

## همزمانی بروز علائم دندانی سیفلیس مادرزادی و هیپردنشیا در پسر بچه ۸ ساله: گزارش یک مورد

دکتر فهیمه دانشیار<sup>۱</sup>، دکتر نگین منصوری<sup>۲\*</sup>، دکتر شقايق گلشنی<sup>۳</sup>

۱- استادیار، گروه دندانپزشکی کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲- دستیار تخصصی گروه دندانپزشکی کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۳- استادیار، گروه دندانپزشکی کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۱۴۰۳/۸/۱۵ پذیرش مقاله:

۱۴۰۳/۶/۲۰ اصلاح نهایی:

۱۴۰۳/۲/۲۹ وصول مقاله:

### Concurrence of presence of dental signs of congenital syphilis and hyperdontia in a 8-year-old boy: a case report

Fahime daneshyar<sup>1</sup>, Negin mansouri<sup>2\*</sup>, Shaghayegh golshani<sup>3</sup>

1- Assistant professor, Pediatric department, school of dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

2. Post Graduated Student, Pediatric department, school of dentistry, Hamadan University Of Medical Science, Hamadan, Iran

3- Assistant professor, Pediatric department, school of dentistry, Qazvin university of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Received: May 2024

Acceptance: Nov 2024

#### Abstract:

**Background and Aim:** Syphilis is one of the oldest sexually transmitted diseases known. The incidence of syphilis has increased worldwide in the last decade, despite the fact that the treatment of this infection can be done easily. The causative agent of this sexually transmitted disease is the bacterium Treponema Pallidum Subspecies Pallidum (TPA). Syphilis oral lesions, the most common extragenital sign of infection, are a diagnostic challenge for dentists, who are usually the first to examine oral lesions. Biopsy is sometimes the first examination, but histological findings are considered non-specific.

**Case Report:** In the present study, we present a new case with the oral manifestations of syphilis along with the occurrence of extra teeth.

**Conclusion:** successful management of impacted upper law teeth might be difficult, Light orthodontic force along with proper orientation of impacted tooth, suitable surgical technique and biomechanic procedures will be effective for acceptable acclusion.

**Keywords:** Congenital Syphilis, Syphilis, Treponemalosis, hyperdontia

**Corresponding Author:** mansouri1994@gmail.com

**J Res Dent Sci. 2024;21 (4): 318-325**

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** سیفلیس یکی از قدیمی ترین بیماری‌های مقاربته شده است. بروز سیفلیس در دهه گذشته در سراسر جهان افزایش یافته است، علیرغم اینکه درمان این عفونت به راحتی قابل انجام است. عامل ایجاد کننده این بیماری مقاربته، باکتری *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* (TPA) است. ضایعات دهانی سیفلیس، شایع ترین علامت خارج تناسلی عفونت، یک چالش تشخیصی برای دندانپزشکان است که معمولاً اولین کسانی هستند که ضایعات دهانی را بررسی می‌کنند. بیوپسی گاهی اولین معاینه انجام شده است، اما یافته‌های بافت شناسی غیر اختصاصی در نظر گرفته می‌شود.

**گزارش مورد:** در مطالعه حاضر یک مورد جدید به همراه تظاهرات دهانی سیفلیس در کنار وقوع دندان‌های اضافه ارائه می‌شود. **نتیجه گیری:** درمان موفقیت آمیز دندان نهفته در قدم فک بالا می‌تواند در عمل دشوار باشد. سیستم نیروی ارتدنسی سبک با تشخیص صحیح موقعیت دندان نهفته، تکنیک جراحی مناسب و طراحی روش‌های بیومکانیکی برای اکلوژن موفق دندان موثر خواهد بود.

