

---

Marija Miletić,<sup>1</sup> Veljko Pantović, Milina Tančić-Gajić, Svetlana Vujović

## MONOKLONALNA GAMOPATIJA NEUTVRĐENOG ZNAČAJA – ENDOKRINI ASPEKTI

**Sažetak:** Monoklonalna gamopatija neutvrđenog značaja (engl. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) je asimptomatski preneoplastični poremećaj plazma ćelija koji se karakteriše serumskim M-proteinom manjim od 30 g/L, klonalnim plazma ćelijama koštane srži manje od 10%, odsustvom oštećenja ciljnih organa povezanih sa mijelomom plazma ćelija (hiperkalcemija, bubrežna insuficijencija, anemija ili lezije kostiju) i odsustvom limfoma B-ćelija ili drugih bolesti sa visokom koncentracijom M-proteina. MGUS se generalno smatra preneoplastičnim poremećajem koji ne napreduje uvek u očigledan malignitet. Jedan od mogućih scenarija je veoma redak “POEMS” sindrom, koji se manifestuje polineuropatijom, organomegalijom, endokrinopatijom, monoklonalnom gamopatijom i promenama na koži. U ovoj publikaciji opisujemo patofiziologiju, prezentaciju, evaluaciju monoklonalne gamopatije neutvrđenog značaja kod pacijenta sa perifernom demijelinizirajućom polineuropatijom, simptomima hroničnog umora, erektilnom disfunkcijom i smanjenim libidom i ističemo ulogu multidisciplinarnog pristupa i endokrinoloških manifestacija MGUS.

**Cljučne reči:** Monoklonalna gamopatija neutvrđenog značaja (MGUS), endokrinopatija, hipogonadizam, insulinska rezistencija

### UVOD

Monoklonalna gamopatija neutvrđenog značaja (engl. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) je asimptomatski preneoplastični poremećaj plazma ćelija koji se karakteriše serumskim M-proteinom manjim od 30 g/L, klonalnim plazma ćelijama koštane srži manje od 10%, odsustvom oštećenja ciljnih organa povezanih sa mijelomom plazma ćelija (hiperkalcemija, bubrežna insuficijencija, anemija ili lezije kostiju) i odsustvom limfoma B-ćelija ili drugih bolesti sa visokom koncentracijom M-proteina (1, 2). MGUS se generalno smatra preneoplastičnim po-

---

<sup>1</sup> Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Beograd, Srbija, drmariamiletic@gmail.com

remećajem koji ne napreduje uvek u očigledan malignitet (3–6). Jedan od mogućih scenarija je veoma redak “POEMS” sindrom, koji se manifestuje polineuropatijom, organomegalijom, endokrinopatijom, monoklonalnom gamopatijom i promenama na koži (7). U ovoj publikaciji opisujemo patofiziologiju, prezentaciju, evaluaciju monoklonalne gamopatije neutvrđenog značaja i ističemo ulogu multidisciplinarnog pristupa i endokrinoloških manifestacija MGUS.

## **PRIKAZ SLUČAJA**

Pacijent, RP, 69 godina, upućen je od strane neurologa u Univerzitetsku kliniku za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije, sa dijagnozom demijelinizujuće polineuropatije, sa žalbama na 12 meseci dugu epizodu pojačanog umora, erektilnu disfunkciju, smanjen libido. Lična anamneza: hipertenzija, polidiskopatija vratne i lumbosakralne kičme, polineuropatija. Istovremeno upućen i hematologu.

STATUS: Visina 183 cm, telesna težina 78 kg, BMI 23,3 kg/m. Nalaz na srcu i plućima i abdomenu u fiziološkim granicama. Bez perifernih edema, ginekomastije, uz smanjenu maljavost muškog tipa i zadebljanje distalnih falangi prstiju šaka, sa upadljivo belijim noktima. Lokalni genitalni pregled: blago smanjena maljavost muškog tipa, levi testis je manji (orhidometrom vol oko 6ml), postavljen više u skrotalnoj vrećici i mekše konzistencije, desni testis urednog položaja, volumena i konzistencije, bez opipljivih tumefakata obostrano.

