



Type 1 diabetes as a mask of a neuroendocrine tumour of pancreas

Adam Stefański¹, Lilianna Majkowska¹, Halina Jaroszewicz-Heigelmann², Krystyna Pilarska¹

¹ Department of Endocrinology, Hypertension and Metabolic Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin

² Department of Gastroenterology, Pomeranian Medical University, Szczecin

Summary

Neuroendocrine tumours of pancreas originating from pancreatic islet cells are uncommon neoplasms with clinical manifestation depending on a type of hormone secreted. Diabetes as a clinical sign of such a tumour has been reported many times and is not an uncommon finding but it is generally mild and makes only a part of a whole pattern of symptoms. We report on a case of a malignant neuroendocrine pancreatic tumour in 19 years old patient, where diabetes, with a clinical course typical for type 1 diabetes, was the first and the main symptom of the disease.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 5(56): 794-798)

Key words: neuroendocrine tumour of pancreas, diabetes, case report



Dr Adam Stefański
Department of Endocrinology, Hypertension and
Metabolic Diseases, Pomeranian Medical University
ul. Arkońska 4,
71-455 Szczecin,
Poland

Cukrzyca typu 1 jako maska neuroendokrynnego guza trzustki

Adam Stefański¹, Lilianna Majkowska¹, Halina Jaroszewicz-Heigelmann², Krystyna Pilarska¹

¹ Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii PAM w Szczecinie.

² Klinika Gastroenterologii PAM w Szczecinie.

Streszczenie

Neuroendokryne guzy trzustki wywodzące się z komórek wyspowych trzustki są rzadko spotykanymi nowotworami, manifestującymi się zespołem objawów charakterystycznych dla wydzielanego hormonu. Cukrzyca jako objaw kliniczny takiego guza jest zjawiskiem znanym i wielokrotnie opisywanym, jednak zazwyczaj przebiega ona łagodnie i jest tylko jednym z objawów. Przedstawiamy przypadek złośliwego neuroendokrynnego guza trzustki u 19-letniego chorego, u którego cukrzyca, o obrazie klinicznym typowym dla cukrzycy typu 1, była pierwszym i wiodącym objawem choroby.

(*Endokrymol Pol* 2005; 5(56): 794-798)

Słowa kluczowe: neuroendokrynnny guz trzustki, cukrzyca, opis przypadku



Dr Adam Stefański
Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Chorób Przemiany Materii Pomorskiej Akademii
Medycznej w Szczecinie
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
e-mail: stefend@sci.pam.szczecin.pl
Tel: +48 914316241
Fax: +48 914316243

Wstęp

Guzy trzustki wywodzące się z komórek wyspowych trzustki są rzadko spotykanymi nowotworami, manifestującymi się objawami charakterystycznymi dla wydzielanego hormonu. Wydzielają one różne hormony, najczęściej gastrynę (gastrinoma) i insulinę (insulinoma), rzadziej glukagon (gluka-

gonoma), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIPoma), somatostatynę (somatostatynoma) i neurotensynę (neurotensinoma) (1). Wiele guzów trzustki, które w momencie rozpoznania wydają się nieczynne hormonalnie, produkuje polipeptyd trzustkowy (PP), wykazujący zazwyczaj słabą aktywność biologiczną i rzadko wywołujący objawy kliniczne. Cukrzycę, jako objaw kliniczny guza, opisywano

w bardzo rzadko występujących guzach przewodu pokarmowego, takich jak glukagonoma, somatostatynoma, VIPoma, neurotensinoma i PPOma. Zazwyczaj przebiega ona łagodnie i jest tylko jednym z objawów, zwykle uznawanym za mało charakterystyczny, choć opisywano przypadki z ketozą i śpiączką cukrzycową.

Przedstawiamy przypadek złośliwego neuroendokrynnego guza trzustki u 19-letniego chorego, u którego cukrzyca, o obrazie klinicznym typowym dla cukrzycy typu 1, była pierwszym i wiodącym objawem choroby.

