



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



COMUNICACIONES BREVES

Características clínicas, dermatoscópicas e histológicas de varios casos de vasculitis eosinofílica recurrente cutánea



E.G. Quijano-Gomero^a, M.J.M. Rodríguez-Zúñiga^{a,b,*}, M.E. Sanz-Montero^c
y D. Durand-Buse^a

^a Unidad de Dermatología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú

^b Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

^c Instituto de Patología Arias Stella, Lima, Perú

PALABRAS CLAVE

Vasculitis;
Eosinófilos;
Leucocitoclasia;
Necrosis fibrinoide;
Corticosteroides;
Dapsona

Resumen La vasculitis eosinofílica recurrente cutánea primaria es una enfermedad rara, caracterizada por placas purpúricas, eritematosas y pruriginosas asociadas a edema. Comparamos y analizamos las características clínicas, dermatoscópicas e histológicas de la enfermedad en 4 pacientes de nuestro hospital y en 13 casos de pacientes publicados previamente. Se incluyeron 17 pacientes, con una mediana de edad de 56 años, y una mediana de duración de la enfermedad de 6 meses. En la mayoría de los casos las lesiones fueron generalizadas (47%) o localizadas en los miembros inferiores (41%). Las características histológicas más frecuentes fueron: color purpúrico (71%), edema local (65%), vasculitis necrosante (94%) e infiltración eosinofílica (100%). La mayoría de los pacientes (82,4%) recibió esteroides orales (mediana de la dosis de 30 mg). La vasculitis eosinofílica recurrente cutánea primaria podría ser una entidad clínica infradiagnosticada. El análisis de los pacientes nos permitió proponer algunos criterios diagnósticos para su definición. Recomendamos una estrategia terapéutica con esteroides de alta potencia y dapsona, pudiéndose considerar como el tratamiento de primera línea.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Vasculitis;
Eosinophils;
Leukocytoclasia;
Fibrinoid necrosis;
Corticosteroids;
Dapsone

Clinical, Dermoscopic and Histologic Features of Recurrent Cutaneous Eosinophilic Vasculitis Cases

Abstract Primary recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis is a rare condition characterized by pruritic, erythematous, purpuric plaques associated to edema. We compared and analyze the clinical, dermoscopic and histological features of the disease in 4 patients from our hospital and 13 patients published in the literature. Seventeen patients were included, with a median age of 56 yo, a median duration of disease of 6 months. Lesions were most frequently generalized (47%)

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: milton.rz@hotmail.com, mijomax@gmail.com, milton.rodriguez@unmsm.edu.pe (M.J.M. Rodríguez-Zúñiga).

or localized in lower limbs (41%). The most frequent features were purpuric color (71%), local edema (65%), necrotizing vasculitis (94%) and eosinophil infiltration (100%) in histology. Most of the patients (82.4%) were given oral steroids with a median dose of 30 mg. Primary recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis might be an infra-diagnosed condition. The analysis of the patients allowed us to propose diagnostic criteria for the definition of this disease. We suggest a therapeutic strategy with high-potency steroids and dapsone, which might be considered as first-line treatment.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La vasculitis eosinofílica recurrente cutánea (VERC) es una enfermedad rara, descrita recientemente y caracterizada por la presencia de placas purpúricas, eritematosas y pruriginosas, y de pápulas asociadas a edema, situadas especialmente en las extremidades inferiores. Los hallazgos patológicos muestran una vasculitis necrosante en vasos pequeños con abundante infiltrado eosinofílico. Muestra buena respuesta a la corticoterapia, con recaída rápida tras la suspensión del tratamiento¹.

En 1994, Chen et al.¹ describieron originalmente la VERC como una entidad idiopática o primaria. Su incidencia es desconocida; en la literatura solo hay descritos 13 casos de VERC². Creemos firmemente que el diagnóstico de la VERC se ha subestimado, dado que es una enfermedad recientemente descrita y carecemos de criterios diagnósticos específicos.

