

# DIAGNÓSTICO DA ESQUISTOSSOMOSE MEDULAR

## Contribuição da ressonância magnética e eletroneuromiografia

Alberto Jorge Pereira Peregrino<sup>1</sup>, Paula Marzorat Kuntz Puglia<sup>2</sup>,  
Luiz Alberto Bacheschi<sup>3</sup>, Maria Tereza Alves Hirata<sup>5</sup>, Mario Wilson Iervolino Brotto<sup>4</sup>,  
José Paulo Smith Nóbrega<sup>5</sup>, Milberto Scaff<sup>6</sup>.

**RESUMO** - *Objetivo:* Analisar os resultados obtidos pela ressonância magnética (RM) e eletroneuromiografia (ENMG) em pacientes com diagnóstico de esquistossomose medular (EM). *Método:* Foram analisadas 18 RM da coluna vertebral tóraco-lombar e 24 ENMG dos membros superiores e inferiores de pacientes com diagnóstico definido ou altamente provável de EM nas suas formas clínicas mielorradiculítica e mielítica. *Resultados:* Entre as 18 RM realizadas, 16 (88,8%), mostraram alterações caracterizadas por imagens hipointensas em aquisições pesadas em T1, hiperintensas em T2, com captação heterogênea do contraste gadolínico e/ou realce das meninges e cauda equina. Entre as 24 ENMG, 23 (95,8%) mostraram quadro de multirradiculopatia bilateral das raízes nervosas L2, L3, L4, L5, S1, S2, assimétrico em 10 casos (41,6%). *Conclusão:* A RM e a ENM demonstraram ser exames úteis para o diagnóstico da EM ao revelarem anormalidades que se repetiram sob um determinado padrão em 88,8% e 95,8% dos casos, respectivamente. Apesar de não terem especificidade para a EM, estes procedimentos devem ser realizados rotineiramente com o objetivo de fortalecer o diagnóstico presuntivo desta doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** mielorradiculite, mielite, *Schistosoma mansoni*, ressonância magnética, eletroneuromiografia.

### Diagnosis of schistosomiasis of the spinal cord: contribution of magnetic resonance imaging and electroneuromyography

**ABSTRACT** - *Objective:* To analyze the usefulness of magnetic resonance imaging MRI and electroneuromyography (ENMG) in the diagnosis of schistosomiasis of the spinal cord (SSC). *Method:* 18 MRI of the thoraco-lumbar spine and 24 ENMG of the upper and lower limbs were carried out on patients with a definite diagnosis of SSC in the clinical forms of myeloradiculitis or thoracic transverse myelitis. *Results:* Of the 18 MRI carried out, 16 (88.8%) showed abnormalities on T1 and T2 weighted images and heterogenous pattern of enhancement with contrast material injection. Of the 24 ENMG, 23 (95.8%) showed a feature of bilateral multiradiculopathy of roots L2, L3, L4, L5, S1, S2, asymmetric in 10 cases (41.6%), characterized by signs of denervation in the lumbar paraspinal musculature and long duration polyphasic potentials in increased proportion, as well decrease of the recruitment of motor units. *Conclusion:* In spite of the non-specificity of both exams, the MRI and the ENMG showed to be useful for the diagnosis of SSC, by revealing abnormalities that repeated in 88.8% and 95.8% of the cases, respectively.

**KEY WORDS:** myeloradiculitis, myelitis, *Schistosoma mansoni*, magnetic resonance imaging, electroneuromyography.

A esquistossomose é doença que afeta cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo e constitui problema de saúde pública em países da América do Sul, América Central, África e Ásia<sup>1</sup>. A prevalência da esquistossomose medular (EM), forma ectópica mais importante da esquistossomose e causada pelas espécies *mansoni* (Brasil e África) e *haematobium* (Áfri-

ca), é baixa. Mesmo assim, a EM é considerada a causa mais frequente de mielopatia, excluindo-se a de causa traumática e tumoral<sup>1</sup>. Raro também é o diagnóstico da EM, seja pela sua não inclusão no diagnóstico diferencial, seja pela falta de recursos técnicos para realizá-lo<sup>1</sup>. Até o fim da década de 70, o diagnóstico da maioria dos casos publicados de EM

Estudo realizado na Divisão de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil: <sup>1</sup>Médico Colaborador; <sup>2</sup>Ex-Residente em Neurologia; <sup>3</sup>Professor Associado; <sup>4</sup>Chefe do Serviço de Eletroneuromiografia; <sup>5</sup>Professor Assistente; <sup>6</sup>Professor Titular.

