

Mối liên quan giữa kháng thể kháng U1-RNP với áp lực động mạch phổi và biểu hiện tổn thương phổi kẽ ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống

The association between anti-U1-RNP antibody with pulmonary arterial pressure and interstitial lung disease in patients with systemic scleroderma

Vũ Xuân Hương*, Lê Hữu Doanh*,**,
Hoàng Thị Phụng*, Đỗ Thị Thu Hiền*,**,
Vũ Huy Lượng*,**

*Trường Đại học Y Hà Nội,
**Bệnh viện Da liễu Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa kháng thể kháng U1-RNP với áp lực động mạch phổi và biểu hiện tổn thương phổi kẽ ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang trên 55 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh xơ cứng bì hệ thống theo tiêu chuẩn của Hội Khớp học Mỹ (ACR) và Hội Chống thấp khớp châu Âu (2013) tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 9/2021 đến tháng 9/2022, được làm xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng U1-RNP trong máu bằng bộ xét nghiệm ANA 23 profile. **Kết quả:** Trong nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 70,9% bệnh nhân là nữ giới. Tuổi khởi phát bệnh trung bình là $49,8 \pm 12,3$ tuổi. Tỷ lệ dương tính với kháng thể kháng U1-RNP là 14,5%, chủ yếu dương tính mức độ 2+ và 3+ (37,5%). Tỷ lệ tăng áp lực động mạch phổi của nhóm bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống là 40,7%, trong đó nhóm dương tính anti U1-RNP (85,7%) cao hơn nhóm âm tính (34,0%) ($p=0,014$). Áp lực động mạch phổi trung bình là $31,8 \pm 9,5$ mmHg, nhóm dương tính anti U1-RNP ($36,6 \pm 3,6$) cao hơn nhóm âm tính ($29,9 \pm 9,1$) ($p=0,002$). Ngoài ra, tỷ lệ biểu hiện tổn thương phổi kẽ phát hiện bằng chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao của các bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống là 55,6%, tuy nhiên không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm dương tính và âm tính với anti U1-RNP. **Kết luận:** Bệnh nhân mắc bệnh xơ cứng bì hệ thống dương tính với anti U1-RNP có xu hướng tăng áp lực động mạch phổi và biểu hiện tổn thương phổi kẽ trên chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao lớn hơn nhóm âm tính.

Từ khóa: Xơ cứng bì hệ thống, anti U1-RNP, áp lực động mạch phổi, tổn thương phổi kẽ.

Summary

Objective: To evaluate the association between anti U1-RNP antibody with pulmonary arterial pressure and interstitial lung disease in patients with systemic scleroderma. **Subject and method:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 55 patients with definitive diagnosis of systemic scleroderma according to the criteria of the American Society of Rheumatology (ACR) and the European Society of Anti-rheumatic Diseases (2013) at the National Hospital of Dermatology and Venereology from September 2021 to September 2022 and was tested to detect anti-U1-RNP antibodies in the blood

Ngày nhận bài: 16/5/2023, ngày chấp nhận đăng: 23/6/2023

Người phản hồi: Vũ Xuân Hương, Email: vuxuanhuong45@gmail.com - Trường Đại học Y Hà Nội

using the ANA 23 profile test kit. *Result:* Among 55 patients participating in our study, 70.9% of patients were female. The mean age of onset was 49.8 ± 12.3 years old. The positive rate of anti U1-RNP antibody was 14.5% and mainly positive at levels 2+ and 3+ (37.5%). The rate of pulmonary arterial hypertension was 40.7%, of which the anti-U1-RNP positive group (85.7%) was higher than the negative group (34.0%) ($p=0.014$). The mean pulmonary artery pressure was 31.8 ± 9.5 mmHg, the anti U1-RNP positive group (36.6 ± 3.6) was higher than the negative group (29.9 ± 9.1) ($p=0.002$). In addition, the rate of interstitial lung disease detected by high-resolution computed tomography in patients with systemic scleroderma was 55.6%, but there was no difference between two groups of patients with systemic scleroderma positive and negative with anti U1-RNP. *Conclusion:* In our study, patients with systemic scleroderma who were positive for anti U1-RNP have higher tendency for pulmonary arterial hypertension and interstitial lung disease on high-resolution computed tomography than the negative group.

Keywords: Systemic scleroderma, anti U1-RNP, pulmonary arterial pressure, interstitial lung disease.