Nuestro propósito es revisar las características clínicas, dermatoscópicas e histológicas de pacientes de nuestro hospital con diagnóstico de VERC primaria y comparar estos hallazgos con los recogidos en la literatura, con el fin de describir esta enfermedad.

Casos

Caso 1 (fig. 1a): mujer de 61 años con historia clínica de 2 años de máculas pruriginosas, eritematosas y purpúricas, placas y edema en los miembros inferiores, con dermatografía que llegaba hasta los muslos. Las lesiones avanzaron de manera progresiva hacia el tronco, con morfología tipo heliotropo en la cara (tabla 1). Se inició tratamiento con corticosteroides orales y tópicos, con buenos resultados. Sin embargo, la recaída fue evidente tras la reducción de la corticoterapia. La paciente se mantuvo con corticoides orales y tópicos de manera intermitente durante los brotes, con buena respuesta después de 6 meses de tratamiento.

Caso 2: mujer de 66 años con historia de un año de evolución de una placa mal delimitada, pruriginosa, dolorosa, eritematosa y purpúrica, localizada en el miembro inferior izquierdo y con edema local (tabla 1). El tratamiento con corticosteroides orales y tópicos mostró buenos resultados

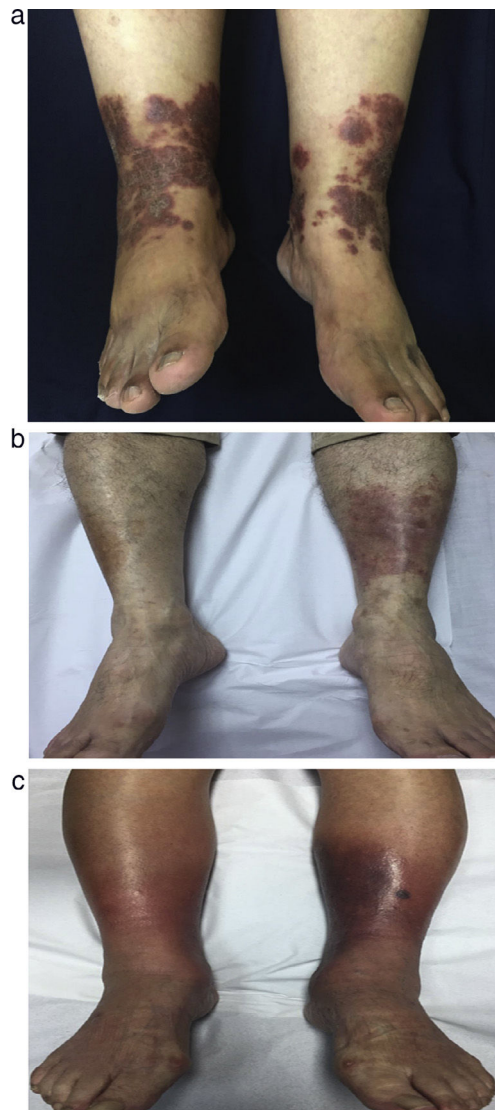


Figura 1 a) Caso 1, mujer de 61 años con placas eritematosas purpúricas bilaterales en los miembros inferiores. b) Caso 3, hombre de 78 años con una sola placa purpúrica unilateral en la zona posterior del miembro inferior derecho. c) Caso 4, mujer de 88 años con placas purpúricas, eritematosas, bilaterales, en los miembros inferiores.

