

CONTRIBUIÇÃO AO CONHECIMENTO DAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES COM SIDA

VILMA DUARTE CÂMARA*, WALTER TAVARES**, MARCY PEREIRA RIBEIRO DA ROCHA***, LEILA CARDÃO CHIMELLI****, MYRIAM DUMAS-HAHN*****

RESUMO - Nesta pesquisa fizemos estudo retrospectivo de 154 pacientes com SIDA, submetidos a necrópsia no Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense e cujos resultados mostraram lesões do sistema nervoso. Destacamos, da casuística, dados epidemiológicos, clínicos e anátomo-patológicos, de tempo de evolução e de correlação anátomo-clínica. Objetivamos, com este estudo, contribuir na definição da importância do acometimento neurológico no diagnóstico precoce da síndrome de imunodeficiência adquirida.

PALAVRAS-CHAVE: SIDA (AIDS), diagnóstico precoce, manifestações neurológicas.

Contribution to knowledge of neurological findings in AIDS patients

SUMMARY - We performed a retrospective study of 154 patients with AIDS that presented lesions of the nervous system at necroscopic examination. Necropsies were performed in the Hospital Universitario Antonio Pedro (Niteroi, Brazil). We emphasize epidemiologic and clinical data, neuropathologic findings, evolution time, and anatomo-clinical correlation. Data obtained can contribute in the definition of consequences of neurologic symptoms and signs for early diagnosis and best prognosis in AIDS.

KEY WORDS: AIDS, early diagnosis, neurologic manifestations.

Nosso interesse pelo tema se deve ao fato de ser grande a demanda de pacientes HIV + para o Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense, por ser hospital de referência para SIDA, o único na região, com leitos no Serviço de Doenças Infecto-Parasitárias (DIP), e nas demais enfermarias, com atividade de hospital-dia, com ambulatórios de DIP, Clínica Médica e Neuro-SIDA. Temos observado manifestações neurológicas como quadro inicial em pacientes de ambulatório e internados e, também, como causa de morte desses pacientes.

A casuística aqui estudada permite correlacionar as manifestações clínicas neurológicas e os achados anátomo-patológicos, o que contribui para facilitar o diagnóstico e intervenção precoce no tratamento, evitando a evolução rápida para o óbito após a instalação do quadro neurológico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos 154 pacientes com SIDA que evoluíram para o óbito no período de setembro-1984 a dezembro-1990, os quais foram submetidos a necrópsia no Departamento de Patologia do HUAP. Do total de 154 pacientes, apenas três não tinham apresentado sintomatologia neurológica, embora tivessem lesões neuropatológicas.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF): *Professor Adjunto de Neurologia, UFF; **Professor Titular de Doenças Infecto Parasitárias, UFF; ***Mestranda em Neurologia, UFF; ****Professor Adjunto de Neuropatologia, UFF. Aceite: 5-agosto-1994.

Tabela 1. Manifestações neurológicas em pacientes com SIDA em 154 casos necropsiados.

Sinais e sintomas neurológicos	Casos	%
Alterações mentais	65	42,2
Coma	63	40,9
Cefaléia	53	34,4
Síndrome meníngea	48	31,2
Déficit motor	37	24,0
Crise convulsiva	25	16,2
Neuropatia periférica	21	13,6
Demência	9	5,8
Neuropatia de nervo craniano	4	2,6
Síndrome medular	3	1,9
Sem sinais neurológicos	3	1,9
Ataxia	2	1,2
Polirradiculopatia	1	0,6
Coreoatetose	1	0,6

Obs.: Os pacientes apresentaram multiplicidade de sinais e sintomas neurológicos.

Os pacientes foram submetidos a exames clínico, neurológico e complementares (como: testes sorológicos, rotina de sangue, tomografia cerebral computadorizada, eletrencefalograma e velocidade de condução nervosa).