Opis przypadku

U 19-letniego mężczyzny, z rozpoznaną w 2 roku życia astmą oskrzelową (okresowo leczenie formoterolem i budezonidem), w marcu 2001 roku stwierdzono wielomocz, wzmożone pragnienie i utratę masy ciała około 10 kg. W maju 2001 roku chory został przyjęty do szpitala, gdzie stwierdzono wskaźnik masy ciała (BMI) 21,2 kg/m², powiększoną, tkliwą wątrobę, a w badaniach biochemicznych wartości glikemii od 166 do 423 mg/dl, glukozurię 5,5 g/dl i stężenie hemoglobiny glikozyloowanej HbA1c 9,6%. Nie wykryto ketozy. W badaniu morfologicznym krwi wykryto umiarkowaną niedokrwistość (Hgb 12,8 g/dl, erytrocyty 4,47 T/l, Hct 37,5%, MCV 83,8). Postawiono rozpoznanie cukrzycy typu 1 i włączono do leczenia insulinę. Dla uzyskania kontroli glikemii konieczne było podawanie insuliny w dawce około 70 jednostek/dobę. W badaniu USG jamy brzusznej opisano normoechogeniczny guz o wymiarach 14 x 14 cm, zajmujący prawie cały prawy płąt wątroby, drobne zmiany w lewym płacie wątroby i powiększone węzły chłonne jamy brzusznej. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową zmiany w wątrobie, uzyskując nowotworowe komórki nabłonkowe, mogące odpowiadać hepatoblastoma; jednocześnie stężenie alfa-fetoproteiny w krwi było prawidłowe (1,53 ng/ml). Tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazała obecność guza zlokalizowanego w głowie trzustki z dużymi przerzutami do prawego płata wątroby. Nie wykonano wówczas diagnostyki hormonalnej.

W sierpniu 2001 roku chory był operowany – usunięto guz głowy trzustki o wymiarach 3 x 3 cm, zlokalizowany głównie w wyrostku haczykowatym, pozostała część trzustki była niezmienną. Ponadto wycięto prawy płąt wątroby, poszerzając zabieg o resekcję segmentu IV i usuwając przerzut z segmentu II wątroby oraz pakiety węzłów chłonnych wielkości 2 cm, zlokalizowane w więzadle wątrobowo-dwunastniczym i wzdłuż tętnicy wątrobowej.

Chory wymagał leczenia insuliną do czasu operacji. Po zabiegu wartości glikemii uległy normalizacji, mimo że pooperacyjna tomografia kompute-

rowa jamy brzusznej wykazała obecność dwóch zmian o charakterze przerzutowym w lewym płacie wątroby (jedna z nich wielkości 12 mm).

Na podstawie badania histopatologicznego tkanki guza trzustki postawiono rozpoznanie nesidioma. Wykonano także badania immunocytochemiczne tkanek guza trzustki oraz przerzutów do wątroby i węzłów chłonnych. We wszystkich badanych tkankach wykazano obecność chromograniny, synaptofizyny i cytokeratyny. MIB, glukagon, somatostatynę i polipeptyd trzustkowy (PP) wykryto odpowiednio w około 5, 5, 2 i 6% komórek. PCNA stwierdzono w pojedynczych komórkach. W badanych tkankach nie wykryto insuliny ani p53.

Oznaczenie hormonów we krwi nie zostały w tym czasie wykonane. Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw wyspowym (ICA) ani przeciwciał przeciw dekarboksylazie glutaminianowej (GAD65).

