ausencia de infecciones o fármacos (por ejemplo, estimuladores de colonias), representó un dato de inflamación sistémica, que puede representar el sustrato inmunológico y la alteración de neutrófilos, que obedece a la patogenia del pioderma gangrenoso.

Aunque la neutrofilia probablemente sea el único dato de inflamación sistémica que sobresalga en un caso de pioderma gangrenoso, no debe olvidarse que el diagnóstico es clínico y, por tanto, debe considerarse todo el contexto del paciente.

CONCLUSIONES

El pioderma gangrenoso, aunque poco frecuente en nuestro medio, es relevante por su evolución clínica y debido a la asociación con otras enfermedades autoinflamatorias puede verse afectada la calidad de vida de los pacientes.

Es importante tener en cuenta los datos de sospecha del pioderma gangrenoso, así como otros sistémicos que pudieran apoyar al diagnóstico, ya que, al establecer el diagnóstico oportuno, puede implementarse el tratamiento adecuado, lo que es de vital importancia para disminuir los riesgos, favorecer la recuperación de los pacientes y la incorporación a su estilo de vida. También consideramos que el médico de primer contacto debe tener la intuición diagnóstica para la detección oportuna de estos casos, por lo que es menester la educación médica continua, pues los tres casos comunicados fueron diagnosticados en estadios avanzados, debido a un error diagnóstico en sus unidades de primer contacto.

REFERENCIAS

1. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum – a guide to diagnosis and management. *Clin Med* 2019; 3: 224-8. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-224
2. Alavi A, French L, Davis M, et al. Pyoderma gangrenosum: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18 (3): 355-372. doi: 10.1007/s40257-017-0251-7
3. Sandhu K, Handa S, Kanwar AJ. Idiopathic pyoderma gangrenosum in a child. *Pediatr Dermatol* 2004; 1 (3): 276-7. doi: 10.1111/j.0736-8046.2004.21322.x
4. Su WPD, Davis MDP, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004; 43 (11): 790-800. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02128.x
5. Wick Mark R, Patterson James W. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol* 2019; 36: 211-228. doi: 10.1053/j.semmp.2019.01.001
6. Borda LJ, Wong LL, Marzano AV, et al. Extracutaneous involvement of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol Res* 2019; 311 (6): 425-434. doi: 10.1007/s00403-019-01912-1
7. Plascencia S, Sánchez J, Cruz A, et al. Pioderma gangrenoso. Reporte de tres casos. *Dermatología CMQ* 2018; 16 (1): 8-11.
8. Ravi V, Maloney N, Worswick S. Neutrophilic dermatoses as adverse effects of checkpoint inhibitors: A review. *Dermatol Ther* 2019; 32 (5): e13074. doi: 10.1111/dth.13074
9. Marzano A, Borghi A, Meroni P, et al. Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation. *Br J Dermatol* 2016; 175: 882-891. doi: 10.1111/bjd.14691
10. Del Rio D, Velásquez M, Vargas G, et al. Dermatitis neutrofilicas. *Med Cut IberoLatino-Americana* 2015; 43 (3): 173-186.
11. V, Mackitalo L, Jeskanen L, et al. Expression of MMP-P, MMP-10 and TNF-alpha and lack of epithelial MMP-1 and MMP-26 characterize pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 889-98. doi: 10.1111/j.1600-0560.2007.00744.x
12. De Anda M, Karam M, Gomez R, et al. Pioderma gangrenoso: Incidencia y asociaciones en el Hospital Dr. Manuel Gea González (1993-2009). *Dermatología CMQ* 2010; 3: 184-186.
13. Cabrera A. Pioderma gangrenoso: Revisión de la literatura. *Rev Méd Cos Cen* 2010; LXVII (591): 37-41.