Recebido 18 Junho 2002, recebido na forma final 22 Fevereiro 2002. Aceito 28 Fevereiro 2002.

Dr. Alberto J. P. Peregrino - Rua Olegário Maciel 373/121 - 38400-084 Uberlândia MG - Brasil. E-mail: peregrino@nanet.com.br

foi realizado através de necrópsia ou de laminectomia exploradora<sup>2-15</sup>. Entretanto, a partir da década de 80, vem aumentando o número de casos diagnosticados em bases puramente clínico-laboratoriais, diagnóstico presuntivo, portanto<sup>16-26</sup>. Isto se deve não só aos avanços da neuroimunologia que tornaram o diagnóstico presuntivo mais confiável como por reações imunológicas específicas para esquistossomose no líquido cefalorraquiano (LCR) e demonstração da produção intratecal de imunoglobulinas<sup>18,24,27,28</sup>, e, sobretudo, pela maior compreensão da doença do ponto de vista epidemiológico, clínico e fisiopatológico. Estamos diante de uma patologia cujo tratamento é eminentemente clínico, de prognóstico altamente favorável se diagnosticada e tratada precocemente. Frequentemente é possível dispensar laminectomia de rotina para biópsia e comprovação histopatológica, que apesar de continuar sendo o exame padrão-ouro, é procedimento invasivo, com todos os riscos de um ato cirúrgico, que não contribui decisivamente para uma melhora da evolução clínica e que deve ficar reservado apenas para aqueles casos duvidosos ou não responsivos ao tratamento clínico<sup>1,21</sup>.

Por esses motivos, é bem-vindo qualquer exame complementar que possa contribuir para o fortalecimento do diagnóstico presuntivo da EM, como é o caso da ressonância magnética (RM) e da eletro-neuromiografia (ENMG).

*Tabela 1. Esquistossomose Medular (S. mansoni): características clínicas de 18 pacientes que realizaram ressonância magnética.*

Idade - Média de 29,3 anos, Menor de 6 anos, Maior de 45 anos

	Nº de pacientes	%
Sexo		
Masculino	10	55,5
Feminino	8	44,9
Procedência (região endêmica)	18	100
Instalação		
Aguda	7	38,8
Subaguda	10	55,5
Lenta	1	5,5
Forma Clínica		
Mielorradiculite	14	77,7
Mielite	4	22,2
Nível da Lesão		
T3-T10	4	22,2
Cone Medular e Cauda Equina	14	77,7

A partir do ano de 1990, foram publicados alguns estudos, registrando os achados imageológicos na RM da coluna vertebral tóraco-lombossacra em pacientes com EM<sup>22,23,25,29-33</sup>.

Na quase totalidade dos casos de EM publicados, não há referências sobre estudos neurofisiológicos. Em extensa revisão da literatura até o ano de 1997, encontramos apenas dois casos de Lechtenberg e Vaida em 1977<sup>13</sup> e um caso de Nazareth de Andrade em 1986<sup>20</sup> em que foram realizados ENMG em pacientes suspeitos.

O presente estudo tem como objetivo analisar os resultados da RM tóraco-lombar realizada em 18 pacientes e da ENMG realizada em 24 pacientes, todos eles registrados com o diagnóstico de EM em prontuário médico.

## MÉTODO

*Ressonância Magnética* - Foram analisados os resultados da RM da coluna vertebral tóraco-lombar realizada em 18 pacientes, com diagnóstico definitivo de EM, durante o período de janeiro de 1993 a dezembro de 1995. Destes pacientes, 17 tiveram diagnóstico firmado em bases clínico-laboratoriais, diagnóstico presuntivo, portanto. Os critérios diagnósticos exigidos para os nossos pacientes foram resumidos em artigos anteriores sobre EM<sup>1,21</sup>. Em apenas um caso houve comprovação histopatológica através de biópsia durante laminectomia exploradora. O perfil epidemiológico e clínico dos 18 pacientes constam da Tabela 1. As informações e dados clínicos acerca dos