Z powodu obecności przerzutów do wątroby, w październiku 2001 roku rozpoczęto chemioterapię. Chory otrzymał 5 cykli leczenia fluorouracylem, epirubicyną i streptozotocyną. Ze względu na brak oczekiwanego efektu chemioterapii, chory został ponownie poddany leczeniu operacyjnemu we wrześniu 2002 roku. Przeprowadzono nieanatomiczną resekcję części II i III segmentu wątroby oraz usunięcie przerzutów. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym w obrębie usuniętego fragmentu wątroby znaleziono 4 ogniska przerzutowe raka endokrynnego widoczne makroskopowo, a w obrazie mikroskopowym kilka mikroprzerzutów. Wyniki badań hormonalnych po drugiej operacji: insulina 4,3 ?IU/mL (n: 6,0 - 27,0), kortyzol 19,2 ?g/dL (n: 5,0 - 25,0), hormon wzrostu 0,5 ng/mL (n: 0,06 - 5,0) i ACTH 26,8 pg/mL (n: 20,0 - 60,0). Ponowne zmiany przerzutowe w tomografii komputerowej jamy brzusznej zostały opisane w lutym 2003 roku. Mimo to wartości glikemii były prawidłowe, HbA1c: 5,0%. W maju 2003 roku przeprowadzono leczenie, podając 183 mCi metajodobenzylguanidyny znakowanej jodem radioaktywnym (¹³¹I-MIBG). W scyntygrafii ¹³¹I-MIBG wykonanej po leczeniu stwierdzono patologiczne gromadzenie radiofarmaceutyku nad wątrobą oraz śladowe w rzucie śledziony. Wykonana w czerwcu 2003 roku scyntygrafia całego ciała przy użyciu znakowanego oktreotydu (oktreoscan) ujawniła patologiczne ogniska gromadzenia w wątrobie, śledzionie, śródpiersiu dolnym i środkowym, płucu prawym, w rzucie węzłów chłonnych karkowych tylnych prawych oraz w jamie brzusznej (prawdopodobnie w węzłach chłonnych okołoaortalnych lewych). Ze względu na to, że lokalizacja zmian nie odpowiadała lokalizacji opisywanej w scyntygrafii ¹³¹I-MIBG odstąpiono od dalszego leczenia ¹³¹I-MIBG i zaplanowano dalszą terapię przy użyciu analogów somatostatyny (farmakologiczną i izotopową). Nie

stwierdzono ponownego pogorszenia się parametrów gospodarki węglowodanowej mimo progresji choroby.

Dyskusja

Cukrzyca jako objaw neuroendokrynnego guza trzustki najczęściej związana jest z rzadko występującymi guzami, wydzielającymi glukagon (2) lub somatostatynę (3). Istnieją też pojedyncze doniesienia o hiperglikemii towarzyszącej guzom trzustki wydzielającym naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIPoma) (4) oraz neurotensynę (neurotensinoma) (5).

W przebiegu guzów neuroendokrynnych cukrzyca może być częścią zespołu chorobowego, rzadziej może wystąpić jako objaw izolowany, poprzedzający inne zmiany. W pracy Wermersa i wsp., analizującej 21 przypadków zespołu glukagonoma, cukrzyca występowała u 38% chorych w momencie rozpoznania, a w przebiegu choroby ujawniła się u 76% chorych (2). Średnia wartość HbA1c u chorych z cukrzycą (9,8%), była zbliżona jak w opisywanym przez nas przypadku ale najwyższa stwierdzona wartość to 17,8%. Jednocześnie spośród 16 chorych, u których cukrzyca wystąpiła w przebiegu choroby, 75% wymagało leczenia insuliną. (2). Dane te świadczą, że wbrew opinii, iż cukrzyca w neuroendokrynnych guzach trzustki ma łagodny przebieg i do normalizacji glikemii wystarcza zastosowanie diety cukrzycowej, doustnych leków przeciw cukrzycowych lub małej dawki insuliny (6), choroba ta może przebiegać także ze znaczną hiperglikemią.

W opisywanym przypadku choroba ujawniła się cukrzycą o bardzo gwałtownym przebiegu, z dużym zapotrzebowaniem na insulinę, co u młodej osoby stało się przyczyną rozpoznania cukrzycy typu 1. Stężenie HbA1c w momencie rozpoznania wynosiło 9,6%, a dla wyrównania cukrzycy konieczne było włączenie insuliny w dawce dobowej około 70 j. Świadczy to o znacznym nasileniu procesu prowadzącego do hiperglikemii. Przeciwnie rozpoznaniu cukrzycy typu 1 przemawia jednak nieobecność przeciwciał przeciwwyspowych oraz całkowite ustąpienie zaburzeń i normalizacja glikemii, bez konieczności podawania insuliny, utrzymujące się od czasu pierwszej operacji, w czasie której usunięto guz trzustki i duże zmiany przerzutowe w wątrobie. Argumentem przeciwko hipotezie, że nastąpiło tu niezależne, przypadkowe, jednocześnie wystąpienie cukrzycy typu 1 i nieaktywnego hormonalnie wyspiaka trzustki, jest także fakt, że normoglikemia po operacji utrzymuje się już przez ponad 4 lata, co nie jest typowe, dla okresu remisji w cukrzycy typu 1 („honeymoon period”) (7).