Quanto ao exame neuropatológico, os cérebros foram fixados em formol a 20%, no mínimo durante 2 semanas e depois submetidos a cortes coronais com retirada de fragmentos de todas as regiões. Os métodos de coloração utilizados foram: hematoxilina e eosina, PAS, Grocott, Ziehl-Neelsen, luxol fast blue. Reações imunohistoquímicas foram usadas em um só caso.

Do total dos pacientes, 136 (88,3%) eram homens e 18 (11,7%) mulheres. Na avaliação quanto ao comportamento de risco, a transmissão sexual foi a de maior frequência: 95 casos (61%), que ficaram distribuídos em 52 homossexuais (33,8%), 18 bissexuais (11,7%), 15 homo/droga (9,7%), 5 promíscuos (3,2%), 4 heterossexuais (2,6%) e 1 bissexual/droga (0,6%). Nos demais casos, foi: em 21 por transfusão sanguínea, incluindo hemofílicos; em 5 por drogas injetáveis; em 33, de transmissão ignorada. Destes, 6 eram mulheres e 27, homens. Na transmissão por transfusão, 13 pacientes eram do sexo masculino e 8 do feminino. Quanto ao estado civil, verificou-se que 40 eram solteiros (64,5%), 20 (32,3%) casados e 2 separados (3,2%). Na distribuição por idade, ocorreu predominância de pacientes entre 30-39 anos, com 4 casos (2,6%) do sexo feminino e 55 (33,71%) do masculino. As faixas etárias seguintes foram: 40-49 anos com 37 (24,03%) homens e 4 (2,6%) mulheres; de 20-29 anos com 33 homens (21,4%) e 8 (5,19%) mulheres. A frequência em idade acima de 49 anos foi de 11 pacientes (7,14%) do sexo masculino e 2 (1,3%) do feminino. A média de idade foi 36,4 anos.

RESULTADOS

Dados clínicos - As manifestações neurológicas encontradas nos pacientes foram: alterações mentais, síndrome meníngea, cefaléia, crise convulsiva, déficit motor, demência, coma, síndrome de nervo periférico, síndrome medular (por mielopatia vacuolar), polirradiculomielite, ataxia, coreoatetose e alterações de nervos cranianos. Em 3 pacientes não ocorreram sintomas neurológicos (Tabela 1).

A observação da frequência mostra que alterações mentais ocorreram em 65 pacientes (42,2%) por ação de agentes oportunistas como *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans* e citomegalovírus e 9 por ação do próprio vírus da imunodeficiência humana (demência). Um paciente apresentava lesão cerebral pela ação do próprio vírus, mas faleceu antes de apresentar alterações mentais. Incluímos como alterações mentais os distúrbios da memória, desorientação, confusão mental, apatia e distúrbios do comportamento. Ainda, encontramos alterações mentais em: 11 pacientes que apresentaram associação de vários agentes etiológicos; 2, cujo achado anátomo-patológico foi normal; 2, com alterações inespecíficas.

As síndromes meníngeas eram caracterizadas por cefaléia e rigidez de nuca (31,2%): a cefaléia surgiu em frequência marcante devido à ocorrência de síndrome meníngea e à presença de lesões cerebrais pelos diversos agentes oportunistas. As crises convulsivas foram generalizadas; somente em um caso a crise era

Tabela 2. Tempo de evolução. Tempo T1: tempo entre manifestações clínicas da SIDA e os sintomas neurológicos. Tempo T2: tempo entre quadro neurológico e o óbito.

TEMPO	T1		T2	
	Nº de casos	%	Nº de casos	%
0 /---- 2 meses	42	27,3	129	83,8
2 /---- 4 meses	37	24,0	13	8,4
4 /---- 7 meses	19	12,3	4	2,5
7 /---- 8 meses	2	1,3	-	-
8 meses	14	9,1	2	1,6
Total parcial	114	74,0	148	96,3
Ignorado	40	26,0	6	3,8
Total	154	100	154	100

dimidiada. Déficit motor ocorreu em 37 pacientes; hemiplegia ou hemiparesia em 22, paraparesia/paraplegia em 2 e monoparesia em 1 foram encontrados em pacientes com toxoplasmose cerebral. A evolução clínica mais frequente foi para o coma, observado em 63 pacientes (40,9%) e causado por lesões cerebrais, distúrbios metabólicos e distúrbios cardio-respiratórios.