*Tabela 2. Esquistossomose Medular (S. mansoni): características clínicas de 24 pacientes que realizaram eletro-neuromiografia.*

Idade - Média de 28,4 anos, Menor de 11 anos, Maior de 30 anos

	Nº pacientes	%
Sexo		
Masculino	15	62,5
Feminino	9	37,5
Procedência (região endêmica)	24	100
Instalação da Doença		
Aguda	9	37,5
Subaguda	14	58,3
Lenta	1	4,1
Forma Clínica		
Mielorradiculite	19	79,1
Mielite	5	20,8
Nível da Lesão		
T3 - T9	5	20,8
Cone Medular e Cauda Equina	19	79,1

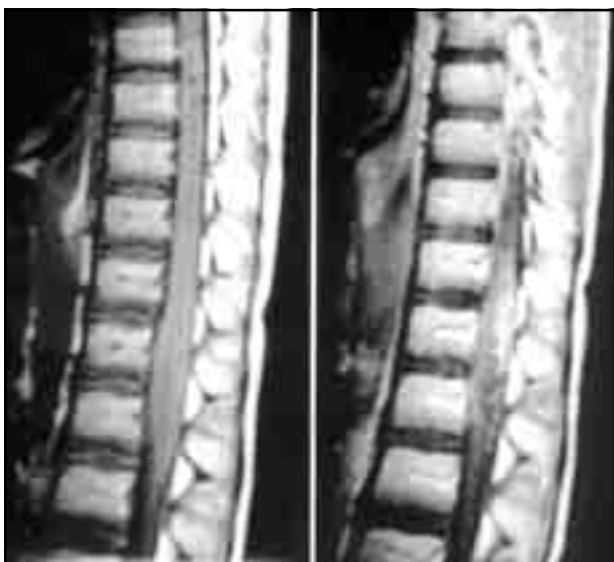


Fig 1. Mielorradiculite por *Schistosoma mansoni* em um menino de 13 anos. A – Imagem por ressonância magnética, plano sagital em T1 (650/10) da coluna tóraco-lombar, mostrando marcante alargamento do cone medular. B – Imagem por ressonância magnética do mesmo paciente, após contraste gadolínico em T1 (650/10), mostrando captação e realce heterogêneo no cone medular alargado, em plano sagital.

pacientes e que estão contidos na referida tabela foram extraídos dos respectivos prontuários médicos. Os pacientes estavam internados na Clínica Neurológica (15 pacientes) e no Instituto da Criança (2 pacientes), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo-SP (HC/FMUSP) e no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Taubaté-SP (1 paciente).

A RM foi feita no mesmo aparelho General Electric, 1.5 T, do HC/FMUSP, com a técnica de *spin-eco*, em seqüências pesadas em T1 e T2, com aquisição multiplanar antes e após a administração de contraste paramagnético (gadolinio), em planos sagital e axial.

**Eletro-neuromiografia** - Foram analisados os resultados da ENMG realizada em 24 pacientes com diagnóstico de EM, durante o período de janeiro de 1992 a dezembro de 1995. Esses pacientes tiveram diagnóstico presuntivo, altamente provável, firmado em bases clínico-laboratoriais, obedecendo aos critérios de diagnóstico de EM<sup>1,21</sup>. O perfil epidemiológico e clínico dos 24 pacientes constam da Tabela 2. As informações e dados clínicos acerca dos pacientes, contidos na referida tabela, foram extraídos dos respectivos prontuários médicos.

Os pacientes realizaram o exame de ENMG no Serviço de Eletro-neuromiografia da Clínica Neurológica do HC/FMUSP, onde estavam internados na época, sob a orientação de um único especialista. Foi usado um aparelho Polimedi, Modelo 1110 L e os exames foram realizados sob temperatura ambiente de 27° Celsius e temperatura média corpórea de 35,2° Celsius nas pernas e 34,6° Celsius



Fig 2. Mielorradiculite por *Schistosoma mansoni* em um menino de 11 anos de idade. A – Imagem por ressonância magnética, plano sagital em T1 (566/11) da coluna tóraco-lombar, mostrando marcante alargamento do cone medular. B – Imagem por ressonância magnética do mesmo paciente após contraste gadolínico, plano sagital em T1 (566/11), mostrando captação com realce heterogêneo no cone medular alargado.

nos pés. Foram analisados os resultados da eletromiografia, velocidade de condução nervosa motora e sensitiva, onda F e reflexo H.