1. Đặt vấn đề

Xơ cứng bì hệ thống (XCBHT) là bệnh mô liên kết tự miễn thường gặp, chủ yếu xảy ra ở nữ giới. Căn nguyên chưa rõ ràng và cơ chế bệnh sinh gồm 3 yếu tố chính là tổn thương các mạch máu nhỏ, sản xuất tự kháng thể, rối loạn chức năng nguyên bào sợi dẫn đến tăng sản xuất các sợi collagen quá mức đặc biệt là collagen type IV. Bệnh gây tổn thương toàn bộ tổ chức liên kết với biểu hiện lâm sàng đa dạng ở đa cơ quan từ da cho đến các cơ quan nội tạng với các mức độ khác nhau. Những tổn thương nội tạng không hồi phục chính là nguyên nhân khiến cho bệnh nặng và tử vong cao. Trong đó, 80% bệnh nhân XCBHT có tổn thương phổi, đây là tổn thương cơ quan thường gặp và xảy ra ở nhiều vị trí từ màng phổi, nhu mô phổi đến mạch máu phổi. Hai tổn thương quan trọng và được nghiên cứu đầy đủ nhất là bệnh phổi mô kẽ và tăng áp lực động mạch phổi. Ngoài ra, các chỉ số đánh giá chức năng hô hấp cũng giúp phản ánh tốt về tình trạng tổn thương phổi.

Trong quá trình nghiên cứu về bệnh xơ cứng bì hệ thống, các tác giả cũng phát hiện ra nhiều tự kháng thể không chỉ là dấu ấn giúp chẩn đoán bệnh mà còn có vai trò trong tiên lượng tổn thương cơ quan [1]. Kháng thể kháng U1-RNP là một trong những tự kháng thể được phát hiện sớm và xuất hiện trong nhiều bệnh mô liên kết tự miễn khác nhau. Tuy nhiên, các nghiên cứu về mối liên quan giữa tự kháng thể này và tổn thương cơ quan nội tạng ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống đặc biệt là

tổn thương phổi còn rất ít. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá mối liên quan giữa kháng thể kháng U1-RNP với áp lực động mạch phổi và biểu hiện tổn thương phổi kể ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh xơ cứng bì hệ thống theo tiêu chuẩn của Hội Khớp học Mỹ (ACR) và Hội Chống thấp khớp châu Âu (2013) đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 9 năm 2021 đến tháng 9 năm 2022. Được làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng U1-RNP bằng bộ xét nghiệm ANA 23 Profile và các xét nghiệm hỗ trợ đánh giá áp lực động mạch phổi và tổn thương phổi kể.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, cắt ngang.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu: Lấy mẫu thuận tiện đến hết thời gian nghiên cứu, tối thiểu 30 bệnh nhân.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 9 năm 2021 đến tháng 9 năm 2022.

Các bước tiến hành:

Bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương được chẩn đoán xác định bệnh xơ cứng bì hệ thống theo tiêu chuẩn của Hội Khớp học Mỹ (ACR) và Hội Chống thấp khớp châu Âu

(2013) sẽ được lập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Sau đó bệnh nhân được lấy máu làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng U1-RNP bằng bộ xét nghiệm ANA 23 Profile tại Khoa Xét nghiệm huyết học - sinh hoá - miễn dịch và giải phẫu bệnh của Bệnh viện Da liễu Trung ương. Ngoài ra, bệnh nhân được siêu âm tim đánh giá áp lực động mạch phổi và chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao phát hiện tổn thương phổi kẽ tại Bệnh viện Bạch Mai.

Nghiên cứu của chúng tôi có 55 bệnh nhân được khảo sát kháng thể kháng U1-RNP trong máu và 54 bệnh nhân được đánh giá đầy đủ cả tình trạng tăng áp lực động mạch phổi cũng như tổn thương phổi kẽ.

Kết quả xét nghiệm ANA 23 Profile hiển thị dưới dạng định tính và bán định lượng:

Định tính: Dương tính hoặc âm tính.

Bán định lượng: Mật độ tín hiệu thu được từ 0-100 quy ước thành 3 mức độ dương tính.

0-10: Âm tính.

11-25: Dương tính 1+.

26-50: Dương tính 2+.

> 50: Dương tính 3+.