Devido à grande variabilidade na evolução e ao prognóstico, muito reservado a partir do início das manifestações neurológicas, estabelecemos dois tempos de evolução, em meses e dias: - tempo T1, em meses e dias entre o início dos sintomas sistêmicos da SIDA e o início do quadro neurológico; - tempo T2, entre estas complicações e o óbito (Tabela 2). Considerando os tempos T1 e T2, fizemos a associação entre o surgimento das manifestações neurológicas e o tempo de evolução (Tabela 3). Destacamos nestes resultados a importância do tempo de início e do tempo de evolução das manifestações neurológicas em pacientes com SIDA. Observamos que, em grande número de pacientes (36,8% dos 114 em que apuramos o tempo de início), o surgimento das alterações neurológicas ocorreu com 1 mês ou menos do início das manifestações sistêmicas e que, na maioria dos casos (68,3%), o comprometimento neurológico ocorreu antes dos 4 meses de SIDA.

Por outro lado, a evolução para o óbito (tempo T2) foi também rápida, mostrando a gravidade e o mau prognóstico quando ocorre quadro neurológico na SIDA. Como exemplo, em 87,2% dos casos, este tempo foi de menos de 4 meses.

Tabela 3. Associação entre T1 e T2 e manifestações neurológicas.

Sinais e sintomas	T1 em meses					T2 em meses				
	2	2 a 4	4 a 7	7 e 8	8	2	2 a 4	4 a 7	7 e 8	8
Alterações mentais	34	12	11	1	7	56	8	-	-	1
Síndrome meníngea	21	11	9	1	6	39	5	3	-	1
Cefaléia	27	18	5	-	3	46	3	3	-	1
Convulsão	10	5	4	1	5	22	1	1	-	1
Déficit motor	22	4	3	2	-	32	2	1	-	2
Demência	4	1	-	-	-	6	2	1	-	-
Coma	40	11	8	1	3	57	3	1	-	2
Neuropatia periférica	8	7	4	-	2	16	5	-	-	-
Síndrome medular	1	-	1	-	1	1	1	1	-	-
Polirradiculomielite	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-
Sem sintomas neurológicos	3	-	-	-	-	3	-	-	-	-
Ataxia	1	-	-	1	-	1	-	-	-	1
Coreoatetose	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-
Neuropatia craniana	3	1	-	-	-	4	-	-	-	-

Tabela 4. Achados etiológicos no SNC de 154 pacientes infectados pelo HIV.

Achados etiológicos	Frequência	%
1. Infecções oportunistas		
- Protozoários		
. Toxoplasmose	60	38,9
- Fungos		
. Criptococose	24	24,9
. Histoplasmose	1	
- Bactérias		
. Meningite tuberculosa (<i>Mycobacterium</i>)	2	1,6
. Meningite bacteriana	1	0,8
- Vírus		
. Citomegalovirose	14	
. Leucoencefalopatia multifocal progressiva	2	22,8
. Encefalite nodular	10	
2. Neoplasias		
. Linfoma	5	3,2
3. Lesões induzidas pelo HIV		
. Encefalite pelo HIV	10	6,4
. Mielopatia vacuolar	3	1,9
. Meningite de base	2	1,2
4. Lesões vasculares		
. Infarto e hemorragia	9	5,8
5. Lesões inespecíficas	20	12,9
6. Sem lesões (Normal)	9	5,8

Obs.: (1) Não foi feito exame anatomo-patológico em medula espinhal; o diagnóstico de mielopatia vacuolar só foi clínico, associado a linfoma, criptococose e citomegalovirose. (2) Este resultado se deve ao fato de 16 pacientes apresentarem múltiplas lesões do SNC.