## RESULTADOS

**Ressonância Magnética** - Entre as 18 RM realizadas foram encontradas anormalidades em 16 (88,8%) com os seguintes achados imageológicos:

1. Alargamento do cone medular em 12 casos (66,6%), onde se observou imagem com hipossinal em T1, hipersinal em T2, realce heterogêneo pós-contraste no cone medular e na cauda equina (Figs 1 e 2).

2. Alargamento do diâmetro medular em nível torácico em 4 casos (22,2%), com imagem de hipossinal em T1, hipersinal em T2, realce heterogêneo após contraste, com nível T6-T8 em um caso (Fig 3) e T8-T10 em tres casos.

3. As duas outras RM foram consideradas normais (11,1%). O relatório das RM alteradas sugeriu processo inflamatório em 11 casos (68,7%), processo inflamatório ou tumoral em 4 casos (25%) e processo tumoral em 1 caso (6,2%). Este último caso (Fig 1) foi submetido a laminectomia exploradora e comprovada a presença de granulomas esquistossomóticos (*S. mansoni*) em meninges e tecido nervoso do cone medular (Fig 4).



Fig 3. Mielite transversa torácica por *Schistosoma mansoni* em um homem de 34 anos. Imagem por ressonância magnética, plano sagital em T2 (2200/104) da coluna torácica, mostrando sinal anormal de hiperintensidade no parênquima medular ao nível de T6-T8.

**Eletroneuromiografia** - Em 23 casos (95,8%) foram encontradas as seguintes anormalidades:

1. Quadro ENMG de multirradiculopatia bilateral das raízes L2, L3, L4, L5, S1, S2, nos 23 casos, assimétrica e desproporcional em 10 casos (43,4%), caracterizado pela presença de sinais de desnervação (fibrilações e ondas positivas) na musculatura paravertebral lombossacral e nos músculos representantes dos territórios radiculares correspondentes, potenciais polifásicos longos em proporção aumen-

tada nesses mesmos territórios, diminuição do recrutamento de unidades motoras com variados graus de rarefação do padrão de interferência, expressão da degeneração de fibras nervosas.

2. O reflexo H estava ausente bilateralmente em 16 casos (66,6%), com tempo de latência aumentado e/ou amplitude diminuída em 4 casos (16,6%) e normal em 4 casos (16,6%).

3. A onda F foi normal em 20 casos (83,3%) e com tempo de latência aumentado em apenas 4 casos (16,6%).

4. A velocidade de condução nervosa motora e sensitiva foi considerada normal em todos os casos estudados.

5. Em um caso a ENMG foi considerada normal (4,1%).

Treze pacientes realizaram ambos os exames (RM e ENMG). As anormalidades acima descritas estavam presentes em todos os pacientes, assim como havia correspondência do diagnóstico topográfico entre os exames. Os dois pacientes com a RM normal apresentaram anormalidades na ENMG. O único paciente com ENMG normal não realizou a RM.

Análise estatística dos resultados aqui apresentados não foi possível pelo fato de não ter existido um grupo controle.

