

# Przebieg kliniczny rodzinnej postaci pierwotnego tętniczego nadciśnienia płucnego u 39-letniej kobiety i dwojga jej dzieci

Clinical course of familial primary pulmonary hypertension in a 39-year-old female and her two children

Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1,2</sup>, Alicja Stępień-Wątek<sup>1</sup>, Andrzej Błaszczuk<sup>3</sup>, Adam Torbicki<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

<sup>2</sup> Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego, Kielce

<sup>3</sup> Szpital Dziecięcy, Kielce

<sup>4</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

## Abstract

Primary pulmonary hypertension (PPH) is diagnosed in case of pulmonary hypertension of unexplained etiology. When PPH occurs in members of a family it should be diagnosed as familial PPH. Genetic anticipation has been described in familial PPH. We present a case of two children (4-year-old boy and 8-year-old girl) who died due to complications of familial PPH and their 39-year-old mother who has been treated due to PPH for two years. This case is interesting due to the scarcity of such reports, seriousness of the disease and genetic anticipation of familial PPH.

**Key words:** familial primary pulmonary hypertension, genetic anticipation

Kardiologia Polska 2009; 67: 521-525

Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary hypertension*, PH) jest zespołem objawów klinicznych będących następstwem podwyższonego ciśnienia w tętniczym krążeniu płucnym. Obejmuje różnorodne schorzenia, które łączy podobny obraz kliniczny i hemodynamiczny oraz identyczny obraz zmian patologicznych w mikrokrążeniu płucnym [1].

Nadciśnienie płucne obejmuje postaci: idiopatyczną, dawniej zwaną pierwotną, rodzinną oraz PH związane z chorobami tkanki łącznej, wrodzonymi wadami serca z przeciekaniem krwi z krążenia systemowego do płucnego, nadciśnieniem wrotnym, infekcją HIV, zatruciami i innymi rzadziej występującymi stanami klinicznymi [2]. Pierwotne PH (ang. *primary pulmonary hypertension*, PPH) rozpoznaje się z częstością 1–2 przypadków na milion osób [3]. Przyjmuje się, że mediana przeżycia dla tych chorych przed erą wprowadzenia swoistej dla PH terapii wynosiła ok. 2,8 roku [4]. Do wzrostu naczyniowego oporu płucnego dochodzi w mechanizmie skurczu naczyń płucnych, przebudowy ściany naczyń prowadzącej do ich obliteracji, stanu zapalnego i zmian zakrzepowych [5]. Następstwem podwyższonego oporu płucnego

jest przeciążenie prawej komory serca, przerost i rozstrzeni oraz w konsekwencji niewydolność prawokomorowa serca i zgon. Do oceny stopnia zaawansowania choroby wykorzystuje się pomiary ciśnienia w prawym przedsionku, ocenę wskaźnika sercowego i ciśnienia w tętnicy płucnej [4].

Rodzinne PH jest dziedziczone jako cecha autosomalna dominująca i przeważa u kobiet. Charakteryzuje się zmienną i niecałkowitą penetracją genu w poszczególnych rodzinach oraz coraz wcześniejszym ujawnianiem się objawów choroby w kolejnych pokoleniach. U 50–60% osób z rodzinnym PH zidentyfikowano mutację genu kodującego receptor białka morfogenetycznego kości typu 2 (BMPR2), jednak do rozwoju PH potrzebne są prawdopodobnie dodatkowe czynniki wyzwalające [6].

Nadal niejasne są przyczyny relatywnie częstego występowania idiopatycznego PH u kobiet w wieku rozrodczym. Szczególnie złe rokowanie dotyczy kobiet w ciąży, z których blisko 50% umiera w ostatnim trymestrze ciąży lub w pierwszych tygodniach potęgu [7].