Podłoże zaburzeń gospodarki węglowodanowej w opisywanym przypadku pozostaje niejasne. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnie-

niem wystąpienia cukrzycy byłoby stwierdzenie nadprodukcji przez guz hormonu o działaniu diabetogennym, jak glukagon czy somatostatyna, choć u chorego nie występowały inne objawy kliniczne charakterystyczne dla nadmiaru tych hormonów. Trzeba jednak podkreślić, że duża część przypadków glukagonoma może w chwili rozpoznania przebiegać bez zmian skórnych, uważanych zwykle za objaw charakterystyczny tej choroby. Wśród 21 chorych z zespołem glukagonoma analizowanych przez Wermersa i wsp. aż u jednej trzeciej w chwili rozpoznania nie stwierdzano typowych zmian skórnych (2).

Niestety, u chorego nie zostały wykonane przed pierwszą operacją, wówczas gdy wymagał leczenia dużymi dawkami insuliny, żadne badania hormonalne. Badania immunohistochemiczne usuniętej podczas operacji tkanki guza trzustki i przerzutów, ujawniły tylko niewielką liczbę komórek, które uległy znakowaniu przy użyciu swoistych przeciwciał. W opisywanym przez nas przypadku ilość komórek zawierających glukagon wynosiła 5%, somatostatynę 2%, a polipeptydu trzustkowego (PP) 6% wszystkich ocenianych komórek guza. Przemawia to przeciwko wytwarzaniu dużych ilości tych substancji przez guz i ich udziałowi w patogenezie cukrzycy, zwłaszcza, że immunocytochemiczna lokalizacja hormonów prowadzących do pojawienia się zespołów klinicznych, jest regułą w neuroendokrynnych guzach trzustki (8). W opisanych 5 przypadkach glukagonoma z towarzyszącym zespołem klinicznym, jednak bez cukrzycy, komórki reagujące z przeciwciałami przeciw glukagonowi stanowiły 40-50% ocenianych komórek guza (9). Wiarygodność metod immunocytochemicznych stosowanych dla określenia rodzaju komórek i wydzielanego przez nie hormonu została potwierdzona w pracy analizującej 77 przypadków hormonalnie czynnych guzów trzustki. W każdym przypadku guza wywołującego hipoglikemię lub zespół glukagonoma udało się wykazać obecność odpowiednio insuliny lub glukagonu (10). Jeżeli w opisywanym przez nas przypadku przyjąć hipotezę nadprodukcji glukagonu, wydaje się, że wytwarzana postać tego hormonu była bardzo aktywna biologicznie, zwłaszcza w odniesieniu do gospodarki węglowodanowej.

Uważa się, że cukrzyca w przebiegu glukagonoma jest głównie spowodowana przez wpływ glukagonu na wytwarzanie glukozy w wątrobie na drodze nasilenia glikogenolizy i glukoneogenezy oraz poprzez doprowadzenie do zmniejszenia glikogenogenezy i glikolizy na drodze aktywacji różnych szlaków metabolicznych. Istotną rolę w patogenezie hiperglikemii ma odgrywać hiperglukagonemia oraz zmiana proporcji ilościowych między insuliną a glukagonem w organizmie (11). Nietolerancja glukozy w zespole glukagonoma może mieć także związek z wielkością guza.