Tabla 1 Casos de vasculitis eosinofílica recurrente cutánea

Casos	Sexo/ edad	Duración (meses)	Localización	Descripción	Anatomía Patológica	Análisis de sangre	Tratamiento	Seguimiento
Caso 1	M/61	24	Generalizada	Bilateral, placas eritematosas purpúricas en miembros inferiores con edema y dolor. Placas purpúricas y dermatografismo en rostro, muslos y brazos	Hiperqueratosis y espongiosis. Infiltrado difuso de linfocitos y eosinófilos en la dermis profunda y superficial, y necrosis fibrinoide de los vasos superficiales de la dermis con presencia de abundantes eosinófilos tanto dispersos como invasivos de la pared de los vasos. Sin leucocitoclasia (fig. 2a)	Eosinofilia $0,7 \times 10^9/L$; PCR 13 mg/L. Análisis de deposiciones positivo para <i>Giardia lamblia</i> . No hay otras anomalías significativas (ANCA negativo)	Deflazacort oral 30 mg y clobetasol tópico 0,05%. Con la suspensión de los corticoides, los síntomas recidivaron. Mantenido con corticoterapia intermitente tópica y oral	Seis meses sin recurrencia
Caso 2	M/66	12	Miembro inferior	Placa pobremente delimitada, eritematosa purpúrica, en miembro inferior izquierdo. Edema unilateral, picor y dolor	Espongiosis en la epidermis, infiltrado difuso de la dermis superficial y profunda, con necrosis fibrinoide de los vasos de la dermis superficial, y eosinófilos tanto dispersos como invadiendo la pared de los vasos necrosados (fig. 2b)	Eosinofilia $0,4 \times 10^9/L$; PCR 10 mg/L, análisis de orina positivo para <i>Escherichia coli</i> . No hay otras anomalías significativas (ANCA negativo)	Deflazacort 30 mg/día y clobetasol tópico 0,05% durante 2 semanas. Con la suspensión de los corticoides, los síntomas recidivaron. Se inició tratamiento con dapsona 100 mg/día y deflazacort 30 mg/día, reducción de dosis con control de síntomas	Ocho meses sin recurrencia
Caso 3	H/78	6	Miembro inferior	Placas bilaterales, mal delimitadas, purpúricas, eritematosas, pruriginosas, en miembro inferior derecho	Vasos pequeños de la dermis con necrosis fibrinoide. Infiltrado de los vasos rico en eosinófilos sin o con mínima leucitoclasia y extravasación de eritrocitos	Eosinofilia $0,8 \times 10^9/L$; IgE 161,2 ug/L; PCR 10 mg/L. No hay otras anomalías significativas (ANCA negativo)	Deflazacort 30 mg durante 2 semanas y clobetasol 0,05% tópico BID durante 2 semanas. Remisión de las lesiones tras la supresión y se mantuvo al paciente de manera crónica con 6 mg de deflazacort	Seis meses sin recurrencia
Caso 4	M/88	1	Miembro inferior	Placas bilaterales eritematosas, purpúricas, pruriginosas y dolorosas, mal delimitadas y edematosas	Vasos pequeños de la dermis con necrosis fibrinoide. Infiltrado de los vasos rico en eosinófilos sin o con mínima leucitoclasia y extravasación de eritrocitos	TSE 32 mm/h. No hay otras anomalías significativas (ANCA negativo)	Se inició con dapsona 100 mg con control de las lesiones	Seis meses sin recurrencia

ANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; BID: 2 veces al día; H: hombre; IgE: inmunoglobulina E; M: mujer; PCR: proteína C reactiva; TSE: tasa de sedimentación eritrocitaria.

al mes del inicio de la terapia; sin embargo, la suspensión fue acompañada de recurrencia del cuadro. Se inició tratamiento con dapsona 100 mg con control de las lesiones pasado un mes, no observándose recaída a los 8 meses de seguimiento.

Caso 3 (fig. 1b): hombre de 78 años con historia clínica de 6 meses de evolución de una placa bien delimitada, eritematosa, purpúrica, pruriginosa, con edema leve, situada en la cara posterior de la pierna derecha (tabla 1). Se inició tratamiento con deflazacort 30 mg al día y se continuó como terapia de mantenimiento con 6 mg.

Caso 4 (fig. 1c): mujer de 88 años con historia de un mes de evolución de placas bilaterales pruriginosas, dolorosas, edematosas, purpúricas y eritematosas localizadas en los miembros inferiores (tabla 1). Se inició tratamiento con corticosteroides orales y tópicos, con recurrencia al inicio de la reducción de los mismos. El control de las lesiones se alcanzó 2 meses después con dapsona 100 mg, sin recurrencia a los 6 meses de seguimiento.

