

# Síndrome Hemolítico Urémico atípico asociado a variante genética Trombomodulina: a propósito de un caso

[Atypical Hemolytic Uremic Syndrome associated with Thrombomodulin genetic variant: a case report]

Stephanie Paz<sup>1,2</sup> , Nathalie Yepes Madrid<sup>1,2</sup> , José Fernando Gómez Urrego<sup>2,3</sup> , Jorge Alberto Endo Cáceres<sup>2,3</sup> 

1) Programa de Residencia en Pediatría, Universidad Libre seccional Cali, Colombia; 2) Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED); 3) Facultad de Salud, Universidad Libre Seccional, Cali, Colombia.

**Correspondencia:** Stephanie Paz / **Email:** stephaniepaz222@gmail.com

**Recibido:** 19 de junio de 2024

**Aceptado:** 17 de octubre de 2024

**Publicado:** 7 de diciembre de 2024

**Palabras clave:** Síndrome Hemolítico Urémico Atípico, Trombomodulina, Proteínas del sistema del complemento.

**Keywords:** Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Thrombomodulin, Proteins of the complement system.

**Aspectos bioéticos:** Los autores declaran que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Los autores declaran aprobación por comité de bioética institucional: Comité de ética de la Fundación Clínica Infantil Club Noel.

**Financiamiento:** Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la realización de este trabajo.

**Reproducción:** Para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

**Datos:** La información cruda anonimizada será enviado junto con el manuscrito.

**DOI:** 10.37980/im.journal.rspp.32387

## Resumen

**Introducción:** El Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa) se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, asociado a variaciones genéticas del sistema del complemento, como el gen THBD, responsable del 3-5% de los casos hereditarios. **Reporte de caso:** Una paciente con antecedentes de Síndrome Nefrótico desarrolló anemia persistente y trombocitopenia. **Análisis** mostraron actividad de ADAMTS 13 al 50%. **Estudios genéticos** revelaron variante en THBD asociada a disfunción del complemento. **Discusión:** La variante genética en THBD de nuestra paciente coincide con las encontradas y menos frecuentes para SHUa. La disfunción del complemento por ausencia de esta proteína explica la microangiopatía y afectación renal. Se inició Eculizumab tempranamente para prevenir progresión y mejorar el pronóstico. **Conclusión:** SHUa es heterogéneo con múltiples causas genéticas, incluyendo variaciones en THBD. Identificar estas variantes es crucial para guiar tratamientos específicos como Eculizumab, eficaz en inhibir la cascada patogénica del complemento. Diagnóstico genético precoz y manejo individualizado son clave en SHUa para mejores resultados a largo plazo.

## Abstract

**Introduction:** Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure, associated with genetic variations in the complement system, such as the THBD gene, responsible for 3-5% of hereditary cases. **Case report:** A patient with a history of Nephrotic Syndrome developed persistent anemia and thrombocytopenia. **Analysis** showed ADAMTS 13 activity at 50%. **Genetic studies** revealed a variant in THBD associated with complement dysfunction. **Discussion:** The genetic variant in THBD in our patient corresponds to those found in aHUS, which are less common. Complement dysfunction due to the absence of this protein explains the microangiopathy and renal impairment. Eculizumab was initiated early to prevent progression and improve prognosis. **Conclusion:** aHUS is heterogeneous with multiple genetic causes, including variations in THBD. Identifying these variants is crucial for guiding specific treatments such as Eculizumab, effective in inhibiting the complement pathway. Early genetic diagnosis and individualized management are key in aHUS for better long-term outcomes.

## INTRODUCCIÓN

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son enfermedades que se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y afectación de múltiples órganos, especialmente renal. Incluyen el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa), la púrpura trombocitopénica trombótica, la púrpura trombocitopénica idiopática y el Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) [1-3]. Las MAT tienen diversas causas, incluyendo genéticas, infecciosas, medicamentosas y autoinmunes.

En niños, el SHU es la forma más frecuente, constituyendo el 85% de los casos, caracterizada por enfermedad gastrointestinal por *Escherichia coli* productora de toxinas Shiga. Estas toxinas inducen efectos proinflamatorios y protrombóticos en el endotelio vascular. La mayoría de los pacientes presenta mejoría renal, pero menos del 25% muestra una presentación "atípica", no relacionada con toxinas Shiga, probablemente debido a alteraciones genéticas que provocan activación descontrolada del sistema del complemento [4].