Poniżej przedstawimy przypadek 39-letniej kobiety z PH, które ujawniło się później niż u dwojga jej matych

---

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, tel.: +48 41 367 13 01, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 30.08.2008. Zaakceptowana do druku: 10.09.2008.

dzieci zmarłych z powodu powikłań PH. Występowanie objawów idiopatycznego PH u matki i dwojga jej dzieci sugeruje rodzinną postać choroby, aczkolwiek nie wykonywano badań genetycznych.

## Opis przypadku

Kobieta 39-letnia, matka czworga dzieci, z których dwoje zmarło z powodu PH (4-letni chłopiec zmarł w 1998 r. i 8-letnia dziewczynka zmarła w 2000 r.) zgłosiła się w lutym 2007 r. do Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii z powodu duszności wysiłkowej, męczliwości oraz uczucia ogólnego osłabienia. W badaniu fizykalnym stwierdzono przyspieszenie czynności serca do 110/min, szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej oraz skurczowe unoszenie prawej komory. Ciśnienie tętnicze wynosiło 110/70 mmHg. W wykonanej morfologii krwi stwierdzono: hematokryt 50,8%, stężenie hemoglobiny 17 g/dl, erytrocyty 5,37 T/l.

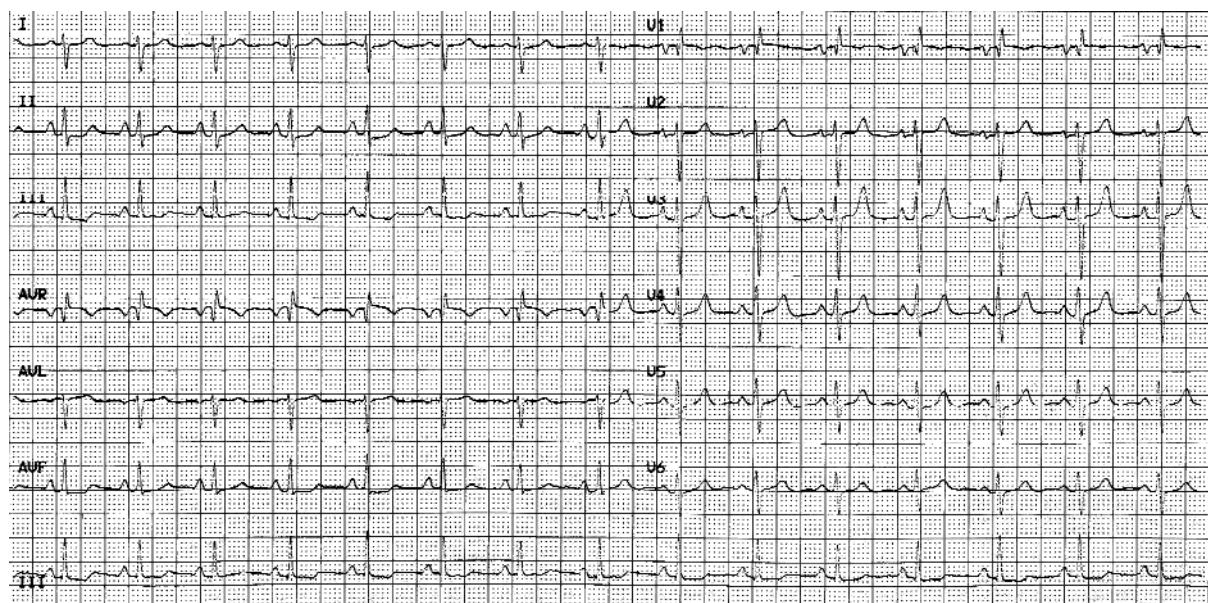
W badaniu gazometrycznym wykazano hipoksemię z ciśnieniem parcjalnemu tlenu  $pO_2$  71 mmHg w połączeniu z hipokapnią  $pCO_2$  29 mmHg, przy saturacji tlenu 95%. Badania układu hemostazy, w tym stężenie produktów rozpadu fibrynogenu i stężenie antytrombiny III, były w granicach normy. W EKG obserwowano prawogram, niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa, *P pulmonale* oraz dekstrogrę (Rycina 1). Na zdjęciu RTG klatki piersiowej w projekcji P-A stwierdzono obustronne poszerzenie wnęk oraz naczyń górnołatawowych z uwypukleniem zarysów pnia płucnego i radiologicznymi cechami powiększenia prawej komory (Rycina 2.). W badaniu echokardiograficznym stwierdzono powiększenie prawej komory z przerostem wolnej ściany, dużą niedomykalność trójdzielną oraz poszerzenie tętnicy płucnej, małą niedomykalność zastawki pnia