Revisión bibliográfica de los casos de vasculitis eosinofílica recurrente cutánea primaria

Se han encontrado 13 casos en la literatura (ver material suplementario) a los que se han añadido nuestros 4 pacientes. De los 17 casos incluidos, 14 (82%) eran mujeres (tabla 2). La mediana de la edad fue de 56 años (rango intercuartílico [RIC] 36-78), con una mediana para la duración de la enfermedad de 6 meses (RIC 1-12). En la mayoría de los casos las lesiones fueron generalizadas (47%) o distribuidas principalmente en los miembros inferiores (41%), caracterizadas como placas (64,7%), pápulas (52,9%), purpúricas (70,6%) y eritematosas (64,7%). En la mayoría de los casos eran pruriginosas (88,2%), con edema local o distal y angioedema (64,7%), siendo estos los síntomas que se usaban para el seguimiento de la enfermedad. Los hallazgos dermatoscópicos fueron puntos purpúricos y glóbulos sumergidos en un fondo irregular rojo-anaranjado (fig. 2 a y b). Los resultados de laboratorio revelaron una eosinofilia de $3,4 \times 10^9/L$ (RIC 0,8-4,3) y una PCR de 13,75 mg/L (RIC 10,0-30-1). El tratamiento más frecuente fueron los corticosteroides orales (82,4%), principalmente prednisona (47,1%) con una mediana de dosis de 30 mg (RIC 20-60). La recurrencia de las lesiones tras la reducción o la suspensión de los esteroides orales fue frecuente (70,6%). El período de seguimiento libre de recurrencia de las lesiones fue de 6 meses (RIC 1-12).

Discusión

La VERC es una enfermedad infradiagnosticada difícil de tratar. La literatura carece de datos epidemiológicos^{1,3}. Según el Consenso Internacional de Chapel Hill de 2012², la VERC es una vasculitis de órgano único. Sin embargo, algunos pacientes con vasculitis de órgano único pueden desarrollar síntomas adicionales de la enfermedad que justifican la redefinición del caso como una vasculitis sistémica².

La fisiopatología de la VERC revela que hay un reclutamiento selectivo y una activación de los eosinófilos causada por aumento de citocinas como las interleucinas 5 y 3, el

Tabla 2 Análisis descriptivo de los 17 casos incluidos en esta revisión

Sexo femenino, n (%)	14 (82,4)
Edad, mediana (RIC 25-75%)	56 (36-78)
Duración, mediana (RIC 25-75%)	6 (1-12)
Dosis CE orales, mediana (RIC 25-75%)	30 (20-60)
Seguimiento, mediana (RIC 25-75%)	6 (1-12)
Recurrencia tras CE, n (%)	12 (70,6)
Distribución, n (%)	
<i>Generalizada</i>	8 (47,1)
<i>Miembros superiores</i>	2 (11,8)
<i>Miembros inferiores</i>	7 (41,1)
Síntomas, n (%)	
<i>Picor</i>	15 (88,2)
<i>Dolor</i>	4 (23,5)
Hallazgos, n (%)	
<i>Color</i>	
Eritematosa	11 (64,7)
Purpúrica	12 (70,6)
<i>Lesión primaria</i>	
Placa	11 (64,7)
Pápula	9 (52,9)
Úlcera	4 (23,5)
Aspecto de urticaria	4 (23,5)
Parche	1 (5,9)
Nódulo	1 (5,9)
<i>Otro</i>	
Edema-angioedema	11 (64,7)
Fiebre	2 (11,8)
Linfadenopatía	1 (5,9)
Hallazgos histológicos, n (%)	17(100)
<i>Infiltrado eosinofílico</i>	17 (100)
<i>Vasculitis necrosante</i>	16 (94,1)
<i>No leucocitoclasia</i>	7 (41,1)
Esteroides usados, n (%)	16 (94,1)
<i>Deflazacort</i>	4 (23,5)
<i>Prednisona</i>	8 (47,1)
<i>Tópicos</i>	2 (11,8)
<i>Otros</i>	2 (11,8)
<i>Ninguno</i>	1 (5,9)
Terapia adicional, n (%)	7 (41,1)
<i>Dapsona</i>	2 (11,8)
<i>Colchicina</i>	1 (5,9)
<i>Indometacina</i>	1 (5,9)
<i>Tosilato</i>	1 (5,9)
<i>Tacrolimus</i>	1 (5,9)
<i>Glicirricina</i>	1 (5,9)
Laboratorio, mediana (RIC 25-75%); n (%)[*]	
<i>Recuento eosinófilos</i>	3,4 (0,8-4,3); 13 (76,5)
<i>TSE</i>	61 (32-107); 7 (41,1)
<i>PCR</i>	13,75 (10-30,1); 6 (35,3)
<i>IgE</i>	218 (161-658); 5 (29,4)