A nivel mundial, se registran alrededor de 1,000 casos de SHUa asociados a alteraciones del sistema del complemento, con una incidencia de 0.10 a 0.11 casos por millón en menores de 18 años. Estos pacientes suelen tener un curso agresivo y recurrente, con el 50 al 75% necesitando terapia de reemplazo renal y el 25% falleciendo [5]. SHUa está directamente vinculado a variantes genéticas en genes reguladores del sistema del complemento como CFH, CFI, MCP, THBD, C3 y CFB. Aproximadamente el 60% de los pacientes muestran alguna variante genética, ya sea heredada o de Novo, que afecta a proteínas clave en la regulación y estabilización del complemento [5].

El sistema del complemento forma parte crucial de la inmunidad innata para defender contra patógenos. Se activa a través de tres vías principales: clásica, alternativa y de las lectinas. Estas vías generan la molécula C3b, que actúa como opsonina al unirse a patógenos Gram positivos, facilitando su fagocitosis por neutrófilos, macrófagos y monocitos. Con los patógenos Gram negativos, se forma el complejo de ataque a la membrana, ofreciendo protección al huésped [6].

Las vías clásicas y de lectina se activan al reconocer el anticuerpo unido al antígeno de un microorganismo. En contraste, la vía alternativa no requiere un activador específico; el C3 se convierte en C3(H<sub>2</sub>O) y forma C3 (H<sub>2</sub>O) Bb con el factor B del complemento (CFB) y el factor D del complemento (CFD), actuando como convertasa de C3 para generar C3b. Este sistema está regulado por factores como CFH, CFI y MCP, que inactivan el C3b para controlar y regular la actividad del sistema del complemento en la superficie celular [3,7].

La variante genética en el gen de la trombomodulina (THBD) constituye el 3-5% de las causas de SHUa. La THBD codifica a una proteína homónima transmembrana que activa la proteína C, actuando como anticoagulante endógeno y regulando la formación de coágulos. También regula la vía alternativa del sistema del complemento, acelerando la inactivación de C3b por CFI. En ausencia de reguladores del complemento, el C3b se une a patógenos y forma la convertasa C3, generando más C3b. Esta convertasa C3 se une a otro C3b para formar C3bBbC3b (convertasa C5), que al escindir se produce C5a y C5b. Junto con C6, C7, C8 y C9, C5b forma el complejo de ataque a la membrana (C5b-9), induciendo lisis y daño en células diana para eliminar patógenos [3,6,7].

Las variantes genéticas alteran la producción de proteínas reguladoras del sistema del complemento, provocando una activación descontrolada. Esto resulta en el depósito de moléculas del complemento en las superficies celulares, especialmente en células endoteliales, induciendo inflamación y formación de microtrombos en capilares y arteriolas. Este proceso ocurre principalmente en los riñones, llevando a la falla renal aguda [3,6,7].

El objetivo de este reporte de caso es destacar la importancia de la genómica en el diagnóstico del SHUa. El uso de pruebas genéticas avanzadas permite la secuenciación del ADN para identificar variantes patogénicas relacionadas con el sistema del complemento. Esto facilita un diagnóstico preciso y terapias individualizadas. Se ha observado que la administración temprana de Eculizumab, un anticuerpo monoclonal, beneficia a estos pacientes al

prevenir la progresión de la enfermedad y reducir la alta mortalidad asociada.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 7 años con síndrome nefrótico corti-corresistente desde los 5 años fue hospitalizada debido a su quinta recaída, manifestando palidez, fiebre, taquicardia, dolor abdominal intenso, anasarca con edema facial, de extremidades y ascitis. Se sospechó choque séptico por peritonitis primaria debido a su inmunosupresión y dolor abdominal severo. Los estudios iniciales (ver Tabla 1) revelaron anemia, elevación de azoados, disminución de la función renal y bajos niveles de C3 y C4 del complemento. Se inició tratamiento con antibióticos de amplio espectro, dosis completa de esteroides, ciclofosfamida, diálisis peritoneal y transfusión de glóbulos rojos.

Después de 8 días hospitalizada, la paciente presentaba edemas persistentes, descenso de hemoglobina sin san-

grado evidente y una caída repentina de plaquetas mayor al 50% de su valor basal. Se descartaron varias causas de anemia hemolítica autoinmune con resultados negativos en pruebas como ENAS, ANAS, ANTI-DNA, anticardiolipinas y anticuerpos anti-mieloperoxidasa.

