



دبیرخانه تدوین و بازنگری بسته بیمه پایه خدمات

شناسنامه و استاندارد خرید راهبردی بیمه ای

موکوپلی سارکاریدونیس تیپ دو

(سندروم هاتر)

تدوین کنندگان:

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

با همکاری:

سازمان بیمه تامین اجتماعی، کمیته امداد امام خمینی (ره)، نیروهای مسلح و بیمه سلامت ایران

تیرماه ۱۳۹۷

مقدمه :

سندرم هانتز یا موکو پلی ساکاریدوز نوع II (MPS II) نوعی بیماری ذخیره ای است که به دلیل کمبود یا عدم وجود آنزیم IDURONATE-2 SULFATASE (I2S) ایجاد میشود.

سوبستراهایی که در این بیماری تجمع می یابد عبارتند از هپارین سولفات و درماتان سولفات. طریقه توارث آن وابسته به X مغلوب است.

هانتز ناشی از جهش در جایگاه ۲۸ بازوی بلند کروموزوم X (Xq28) میباشد.

انواع بیماری:

موکوپلی ساکاریدوز نوع II برحسب شدت به دو گروه تقسیم میگردد. دو سوم بیماران دارای تاخیر سایکو موتوراختلالات رفتاری و پسرفت تکاملی میباشد که در صورت عدم درمان مناسب و به موقع در دوران کودکی از بین میروند. درنوع خفیف بیماری علائم و نشانه ها در سن بالاتر با علائم خفیف عصبی بروز میکند.

در این بیماران تواناییهای ادراکی اکثرا نرمال است ولی ممکن است مشکلات عصبی نظیر تنگی کانال گردنی و سندرم تونل کارپ و هیدروسفالی ناشی از تجمع موکوپلی ساکاریدها دیده شود.

هرچند این بیماری تقریبا همیشه در جنس مذکر اتفاق میافتد اما به صورت نادر در جنس مونث نیز امکان بروز دارد.

الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی :

تشخیص و درمان بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ دو – سندرم هانتز

ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی :

پیوند سلول های بنیادی ، درمان حمایتی

قدم اول در درمان موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۲ جایگزینی آنزیمی با idursulfase نو ترکیب به عنوان تنها درمان استاندارد می باشد. در کشور ایران این دارو جزء فارماکوپه نیست و به این دلیل از پیوند سلول های بنیادی به عنوان درمان استاندارد خط دوم استفاده می شود.

ج) علائم بالینی و شک به بیماری :

- سابقه خانوادگی مثبت

- اختلالات اسکلتی : کوژ کمری ، افزایش غیر طبیعی ضخامت استخوان و استخوان سازی نامنظم در مفاصل دست و شانه و

آرنج و سندرم تونل کارپ

- اختلال گوارشی : فتق و برجستگی جدار شکم ، بزرگی کبد و طحال
 - ناهنجاریهای صورت : چهره خشن ، پهن شدن بینی و سوراخ بینی فشرده ، فک فوقانی برجسته و لبهای پهن ، بزرگی و بیرون زدگی زبان
 - عفونتهای مکرر گوش
 - اختلالات تنفسی : عفونتهای مکرر راههای هوایی فوقانی ، آپنه خواب
- ❖ در کودکی که تاریخچه عمل جراحی فتق و تونل کارپ دارد یا تمپانوپلاستی شده باشد یا سابقه عمل جراحی آدنویید داشته باشد در خصوص احتمال ابتلا به هانتز به دقت در آینده باید مورد پیگیری قرار گیرد.

(د) اقدامات یا پروسیجرهای ضروری جهت درمان بیماری:

• ارزیابی قبل از شروع درمان :

- انجام اقدامات زیر قبل از شروع پیوند سلولی جهت تشخیص قطعی ضروری است:
- گرفتن شرح حال دقیق و بررسی وضعیت بالینی (ارزیابی عمومی ، بررسی سیستم عصبی محیطی و مرکزی ، سیستم شنوایی ، بینایی ، تنفسی ، قلبی و عروقی ، عضلانی اسکلتی ، گوارش و کبد و طحال) با استفاده از شیوه های پاراکلینیک PFT (تستهای عملکرد ریوی) ، 6MWT ، اندازه گیری EF ، و بررسی های رادیولوژیک برای شروع درمان
- نمونه DBS جهت سنجش کمی آنزیم
- بررسی وجود موتاسیون های ژنتیکی در ژن Xq28