CE: corticosteroides; IgE: inmunoglobulina E; PCR: proteína C reactiva; RIC 25-75%: rango intercuartílico 25-75%; TSE: tasa de sedimentación eritrocitaria.

^{*} Se enumeran los casos que reportan valores elevados.

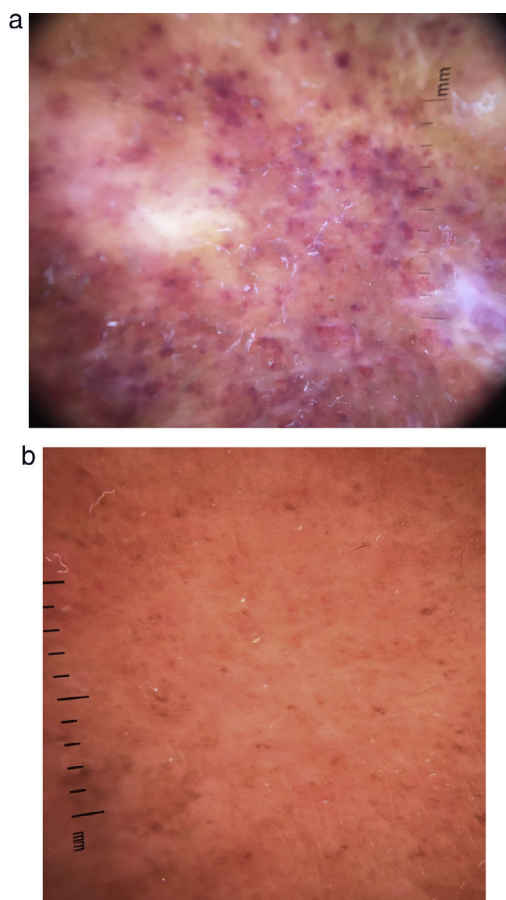


Figura 2 a) Dermatoscopia lesión caso 2: puntos purpúricos finos y gruesos en un fondo rojo-anaranjado. b) Dermatoscopia lesión caso 4: puntos purpúricos finos en un fondo rojo-anaranjado. Aumento 40×. Tinción hematoxilina-eosina.

factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y el factor de activación plaquetaria^{4,5}. El hecho de que 2 pacientes presentaran infecciones concomitantes nos lleva a creer que dichas infecciones podrían haber actuado como desencadenantes de la VERC, o bien como un elemento de agravamiento o persistencia de la misma⁶.

Hallazgos clínicos

La mayoría de nuestros pacientes fueron mujeres, con pápulas y placas pruriginosas, purpúricas y eritematosas, localizadas habitualmente en los miembros inferiores, con edema local o distal (fig. 1 a-c).

Esta sintomatología es muy similar a la mostrada por los pacientes descritos en otros casos publicados (material suplementario), así como a los referidos por Sawada et al.³.