ANALIZE: Biohemijske analize su bile u referentnom opsegu, u kompletnoj krvnoj slici eritrocitoza. Tireostimulišući hormon: 1,560 m IU/L; Tiroksin, slobodan: 12,1 pmol/l; antitpo na 10,7 IU/ml, antitg na 187,6 IU/ml; Folikulostimulišući hormon (FSH) 8,5 IU/l, Luteotropni hormon (LH) 3,8 IU/l, Testosteron (T) ukupno 8,52 nmol/l, Slobodni T 177 pmol/l, globulin koji vezuje polni hormon (SHBG) 27,8 nmol, dehidroepiandrosteron (DHEAS) 4,5 umol/l, vitamin D 54 nmol/l, paratiroidni hormon (PTH) 57 ng/l. Kortizol 471 nmol/l, Adrenokortikotropni hormon (ACTH) 36,5 ng/l, PRL 236 mIU<sup>-1</sup>/l, OGTT: glukoza 6,4... 9,0... 11,2... 10,7... 6,3 mmol/l, insulin 93,1... 691. 1... 1236.21... 1403.58... 493.10 pmol/l. HOMA IR 3.8. EHO štitaste žlezde: pravilnog položaja i veličine, grublje homogene ehostrukture, uobičajenog CD signala, bez strukturnih malformacija. EHO skrotuma je pokazao normalan desni (vol 20ml) i heteroehogeni mali levi testis (vol 6 ml, bez fokalnih lezija), sa proširenim venama pampiniformnog pleksusa levo do 2 mm. Radiografija grudnog koša i ultrazvuk abdomena su uredni. Dvostruka rendgenska apsorpciometrija (DXA) pokazala je sklerotične lezije kostiju. Istovremeno se sprovode hematološke pretrage. Elektroforeza serumskih proteina: slaba sumnja na paraprotein; Monoklonalni Ig kappa tip je identifikovan imunofiksacijom serumskih proteina. Protein: 77.00; Gama globulin: 19.90; Beta 2 globulin: 4.5; Beta 1 globulin: 5.3; Alfa 2

globulin: 9.9; Alfa 1 globulin: 3.3; Albumin: 57.1; Imunofiksacija proteina seruma: imunofiksacijom proteina seruma identifikovan je monoklonski Ig  $\kappa$  (kappa) tipa; Proteini (ukupni): 0.10; dU, 24h urin – elektroforeza proteina u urinu: u radu.

Postavljena je dijagnoza (centralnog) hipogonadizma, hroničnog tiroiditisa sa očuvanom funkcijom štitaste žlezde, hipovitaminoze D i insulinske rezistencije, uz dijagnozu MGUS lakog lanca. Pacijentu je ordinirana terapija: Testosteron depo amp a 250 mg i.m. na 21 dan, holekalciferol 2000 IU/dan i metformin 500 mg dnevno. Kontrolni pregled je planiran za mesec dana, indikovano dalje hematološko praćenje.

## **DISKUSIJA**

Monoklonalna gamopatija neutvrđenog značaja (engl. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) je asimptomatski preneoplastični poremećaj plazma ćelija koji se karakteriše serumskim M-proteinom manjim od 30 g/L, klonalnim plazma ćelijama koštane srži manje od 10%, odsustvom oštećenja ciljnih organa povezanih sa mijelomom plazma ćelija (hiperkalcemija, bubrežna insuficijencija, anemija ili lezije kostiju) i odsustvom limfoma B-ćelija ili drugih bolesti sa visokom koncentracijom M-proteina (1, 2). MGUS se generalno smatra za preneoplastični poremećaj koji ne progredira uvek u malignitet (1, 2). Postoje tri različita tipa MGUS (8):

1. „Non-IgM“ MGUS: Ne-IgM MGUS (IgG, IgA, IgD), čini većinu MGUS slučajeva i okarakterisan je monoklonalnim plazmocitima.
2. „IgM“ MGUS
3. „Light-chain“ MGUS