• ارزیابی حین انجام درمان :

- بیماران مبتلا به تیپ ۲ بعد از اثبات بیماری توسط آزمون های تشخیصی در شورای عالی پیوند از نظر شرایط بالینی برای پیوند ارزیابی میگردند :
- فقدان شرایط مطلوب اعم از درگیری قلب و ریه و کبد ، DQ کمتر از ۷۰ ، EF کمتر از ۵۶ درصد ، 6MWT کمتر از ۳۵۰ متر ، FVC کمتر از ۸۰ درصد ، آپنه زمان خواب بیشتر از یک بار در ساعت در افراد کوچکتر از ۱۸ سال و بیشتر از ۵ بار در ساعت در بیماران بالای ۱۸ سال : درمان حمایتی
- در صورتی که فقط DQ کمتر از ۷۰ و عقب مانده ذهنی باشد اما شرایط جسمانی و بالینی مساعد باشد: پیوند مغز استخوان
- چنانچه شرایط جسمانی و بالینی مساعد باشد : پیوند مغز استخوان

ارزیابی بالینی :

درگیری ارگانها	ارزیابی	توالی پگیریها
مغز و اعصاب		
عمومی	آزمایشهای نورو فیزیولوژیک و EEG	سالانه
هیدروسفال	MRI/CT مغز با و بدون گادولینیوم - اندازه گیری فشار CSF با LP	هر یک تا سه سال
فشار بر نخاع	MRI گردن	هر یک تا سه سال
بی ثباتی مفصل اطلس و آسه	فلکسیون/ اکستنسیون گردن	هر ۲ تا ۳ سال و قبل از بیهوشی عمومی
درگیری پیشرونده شناختی	عصبی - رفتاری	سالانه
سندرم تونل کارپ	هدایت عصبی - تست ارزیابی عملکرد دست	هدایت عصبی : ابتدا در ۴-۵ سالگی سپس هر ۱-۲ سال ارزیابی عملکرد دست : سالانه
قلبی و عروقی		
کاردیومیوپاتی	اکوکاردیوگرافی - نوار قلب	سالانه
اختلال عملکرد دریچه ای	هولتر مانیتورینگ (هدایت نامنظم قلبی)	سالانه
شنوایی	اتولوژیک و ادیولوژیک - شنوایی سنجی - فونوادیولوژی	هر ۶ تا ۱۲ ماه
تنفسی	تست های تنفسی و عکس رادیولوژی قفسه صدری	در طول تشخیص یا هر زمان که بیمار توانایی همکاری داشته باشد سپس سالانه
	درصد اشباع اکسیژن	
	تست خواب جهت تشخیص OSA	
	6MWT	
	3MSCT	
دند/نپزشکی	تست خواب	۳ تا ۵ سالگی سپس برحسب شک به OSA
	برونکوسکوپی	در صورت لزوم ارزیابی درگیری تنفسی یا انجام بیهوشی عمومی
عضلانی اسکلتی	مراقبت های دندانپزشکی استاندارد	هر ۶ ماه
	طیف حرکت مفصلی	سالانه

در ابتدای تشخیص یا در صورت پیدایش علائم	بررسی استخوانی رادیوگرافی از : - ستون فقرات و لگن - توراسیک - دستها - استخوانهای بلند	
در ابتدای تشخیص یا در صورت پیدایش علائم	معاینات چشم پزشکی استاندارد - حدت بینایی - میدان بینایی - بیومیکروسکوپی - فشار داخل چشم - الکترورتینوگرافی	بینایی
براساس قضاوت بالینی	ارزیابی بالینی	روانپزشکی
	ارزیابی روانی / محیطی	
ارزیابی بالینی در هر بار معاینه	فتق اینگوینال	شکمی
	بزرگی کبد و طحال	

• **کنترل عوارض جانبی حین و بعد از درمان :**

○ عوارض ناشی از پیوند سلولهای بنیادی اعم از GVHD – نارسایی مولتی ارگان (کبد و کلیه و قلب و ریه ...)