Se consideró inicialmente microangiopatía trombótica, especialmente SHUa frente a Púrpura Trombocitopénica Trombótica, debido al grave daño renal agudo, anemia hemolítica y trombocitopenia. La medición de ADAMTS 13 mostró una actividad del 50%, normal, excluyendo Púrpura Trombocitopénica Trombótica. Con base en estos hallazgos, se diagnosticó SHUa y se trató con Eculizumab, administrando tres dosis de 300 mg, lo que resultó en mejoría clínica sin necesidad de terapia renal sustitutiva. Durante el seguimiento ambulatorio, se solicitó un estudio genético con secuenciación de 19 genes relacionados con SHUa.

**Tabla 1.** Paraclínicos

Paraclínicos	Valores de referencia		Caso
Complemento 3 (mg/dL)	88-155		48.3
Complemento 4 (mg/dL)	12-32		9.2
Hemoglobina (g/dL)	12-15		8.8
Hematocrito (%)	26-44		27.9
Plaquetas ( $10^3 \times \text{mm}^3$ )	150-140		892,000
Nitrógeno Ureico (mg/dL)	7-20		65.2
Creatinina (mg/dL)	Hasta 1,3	1.15- TFG: 43.4 ml/min/1.73 (talla 121 cm)	
Extendido de sangre periférica	Número importante de eosinófilos, muchos de ellos displásicos, se evidencio levemente normo blastos ortocromáticos, linfocitos en cantidad y poli segmentación de neutrófilos, la sería roja ++ de equinocitos y abundantes plaquetas en plasma de morfología normal.		
ADAMTS 13	Actividad de 50%		
Coombs Directo	Negativo	Negativo	

Nota: ADAMTS 13: En ingles, A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats, member 13; TFG: Tasa de filtración glomerular

**Tabla 2.** Resultado de Estudio genético.

Gen	Variante	Tipo de variante	Cigosis	Significado clínico	Asociación
<b>THBD</b> (NM_000361)	c.116A>T (p. Tyr39Phe)	<i>Missense</i>	Heterocigota	Incierto	Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

Se realizó estudio genético para SHUa mediante Next Generation Sequencing (NGS) de 19 genes relacionados. La secuenciación del exoma (>20,000 genes) logró una cobertura superior al 98% y una profundidad mínima de 20x. Sin embargo, se reconoció que esta metodología podría no detectar todas las posibles variantes patogénicas en un gen específico.

Los resultados de la secuenciación fueron analizados mediante el software GenomeOne de DreamGenics. Se alinearon y filtraron las secuencias según criterios de calidad y se compararon con el genoma de referencia hg19 para anotación y llamado de variantes.

El enfoque del análisis se centró en identificar variantes en regiones exónicas o de splicing con al menos 20 pares de bases, además de inserciones y deleciones pequeñas. Este método también permitió detectar deleciones y duplicaciones exónicas (CNV), siendo más fiables las CNV que afectan dos o más exones.

Las variantes identificadas se evaluaron utilizando bases de datos como HGMD, ClinVar, LOVD, dbSNP y gnomAD. Para variantes con significado incierto, como missense y variantes en sitios de splicing, se emplearon herramientas de predicción in silico cuyos resultados se integraron en la interpretación de los hallazgos. Además, se examinó la asociación de las variantes identificadas con los síndromes descritos en OMIM y se evaluó su relevancia clínica con el fenotipo presentado por el paciente.

## RESULTADOS

Se identificó una variante heterocigota de significado clínico incierto (VUS) en el gen THBD (ver Tabla 2), que resul-

ta en la sustitución de una adenina por una timina en la posición 116 del ADNc, ubicada en el exón 1 del gen (c.116A>T). A nivel proteico, esta variante causa un cambio missense de una tirosina a una fenilalanina en el aminoácido 39 (p. Tyr39Phe), un residuo poco conservado evolutivamente.

Esta variante está registrada en la base de datos ClinVar (ID de variante: 1374247) como VUS y en The Human Gene Mutation Database (HGMD) se menciona su asociación cuestionada con el síndrome hemolítico urémico atípico (CM1417218). Su frecuencia alélica es extremadamente baja (<0.0001 según gnomAD). Las predictoras in silico (SIFT, Polyphen-2, LRT, MutationTaster, MutationAssessor, FATHMM, MetaSVM y Condel) la clasifican como neutra.