Tăng áp lực động mạch phổi (ALĐMP) được định nghĩa khi áp lực động mạch phổi trung bình ≥ 25 mmHg lúc nghỉ ngơi hoặc ≥ 30 mmHg khi gắng sức. Tăng ALĐMP được chẩn đoán khi có 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:

Áp lực động mạch phổi khi nghỉ ngơi ≥ 25 mmHg với áp lực mao mạch phổi trong buồng tim phải ≥ 12 mmHg (thông tim phải).

Áp lực tâm thu trong buồng thất phải ≥ 35 mmHg trên siêu âm tim Doppler.

Siêu âm tim cho thấy giãn thất phải, hở van động mạch phổi và/hoặc van ba lá hoặc vách liên thất di chuyển nghịch thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi khi áp lực tâm thu trong buồng thất phải ≥ 35 mmHg trên siêu âm tim Doppler.

Bên cạnh tình trạng tăng ALĐMP, tổn thương phổi kẽ (interstitial lung disease - ILD) là biểu hiện phổ biến ở bệnh nhân xơ cứng bì. Để phát hiện tình

trạng tổn thương phổi kẽ, các bệnh nhân trong nghiên cứu sẽ được chụp cắt lớp vi tính ngực độ phân giải cao bằng máy chụp cắt lớp vi tính 128 dãy và kết quả được phân tích bởi các bác sĩ Trung tâm Điện quang - Bệnh viện Bạch Mai. Bệnh nhân được xác định tổn thương phổi kẽ trên phim chụp cắt lớp vi tính khi có một số đặc điểm như:

Viêm phổi kẽ không đặc hiệu (non-specific interstitial pneumonia - NSIP) được đặc trưng bởi các vết mờ kính mờ hai bên, thâm nhiễm dạng lưới và giãn phế quản đặc biệt ở thùy dưới.

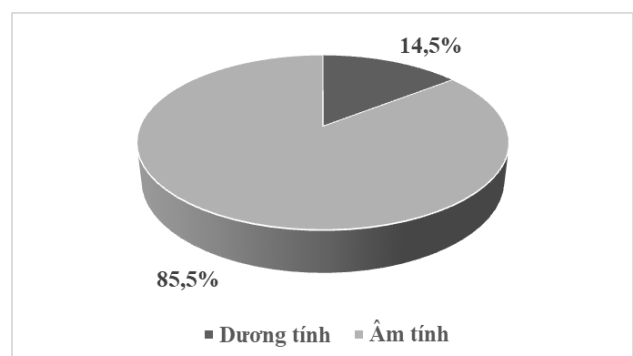
Viêm phổi kẽ thông thường (usual interstitial pneumonia - UIP) với hình ảnh lỗ rỗ như tổ ong.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được nhập, quản lý và xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 20.0. Sử dụng các thuật toán kiểm định so sánh với biến định tính trong cùng một nhóm dùng test χ^2 McNemar, so sánh giữa hai nhóm sử dụng test χ^2 Chi-square, nếu kỳ vọng lý thuyết < 5 thì sử dụng test Fisher. Đối với biến định lượng so sánh các giá trị bằng T test giữa hai mẫu độc lập. Các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Kết quả

Trong 55 bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi có 39 bệnh nhân nữ (70,9%). Tuổi khởi phát bệnh trung bình là $49,8 \pm 12,3$ tuổi, thấp nhất là 12 và cao nhất là 73.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ anti U1-RNP ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống

Trong 55 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 8 bệnh nhân dương tính với anti U1-RNP chiếm 14,5% và 47 bệnh nhân âm tính chiếm 85,5%.

Bảng 1. Mức độ dương tính với kháng thể kháng U1-RNP

Mức độ dương tính	Số bệnh nhân (n)	Tỉ lệ %
1+	2	12,5
2+	3	37,5
3+	3	37,5
Chung	8	100

Tỉ lệ dương tính mức độ mạnh 3+ (37,5%), mức độ trung bình 2+ (37,5%) và thấp nhất là 1+ (12,5%).

Bảng 2. Tỉ lệ tăng áp lực động mạch phổi trên siêu âm Doppler tim

Anti U1-RNP	Tỉ lệ tăng áp lực động mạch phổi		p
	n	%	
Dương tính (n = 7)	6	85,7	0,014
Âm tính (n = 47)	16	34,0	
Chung (n = 54)	22	40,7	

Tỉ lệ tăng áp lực động mạch phổi của nhóm bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống là 40,7%, trong đó nhóm dương tính anti U1-RNP (85,7%) cao hơn nhóm âm tính (34,0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,014<0,05$).