**کلمات کلیدی:** سیفلیس مادرزادی، سیفلیس، ترپونماتوز، هایپردنشیا**مقدمه:**

جريان خون جنین آزاد می‌شود و باعث اسپیروکتمیا می‌شود و به اکثر اندام‌ها از جمله استخوان‌ها، کلیه، طحال، کبد و قلب گسترش یافته و منجر به التهاب گسترده در سراسر این اندام‌ها می‌شود که منجر به انواع تظاهرات بالینی می‌شود<sup>(۴)</sup> سیفلیس اکتسابی را می‌توان به چهار مرحله تقسیم کرد: اولیه، ثانویه، نهفته و سوم<sup>(۵)</sup> مرحله اولیه سیفلیس معمولاً به صورت یک زخم بدون درد (شانکر) است که خود به خود در محل تلقیح ظاهر می‌شود. به دنبال انتشار سیستمیک *T. pallidum*، ضایعه اغلب به صورت راش ماکولوپاپلار گسترده در می‌آید. علائم سیستمیک غیراختصاصی مشخصه مرحله ثانویه است و بدون درمان برطرف می‌شود. مرحله نهفته به دو نوع زودرس (طول کمتر از ۲ سال) و دیررس (بیش از ۲ سال) تقسیم می‌شود و به حالتی اطلاق می‌شود که بیمار هیچ علامتی را نشان نمی‌دهد. در مرحله سوم بیماری علامت دار می‌شود و می‌تواند تقریباً هر عضوی از جمله سیستم عصبی مرکزی (نوروسیفلیس)، پوست، استخوان (گوما) و سیستم قلبی عروقی را درگیر کند. با این حال، نوروسیفلیس می‌تواند در هر مرحله از بیماری ظاهر شود.<sup>(۶)</sup>

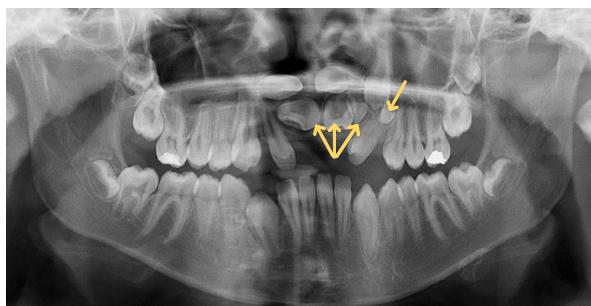
شیوع سیفلیس افزایش قابل توجهی در جهان دارد. سازمان بهداشت جهانی (WHO) تخمین می‌زند که سالانه ۱۲ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا می‌شوند و ۲۷۰۰۰۰ نفر مربوط به نوزادان مبتلا به سیفلیس مادرزادی هستند.<sup>(۱)</sup> با وجود تلاش‌های بین المللی برای از بین بردن سیفلیس، نرخ این بیماری افزایش یافته است. بروز سیفلیس مادرزادی در سال ۲۰۲۱ نسبت به سال ۲۰۲۰ به میزان ۳۰/۵ درصد افزایش یافته است که نسبت به سال ۲۰۱۷ افزایش ۲۱۹/۳٪ را نشان می‌دهد. نرخ ملی بروز سیفلیس مادرزادی در ایالات متحده ۷۷/۹ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ تولد زنده است.<sup>(۲)</sup> سیفلیس یک عفونت چند سیستمی است که توسط اسپیروکت ترپوننا پالیدوم ایجاد می‌شود. در حال حاضر، موارد سیفلیس احتمالی معمولاً با استفاده از تست‌های سرولوزیکی ترپونمال IgG شیمی‌لومینسانس (CLIA) و آگلوتیناسیون ذرات *T. pallidum* (TPPA) دو نوع سیفلیس وجود دارد: سیفلیس مادرزادی که به صورت عمودی منتقل می‌شود و سیفلیس اکتسابی که از راه جنسی منتقل می‌شود. در سیفلیس مادرزادی *T. pallidum* مستقیماً در

سیفلیس مادرزادی دیررس تشخیص داده شد و درمان با پنی سیلین G (به مدت ۳ هفته) آغاز شد. سابقه ترومای دندانی گزارش نشد. معاینه خارج دهانی یافته قابل توجهی را نشان نداد. معاینه داخل دهانی، مرحله دندانی مختلط با ثنایای مرکزی شیری را نشان داد. ثنایای لترال دائمی در فک بالا و تمامی دندان‌های ثنایای دائمی فک پایین به شکل "دندان‌های هاچینسون" بودند. (شکل ۱)



شکل ۱- نمای بالینی داخل دهانی پسر ۸ ساله مبتلا به سیفلیس مادرزادی (انسیزورهای هاچینسون نمایان هستند)

ضمن بررسی نمای پانورامیک، دندان‌های سانترال شیری در فک بالا را خارج شدند. وجود چهار دندان اضافی نهفته در قدام فک بالا مشخص شد (شکل ۲).