## DISCUSIÓN

El SHUa se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, con estudios negativos para toxina Shiga y actividad normal de ADMATS 13. Es causado por variantes en genes reguladores del sistema del complemento, que resultan en un daño significativo a nivel endotelial. Aunque presenta una herencia autosómica dominante, los sujetos heterocigotos pueden desarrollar la enfermedad con penetrancia incompleta. Estudios genéticos en familias afectadas han identificado genes relacionados con la regulación del complemento, como describe Gianluigi A. et al. (2021) [2], quienes encontraron 71 familias con al menos un portador de variante en el gen regulador del complemento, 186 miembros afectados y 28 desarrollaron la enfermedad. La penetrancia incompleta dificulta predecir el riesgo de de-

sarrollo de la enfermedad en familiares sanos, y las estimaciones se basan en evidencia limitada. Aunque se reporta una penetrancia del 50% para el SHUa en la literatura, esta cifra parece sobrestimar la penetrancia real observada en la práctica clínica [2,3,8,9].

En las últimas dos décadas, la investigación sobre las microangiopatías trombóticas, particularmente el SHUa, ha aumentado considerablemente, mejorando la comprensión de estas enfermedades raras, pero con alta morbilidad [2,8]. Se ha demostrado que aproximadamente el 60% de los pacientes con SHUa presentan variantes genéticas en factores reguladores del complemento. Entre las variantes más comunes están C3, CFB, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR5, CFI, CD46, MCP, THBD y DGKE, las cuales causan pérdida de función en los factores reguladores del complemento, resultando en una disminución de la inactivación de C3b y un exceso de activación del complemento en las células huésped, lo que provoca daño endotelial significativo [6,7,10]. La variante más frecuente identificada en estos pacientes, según Rodrigo A. et al. (2018) [11], está en el gen CFH, que representa el 20-30% de los casos. En contraste, la variante relacionada con el gen THBD (Trombomodulina), encontrada en el panel genético de nuestro caso clínico, es menos común, representando menos del 5%, pero se asocia con una alta recurrencia [4].

La paciente presentaba una variante en el gen THBD (OMIM: 188040), conocido como trombomodulina, que codifica una proteína crucial en la regulación de la coagulación sanguínea. Esta proteína, un receptor de membrana tipo I en células endoteliales, regula la coagulación al activar la proteína C mediante la unión con la trombina. La proteína C activada inhibe los factores de coagulación Va y VIIIa, reduciendo la generación de trombina y previniendo la formación de coágulos. Además, la trombomodulina facilita la inactivación de anafilatoxinas C3a y C5a, regulando así el sistema del complemento. Variantes patogénicas en este gen predisponen a la formación de microtrombos en el endotelio y afectan la regulación del complemento, según investigaciones como las de Mieke Delvaeye et al [12,13,14].

El tratamiento del Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa) incluye estrategias como la transfusión de glóbulos rojos, suspensión de fármacos nefrotóxicos, terapia de reemplazo renal y el uso de Eculizumab. Este anticuerpo monoclonal humano bloquea la escisión de la proteína C5 del complemento, inhibiendo la formación de C5a y el complejo de ataque a la membrana (MAC) C5b-9. Al reducir la activación terminal del complemento, Eculizumab disminuye el daño endotelial, la trombosis y la lesión renal asociada al SHUa [15].

Es esencial que los pacientes tratados con Eculizumab estén vacunados contra microorganismos encapsulados como meningococo y neumococo, debido al aumento del riesgo de infecciones por estos patógenos. Sin embargo, la falta de vacunación no debe retrasar el inicio del tratamiento. Se recomienda también la profilaxis antibiótica contra estos microorganismos durante las primeras dos semanas de tratamiento con este anticuerpo monoclonal. Iniciar Eculizumab de manera temprana es crucial para prevenir la progresión y el daño renal irreversible en el Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa). No es necesario realizar pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico antes de comenzar el tratamiento; estas pueden llevarse a cabo más adelante, tras observar una mejoría clínica. Este enfoque médico se mantiene hasta lograr la remisión completa de la enfermedad, mejorando significativamente el pronóstico y alterando el curso natural del SHUa de manera favorable [7].

## CONCLUSIÓN

Avances en la tecnología de diagnóstico genético han mejorado la precisión y oportunidad en el diagnóstico del SHUa, una enfermedad rara. La identificación de variantes en el gen de la Trombomodulina revela un descontrol en la activación del sistema del complemento, causante de daño renal severo y síntomas característicos. La disponibilidad de herramientas moleculares permite iniciar tempranamente el tratamiento con Eculizumab, un anticuerpo monoclonal eficaz. Esta intervención no solo previene la progresión de la enfermedad, sino que también mejora el pronóstico, modificando positivamente su curso clínico devastador.