ه) پیگیری بیماران مبتلا به MPS تیپ ۲ بعد از پیوند سلول بنیادی :

درگیری ارگانها	ارزیابی	فواصل پیگیری
تاریخچه پزشکی	ارزیابی بالینی شامل معیارهای تکاملی	هر ۶ ماه
معاینه بالینی	ارزیابی قد، وزن، دورسر، فشارخون، معاینات نورولوژی	هر ۶ ماه
عفونتها / جراحی ها	ارزیابی بالینی	هر ۶ ماه
اعصاب	ارزیابی شناختی	هر ۱۲ ماه
قلبی / عروقی	اکوکاردیوگرافی – نوار قلب	هر ۱۲ ماه
ریوی	اسپیرومتری	هر ۱۲ ماه
عضلانی اسکلتی	محدوده حرکتی مفاصل – 6MWT	هر ۶ تا ۱۲ ماه
عمومی	پیگیری عوارض مختلف پیوند	هر ماه تا ۶ ماه سپس سالی ۲ بار
	سنجش گلیکوز آمینوگلیکان ادراری	هر ۶ ماه

و) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه:

فوق تخصص غدد اطفال

ز) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

فوق تخصص خون و سرطان

ح) عنوان و سطح تخصصی های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

استانداردهای پرسنل بخش پیوند برای بیماران کاندید پیوند

ط) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

بر اساس استانداردهای ابلاغی وزارت بهداشت در بخش پیوند مغز استخوان

ی) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

تجهیزات سرمایه ای بخش های پیوند سلولی

فرم ثبت مشخصات بیماران متابولیک

استان: _____ دانشگاه: _____
شهر: _____ بیمارستان / درمانگاه: _____
پزشک درمانگر بخش (فوق تخصص غدد اطفال): _____

اطلاعات عمومی بیمار

نام: _____ نام خانوادگی: _____
نام پدر: _____ کد ملی: _____
سال تولد: _____ جنسیت: زن ☐ مرد ☐
نوع بیمه: خدمات درمانی ☐ تامین اجتماعی ☐ نیروهای مسلح ☐ کمیته امداد ☐ سایر ☐ شماره بیمه: _____
استان محل سکونت: _____ شهر محل سکونت: _____
نشانی: _____
تلفن همراه: _____ تلفن ثابت: _____

مشخصات بیماری

تشخیص قطعی بیماری: _____ سن تشخیص بیماری: ماهگی
سن شروع درمان: ماهگی
وضعیت خویشتاوندی پدر و مادر: غریبه ☐ خویشاوند ☐
آزمایش تشخیصی: Enzyme Assay ☐ آزمون ژنتیک ☐
سابقه بیماری در بستگان بیمار: خواهر ☐ برادر ☐ سایر بستگان ☐

نوع درمان فعلی

۱- آنزیم درمانی ☐ ۲- پیوند سلولی ☐ ۳- درمان حمایتی ☐ ۴- فاقد درمان ☐

پیشنهاد پزشک معتمد

۱- تشخیص قطعی بیمار محرز نیست و نیاز به انجام مجدد: Enzyme Assay ☐ آزمون ژنتیک ☐ دارد.
۲- تشخیص بیماری محرز، روش درمانی پیشنهادی با توجه به سوابق و شرایط بالینی بیمار و براساس استاندارد خدمت ابلاغی: ادامه آنزیم درمانی ☐ معرفی برای پیوند سلولی ☐ شروع درمان حمایتی ☐ می باشد.

نام و نام خانوادگی پزشک معتمد:

مهر - امضا:

تاریخ:

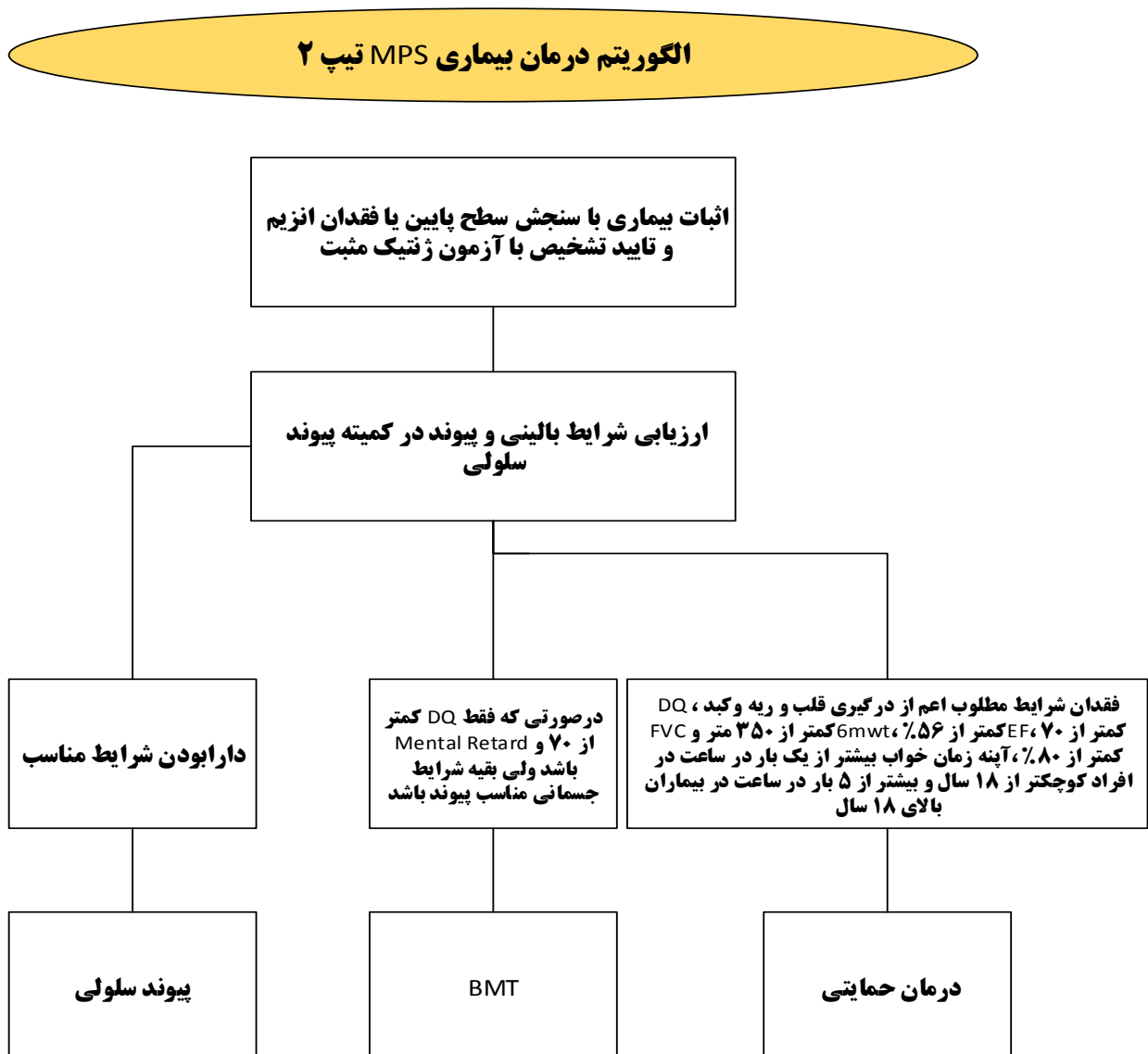
ن) راهنمای تجویز صحیح و مدت زمان ارائه هر واحد خدمت :

راهنمای انجام پیوند سلول های بنیادی در مراکز پیوند

س) مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه:

بستری در بیمارستان و بخش پیوند سلولی است و تابع قوانین و مقررات بخش پیوند می باشد

الگوریتم درمان موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۲



تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

معاونت درمان



بسمه تعالی

فرم تدوین راهنمای تجویز موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۲ (سندروم هانتز)