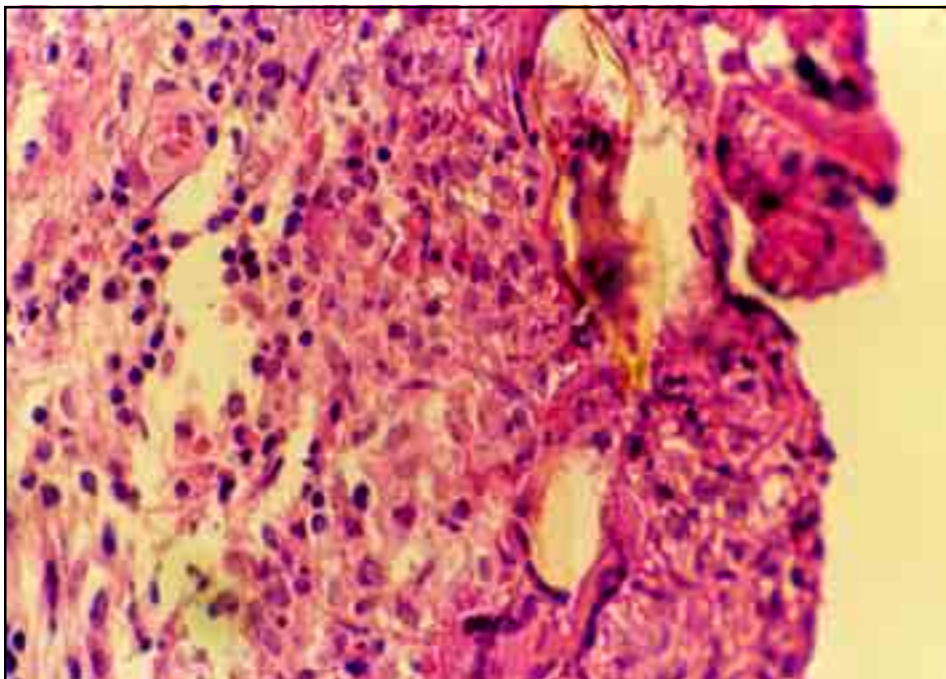


Fig 4. Mielorradiculite por *Schistosoma mansoni* em menino de 13 anos de idade\*. Estudo histopatológico mostrando ovos de *Schistosoma mansoni* com inflamação granulomatosa circunjacente em tecido do cone medular e meninges. (H&Ex500) \* Corresponde às imagens de ressonância magnética das Figuras 1A e 1B.

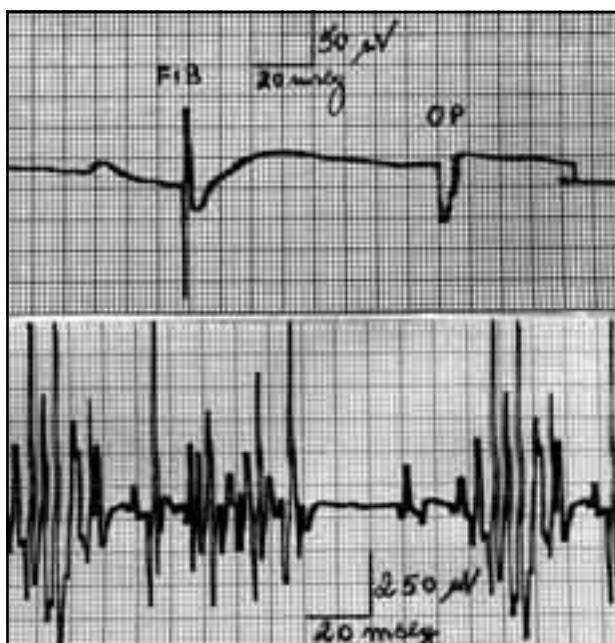


Fig 5. Mielite transversa torácica por *Schistosoma mansoni* em um homem de 34 anos de idade\*. A – Eletromiografia da musculatura paravertebral lombossacral (L5 S1). Notar sinais de desnervação representados por potenciais de fibrilações e ondas positivas, indicativo de radiculopatia associada. B – Eletromiografia do músculo tibial anterior durante contração moderada mostrando potenciais polifásicos longos indicativo de lesão neuropática. O estudo da velocidade de condução motora e sensitiva, normal neste paciente, sinalizou comprometimento em nível radicular lombar. FIB, fibrilação; OP, onda positiva.\* Corresponde à imagem por ressonância magnética da Figura 3.

## DISCUSSÃO

A RM vem sendo cada vez mais indicada na prática clínica, como o procedimento imageológico mais eficaz para o diagnóstico de patologias da medula espinhal. Ela tem mostrado alta sensibilidade na demonstração de lesões medulares, indicando com exatidão sua localização anatômica, nível segmentar e excluindo lesões multicêntricas<sup>29</sup>. Por outro lado, é comprovada sua quase nula especificidade na caracterização das lesões, não sendo ainda capaz, de maneira consistente, de permitir distinguir se uma lesão é infecciosa, inflamatória, isquêmica, tumoral, edema ou gliose<sup>29</sup>. Apesar disso, pela sua alta sensibilidade, a RM tem sido de grande valor para o fortalecimento do diagnóstico clínico da EM<sup>22,23,25,29-33</sup>, doença tipicamente inflamatória, em que a tomografia computadorizada apresenta com frequência resultados normais<sup>17,19,20,22,23,32,34</sup>.