Reverendo os sinais e sintomas neurológicos no tempo T1, observa-se que o comprometimento neurológico na SIDA manifestou-se precocemente como: coma, alterações mentais, cefaléia, déficit motor e síndrome meníngea. Estas mesmas manifestações, acrescidas do quadro de convulsão, são indicativas de gravidade do quadro clínico, estando presentes predominantemente nos pacientes que evoluíram para o óbito dentro de 1 mês ou menos do início das manifestações neurológicas.

Em nossa casuística a evolução para o óbito em 6 meses ocorreu em 98,6% dos casos.

O tempo de sobrevivência depende do diagnóstico e da terapêutica precoce, especialmente quando as manifestações neurológicas são decorrentes de infecções oportunistas como toxoplasmose, criptococose e citomegalovirose. Consequentemente, a evolução da infecção é, muitas vezes, dependente da habilidade e conhecimento médico e dos recursos disponíveis para o estabelecimento do diagnóstico e terapêutica.

Dados anatomo-patológicos - A presente série de 154 casos mostrou 145 (94,1%) com achados anatomo-patológicos de lesões no sistema nervoso central (SNC). Este dado fortalece a alta frequência do envolvimento deste sistema nos pacientes com SIDA. Encontramos 16 casos (10,3%) com infecções múltiplas e/ou tumores e 9 (5,8%) sem lesões anatomo-patológicas. Ocorreram 114 infecções oportunistas (74%), incluindo 60 por protozoários (38,9%), 26 por vírus (22,8%), 25 por fungos (24,9%), 1 por bactérias (0,8%) e 2 por *Mycobacterium* (1,6%) (Tabela 4).

As manifestações relacionadas à ação direta do vírus no sistema nervoso foram diagnosticadas em 15 casos: 3 casos de mielopatia vacuolar associados a linfoma, criptococose e citomegalovirose; 2 casos de meningite de base; 10 com encefalite pelo HIV (6,4%), 5 dos quais associados a infecções oportunistas.

Tabela 5. Relação entre manifestações clínicas neurológicas e o diagnóstico anátomo-patológico em 154 pacientes com SIDA.

Manifestações clínicas	Patologias													
	Toxo-plasmose	Criptococose	Alterações inespecíficas	Citomegalovirose	Encefalite pelo HIV	Encefalite nodular	Normal	Linfoma	Meningite tuberculosa	Meningite bacteriana	Meningite de base vascular	Lesão falopatia multifocal	Leucoencefalopatia progressiva	Histoplasmoze
Alterações mentais	42	8	3	7	9	2	2	1	-	-	-	1	1	-
Síndrome meningea	16	15	3	4	4	2	4	-	2	1	-	2	-	-
Cefaléia	20	9	8	2	-	3	3	1	-	1	-	3	-	1
Crise convulsiva	13	10	-	2	3	1	-	1	-	-	-	1	1	-
Déficit Motor	25	5	1	5	1	-	-	1	-	-	-	4	1	-
Demência	-	1	-	1	10	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Coma	28	12	4	2	3	7	3	2	1	-	-	5	-	1
Neuropatia periférica	6	2	5	1	2	4	2	-	-	-	-	-	-	-
Síndrome medular	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Poliiradiculomielite	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sem sintomas neurológicos	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ataxia	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coreoatetose	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia craniana	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

Obs.: - coreoatetose, em um caso de associação de toxoplasmose e citomegalovirose; - poliiradiculopatia, em um caso de associação de criptococose e encefalite pelo HIV; - ataxia, em um caso de toxoplasmose e em um caso de associação de toxoplasmose e criptococose.

A leucoencefalopatia multifocal progressiva foi encontrada isoladamente em um caso e, em outro, associada a toxoplasmose e citomegalovirose.

Dados anátomo-clínicos - Neste estudo, após obtermos os dados clínicos e os anátomo-patológicos, estabelecemos a relação entre esses resultados (Tabela 5).