توضیحات	تواتر خدمتی		محل ارائه خدمت	اندیکاسیون			ارائه کنندگان اصلی صاحب صلاحیت	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	کاربرد خدمت	عنوان استاندارد
	فواصل انجام پیوند	تعداد دفعات مورد نیاز پیوند		پیوند	درمان حمایتی	پیوند سلول بنیادی				
علائم بالینی شامل : درگیری های تنفسی، گوارشی، عضلانی اسکلتی، بینایی و شنوایی و ناهنجاری های صورت * تستهای عملکردی غیر نرمال شامل : EF کمتر از ۵۶٪ ، تست پیاده روی ۶ دقیقه کمتر از ۳۵۰ متر ، FVC کمتر از ۸۰٪ ، تست آپنه مثبت و DQ کمتر از ۷۰	پیوند مجدد به فواصل ۲ تا ۶ ماه و مناسب بودن شرایط جسمانی	حسب نظر پزشک درمانگر حداکثر ۱ تا ۲ بار امکان پذیر است.	بیمارستان	عدم وجود دهنده (Donor) مناسب	➤ سابقه خانوادگی مثبت ➤ وجود علائم بالینی ➤ فقدان یا کمبود آنزیم iduronate sulfatase در لکوسیت یا فیبروبلاست در کنار طبیعی بودن فعالیت second sulfatase ➤ وجود موتاسیون ژنتیکی Xq28 ➤ تست های عملکردی نرمال با هر میزان DQ	ندارد	فوق تخصص خون و سرطان	فوق تخصص غدد اطفال	بستری در بخش پیوند بیمارستان مطابق با قوانین و استانداردهای بخش پیوند	پیوند سلول های بنیادی، درمان حمایتی در بیماران موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۲ (سندرم هانتز)

➤ تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

- 1- III. 8th edition. McGraw-Hill, New York, pp 3421-3452.
- 2- Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V and Muenzer J (2008) Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 121:e377-e386.
- 3- Guelbert N, Amartino H, Arberas C, Azar N, Bay L, Faiboim A, Fernandez MC, Giner A, Ilari R, Marchione D, *et al.* (2011) Guideline for diagnosis, follow-up and treatment of mucopolysaccharidoses type II or Hunter disease. *Arch Argent Pediatr* 109:175-181 [in Spanish].
- 4- Holt J, Poe MD and Escolar ML (2011a) Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II. *J Pediatr* 159:320-326.e2.
- 5- Alcalde-Martin C, Muro-Tudelilla JM, Cancho-Candela R, Gutierrez-Solana LG, Pintos-Morell G, Marti-Herrero M, Munguira-Aguado P and Galan-Gomez E (2010) First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: Case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Eur J Med Genet* 53:371-377.
- 6- Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcao A, *et al.* (2004) Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 12:87-92.
- 7- Ballabio A and Gieselmann V (2009) Lysosomal disorders: from storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta* 1793:684-696.
- 8- Jurecka A, Krumina Z, Zuber Z, Rozdzyńska-Swiatkowska A, Kloska A, Czartoryska B and Tylki-Szymanska A (2012) Mucopolysaccharidosis type II in females and response to enzyme replacement therapy. *Am J Med Genet A* 158A:450-454
- 9- Mendelsohn NJ, Harmatz P, Bodamer O, Burton BK, Giugliani R, Jones SA, Lampe C, Malm G, Steiner RD and
- 10- Parini R (2010) Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome):
- 11- Data from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med* 12:816-822.
- 12- Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, Meldgaard Lund A, Malm G, Van der Ploeg AT and Zeman J (2008b) Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 167:267-277.
- 13- Scarpa M, Almasy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, Guffon N, Guillen-Navarro E, Hensman P, Jones S, *et al.* (2011) Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 6:72.
- 14- Civallero G, Michelin K, de Mari J, Viapiana M, Burin M, Coelho JC and Giugliani R (2006) Twelve different enzyme assays on dried-blood filter paper samples for detection of patients with selected inherited lysosomal storage diseases. *Clin Chim Acta* 372:98-102.
- 15- Dean CJ, Bockmann MR, Hopwood JJ, Brooks DA and Meikle PJ (2006) Detection of mucopolysaccharidosis type II by measurement of iduronate-2-sulfatase in dried blood spots and plasma samples. *Clin Chem* 52:643-649.
- 16- Scarpa M (2011) Mucopolysaccharidosis type II. In: Pagon R, Bird T, Dolan C and Stephens K (eds) *Gene Reviews* 1993- 2007. University of Washington, Seattle, E-book. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/, accessed May 1, 2014.
- 17- Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, Harmatz P, Kamin W, Kampmann C, Koseoglu ST, *et al.*: Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics* 2009, 124(6):e1228-1239