Histología

Los hallazgos histológicos, descritos por primera vez por Chen et al.¹ y repetidos en artículos posteriores, muestra-

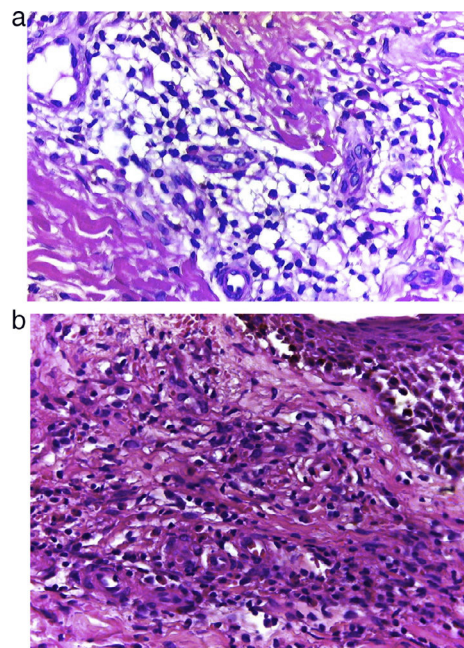


Figura 3 a) Histología caso 1: infiltrado difuso de eosinófilos dispersos con invasión de vasos sanguíneos superficiales necrosados. b) Histología caso 2: necrosis fibrinoide de los vasos sanguíneos superficiales rodeada por eosinófilos. Aumento 10×.

ron en todos los casos una vasculitis necrosante de los vasos pequeños de la dermis acompañada de necrosis fibrinoide e infiltrado eosinofílico a lo largo de la dermis con presencia mínima de leucocitoclasia o ausencia de ella (fig. 3a y b). Por lo general, la epidermis es normal excepto por espongiosis eosinofílica ocasionales¹.

Resultados de laboratorio

La presencia de eosinofilia^{3,7} es importante, pero no es imprescindible^{8,9}, con una mediana para el hemograma de $3,4 \times 10^9/L$ (tabla 2), y no guarda ninguna correlación con la gravedad de los síntomas, lo que lo diferencia de otros procesos en los que la eosinofilia es incluso mayor, como el síndrome hipereosinofílico idiopático y el angioedema episódico con eosinofilia⁶.

Dermatoscopia

Los hallazgos dermatoscópicos, manchas y glóbulos purpúricos en un fondo rojo-anaranjado irregular (fig. 2 a y b), se han descrito también para otros tipos de vasculitis, como, por ejemplo, la urticarial¹⁰. Las manchas purpúricas y los glóbulos se corresponden con el daño de los vasos superficiales de la dermis con extravasación de células de glóbulos rojos (vasculitis necrosante)¹⁰. Debido a que la necrosis fibrinoide es difícil de hallar en las muestras histológicas, la identificación de las áreas de daño vascular con la derma-

toscopia nos puede facilitar la ubicación correcta para la realización de la biopsia.

Diagnóstico

Basándonos en los hallazgos descritos en los casos previos, así como los presentados en esta revisión, proponemos como criterios diagnósticos mayores los siguientes: i) placas y/o pápulas eritematosas purpúricas y pruriginosas; ii) histológicamente, necrosis fibrinoide de los vasos dérmicos con infiltrado eosinofílico en la dermis y/o las paredes vasculares; iii) respuesta a los corticosteroides sistémicos y/o a los corticoides tópicos de alta potencia. Entre los criterios menores, planteamos: i) edema/angioedema local o distal; ii) eosinofilia; iii) manchas purpúricas en la dermatoscopia; iv) recurrencia de las lesiones tras la suspensión y/o la reducción de la corticoterapia, y v) exclusión de cualquier otro proceso que pueda explicar la invasión eosinofílica de la piel. El diagnóstico se alcanzaría cuando se cumplieran 3 criterios mayores y, al menos, un criterio menor, o bien 2 criterios mayores y por lo menos 3 menores. En cualquier caso, los hallazgos clínicos e histológicos son obligatorios.