Bảng 3. Áp lực động mạch phổi trung bình ở nhóm bệnh nhân có anti U1-RNP dương tính và âm tính

Anti U1-RNP	Áp lực động mạch phổi trung bình (mmHg)	p
Dương tính (n = 7)	$36,6 \pm 3,6$	0,002
Âm tính (n = 47)	$29,9 \pm 9,1$	
Chung (n = 54)	$31,8 \pm 9,5$	

Áp lực động mạch phổi trung bình của nhóm bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống là $31,8 \pm 9,5$ mmHg, trong đó nhóm dương tính anti U1-RNP ($36,6 \pm 3,6$) cao hơn nhóm âm tính ($29,9 \pm 9,1$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,002<0,01$).

Bảng 4. Tỉ lệ tổn thương phổi kẽ phát hiện bằng chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao ở các bệnh nhân có anti U1-RNP dương tính và âm tính

Anti U1-RNP	Tổn thương phổi kẽ		p
	n	%	
Dương tính (n = 8)	5	62,5	0,720
Âm tính (n = 46)	25	54,3	
Chung (n = 54)	30	55,6	

Tỉ lệ biểu hiện tổn thương phổi kẽ phát hiện bằng chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao của các bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống là 55,6%, trong đó nhóm dương tính anti U1-RNP (62,5%) cao hơn nhóm âm tính (54,3%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Mối liên quan giữa anti U1-RNP với áp lực động mạch phổi và tổn thương phổi kẽ ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống

Đặc điểm	OR	Độ tin cậy 95%
Tăng áp lực động mạch phổi	11,625	1,286-105,052
Tổn thương phổi kẽ	1,400	0,299-6,560

Các bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống trong nghiên cứu dương tính với anti U1-RNP có xu hướng xuất hiện tình trạng tăng ALĐMP gấp 11,625 lần và biểu hiện tổn thương phổi kẽ trên HRCT gấp 1,400 lần so với nhóm âm tính, với tỷ suất chênh OR đều > 1, có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.

4. Bàn luận

Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là bệnh nhân nữ chiếm 70,9%. Nguyên nhân nữ giới chiếm ưu thế hơn trong các bệnh mô liên kết tự miễn nói chung và bệnh xơ cứng bì nói riêng được giải thích bởi nhiều giả thuyết, trong đó có vai trò của nội tiết tố estrogen, ngoài ra sự có mặt của tế bào thai nhi trong quá trình mang thai cũng là một yếu tố khởi phát bệnh. Tuổi khởi phát bệnh trung bình là $49,8 \pm 12,3$ tuổi, đây là độ tuổi lao động nên tiếp xúc nhiều với các tác nhân khác nhau của môi trường cùng với các biến đổi về nội tiết tố

đã góp phần quan trọng trong quá trình hình thành nên cơ chế bệnh sinh của bệnh.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung nghiên cứu về kháng thể kháng U1-RNP, đây là kháng thể đặc hiệu trong bệnh mô liên kết hỗn hợp, tuy nhiên nó vẫn xuất hiện trong nhiều bệnh lý tự miễn khác. Trong 55 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 8 bệnh nhân dương tính với anti U1-RNP chiếm 14,5%, chủ yếu dương tính ở mức độ trung bình 2+ (37,5%) và mạnh 3+ (37,5%). Kết quả này có điểm tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thảo Nhi (2019) [2] với tỉ lệ dương tính anti U1-RNP ở bệnh nhân XCBHT là 17,5%, chủ yếu ở mức độ trung bình và cao hơn hẳn so với nghiên cứu hồi cứu của Wanlong Wu và các cộng sự (2018) [3] được tiến hành ở 8391 bệnh nhân XCBHT, kết quả thu được chỉ có 408 bệnh nhân dương tính với anti U1-RNP (4,9%), nghiên cứu của Kuwana là 10% [4] và nghiên cứu của Bunn là 6,4% [5]. Sự khác biệt này được giải thích do yếu tố địa dư, chủng tộc và cỡ mẫu cũng như cách chọn mẫu khác nhau giữa các nghiên cứu.