### Consideraciones éticas

Este es un reporte de caso que se apega a lo señalado por la Declaración de Helsinki y lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación. Se sometió ante el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Libre Cali (ETC). Se protegerá la confidencialidad de la información.

### Financiación

No se recibió financiación para la redacción del informe del caso.

### Contribuciones

Cada autor contribuyó a la redacción, revisión y corrección del manuscrito. SPR contribuyó a la investigación, redacción y revisión, mientras que NYM, JFGU Y JAEC contribuyeron a corregir y agregar cambios médicos relevantes al caso. Todos los autores (SPR, NYM, JFGU y JAEC) leyeron y aprobaron el manuscrito final. Todos los autores participaron en la adquisición, análisis e interpretación de los datos. Cada autor ha aceptado ser personalmente responsable de sus contribuciones y garantizar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo (incluso aquellas en las que el autor no participó personalmente) se investiguen, resuelvan y resuelvan adecuadamente. la resolución documentada en la literatura. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses en competencia. Este manuscrito no está siendo considerado por ninguna otra revista.

### Declaración de la IA Generativa y las tecnologías asistidas por IA en el proceso de escritura

Los autores declaran que no se utilizó IA ni tecnologías asistidas por IA en el proceso de investigación ni de redacción de este manuscrito.

## REFERENCIAS

- [1] Ferrari B, Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood*. 2020 Nov 5;136(19):2125–32.
- [2] Ardissino G, Longhi S, Porcaro L, Pintarelli G, Strumbo B, Capone V, et al. Risk of Atypical HUS Among Family Members of Patients Carrying Complement Regulatory Gene Abnormality. *Kidney Int Rep*. 2021 Jun 1;6(6):1614–21.
- [3] Boyer O, Nephrology P, Enfants N, Hospital M, Niaudet P. Hemolytic-Uremic Syndrome in Children [Internet]. 2022. Available from: <https://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>
- [4] Yoshida Y, Kato H, Nangaku M. Atypical hemolytic uremic syndrome. Vol. 3, *Renal Replacement Therapy*. BioMed Central Ltd.; 2017.
- [5] Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Vol. 23, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 4–21.
- [6] Contreras E, de la Rubia J, del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías tromboticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)*. 2015 Apr;144(7):331.e1-331.e13.
- [7] Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. In: *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2017. p. 539–51.
- [8] Bu F, Zhang Y, Wang K, Borsa NG, Jones MB, Taylor AO, et al. Genetic analysis of 400 patients refines understanding and implicates a new gene in atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018 Dec 1;29(12):2809–19.
- [9] De Jorge EG, Macor P, Paixão-Cavalcante D, Rose KL, Tedesco F, Cook HT, et al. The development of atypical hemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Jan;22(1):137–45.

- [10] Guerra-Torres XE, Bouarich H. Protocolo diagnóstico y tratamiento del síndrome hemolítico urémico y la púrpura trombótica trombocitopénica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2019 Jun;12(82):4860–3.
- [11] Rodrigo A. Sepúlveda, Rodrigo Tagle, Aquiles Jara. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Rev Med Chile*. 2018;146:770–9.
- [12] Mieke Delvaeye PhD, MNPhD, ADVMSc, CTEPhD, NLEPhD, GFMSc, JDFPhD, SPPPhD, BCMSc, DLP-hD, CZ, oja PhD, GRMD. Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361;4:345–57.
- [13] NCBI. NCBI. 2023 [cited 2023 Apr 14]. THBD thrombomodulin [Homo sapiens (human)]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7056>
- [14] Orphanet. Orphanet . 2023 [cited 2023 Apr 14]. p. 1–3 THBD. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=28081&MISSING%20CONTENT=S-ndrome-hemol-tico-uremico-at-pico-con-anomal-as-en-los-genes-del-complemento&search=Disease\\_Search\\_Simple&title=S%EDndrome%20hemol%EDtico%20ur%E9mico%20at%EDpico%20con%20anomal%EDas%20en%20los%20genes%20del%20complemento](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=28081&MISSING%20CONTENT=S-ndrome-hemol-tico-uremico-at-pico-con-anomal-as-en-los-genes-del-complemento&search=Disease_Search_Simple&title=S%EDndrome%20hemol%EDtico%20ur%E9mico%20at%EDpico%20con%20anomal%EDas%20en%20los%20genes%20del%20complemento)
- [15] Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood*. 2015;125(21):3253–62.