MGUS lakog lanca (LC-MGUS), kao kod prikazanog pacijenta, karakteriše monoklonalni protein koji nema komponentu teškog lanca imunoglobulina, može pokazati progresiju do idiopatske Bence Jones proteinurije, plazma ćelijskog mijeloma lakog lanca, primarne amiloidoze ili bolesti depozicije lakog lanca. Rizik od progresije u multipli mijelom kod pacijenata sa MGUS lakog lanca je 0,3% (9, 10). MGUS se dijagnostikuje kod 2% do 3% odraslih starijih od 50 godina i kod 5% odraslih starijih od 70 godina. Češći kod muškaraca nego kod žena (1, 5:1). Populacione studije pokazuju povećan rizik od MGUS-a među rođacima prvog stepena onih sa MGUS-om ili mijelomom, podržavajući ulogu genetske podložnosti, uticaja okoline ili interakcije između oba (11, 12). Kod pacijenata sa poremećajima plazma ćelija javljaju se različite endokrinopatije (3–6). Ponekad, umesto znakova koji se tipično primećuju kod MG, dominiraju simptomi disfunkcije endokrinog sistema ili endokrinih osobina. Jedan od takvih scenarija bolesti je prilično redak sindrom POEMS, akronim koji je najpre skovao Bardvick 1980. godine, a koji je paraneoplastični sindrom sa ključnim manifestacijama polineuropatije, organomegalije, endokrinopatije, monoklo-

nalne gamopatije i kožnih promena (7), sa ograničenim brojem do sada objavljenih retrospektivnih slučajeva (13, 14). Distinktivne karakteristike sindroma koje razlikuju POEMS sindrom od standardnog multiplog mijeloma (MM) uključuju sledeće: (1) dominantni simptomi su tipično neuropatija, endokrina disfunkcija, preopterećenje volumenom; (2) dominantni simptomi se ne dovode u vezu sa infiltracijom koštane srži plazma ćelijama ili bubrežnom insuficijencijom; (3) nivoi faktora rasta vaskularnog endotela (engl. Vascular endothelial growth factor, VEGF) su visoki; (4) sklerotične lezije kostiju su prisutne u većini slučajeva; (5) ukupno preživljavanje je tipično bolje; i (6) preovlađuju lambda klonovi (15).

Nedavni podaci ukazuju na to da endokrina disfunkcija kod pacijenata sa MG može biti povezana sa proizvodnjom faktora rasta, kao i citokina, kao što su IGFBP-2 i IGFBP-3, VEGF, IL-1b, IL-6 i TNF-a, od strane tumorskih ćelija ili njihovog mikrokruženja (16–20). Ovi molekuli ne samo da ekspimiraju lokalne proangiogene i proliferacijske efekte na same tumorske ćelije i njihovu neposrednu okolinu (21, 22), već utiču i na ćelijski metabolizam na sistemskom nivou putem autokrinih, parakrinih i endokrinih puteva (23, 24).

Do danas, VEGF je citokin koji najbolje korelira sa aktivnošću bolesti, iako možda nije pokretačka snaga bolesti na osnovu mešovitih rezultata koji su pokazale studije u vezi sa anti-VEGF terapijom (25–28). VEGF cilja endotelne ćelije, izaziva brzo i reverzibilno povećanje vaskularne permeabilnosti i promovira angiogenezu. Ekspiruju ga osteoblasti, makrofagi, tumorske ćelije (uključujući plazma ćelije) i megakariociti/trombociti (29–30). Izvanredno zapažanje je da i poliklonalne plazma ćelije i klonalne plazma ćelije imaju podjednako visoke nivoe intracelularnog VEGF-a, iako su monoklonalno PC-ovi imali više nivoe intracelularne ekspresije IL-6. Pokazalo se da i IL-1b i IL-6 stimulišu proizvodnju VEGF (31). Takođe, pokazalo se da IL-12 korelira sa aktivnošću bolesti koja u velikoj meri naglašava profil proinflamatornih citokina (32).

Kriterijumi za dijagnozu POEMS za 2021. objavljeni su sa ciljem brzog prepoznavanja retkog paraneoplastičnog sindroma (15). Obavezni glavni kriterijumi: 1. Polineuropatija (tipično demijelinizirajuća), 2. Monoklonalni proliferativni poremećaj plazma ćelija (skoro uvek I). Drugi glavni kriterijumi (jedan potreban): 1. Kaslmanova bolest, 2. Sklerotične lezije kostiju, 3. Povišenje faktora rasta vaskularnog endotela. Minor kriterijumi: 1. Organomegalija (splenomegalija, hepatomegalija ili limfadenopatija), 2. Ekstravaskularno preopterećenje zapreminom (edem, pleuralni izliv ili ascites), 3. Endokrinopatija (nadbubrežne žlezde, štitaste žlezde, hipofiza, gonade, paratiroidne žlezde, promene pankreasa, promene u pankreasu), 4. hipertrichoza, hemangiomi, pletora, akrocijanoza, crvenilo, beli nokti), 5. Edem papile, 6. Trombocitoza / policitemija. Ostali simptomi i znaci: gubitak težine, hiperhidroza, plućna hipertenzija/restruktivna bolest pluća, trombotične dijateze, dijareja, niske vrednosti vitamina B12.