Nos 18 pacientes com EM aqui apresentados e de acordo com os resultados já referidos, a RM confirmou sua alta sensibilidade: demonstrou anormalidades em 88,8% dos casos.

A ENMG demonstrou, em 23 dos 24 pacientes estudados (95,8%), quadro de multirradiculopatia bilateral, acometendo as raízes L2, L3, L4, L5, S1, S2, de intensidade variável entre elas e de maneira assimétrica em 41,6% dos casos. Estes resultados são semelhantes aos encontrados nos pacientes de Lechtenberg e Vaida<sup>13</sup> e Nazareth de Andrade<sup>20</sup>, já citados anteriormente.

Observamos reflexo H ausente ou anormal em 83,3% dos casos e onda F normal em 83,3% dos casos.

Mesmo nos quatro pacientes que apresentaram RM anormal, com lesão apenas na medula torácica, compatível com o quadro clínico e topografia presumida da lesão, ou seja, o de mielite transversa (reflexos patelares e aquileus exaltados, nível sensitivo acima de T10), o quadro da ENMG foi também o de uma multirradiculopatia (Figs 3 e 5).

Nestes casos, as lesões sobre os tractos córtico-espinhais laterais e espino-talâmicos estariam predominando na semiologia neurológica, mascarando discretas lesões periféricas radiculares associadas. Este achado é extremamente interessante, pois pode ser indicativo de que a ENMG também seja útil no diagnóstico diferencial entre a forma mielítica da EM e mielites transversas puras de etiologias diversas sem comprometimento radicular.

Apesar dos achados descritos, a ENMG não apresenta especificidade para o diagnóstico da EM. Quadros de multirradiculopatia, semelhantes aos aqui apresentados, podem ser encontrados em diversas patologias como a mielorradiculite por HIV, estenose do canal medular lombar, linfomas, metástases infiltrativas, amiotrofia espinhal progressiva, aracnoidites, sarcoidose, síndrome da cauda equina de origem traumática, isquêmica ou compressiva *sensu-latu*.

Em conclusão, a ressonância magnética e a eletro-neuromiografia, apesar da baixa especificidade, são exames que podem ser úteis na complementação e fortalecimento do diagnóstico clínico presuntivo da mielorradiculite esquistossomótica pelo fato de apresentarem anormalidades que se repetem sob determinado padrão na maioria dos casos.

## REFERÊNCIAS

1. Peregrino AJP, Puglia PMK, Nóbrega JPS, Livramento JA, Marques-Dias MJ, Scaff M. Esquistossomose medular: análise de 80 casos. Arq Neuropsiquiatr 2002; 60:603-608.
2. Muller HR, Stender A. Bilharziose des Rückenmarkes unter dem Bilde einer Myelites dorso-lumbalis completa. Arch Schiffs Trop Hyg 1930;34:527-538.
3. Gama C, Sá JM. Esquistossomose medular: granulomas produzidos por ovos de *Schistosoma mansoni* comprimindo a medula, epicone e cauda equina. Arq Neuropsiquiatr 1945;3:334-346.