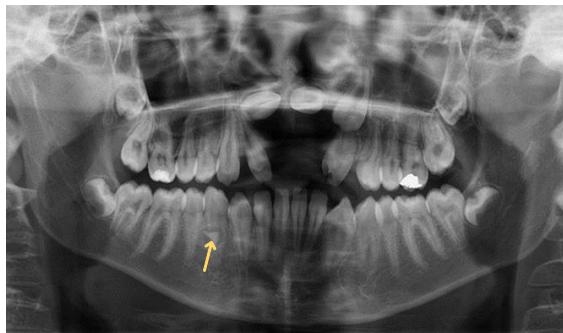
شکل ۲- نمای پانورامیک بیمار (دندان‌های اضافی با فلش زرد مشخص شده است)

در راستای اصلاح موقعیت دندان‌های سانترال دائمی فک بالا می‌بایست دندان‌های مورد نظر از بین چهار دندان با ظاهر مشابه دندان سانترال دائمی در فک بالا تشخیص داده می‌شد اما این مسئله به دلیل وجود شباهت زیاد مشکل بود و تشخیص اینکه کدام یک از دندان‌ها، دندان مورد نظر

سیفلیس مادرزادی دومین علت مرده زایی در سراسر جهان است که تنها مalaria از آن پیشی می‌گیرد و می‌تواند مشکلات سلامتی قابل توجهی از جمله سقط جنین، زایمان زودرس و عفونت مادرزادی در نوزادان ایجاد کند، زیرا این بیماری در صورت عدم درمان منجر به عواقب شدید می‌شود.<sup>(۷)</sup> سیفلیس مادرزادی یک بیماری قابل پیشگیری نادر و جدی است و همچنان یک مشکل عمدۀ مراقبت‌های بهداشتی محسوب می‌شود. سیفلیس مادرزادی دیررس (که ۲ سال یا بیشتر پس از تولد شناسایی می‌شود) یک مورد بالینی بسیار نادر است<sup>(۸)</sup> اگرچه میزان سیفلیس مادرزادی در کشورهای توسعه یافته رو به کاهش است، با وجود استفاده گسترده از پنی سیلین برای درمان سیفلیس از اوایل دهه ۱۹۵۰، افزایش قابل توجهی در کشورهای توسعه نیافته مشاهده شده است. ما در اینجا یک مورد سیفلیس مادرزادی دیررس را گزارش کرده تا تاکید کنیم که سیفلیس مادرزادی هنوز در قرن بیست و یکم وجود دارد و غربالگری جهانی قبل از زایمان برای جلوگیری از این بیماری جدی و در عین حال تا حد زیادی قابل پیشگیری الزامی است.<sup>(۹)</sup>

### گزارش مورد:

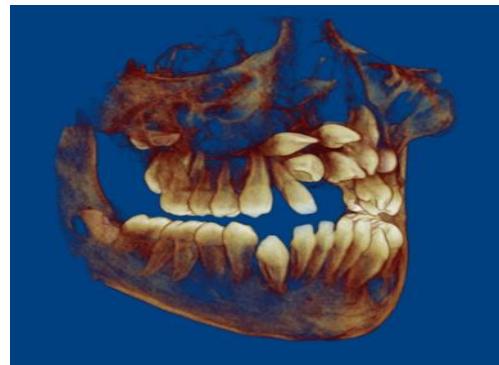
پسر ۸ ساله ای با شکایت اصلی عدم وجود دندان ثنایای مرکزی دائمی در فک بالا به بخش دندانپزشکی کودکان دانشکده دندانپزشکی همدان ارجاع شد. سابقه پزشکی او درمان آب مروارید چشمی را نشان می‌داد. در پی معاینه چشم پزشکی به علت آب مروارید و مشاهده‌ی ظاهر دندان‌ها بیمار تحت آزمایش قرار گرفت. نتایج نشان داد که سطح هموگلوبین ۱۲.۹ گرم در دسی‌لیتر، تعداد پلاکت‌ها ۲۸۶۰۰۰ در میلی‌لتر، تعداد لکوستیت‌ها ۶۵۰۰ در میلی‌متر مکعب و آزمایش VDRL غیر واکنشی بود. آزمایش FTA-ABS IgG مثبت بود. بیمار با آزمایش TPHA



شکل ۵- نمای پانورامیک در جلسه پیگیری (دندان اضافی با فلاش زرد رنگ مشخص شده است)