U chorych z masywnymi przerzutami glukagonoma do wątroby, stężenie glukagonu w surowicy jest zwykle wyższe niż u chorych bez przerzutów do wątroby, a zaburzenia tolerancji glukozy są typowe przy obecności przerzutów (12). Niewykluczone, że duża objętość przerzutów do wątroby upośledza jej zdolność do metabolizowania glukagonu trzewnego, zwiększając ilość tego hormonu w krążeniu obwodowym. Jednocześnie do wywołania hiperglikemii przez glukagon istotne wydaje się jednoczesne upośledzenie czynności metabolicznej wątroby. Wreszcie, w poszczególnych przypadkach mogą występować cząsteczki glukagonu o nieco zmienionej budowie i w konsekwencji o różnej aktywności biologicznej, co prowadzi do mniej lub bardziej nasilonych zaburzeń gospodarki węglowodanowej (13).

W zespole somatostatinoma cukrzyca jest jednym z objawów, obok biegunki, stolców tłuszczowych, kamicy żółciowej, hipochlorhydrii i utraty masy ciała (14). U chorych z guzami trzustki wydzielającymi somatostatynę, cukrzycę obserwowano w około 75% przypadków, przy guzach zlokalizowanych w jelitach tylko w 11% (6). Zwykle cukrzyca nie była nasiloną i możliwe było jej wyrównanie przy pomocy diety, doustnych leków przeciwcukrzycowych lub niewielkich dawek insuliny, choć w jednym przypadku doszło do rozwinięcia się ketozy po 24-godzinnym odstawieniu insuliny (5). Opisano także przypadek 70-letniej kobiety, u której 10-cm guzowi somatostatinoma, zlokalizowanemu w ogonie trzustki, towarzyszyła cukrzyca wymagająca stosowania dużych dawek insuliny, w przebiegu której doszło do rozwoju kwasicy ketonowej i śpiączki (15). Ze względu na dużą rzadkość występowania tego typu guza, patogenesa zaburzeń gospodarki węglowodanowej w somatostatinoma jest jeszcze słabiej poznana niż w glukagonoma. Spekuluje się, że hamowanie przez somatostatynę wydzielania insuliny jest silniejsze niż hamowanie hormonów o działaniu diabetogennym. Możliwą przyczyną jest też mechaniczne zniszczenie większej części trzustki przez duży guz, jakim zwykle jest somatostatinoma w chwili rozpoznania.

Jeszcze innym wyjaśnieniem wystąpienia cukrzycy mogłoby być miejscowe działanie guza, jak to jest postulowane w przypadkach cukrzycy w raku zewnątrzwydzielniczej części trzustki, gdzie prawdopodobnie dochodzi do zniszczenia wysp trzustkowych lub do zwiększenia obwodowej oporności na insulinę. Wczesne zwiększenie insulinooporności w przebiegu choroby tłumaczyłoby pojawienie się cukrzycy przed innymi objawami guza trzustki (16). Przeciwno takiej koncepcji w przedstawionym przez nas przypadku przemawia jednak cofnięcie się objawów po operacji usunięcia guza wraz z częścią trzustki oraz utrzymywanie się normoglikemii, mimo postępu

choroby i powiększania się przerzutów w wątrobie. Może to wskazywać na to, że jego obecność była kluczowa dla wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Zaskakujące mogłoby się wydawać, że powiększenie się przerzutów w wątrobie, mających mikroskopowo i immunohistochemicznie taką samą charakterystykę jak guz pierwotny w trzustce, nie doprowadziło do ponownego pojawienia się zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Możliwych jest kilka wyjaśnień tego zjawiska. Pierwsze, to przyjęcie, że u podłoża cukrzycy leży w tym przypadku miejscowe działanie guza trzustki, które zanikło po jego usunięciu. Drugie wyjaśnienie wiąże się z dużą masą tkanki nowotworowej przed operacją (guz trzustki średnicy 3 x 4 cm, największe ognisko przerzutowe w wątrobie o średnicy 14 cm), po usunięciu której doszło do normalizacji glikemii (12). Jeśli wydzielany hormon diabetogenny miał małą aktywność biologiczną, to dopiero duża jego ilość prowadziła do wystąpienia cukrzycy, a ilość tkanki hormonalnie czynnej po leczeniu do końca obserwacji nie była w stanie wytworzyć dostatecznie dużej ilości tego hormonu, tak aby pojawiły się zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Jeszcze inną możliwością może być opisywany w literaturze fakt zmiany aktywności hormonalnej tkanki w przerzutach w stosunku do aktywności tkanki guza pierwotnego w trzustce (17). Pierwotnie mógł on wydzielać substancję aktywną biologicznie o działaniu diabetogennym, natomiast tkanka przerzutów nie wytwarzała już tej substancji.