El diagnóstico diferencial se ha de hacer principalmente con el síndrome hipereosinofílico idiopático, el síndrome de Wells y el angioedema episódico con eosinofilia^{1,5}. Todos estos procesos se caracterizan por invasión eosinofílica de la dermis afectada en la que, sin embargo, no encontramos la vasculitis necrosante⁶. En el síndrome de Churg-Strauss (SCS) el espectro de las vasculitis recorre desde las neutrofílicas en pacientes ANCA-positivos hasta las eosinofílicas en ANCA-negativos, aunque lo más frecuente es que sean pacientes con vasculitis intermedias con infiltrado mixto neutrófilos-eosinófilos. Los pacientes con VERC podrían ser considerados como casos extremos de SCS ANCA-negativo, por lo que es imprescindible su seguimiento¹¹.

Tratamiento

El manejo de la VERC es un reto, ya que aunque el uso de corticosteroides es eficaz, la recurrencia es común tras la retirada completa del fármaco⁴. Se puede comenzar con 0,5 mg/kg/día de prednisona oral, iniciando la retirada a las 2 semanas hasta alcanzar una dosis mínima necesaria con la que mantener la remisión³. Para el tratamiento de mantenimiento^{8,13} algunos autores han propuesto el uso de indometacina⁸, tacrolimus¹² y tosilato de suplatast¹³ (tabla 2). Sin embargo, nosotros proponemos el empleo de dapsona como alternativa terapéutica a largo plazo en caso de recurrencia después de la reducción de la corticoterapia, ya que ha demostrado ser eficaz en el control de cuadros clínicos similares (celulitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, etc.)⁶.

Conclusión

La VERC es una enfermedad infradiagnosticada, descrita recientemente y caracterizada por placas purpúricas, eri-

tematosas y pruriginosas, con necrosis fibrinoide e infiltrado eosinofílico en la histología. Describimos 4 casos, así como los ya publicados previamente. Proponemos unos criterios diagnósticos y recomendamos el uso de dapsona como fármaco de mantenimiento a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Quijano y al Dr. Rodríguez, que contribuyeron en la misma medida en la realización de este trabajo.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.ad.2017.12.012.

Bibliografía

1. Chen KR, Pittelkow MR, Su D, Gleich J, Newman W, Leiferman KM. Recurrent cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis. A novel eosinophil-mediated syndrome. *Arch Dermatol*. 1994;130:1159-66.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11.
3. Sawada C, Taniai M, Kawashima M, Ishiguro N. Recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis. *Eur J Dermatol*. 2016;26:108-9.
4. Li W, Cao W, Song H, Ciu Y, Lu X, Zhang F. Recurrent cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis: A case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2013;8:185.
5. Palazzolo J, Fleming C, Luna A, Díaz-Leaño C, Michelena M, Carignano M, et al. Vasculitis eosinofílica cutánea. *Arch Argent Dermatol*. 2012;62:224-7.
6. Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. Eosinophilic skin diseases: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50:189-213.
7. Fernández M, Cubilla E, Guzmán A, Stankiewicz C, Fabio MP, González M, et al. Vasculitis eosinofílica cutánea: informe de un caso y revisión de la literatura. *Dermatología CMQ*. 2014;12:263-7.
8. Tanglertsampan C, Tantikun N, Noppakun N, Pinyopornpanit V. Indomethacin for recurrent cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis. *J Med Assoc Thai*. 2007;90:1180-2.
9. Tsunemi Y, Saeki H, Ihn H, Tamaki K. Recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis presenting as annular urticarial plaques. *Acta Derm Venereol*. 2005;85:380-1.
10. Vazquez-Lopez F, Fueyo A, Sanchez-Martin J, Perez-Oliva N. Dermoscopy for the screening of common urticaria and urticaria vasculitis. *Arch Dermatol*. 2008;144:568.
11. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65:270-81.

12. Sugiyama M, Nozaki Y, Ikoma S, Kinoshita K, Funauchi M. Successful treatment with tacrolimus in a case of the glucocorticoid-dependent recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis. *Ann Dermatol.* 2013;25:252–4.
13. Sakuma-Oyama Y, Nishibu A, Oyama N, Saito M, Nakamura K, Kaneko F. A case of recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis: Successful adjuvant therapy with suplatast tosilate. *Br J Dermatol.* 2003;149:901–3.