Encontramos 1 caso de polirradiculomielite, em associação de criptococose com encefalite pelo HIV. A ataxia causada por síndrome cerebelar foi encontrada em toxoplasmose, em 1 caso em associação com criptococose. Encontramos manifestação clínica de coreatetose em 1 caso de toxoplasmose associada a citomegalovirose.

Os nervos cranianos comprometidos foram o II (nervo óptico) em citomegalovirose, o VI (nervo abducente) em leucoencefalopatia multifocal progressiva, o III (nervo oculo-motor) em toxoplasmose e em toxoplasmose associada a criptococose e citomegalovirose.

COMENTÁRIOS

O aumento na incidência de SIDA vem determinando a elevação correspondente no número de casos com complicações neurológicas¹³⁻¹⁵. Devido ao estado de imunossupressão, doenças graves concomitantes prejudicam a avaliação da prevalência das complicações neurológicas^{13,15,18}. A faixa etária de comprometimento da doença é do adulto jovem e de meia idade; logo, ela atinge uma população em plena fase de atividade produtiva². Nossos pacientes apresentaram faixa etária de comprometimento de 20 a 68 anos e a média de idade de 36,4% anos. Nosso estudo confirma dados da literatura quanto ao sexo, havendo prevalência do sexo masculino com 136 pacientes (88,3%), enquanto 18 eram do sexo feminino (11,7%).

Em 1985 foi descrito, pelo CDC, predomínio da transmissão por homens homossexuais e bissexuais em 75% dos casos⁶. No Brasil, de 1980-1986, a distribuição quanto ao sexo masculino em indivíduos maiores de 15 anos foi de 46,5% para homossexuais e de 5% para heterossexuais. No período de 1991-1992 (até maio) a frequência na mesma faixa etária se manteve maior para homossexuais (23,2%), mas aumentando para 20,4% em heterossexuais e 26,0% em usuários de droga^{2,3}. No presente estudo predominou a transmissão por contacto sexual, registrada em 95 casos (61,6%), sendo 70 (45,5%) homossexuais e bissexuais. Este número é inferior ao relatado na literatura. Entretanto, se somarmos os pacientes homossexuais/droga e bissexuais/droga, que foram 16 (10,3%), alcançaremos o total de 86 casos (55,8%), semelhante ao encontrado por Wendel e Russo¹⁷. Nesta casuística os casos de heterossexuais são 9 (5,8%). Segundo Cortes e col.⁸, no Brasil estamos mudando o modelo epidemiológico: há aumento de transmissão heterossexual e por drogas injetáveis, à semelhança do que ocorre nos países africanos. A propósito, deve-se lembrar dos casos em que o fator de risco é ignorado: em nossa casuística observamos 33 destes casos, sendo 27 do sexo masculino e 6 do feminino.

Quanto ao quadro clínico, em 1984 foram estudados 318 pacientes com SIDA na Universidade da Califórnia em San Francisco, sendo identificados 124 (39%) com sintomas neurológicos¹¹. Na série de Koppel e col.⁹, esta ocorrência foi de 8,26%. Vergara¹⁶ estudou 18 casos, 16 dos quais tinham lesão cerebral. Camara e col.⁵ em estudo de 113 casos encontraram predomínio de alterações mentais observadas em 33 casos (29,2%). No presente estudo, de 154 pacientes necropsiados, 151 apresentaram sinais e sintomas neurológicos (98%). Apenas 3 pacientes não apresentaram quadro neurológico mas tinham lesões no SNC: 2 toxoplasmose e 1 citomegalovirose.

Devido à multiplicidade de sinais e sintomas neurológicos torna-se difícil fazer o diagnóstico, sendo o prognóstico muito reservado quando complicações neurológicas são constatadas.

Com relação aos achados anátomo-patológicos, no estudo de Chimelli e Dumas⁷ é feita revisão de 252 casos, tendo sido observadas lesões de SNC em 91,3%. Outros autores, como Petit¹², Anders e col.¹, Budka⁴ e Lang e col.¹⁰, fizeram estudo semelhante, também confirmando as lesões anátomo-patológicas do SNC. Em nossa casuística o resultado foi de 94,1%, pois dos 154 pacientes, 145

tinham lesões cerebrais. Encontramos também pacientes com múltiplas lesões do SNC, num total de 16 (10,3%).