płucnego i skrócony czas akceleracji w skurczowym przepływie przez zastawkę płucną, bez cech wady przeciekowej (Ryciny 3., 4.). Oceniane metodą Dopplera wartości ciśnienia w tętnicy płucnej potwierdziły rozpoznanie tętniczego PH, ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. *right ventricular systolic pressure*, RVSP) wynosiło 110 mmHg (Rycina 5.). Na podstawie angiografii tomografii komputerowej (angio-CT) wykluczono zatorowość płucną. Wdrożono leczenie przeciwnadciśnieniowe acenokumarolem pod kontrolą INR.

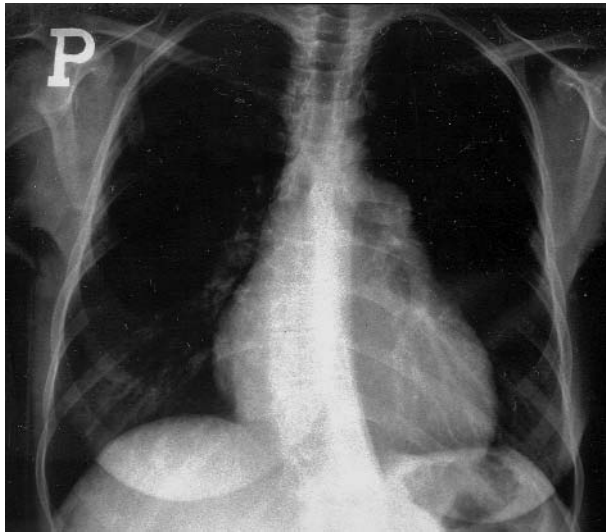
W celu ustalenia dalszego postępowania chorą z podejrzeniem rodzinnego PPH przekazano do Kliniki Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

Cewnikowanie prawego serca i tętnicy płucnej wykonane w Klinice potwierdziło wysokie nadciśnienie płucne ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej (ang. *pulmonary artery pressure mean*, PAPm) 70 mmHg, ze znacznie podwyższonym oporem płucnym (ang. *pulmonary vascular resistance*, PVR) 15 mmHg/min. W ostrej próbie hemodynamicznej z podaniem dożylnie tlenu azotu nie obserwowano obniżenia ciśnienia w tętnicy płucnej. W 6-minutowym teście marszu chora pokonała dystans 432 m, z desaturacją tlenu z 95% do 90%. W pozostałych przeprowadzonych badaniach obrazowych: angio-CT klatki piersiowej, badanie dopplerowskie układu żył głębokich kończyn dolnych, scyntygrafia perfuzyjna płuc, oraz laboratoryjnych: stężenie przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał anti-HIV, gazometrii i spirometrii wykluczono wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego. Stężenie NT-proBNP we krwi wynosiło 2022 pg/ml.

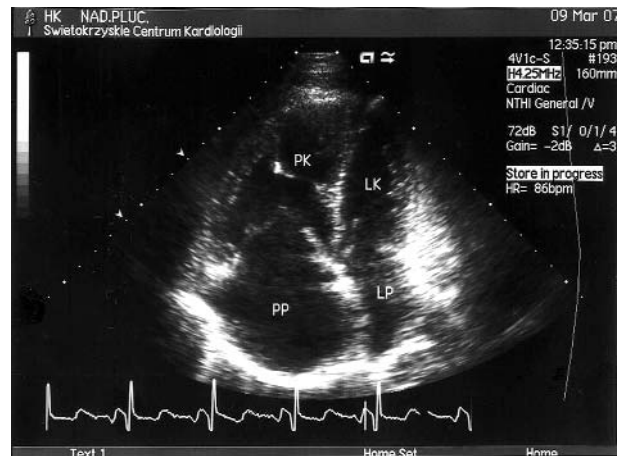
Potwierdzono rozpoznanie rodzinnej postaci tętniczego PH z towarzyszącą niewydolnością serca w klasie II wg klasyfikacji czynnościowej WHO tętniczego PH [8].