Predstavljeni pacijent je ispunjavao uslove za obavezne glavne kriterijume, jedan glavni kriterijum (nismo mogli da izvršimo merenje VEGF) i tri manja kriterijuma (endokrinopatija, policitemija, promene na koži) koji su doveli do dijagnoze POEMS sindroma.

Endokrina disfunkcija kod pacijenata sa POEMS sindromom može biti i centralna i periferna (33, 34). Najčešće se javljaju hipogonadizam, disfunkcija štitaste žlezde i poremećaj metabolizma glukoze, što je pokazano kod prikazanog pacijenta. Adrenalna insuficijencija je takođe opisana kod američkih i japanskih pacijenata (35). Do danas se smatra da ove abnormalnosti nisu posledica strukturnih oštećenja endokrinih tkiva (36). Sadašnji dokazi ne podržavaju hipotezu o autoimunosti (33).

## **ZAKLJUČAK**

Sa šire tačke gledišta, za pacijente sa endokrinom disfunkcijom povezanom sa poremećajem plazma ćelija, ciljanje signalizacije citokina uspostavljanjem adekvatnih endokrinih osovina može predstavljati dodatni terapijski modalitet. U malih životinja i primata sa hipogonadizmom, hiperreaktivnost HPA osovine usled stresa i povećane koncentracije citokina, kao što je IL-6, je atenuirana supstitucijom polnim hormonima (37–39). U studiji žena u postmenopauzi, supstitucija estradiolom je umanjila sekreciju ACTH, kortizola i citokina stimulisanu endotoksinom (38). Korekcija endokrine disfunkcije bi stoga mogla biti jedan od puteva ka fiziološkom profilu citokina. Dalje studije su neophodne da bi se utvrdila klinička relevantnost ovih eksperimentalnih podataka. Slučaj prikazanog pacijenta nas je upozorio da mislimo o mogućoj povezanosti endokrine disfunkcije sa monoklonskom gamopatijom i akcentovao važnost multidisciplinarnе saradnje.

## **LITERATURA**

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(12): 538–548.
2. Rajkumar V. Myeloma today: disease definitions and treatment advances. *American Journal of Hematology*. 2016; 91(9): 965.
3. Arnulf B, Bengoufa D, Sarfati E. et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Archives of Internal Medicine*. 2002; 162(4): 464–467.
4. Tan JN, Kroll MH, O'Hara CJ, Everett PC, Erdogan E. Gamma heavy chain disease in a patient with underlying lymphoplasmacytic lymphoma of the thyroid. Report of a case and comparison with other reported cases with thyroid involvement. *Clinica Chimica Acta*. 2012; 413(19–20): 1696–1699. doi: 10.1016/j.cca.2012.04.020.

5. Otto S, Peter I, Vegh S, Juhos E, Besznyak I. Gamma-chain heavy-chain disease with primary thyroid plasmacytoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1986; 110(10): 893–896.
6. Matsubayashi S, Tamai H, Suzuki T. et al. Extramedullary plasmacytoma of the thyroid gland producing gamma heavy chain. *Endocrinologia Japonica*. 1985; 32(3): 427–433.
7. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. *Medicine*. 4. Vol. 59. Baltimore: 1980. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature; pp. 311–322.
8. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 2006 Sep; 134(6): 573–89.
9. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, Therneau TM, Clark R, Kumar SK, Bradwell A, Fonseca R, Jelinek DF, Rajkumar SV. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010 May 15; 375(9727): 1721–8.
10. Landgren O, Kristinsson SY, Goldin LR, Caporaso NE, Blimark C, Mellqvist UH, Wahlin A, Bjorkholm M, Turesson I. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Blood*. 2009 Jul 23; 114(4): 791–5.
11. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, Foreman BJ, Larson DR, Colby CL, Phelps TK, Dispenzieri A, Kumar SK, Katzmann JA, Rajkumar SV. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2009 Jul 23; 114(4): 785–90.
12. Kulkarni GB, Mahadevan A, Taly AB, et al. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *J Clin Neurosci*. 2011; 18(3): 356–360.
13. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med*. 1994; 97(6): 543–553.
14. Zhang B, Song X, Liang B, et al. The clinical study of POEMS syndrome in China. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; 31(2): 229–237.
15. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*, 2021; 96(7): 872–888.
16. Watanabe, O, Maruyama, I, Arimura, K, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome, *Muscle & Nerve*, Vol. 21, No. 11, pp. 1390–1397, 1998.
17. Soubrier, M, Dubost, JJ, Serre, AF, et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor, *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 40, No. 4, pp. 786–787, 1997.
18. Barille, S, Bataille, R, and Amiot, M. The role of interleukin6 and interleukin-6/interleukin-6 receptor-alpha complex in the pathogenesis of multiple myeloma, *European Cytokine Network*, Vol. 11, No. 4, pp. 546–551, 2000.