A incidência de infecções oportunistas, para Chimelli e Dumas⁷, foi de 65,4% sendo determinada por fungos, protozoários, bactérias e, em menor número, por vírus. No estudo presente encontramos lesões cerebrais por infecções oportunistas em 74% por: protozoários, fungos, bactérias e vírus. A frequência destes últimos foi maior que a encontrada por Chimelli e Dumas⁷.

Fizemos a correlação anátomo-clínica com a preocupação de fornecer informações úteis para o diagnóstico precoce e capazes de ajudar no estabelecimento de conduta terapêutica adequada. Esta é, portanto, uma tentativa de se conseguir tempo de vida maior para estes pacientes, que são atingidos por múltiplos agentes agressores.

REFERÊNCIAS

1. Anders K, Steinsapir KD, Inverson DJ. Neuropathologic findings in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Neuropathol* 1986, 5:1-20.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. Boletim Informativo, Brasília, 5(2), 1992.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. Boletim Epidemiológico, Brasília, 5(11), 1991.
4. Budka H. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection. *Brain Pathol* 1991, 1:163-175.
5. Camara VD, Chimelli L, Dumas M, Torres W, Moreira PF F^o, Ribeiro M, Bazin AR. Manifestations neurologiques du SIDA chez des malades: 113 necropsies dans l'Hopital Universitaire Antonio Pedro. In *Congres de Neurologie Tropical (Resumés)*. Limoges: Université de Limoges, 1991, p 153.
6. Centers Disease Control. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/ lymphadenopathy associated virus infections. *Morbidity and Mortality weekly Report*. Washington, 1986, 35(20):334-339.
7. Chimelli L, Dumas M. Pathology of the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a report of 252 autopsy cases from Brazil. Niterói: Hospital Universitário Antonio Pedro, Departamento de Patologia, s.d., 22p (no prelo).
8. Cortes E, De Tels R, Bulafia D, Moudgil T, Alam M, Bonecker C, Gonzaga A, Oyafuso L, Lonso M, Oite C, Hammersulak N, Capitini C, Slamon DJ, Ho DD. HIV-1, HIV-2 and HTLV-1. Infection in high-risk groups in Brazil. *N Engl J Med* 1989, 320:953-958.
9. Koppel BS, Worner GP, Tuchman AJ. Central nervous system involvement in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Acta Neurol Scand* 1985, 71:337-353.
10. Lang W, Mikloss J, Dernaz JP. Neuropathology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathol (Berl)* 77:379-390.
11. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCFS and review of the literature. *J Neurosurg* 1985, 62:475-495.
12. Petitto CK. Review of central nervous system pathology in human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1988 (Suppl 1), 23:54-57.
13. Rio de Janeiro. Secretaria da Saúde. Superintendência de Saúde Coletiva. Coordenadoria de Vigilância. Divisão de Controle de DST/AIDS, fev/mar. 1992.
14. Rio de Janeiro. Secretaria de Saúde. AIDS no Estado do Rio de Janeiro - 1991/1992. *Bol epidemiológico sobre AIDS*, Rio de Janeiro, 6-8, dez 91/jan 92.
15. Rio de Janeiro. Secretaria de Estado de Saúde. Divisão de DST/AIDS. Manual de vigilância epidemiológica da AIDS, 1989.
16. Vergara TRC. Manifestações neurológicas da síndrome de imunodeficiência adquirida. *Arq Bras Med* 1986, 60:173-190.
17. Wendel S Neto, Russo C. Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS): epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico, prevenção e tratamento. *Consenso Med* 1985, 1:29-35.
18. World Health Organization. Report of the consultation of the neuropsychiatric aspects of HIV infection. Geneva 1988, 14-17.