**Rycina 1.** Badanie EKG. Tachykardia 100/min, *P pulmonale*, prawogram, niepełny blok prawej odnogi, dekstrogrę



**Rycina 2.** Zdjęcie RTG klatki piersiowej. Obustronne poszerzenie wnęk oraz naczyń górnopłatowych z powiększeniem pnia płucnego i prawej komory

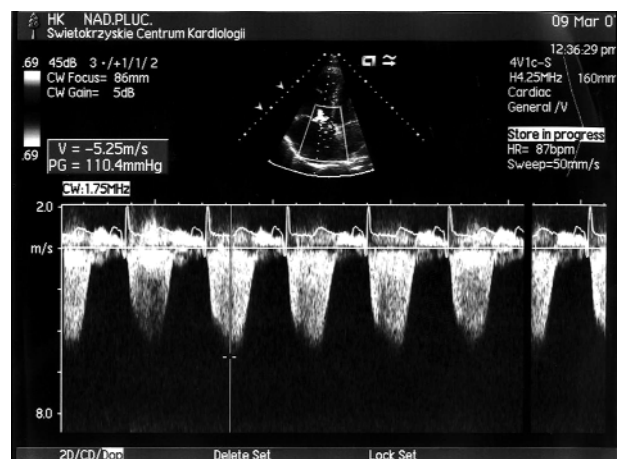


**Rycina 3.** Obraz echokardiograficzny 2-D. Projekcja koniuszkowa czterojamowa. Znacznie powiększone jamy prawej komory i prawego przedsionka uciskające jamy lewego serca

PK – prawa komora, LK – lewa komora, PP – prawy przedsionek, LP – lewy przedsionek



**Rycina 4.** Obraz echokardiograficzny 2-D. Projekcja poprzeczna w osi krótkiej. Splotczenie i przesunięcie przegrody międzykomorowej w kierunku lewej komory



**Rycina 5.** Obraz echokardiograficzny, badanie dopplerowskie. Spektrum niedomykalności zastawki trójdzielnej z maksymalną prędkością fali > 5 m/s

Utrzymano leczenie przeciwkrzepliwe doustnym antykoagulantem oraz włączono leczenie wziewnym analogiem prostacykliny – iloprostem.

Chora od 1,5 roku pozostaje pod obserwacją. Pomimo ustalonego leczenia następuje powolne pogorszenie tolerancji wysiłku, obecnie została zakwalifikowana do III klasy czynnościowej PH wg WHO.

### Przebieg nadciśnienia płucnego u dzieci chorej kobiety

Kobieta do czasu rozpoznania PH, czyli do 2007 r., urodziła czworo dzieci. Dwoje z nich zmarło z powodu powikłań PH: dziewczynka urodzona w 1992 r. zmarła w wieku 8 lat i chłopiec urodzony w 1994 r. zmarł w wieku 4 lat.

U dziewczynki objawy choroby wystąpiły w wieku 6 lat. Została przyjęta na oddział kardiologii Szpitala Dziecięcego w Kielcach. Wykonane wówczas badanie echokardiograficzne wykazało zgodne połączenia przedsionkowo-komorowe i komorowo-tętnicze, prawidłowe ujście żył systemowych i płucnych, bez przecieku na poziomie przegród i dużych tętnic. Stwierdzono poszerzenie pnia tętnicy płucnej i prawej komory oraz pogrubiałe płatki zastawki tętnicy płucnej o nieznacznie zmniejszonej separacji, z dużą falą niedomykalności o prędkości 4 m/s, z wyliczonym maksymalnym gradientem ok. 64 mmHg. Zarejestrowano również niewielką niedomykalność zastawki trójdzielnej, prawidłowe wymiary i kurczliwość lewej komory oraz prawidłowe spektrum przepływu w aorcie.