19. Shikama, N, Isono, A, Otsuka, Y, Terano, T, and Hirai, A. A case of POEMS syndrome with high concentrations of interleukin-6 in pericardial fluid, *Journal of Internal Medicine*, Vol. 250, No. 2, pp. 170–173, 2001.
20. Hitoshi, S, Suzuki, K, and Sakuta, M. Elevated serum interleukin-6 in POEMS syndrome reflects the activity of the disease, *Internal Medicine*, Vol. 33, No. 10, pp. 583–587, 1994.
21. Ribatti, D, Nico, B, and Vacca, A. Importance of the bone marrow microenvironment in inducing the angiogenic response in multiple myeloma, *Oncogene*, Vol. 25, No. 31, pp. 4257–4266, 2006.
22. Sprynski, AC, Hose, D, Caillot, L, et al. The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor, *Blood*, Vol. 113, No. 19, pp. 4614–4626, 2009.
23. Caers, J, Deleu, S, Belaid, Z, et al. Neighboring adipocytes participate in the bone marrow microenvironment of multiple myeloma cells, *Leukemia*, Vol. 21, No. 7, pp. 1580–1584, 2007.
24. Rosen, CJ, Ackert-Bicknell, C, Rodriguez, JP, and Pino, AM. Marrow fat and the bone microenvironment: developmental, functional, and pathological implications, *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, Vol. 19, No. 2, pp. 109–124, 2009.
25. Mineta M, Hatori M, Sano H, et al. Recurrent Crow-Fukase syndrome associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor: a case report and review of the literature. *Tohoku JExp Med*. 2006; 210(3): 269–277.
26. D'Souza, A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood*. 2011; 118(17): 4663-4665.
27. Samaras P, Bauer S, Stenner-Liewen F, et al. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. *Haematologica*.2007; 92(10): 1438–1439.
28. Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(12): 1346–1348.25.28.
29. Koga H, Tokunaga Y, Hisamoto T, et al. Ratio of serum vascular endothelial growth factor to platelet count correlates with disease activity in a patient with POEMS syndrome. *Eur J Intern Med*. 2002; 13(1): 70–74.
30. Endo I, Mitsui T, Nishino M, Oshima Y, Matsumoto T. Diurnal fluctuation of edema synchronized with plasma VEGF concentration in a patient with POEMS syndrome. *Intern Med*. 2002; 41(12): 1196–1198.
31. Soubrier M, Dubost JJ, Serre AF, et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(4): 786–787.
32. Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology*.2012; 79(6): 575–582.
33. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French study group on POEMS syndrome. *The American Journal of Medicine*. 1994; 97(6): 543–553.

34. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003; 101(7): 2496–2506.
35. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984; 34(6): 712–720.
36. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Reviews*. 2007; 21(6): 285–299.
37. Seale JV, Wood SA, Atkinson HC, Harbuz, MS, Lightman SL. Gonadal steroid replacement reverses gonadectomy-induced changes in the corticosterone pulse profile and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity of male and female rats. *Journal of Neuroendocrinology*. 2004; 16(12): 989–998.
38. Papadopoulos AD, Wardlaw SL. Testosterone suppresses the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6. *Neuroimmunomodulation*. 2000; 8(1): 39–44.
39. Xia-Zhang L, Xiao E, Ferin M. A 5-day estradiol therapy, in amounts reproducing concentrations of the early-mid follicular phase, prevents the activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis by interleukin-1 alpha in the ovariectomized rhesus monkey. *Journal of Neuroendocrinology*. 1995; 7(5): 387–392.