بیمار به صورت اورژانسی در بخش ارتودنسی معاینه و در نوبت قرار گرفت. درمان بیمار در ۹۹/۱۰/۱۷ آغاز شد. طرح درمان شامل growth modification force دو فک بیمار بدون کشیدن دندان بود. همچنین eruption کار قرار گرفت. تصمیم گیری برای کشیدن دندان ۲ بالا چپ در دستور چپ یا پذیرش transposition بین دندان های ۲ و ۳ بالا چپ به آینده و ارزیابی پاسخ دندان ها به نیروی ارتودنسی موكول شد. در تاریخ ۱۴۰۱/۶/۲۳ پس از مشاهده عدم حرکت دندان های سانترال ماگزیلا، نیروی روی این دندان ها متوقف و تصمیم به جایگزینی با ایمپلنت گرفته شد (شکل ۶، ۷ و ۸). در مورد بیمار مطرح شده، علی رغم همکاری رشته های مختلف دندانپزشکی به دلیل نهفتگی بسیار عمیق دندان های سانترال نهفته، انتقال آن ها به مکان صحیح در قوس امکان پذیر نبود، به صورتی که نتیجه نهایی با استفاده از پلاک متحرک از نظر عملکرد و زیبایی به دست آمد. در جلسات پیگیری نیز با تشخیص زود هنگام دندان اضافه در فک پایین از پاتولوژی های مربوط به آن جلوگیری شد. این مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۱۴۰۱.۱۰۲۹IR.UMSHA.REC.

هستند در نمای پانورامیک ممکن نبود، بنابراین تصویر سه بعدی درخواست داده شد(شکل ۳).



شکل ۳- نمای سه بعدی از فک بیمار به منظور تشخیص دندان های اضافی

پس از بررسی نمای کرونال، سازیتال و محوری در تصویر سه بعدی به این نتیجه رسیدیم که دو دندان که در موقعیت بالاتر قرار گرفته اند، سانترال های دائمی هستند. در یک جلسه جراحی، چهار دندان اضافی کشیده شد و برای بازسازی ناحیه قدامی در فک بالا از یک پلاک متحرک استفاده شد (شکل ۴).



شکل ۴-پلاک متحرک فک بالا جهت بازسازی ناحیه قدامی

در ادامه در یکی از جلسات پیگیری، به تشکیل یک دندان اضافی در سمت راست فک پایین پی بردہ شد، مراحل جراحی با فلپ لینگوال برای خارج سازی دندان اضافه تازه شکل گرفته انجام شد (شکل ۵).



شکل ۶- نمای داخل دهانی در پایان درمان ارتودنسی (پس از مشاهده عدم حرکت دندان های سانترال ماجزیلا، نیروی force eruption روی این دندان ها متوقف و تصمیم به جایگزینی با ایمپلنت گرفته شد)



شکل ۷- نمای CBCT در جلسه پیگیری درمان force eruption (عدم مشاهده حرکت دندانی)

محدود بود. در سال ۱۹۴۴، بائر تحقیقات گسترهای را در مورد جوانه‌های دندان و فک جنین‌ها، نوزادان و کودکان مبتلا به سیفلیس انجام داد تا نشان دهد که جوانه‌های دندانی آلوده به طور گستردۀ توسط تربونما پالیدوم اسپیروکت نفوذ کرده‌اند. در سیفلیس مادرزادی، نقايس دندانی محتمل ترین تظاهرات بالینی سیفلیس است و در دندان‌هایی که در سال اول زندگی کلسیفیه می‌شوند، مانند دندان‌های ثنايای دائمی و مولر اول اتفاق می‌افتد<sup>(۱۴)</sup> درگیری هر دو نوع دندان‌های ذکر شده در مورد ما دیده شد(شکل ۶).

آقای Hutchinson مشاهده کرد که نقايس دندانی به دندان‌های دائمی محدود می‌شود و رنگ دندان‌ها نیز غیرطبیعی است، همانطور که در مورد ما می‌بینیم، دندان‌های آسیب‌دیده به جای رنگ طبیعی دندان‌های معمولی، نیمه شفاف هستند. لبه انسیزال که تحت تأثیر سیفلیس مادرزادی قرار گرفته است، به صورت بریدگی یا «پیچ گوشتی» توصیف شده است. تاج پیازی شکل در ثنايای هوچینسون، " بشکه مانند " نامیده می‌شود<sup>(۱۵)</sup> دندان‌های مولر به شکل توت، تظاهر دندانی است که معمولاً با سیفلیس مادرزادی مرتبط است و با کاسپ‌های مینای ابتدایی گرد متعدد روی مولرهای اول دائمی مشخص می‌شود. مولرهای توت شکل در واقع مولرهای دائمی معیوب هستند. این نوع ناهنجاری با مولرهای بدشکل با کاسپ پوشیده شده با مینای کروی مشخص می‌شود. درست بالای خط گردن دندان، یعنی در یک سوم گردنی و مینای، مولر توت شکل طبیعی به نظر می‌رسد<sup>(۱۶)</sup> مجموعه وسیعی از تظاهرات در سیفلیس باعث شده است تا به آن لقب "مقلد بزرگ" داده شود، تظاهرات دهانی سیفلیس ممکن است از انواع فرآيندهای عفونی، نئوپلاستیک یا با واسطه ایمنی، هم از نظر بالینی و هم از نظر هیستوپاتولوژیک تقلید کند.