W 1998 r. po cewnikowaniu serca rozpoczęto leczenie nifedypiną w dawce 5 mg/dobę. Z uwagi na narastanie nadciśnienia płucnego do 100 mmHg zwiększono dawkę nifedypiny do maksymalnej tolerowanej oraz wdrożono leczenie przeciwplatek. We wrześniu 1999 r. dziewczynka przeżyła płatowe zapalenie płuc z wysiękiem w jamie opłucnowej, nasilonymi objawami niewydolności krążeniowo-oddechowej i od tego czasu wymagała również stałego stosowania leków kompensujących układ krążenia. W trakcie dalszej obserwacji następowała stopniowa progresja choroby, pojawiła się centralna sinica, rozstrzeń prawej komory z niedomykalnością zastawki trójdzielnej oraz narastająca niewydolność serca (III/IV klasa wg NYHA). Dziewczynka była konsultowana w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze w celu kwalifikacji do przeszczepu serca i płuc. W kwietniu 2000 r. nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia – narastająca niewydolność serca (IV klasa wg NYHA), uogólnione obrzęki, objawy niewydolności nerek, ze słabnącą reakcją na stosowane leki – z katecholaminami włącznie. W maju 2000 r., po 2 latach od rozpoznania nadciśnienia tętniczego, dziewczynka zmarła. Badania sekcyjnego nie wykonywano [9].

Początek objawów u młodszego brata dziewczynki miał miejsce w 4. roku życia. Przebieg choroby był burzliwy, z nasiloną niewydolnością krążenia w wyniku szybko narastającego PH i niedomykalnością zastawek prawego serca. Obserwowano brak reakcji na stosowane leczenie i w ciągu kilku tygodni od początku objawów nastąpił zgon. Dziewięć miesięcy wcześniej, po rozpoznaniu PH u starszej siostry, chłopiec był diagnozowany w kierunku PH i nie stwierdzono wówczas żadnych objawów choroby. W porównaniu ze starszą siostrą u chłopca proces chorobowy miał znacznie większą dynamikę. U dziewczynki diagnozę postawiono wcześniej, a zgon nastąpił po 2 latach od chwili ustalenia rozpoznania.

W obu przypadkach wystąpienie objawów choroby poprzedzone było infekcją układu oddechowego, która u chłopca przebiegała ciężiej, co można wiązać ze stwierdzonym u niego obniżonym poziomem immunoglobulin w klasie IgG.

W badaniu sekcyjnym stwierdzono w płucach nasilone przekrwienie i obrzęk, ogniskowe drobne wylewy krwawe typu zawału krwotocznego, ogniskowe nieżytkowo-krwotoczne zapalenie oraz rozsiane znaczne zgrubienie ścian tętniczek i tętnic z tworzeniem blaszek, miejscami prawie zamykających światło i zamknięcie światła niektórych naczyń; w sercu przerost włókien mięśniowych, niewielki obrzęk i włóknienie podścieliska oraz pogrubienie ścian niektórych tętniczek [9].

Po śmierci rodzeństwa kobieta urodziła dwóch synów w 2001 i 2002 r. Obecnie chłopcy pozostają pod stałą kontrolą kardiologiczną, mają systematycznie wykonywane badania echokardiograficzne i EKG, są zdrowi.

## Omówienie

Rodzinna postać PH występuje rzadko, dotyczy ok. 6% wszystkich przypadków tętniczego PH [4]. Częstość występowania rodzinnego tętniczego PH u kobiet jest ponad 2-krotnie większa niż u mężczyzn [7]. Patomechanizm tętniczego PH nie jest do końca poznany. Liczne prace dowodzą, że choroba determinowana jest przez nieprawidłową czynność komórek śródbłonna naczyń płucnych. U osób predysponowanych wzmożonej reaktywności naczyń płucnych towarzyszy przebudowa i przerost wszystkich warstw ściany naczynia [10].