W opisanym przez nas przypadku, oprócz faktu rozpoznania rzadko występującego nowotworu, należy podkreślić nietypowy, bardzo młody wiek chorego w chwili rozpoznania, wystąpienie gwałtownych i nasilonych objawów cukrzycy z dużym zapotrzebowaniem na insulinę, z przebiegiem charakterystycznym dla cukrzycy typu 1. Zaskakujące jest także całkowite ustąpienie cukrzycy po usunięciu guza pierwotnego trzustki i części przerzutów do wątroby, mimo rozsiania procesu nowotworowego do innych tkanek.

Piśmiennictwo

1. Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare MMT i wsp.: Neuroendocrine tumors. A European review. *Am J Med.* 1986; 81: 14-22
2. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG i wsp.: The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996; 75: 53-63
3. Konomi K, Chijiwa K, Katsuta T i wsp.: Pancreatic Somatostatinoma: A Case Report and Review of the Literature. *J Surg Oncol* 1990; 43: 259-265
4. Verner JV, Morrison AB.: Endocrine pancreatic islet disease with diarrhea: report of a case due to diffuse hyperplasia of nonbeta islet tissue with a review of 54 additional cases. *Arch Intern Med* 1958. 25: 374
5. Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE i wsp.: Somatostatinomas, PPomas, neurotensinomas. *Semin Oncol.* 1987; 14: 263-81

6. Kvols LK, Perry RR, Vinik AI i wsp.: Neoplasms of the Neuroendocrine System and Neoplasms of the Gastroenteropancreatic Endocrine System. W: Cancer Medicine, red.: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE i wsp; wydanie 5; BC Decker Inc, Hamilton (Kanada); 2000.
7. Agner T, Damm P, Binder C.: Remission in IDDM: prospective study of basal C-peptide and insulin dose in 268 consecutive patients. *Diabetes Care*. 1987; 10: 164-9
8. Heitz PU, Kasper M, Polak JM i wsp.: Pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 1982; 13: 263-71
9. Ruttman E, Kloppel G, Bommer i wsp.: Pancreatic glucagonoma with and without syndrome. Immunocytochemical study of 5 tumour cases and review of the literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1980; 388: 51-67
10. Mukai K, Grotting JC, Greider MH i wsp.: Retrospective study of 77 pancreatic endocrine tumors using the immunoperoxidase method. *Am J Surg Pathol*. 1982; 6: 387-99
11. Jiang G, Zhang BB: Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284: E671-8
12. F. Montenegro, G.D. Lawrence, W. Macon i wsp.: Metastatic glucagonoma. Improvement after surgical debulking. *Am J Surg* 1980 139: 424
13. J.M. Conlon: The glucagon-like polypeptides-order out of chaos? *Diabetologia* 1980. 18: 85
14. G.J. Krejs, L. Orci, M. Conlon: Somatostatinoma syndrome (biochemical, morphological, and clinical features) *N Engl J Med* 1979. 301: 285
15. Sessa F, Arcidiaco M, Valenti L i wsp.: Metastatic Psammomatous Somatostatinoma of the Pancreas Causing Severe Ketoacidotic Diabetes Cured by Surgery. *Endocr Pathol* 1997 Winter; 8 (4): 327-333
16. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM: Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Jul 14;331(2):81-4
17. Le Bodic MF, Cloarec D, Lehur PA i wsp.: Hormone immunocytochemical studies of 46 endocrine tumors of the pancreas in 24 patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 1986 Apr;10(4):334-40