4. Canelas HM, Aidar O, Campos EP. Esquistossomose com lesões meningo-radiculo-medulares. *Arq Neuropsiquiatr* 1951;9:48-55.
5. Ross GL, Norcross JW, Horrax G. Spinal cord involvement by schistosomiasis mansoni. *N Engl J Med* 1952;246:823-826.
6. Maciel Z, Coelho RB, Abath G. Myéélite schistosomique due au *S. mansoni*: étude anatomo-clinique. *Rev Neurol* 1954;91:241-259.
7. Wakefield GS, Carrol JB, Speed DE. Schistosomiasis of the spinal cord. *Brain* 1962;85:535-552.
8. Bird AV. Acute spinal schistosomiasis. *Neurology* 1964;14:647-656.
9. Herskowitz A. Spinal cord involvement with *Schistosoma mansoni*. *J Neurosurg* 1972;36:494-498.
10. Rosebaum RM, Ishii M, Tanowitz H, et al. Schistosomiasis mansoni of spinal cord. *Am J Trop Hyg* 1972; 21:182-184.
11. Carvalho RRD, Brandt RA, Lemmi O, et al. Esquistossomose mielo-radicular. *Neurobiologia (Recife)* 1972; 35:129.
12. Galhardo I, Bulhões LG, Lima JC, et al. Esquistossomose medular: registro de um caso. *Neurobiologia (Recife)* 1974;37:71-78.
13. Lechtenberg R, Vaida GA. Schistosomiasis of the spinal cord. *Neurology* 1977;27:55-59.
14. Queiroz LS, Nucci A, Facure NO, et al. Massive spinal cord necrosis in schistosomiasis. *Arch Neurol* 1979;36:517-519.
15. Chaves E, Silva JAG. Esquistossomose da medular espinhal. *Rev Bras Cir* 1980;70:33-36.
16. Leads from the MMWR. Acute schistosomiasis with transverse myelitis in American students returning from Kenya. *JAMA* 1984;252:1116-1123.
17. Scrimgeour EM, Gajousek DC. Involvement of the central nervous system in schistosomiasis mansoni and *S. haematobium* infection. *Brain* 1985;108:1023-1038.
18. Livramento JA, Machado LR, Silva CL, et al. Síndrome do líquido cefalorraqueano na neuroesquistossomose. *Arq Neuropsiquiatr* 1985;43: 372-377.
19. Cosnett JE, Van Dellen JR. Schistosomiasis (bilharzia) of the spinal cord: case reports and clinical profile. *Q J Med* 1986;61:1131-1139.
20. Nazareth Andrade A. Neuroesquistossomose. *Arq Neuropsiquiatr* 1986;44:175-179.
21. Peregrino AJP, Oliveira SP, Silva AP, et al. Meningomielloradiculite por *Schistosoma mansoni*: protocolo de investigação e registro de 21 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1988;46:49-60.
22. Masson C, Rey A, Ast G, et al. Schistosomiase médullaire: apport de l'imagerie par résonance magnétique. *Press Méd* 1990;19:1223-1224.
23. Dupuis MJ, Atrouni S, Doom GC, et al. MR imaging of schistosomal myelitis. *Am J Neuroradiol* 1990;11:782-783.
24. Pammenter MD, Haribhai HC, Epstein R, et al. The value of immunological approaches to the diagnosis of schistosomal myelopathy. *Am J Trop Med Hyg* 1991;44:329-335.
25. Nazer H, Hugosson C, Posas H. Transverse myelitis in a child with Down's syndrome and schistosomal colitis. *Ann Trop Paediatr* 1993;13:353-357.
26. Case Records of the Massachusetts General Hospital. A 40-year-old woman with the rapid onset of flacid paraplegia. *N Engl J Med* 1996;334:382-389.
27. Tourtellote WW, Staugaitis SM, Walsh MJ, et al. The basis of intrablood-brain-barrier IgG synthesis. *Ann Neurol* 1985;17:21-27.
28. Ferrari TCA, Moreira PRR, Oliveira RC, et al. The value of an enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of schistosomiasis mansoni myeloradiculopathy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:496-500.
29. Brunberg JA, Di Pietro MA, Venes JL, et al. Intramedullary lesions of the pediatric spinal cord: correlation of findings from MR imaging, intraoperative sonography, surgery and histologic study. *Radiology* 1991;181:573-579.
30. Sewa LM, Brunberg JA, Mandell SH, et al. Spinal cord schistosomiasis: a pediatric mimicking intrinsic cord neoplasm. *Neurology* 1991;41:755-757.
31. Shail E, Siqueira EB, Haider A, et al. Neuroschistosomiasis myelopathy: case report. *Br J Neurosurg* 1994;8239-242.
32. Ueki K, Parisi JE, Onofrio BM. *Schistosoma mansoni* infection involving the spinal cord. *J Neurosurg* 1995;82:1065-1067.
33. Grand S, Movet E, Le Bas IF. Case Report: spinal cord schistosomiasis. MRI findings. *Clin Radiol* 1996;51:739-740.
34. Blanjaer BA. Schistosomiasis. In Vinken Pj, Bruyn GW, Klawans HL, Harris AA (eds). *Handbook of Clinical neurology*, vol 8(52): Microbial disease. Amsterdam: Elsevier, 1988:535-543.