U chorych z idiopatycznym tętnicznym PH obserwowano obniżoną ekspresję syntazy NO w obrębie komórek endotelium w płucnym łożysku naczyniowym oraz zwiększone stężenie endoteliny [10–12].

Typową patologią dotyczącą naczyń płucnych u chorych z tętnicznym PH jest proliferacja błony wewnętrznej, zapewne pod wpływem różnych czynników wzrostu, takich jak czynnik wzrostu fibroblastów pochodzenia śródbłonkowego oraz czynnik wzrostu TGF- $\beta$  pochodzenia płytkowego. W rozwoju zmian naczyniowych może jednak uczestniczyć szereg innych nieprawidłowości, w tym zaburzenia w funkcjonowaniu kanałów jonowych czy transporcie serotoniny. Obliterację łożyska płucnego zapewne nasila tworzenie się skrzeplin w obrębie drobnych rozgałęzień tętnicy płucnej z odkładaniem się złożeń trombin w świetle naczynia [10].

Rozpoznanie kliniczne rodzinnego tętniczego PH odbywa się poprzez wykluczenie znanych przyczyn wtórnego wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej, takich jak: zatorowość płucna, zakrzepica żył płucnych, wrodzone przecieki wewnątrzsercowe i wady nabyte zastawki mitralnej lub aorty, dysfunkcja lewej komory, choroby dróg oddechowych, hipoksemiczne nadciśnienie płucne, śródmiąższowe choroby płuc, choroby tkanki łącznej czy też nadciśnienie wrotne na tle marskości wątroby [10]. Dla rozpoznania rodzinnego PH konieczne jest wykazanie choroby w kilku kolejnych pokoleniach.

Każda diagnoza idiopatycznego PH powinna wiązać się z dokładnym badaniem rodziny chorego. Obejmuje ono szczegółowy wywiad rodzinny pod kątem zgonów z powodu chorób serca i płuc. W razie występowania w wywiadzie rodzinnym podejrzeń o PH konieczne są badania echokardiograficzne u niemających objawów członków rodziny. Do niedawna badania molekularne były mało dostępne, a związek między mutacją genu kodującego receptor białka morfogenetycznego kości typu 2 (BMP2) a rozwojem PH uważano za nie do końca wyjaśniony [6]. Nowe obserwacje spowodowały, że w kolejnej wersji klasyfikacji PH proponuje się, by zastąpić termin „rodzinne” terminem „dziedziczne nadciśnienie płucne” i rozpoznawać je także w razie stwierdzenia mutacji genetycznej u osoby z PH bez wywiadu rodzinnego [13]. Taka sytuacja bowiem w bardzo istotny sposób zwiększa ryzyko wystąpienia PH w następnych pokoleniach. W niektórych rodzinach obserwuje się

antycypację genetyczną, w młodszych pokoleniach objawy choroby są bardziej nasilone i występują wcześniej, co wyraźnie można zaobserwować w opisanej przez nas rodzinie [6]. Fakt potwierdzenia mutacji przekłada się natomiast na odmienny sposób leczenia czy monitorowania tętniczego PH.

Na podstawie rejestru NIH (*National Institute of Health*) obejmującego 194 chorych ustalono, że czas od pojawienia się objawów choroby (duszność – 80%, męczliwość – 19%, omdlenia lub zasłabnięcia – 13%, objaw Raynauda – 10%) do ustalenia rozpoznania wynosił 2 lata [4]. Najczęstszą przyczyną zgonu osób z pierwotnym PH wg rejestru NIH była postępująca niewydolność prawej komory, zapalenie płuc i/lub ciężki epizod krwotoczny.