شکل ۸- نمای پانورامیک در جلسه پیگیری درمان (عدم مشاهده حرکت دندانی) force eruption

### بحث

بروز سیفلیس در دهه گذشته در سراسر جهان افزایش یافته است، علیرغم اینکه یک عفونت به راحتی قابل درمان است<sup>(۱۰)</sup>، همچنین به دلیل عوارض و مرگ و میر بالای آن، یک مشکل جدی بهداشت عمومی در سراسر جهان به شمار می‌رود<sup>(۷)</sup> طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO) تخمين زده می‌شود که سالانه تزدیک به ۶ میلیون عفونت جدید در سراسر جهان رخ می‌دهد که بیشترین شیوع آن در بین افراد ۱۵ تا ۴۹ ساله است<sup>(۱۱)</sup>. بین باکتری مسبب سیفلیس و ویروس HIV تعامل وجود دارد و اهمیت بالینی فزاینده‌ای با توجه به افزایش نرخ عفونت همزمان و هم افزایی منحصر به فرد بین این دو عفونت مقاربتی دیده شده است. سیفلیس انتقال و اکتساب HIV را تسهیل می‌کند و HIV برای تسریع روند بیماری سیفلیس مقصداً دانسته شده است<sup>(۱۲)</sup>. علائم سیستمیک دیررس بیماری سیفلیس شامل ناشنوایی حسی عصبی، ناهنجاری زینی شکل بینی، سابر تیبیا، فک بولدگ (برجستگی فک پایین به دلیل عدم رشد فک بالا)، دندان‌های هوچینسون (دندانی بریده، کوچک و با فاصله زیاد) و مفاصل کلاتون (افیوزن بدون درد به خصوص در مفاصل بزرگ مخصوصاً زانوها)<sup>(۱۳)</sup>. نشانه‌های سیستمیک در مورد ما به مشکلات بینایی

با تشکر از همکاری بخش جراحی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی همدان که ما را در درمان این بیمار یاری کردند. همچنین از والدین بیمار که ما را در روند درمان از نظر مالی حمایت کردند تشکر می کنیم.

#### تعارض منافع:

هیچ تعارض منافعی در ارسال یا انتشار این مقاله از جانب نویسنده‌گان وجود ندارد.

سیفلیس می تواند با مجموعه ای از تظاهرات دهانی در مراحل مختلف پیشرفت بیماری ظاهر شود. این طیف وسیع از ظواهر می تواند یک چالش تشخیصی برای پزشک و/یا پاتولوژیست ایجاد کند که منجر به تأخیر در تشخیص یا تشخیص اشتباه شود. سیفلیس مادرزادی تاولی باید از سایر اختلالاتی که باعث ایجاد تاول در کف دستها و پاها می‌شوند مانند کاندیدیازیس مادرزادی، آکروپوستولوز نوزادی، گال و اپیدرمولیز بولوزا، متمایز شود. یافته‌های بالینی، سرولوژی‌ها، آماده‌سازی پتابسیم هیدروکسید (KOH) و در صورت لزوم بیوپسی پوست به این تمایز کمک می‌کنند. در بیمار ما chorioretinitis از موارد تشخیص افتراقی بود. سیفلیس مادرزادی یکی از عفونت‌های قابل پیشگیری است و به راحتی قابل درمان است، به شرطی که آزمایش و درمان در مراحل اولیه مراقبت‌های دوران بارداری برای زنان باردار انجام شود. نوزادان مبتلا به سیفلیس مادرزادی می‌توانند بلا فاصله یا بعدا به یک بیماری سیستمیک حاد (پنومونی، هیدروپس غیر اینمی)، بدشکلی استخوان، ناتوانی‌های رشدی، نابینایی یا ناشنوایی مبتلا شوند<sup>(۱۳، ۱۶)</sup>.