Tổn thương phổi trong bệnh XCBHT thường xuất hiện khá sớm và ảnh hưởng đến nhiều vị trí đặc biệt như mô phổi và mạch máu phổi. Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát hai tình trạng tổn thương phổi thường gặp nhất trong XCBHT là tăng ALĐMP và biểu hiện tổn thương phổi kẽ. Tăng ALĐMP được xác định trên siêu âm tim qua chỉ số áp lực động mạch phổi ước tính trên siêu âm Doppler tim $\geq 35\text{mmHg}$. Tỉ lệ tăng ALĐMP trong nghiên cứu là 40,7%, trong đó nhóm dương tính anti U1-RNP (85,7%) cao hơn nhóm âm tính (34,0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,014<0,05$) và ALĐMP trung bình của nhóm bệnh nhân XCBHT dương tính anti U1-RNP ($36,6 \pm 3,6\text{mmHg}$) cũng cao hơn nhóm âm tính ($29,9 \pm 9,1\text{mmHg}$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,002<0,01$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Wanlong Wu (2018) [3] với tỉ lệ tăng ALĐMP được đánh giá bằng siêu âm tim ở nhóm anti U1-RNP cao hơn nhóm âm tính (24,7% so với 15,9%), điều đó cũng được ủng hộ bởi nghiên cứu của Alina Dima (2018).

Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ biểu hiện tổn thương phổi kẽ ở các bệnh nhân

XCBHT phát hiện bằng chụp CLVT độ phân giải cao là 55,6%, trong đó nhóm dương tính anti U1-RNP (62,5%) cao hơn nhóm âm tính (54,3%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này có điểm tương đồng với kết quả của Thân Trọng Tuy (2014) [6] với tỉ lệ xơ phổi kẽ ở thể tổn thương lan toả là 49,1%, Walker (2007) [7] là 53,4% và Wanlong Wu (2018) [3] là 53,1%, cho thấy tổn thương phổi kẽ là biểu hiện khá thường gặp ở bệnh nhân XCBHT và chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao có vai trò quan trọng trong việc phát hiện tổn thương phổi kẽ ở giai đoạn sớm khi chưa có triệu chứng.

Trên cơ sở kết quả nghiên cứu về mối liên quan giữa anti U1-RNP với áp lực động mạch phổi và tổn thương phổi kẽ, chúng tôi nhận thấy các bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống dương tính với anti U1-RNP có xu hướng xuất hiện tình trạng tăng áp lực động mạch phổi gấp 11,625 lần và biểu hiện tổn thương kẽ trên HRCT gấp 1,400 so với các bệnh nhân âm tính với tỷ suất chênh OR đều > 1 , có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%. Do đó, các bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống dương tính với anti U1-RNP cần được chú ý sàng lọc, phát hiện sớm tổn thương phổi để điều trị và quản lý chặt chẽ.

5. Kết luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh xơ cứng bì hệ thống thường xảy ra ở nữ giới với kháng thể kháng U1-RNP xuất hiện ở 14,5% bệnh nhân, chủ yếu dương tính mức độ trung bình và mạnh. Bệnh nhân mắc bệnh xơ cứng bì hệ thống dương tính với anti U1-RNP có xu hướng tăng áp lực động mạch phổi và biểu hiện tổn thương phổi trên chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao lớn hơn nhóm âm tính.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thị Thảo Nhi (2019) *Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và một số tự kháng thể trong bệnh xơ cứng bì hệ thống*. Luận văn Thạc sĩ Y học chuyên ngành Da liễu, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
2. Thân Trọng Tuy (2014) *Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh xơ cứng bì hệ thống bằng methotrexate*. Luận văn Thạc sĩ Y học chuyên ngành Da liễu, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

3. Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, Knight C, Black CM (1998) *Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis*. Br J Rheumatol 37(1): 15-20. doi: 10.1093/rheumatology/37.1.15.
4. Wu W, Hoederath P, Hachulla E, Airò P, Valentini G, Matucci Cerinic M, Cozzi F, Riemekasten G, Allanore Y, Carreira P, Jordan S, Distler O (2018) *Demographic and clinical features of systemic sclerosis patients with Anti-U1RNP antibodies: A European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) Analysis*. ACR Meeting Abstracts.
5. Mulhearn B, Tansley SL, McHugh NJ (2020) *Autoantibodies in connective tissue disease*. Best Pract Res Clin Rheumatol 34(1): 101462. doi: 10.1016/j.berh.2019.101462.
6. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M (1994) *Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in japanese patients with systemic sclerosis*. Arthritis & Rheumatism 37(1): 75-83. doi:10.1002/art.1780370111.
7. Walker UA, Tyndall A, Czirják L et al (2007) *Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database*. Ann Rheum Dis 66(6): 754-763. doi: 10.1136/ard.2006.062901.