- 18- Froisart R, Moreira da Silva I, Guffon N, Bozon D and Maire I (2002) Mucopolysaccharidosis type II - genotype/phenotype aspects. *Acta Paediatr.* 2002; (91):82-87.
- 19- Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, Meldgaard Lund A, Malm G, van der Ploeg AT, Zeman J: Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008, 167(3):267-277.
- 20- Priller J, Flugel A, Wehner T, Boentert M, Haas CA, Prinz M, Fernandez-Klett F, Prass K, Bechmann I, de Boer BA, et al: Targeting gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system: use of green fluorescent protein uncovers microglial engraftment. *Nat Med* 2001, 7(12):1356-1361
- 21- Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE: Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inherit Metab Dis* 1999, 22(5):638-648.
- 22- Guffon N, Bertrand Y, Forest I, Fouilhoux A, Froissart R: Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. *J Pediatr* 2009, 154(5):733-737.
- 23- Young ID, Harper PS: Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child* 1982, 57(11):828-836
- 24- Bergstrom SK, Quinn JJ, Greenstein R, Ascensao J: Long-term follow-up of a patient transplanted for Hunter's disease type IIB: a case report and literature review. *Bone Marrow Transplant* 1994, 14(4):653-658.
- 25- Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Pierani P, Giorgi PL, Jezequel AM, Orlandi F, Miniero R, Busca A, De Luca T, et al: Bone marrow transplantation in Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II): two-year follow-up of the first Italian patient and review of the literature. *Pediatr Med Chir* 1995, 17(3):227-235.
- 26- Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Bordigoni P, Ringden O, Kapaun P, Ortega JJ, O'Meara A, Cornu G, Souillet
- 27- G, Frappaz D, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. *The European*
- 28- Group for Bone Marrow Transplantation. *Lancet* 1995, 345(8962):1398-1402.
- 29- Imaizumi M, Gushi K, Kurobane I, Inoue S, Suzuki J, Koizumi Y, Suzuki H, Sato A, Gotoh Y, Haginoya K, et al: Long-term effects of bone marrow transplantation for inborn errors of metabolism: a study of four patients with lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Jpn* 1994, 36(1):30-36.
- 30- Resnick JM, Krivit W, Snover DC, Kersey JH, Ramsay NK, Blazar BR, Whitley CB: Pathology of the liver in mucopolysaccharidosis: light and electron microscopic assessment before and after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992, 10(3):273-280.
- 31- McKinnis EJ, Sulzbacher S, Rutledge JC, Sanders J, Scott CR: Bone marrow transplantation in Hunter syndrome. *J Pediatr* 1996, 129(1):145-148.
- 32- Wynn RF, Wraith JE, Mercer J, O'Meara A, Tylee K, Thornley M, Church HJ, Bigger BW: Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy. *J Pediatr* 2009, 154(4):609-611.
- 33- Ito K, Ochiai T, Suzuki H, Chin M, Shichino H, Mugishima H: The effect of hematopoietic stem cell transplant on papules with 'pebbly' appearance in Hunter's syndrome. *Br J Dermatol* 2004, 151(1):207-211.
- 34- Mullen CA, Thompson JN, Richard LA, Chan KW: Unrelated umbilical cord blood transplantation in infancy for mucopolysaccharidosis type IIB (Hunter syndrome)

- complicated by autoimmune hemolytic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2000, 25(10):1093-1097.
- 35- Araya K, Sakai N, Mohri I, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Hashii Y, Ohta H, Nakamichi I, Aozasa K, Taniike M, et al: Localized donor cells in brain of a Hunter disease patient after cord blood stem cell transplantation. *Mol Genet Metab* 2009, 98(3):255-263.
- 36- Cardone M, Polito VA, Pepe S, Mann L, D'Azzo A, Auricchio A, Ballabio A, Cosma MP: Correction of Hunter syndrome in the MPS II mouse model by AAV2/8-mediated gene delivery. *Hum Mol Genet* 2006, 15(7):1225-1236.
- 37- Braun SE, Aronovich EL, Anderson RA, Crotty PL, McIvor RS, Whitley CB: Metabolic correction and cross-correction of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) by retroviral-mediated gene transfer and expression of human iduronate-2-sulfatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90(24):11830-11834.
- 38- Friso A, Tomanin R, Salvalaio M, Scarpa M: Genistein reduces glycosaminoglycan levels in a mouse model of mucopolysaccharidosis type II. *Br J Pharmacol* 2010, 159(5):1082-1091.