#### نتیجه گیری

درمان موفقیت آمیز دندان نهفته در قدام فک بالا می تواند در عمل دشوار باشد. سیستم نیروی ارتودنسی سبک با تشخیص صحیح موقعیت دندان نهفته، تکنیک جراحی مناسب و طراحی روش‌های بیومکانیکی برای اکلوژن موفق دندان موثر خواهند بود.

#### تشکر و قدردانی:

**References:**

- 1-R. Czerninski, A. Pikovski, K. Meir, N. Casap, A. Moses, and A. Maly, "Oral syphilis lesions-A diagnostic approach and histologic characteristics of secondary stage," *Quintessence Int.*, vol. 42, pp. 883–889, Nov. 2011.
- 2-D. Sankaran, E. Partridge, and S. Lakshminrusimha, "Congenital Syphilis-An Illustrative Review," *Child. (Basel, Switzerland)*, vol. 10, no. 8, Jul. 2023.
- 3-F. Satyaputra, S. Hendry, M. Braddick, P. Sivabalan, and R. Norton, "The Laboratory Diagnosis of Syphilis," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 59, Sep. 2021.
- 4-M. E. Tudor, A. M. Al Aboud, S. W. Leslie, W. Gossman, and L. M. Haddad, *Syphilis (Nursing)*. UTHSC/ UT College of Medicine: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023.
- 5-N. Alim and Y. Eltohami, "Syphilis Manifestations in the Oral Cavity A Review," May 2020.
- 6-G. W. Procop, D. L. Church, G. S. Hall, and W. M. Janda, *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Jones & Bartlett Learning, 2020.
- 7-T. Pinto *et al.*, "Clinical Protocols and Treatment Guidelines for the Management of Maternal and Congenital Syphilis in Brazil and Portugal: Analysis and Comparisons: A Narrative Review," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 19, p. 10513, Aug. 2022.
- 8-A. Lugo, S. Sanchez, and J. L. Sanchez, "Congenital Syphilis," *Pediatr. Dermatol.*, vol. 23, no. 2, pp. 121–123, Mar. 2006.
- 9-M. Chaudhary, B. Kashyap, and P. Bhalla, "Congenital syphilis, still a reality in 21st century: a case report," *J. Med. Case Rep.*, vol. 1, no. 1, p. 90, 2007.
- 10-M. Pla-Díaz *et al.*, "Evolutionary Processes in the Emergence and Recent Spread of the Syphilis Agent, *Treponema pallidum*," *Mol. Biol. Evol.*, vol. 39, no. 1, p. msab318, 2022.
- 11-N. Kojima and J. D. Klausner, "Fight Fire With Fire: Innovations to Address Syphilis Among Men Who Have Sex With Men," *Sex. Transm. Dis.*, vol. 45, no. 10, pp. e85–e86, 2018.
- 12-M. Ren, T. Dashwood, and S. Walmsley, "The Intersection of HIV and Syphilis: Update on the Key Considerations in Testing and Management," *Curr. HIV/AIDS Rep.*, vol. 18, Aug. 2021.
- 13-A. Nouraeinejad, "Choroideremia – A clinical insight and differential diagnosis," *Oftalmol. Zh.*, vol. 98, pp. 50–53, Jun. 2022.
- 14-W. H. Bauer, "Tooth Buds and Jaws in Patients with Congenital Syphilis: Correlation between Distribution of *Treponema pallidum* and Tissue Reaction," *Am. J. Pathol.*, vol. 20, no. 2, pp. 297–319, Mar. 1944.
- 15-A. Koneru, S. Hunasgi, V. Manvikar, and M. Vanishree, "Nonsyphilitic occurrence of mulberry molars: A rare case report," *J. Oral Maxillofac. Pathol.*, vol. 23, pp. S106–S110, Feb. 2019.
- 16-J. U. Igietseme, Y. Omosun, and C. M. Black, "Chapter 78 - Bacterial Sexually Transmitted Infections (STIs): A Clinical Overview\*\*Disclaimer: The findings and conclusions in this report are those of the authors and do not necessarily represent the official position of the Centers for Disease Control and Prevention.,," Y.-W. Tang, M. Sussman, D. Liu, I. Poxton, and J. B. T.-M. M. M. (Second E. Schwartzman, Eds. Boston: Academic Press, 2015, pp. 1403–1420.