Przebieg choroby charakteryzuje się dużą zmiennością, jednak z chwilą pojawienia się objawów jawnej niewydolności prawokomorowej czas przeżycia chorych zwykle nie przekracza 6 miesięcy [10]. Ciąża jest okresem szczególnie niebezpiecznym zarówno dla matki, jak i dla dziecka. Poza zwiększeniem obciążenia prawej komory, wzrostem objętości krwi krążącej oraz zwiększeniem zużycia tlenu, istnieje zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej i zatoru tętnicy płucnej [14]. Objawy choroby wystąpiły u opisywanej kobiety po urodzeniu czworga dzieci i trudno określić, czy kolejne ciąży miały wpływ na przebieg jej choroby. Objawy PH wystąpiły po 4 latach od urodzenia najmłodszego dziecka. Autorzy podkreślają jednak, że pełnoobjawowa choroba jest przeciwwskazaniem do zajścia w ciążę [14]. Obecnie prowadzony jest międzynarodowy rejestr kobiet z PH, które zaszyły w ciążę i zdecydowały się ją utrzymać pomimo bardzo dużego ryzyka zgonu związanego z taką decyzją, zwłaszcza w okresie pooperacyjnym. Rejestr ma na celu zwiększenie wiedzy na temat rokowania i optymalizacji postępowania w takich sytuacjach.

Przedstawiony powyżej opis przypadków rodzinnego PH u matki i dwojga spośród czworga rodzeństwa zasługuje w naszej opinii na uwagę ze względu na stosunkowo szczegółowe dane kliniczne, a nawet autopsyjne. Interesująca jest silnie zaznaczona antycypacja genetyczna, objawy choroby u matki ujawniły się dopiero 7 lat po zgonie drugiego z dzieci z PH i po 4 latach od urodzenia ostatniego dziecka. U matki choroba ujawniła się w wieku 38 lat, u najstarszej córki w wieku 6 lat, u chłopca w wieku 4 lat. U chłopca doszło do zgonu w ciągu kilku tygodni od początku objawów. Postęp choroby u dziewczynki był wolniejszy, co przy zastosowanym leczeniu pozwoliło na uzyskanie 2-letniego okresu przeżycia. Kobieta od 1,5 roku pozostaje pod opieką I Klinicznego Oddziału Kardiologii

Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach oraz Kliniki Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy w Warszawie. Przyjmuje acenokumarol i iloprost. Jej stan jest stabilny. U dwójki najmłodszych synów, w wieku 6 i 7 lat, do chwili obecnej nie stwierdzono PH. Objawy choroby były bardziej nasilone i wystąpiły wcześniej w drugim pokoleniu, również przebieg choroby był cięższy i trudniej poddawała się ona leczeniu u zmarłych dzieci. Choroba najszybciej postępowała u najmłodszego dziecka, u matki natomiast objawy wystąpiły później, w 4. dekadzie życia, co obrazuje antycypację genetyczną choroby, tj. zwiększoną ekspresją genów w kolejnych pokoleniach.

### Piśmiennictwo

1. Pietra GG, Kapron F, Steward S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25-32.
2. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5-12.
3. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
5. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-65.
6. Korniszewski L, Bartczak R. Genetyka pierwotnego nadciśnienia płucnego. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 111: 501-7.
7. Piesiewicz W, Binikowski Z, Faflik U, et al. Pierwotne nadciśnienie płucne u kobiety w ciąży. *Kardiologia Pol* 1998; 54: 436-8.
8. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78.
9. Błaszczyk A. Pierwotne nadciśnienie płucne – opis dwóch przypadków choroby u rodzeństwa w wieku przedszkolnym. *Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej* 2007; 5: 57-64.
10. Rich S, McLaughlin VV. Pulmonary hypertension. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds.). *Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; 1807-42.
11. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-7.
12. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114 (Suppl.): 208-12.
13. [www.4thworldphysiosymposium.com/meeting.php](http://www.4thworldphysiosymposium.com/meeting.php), 4th World Meeting on PAH, Dana Point 2008.
14. Weiss BM, Temp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy. A systematic overview from 1978 through 1966. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1650-5.