

LAVORO ORIGINALE

Lupus eritematoso sistemico: primo studio italiano di prevalenza

Systemic lupus erythematosus: the first italian prevalence study

M. Benucci¹, F. Li Gobbi¹, A. Del Rosso², M. Manfredi³

¹Sezione di Reumatologia Nuovo Ospedale S.Giovanni di Dio ASL 10, Firenze;

²Sezione di Reumatologia Dipartimento Medicina Interna AO Careggi, Firenze;

³U.O.S. di Immuno-Allergologia Nuovo Ospedale S.Giovanni di Dio ASL 10, Firenze

SUMMARY

Objectives: *The aim of the study was the assessment of SLE prevalence in an adult population.*

The study was performed on a sample of more than 30.000 patients over 18 resident in the Florence sub-area of Scandicci-Le Signe (Italy) on the basis of the register of general practitioners (GPs).

Methods: *Twenty GPs gave the Lupus Screening Questionnaire (LQS) to their patients. The LQS has been completed by 32.521 patients resident in Scandicci, Lastra a Signa and Signa area. On the basis of the LQS analysis an SLE diagnosis was suspected in 30 patients. These 30 patients have been investigated by routine exams, anti-nuclear antibodies and have been referred to rheumatologist to assess the SLE diagnosis and disease activity (ECLAM Score).*

Results: *The overall population aged >18 years was 71.204 (42.474 living in Scandicci, 15.368 in Lastra a Signa and 13.362 in Signa). The diagnosis was confirmed in 23 out of the 30 suspected SLE patients. Eleven out of the 23 SLE patients were from Scandicci, 6 from Lastra a Signa and the other 6 from Signa. The overall rate of SLE prevalence is 71/100.000 (1 case/1408) with a confidence interval of 95%, (confidence limits: 49-92). The rate of SLE prevalence in Scandicci is 81/100.000 (confidence limits: 42-121), in Lastra a Signa 62/100.000 (confidence limits: 32-92) and in Signa 65/100.000 (confidence limits: 36-94).*

Conclusion: *This is the first epidemiological study on SLE prevalence in Italy. The rate of SLE prevalence is similar to that of other European studies. LQS is confirmed as an easy and reliable tool to assess SLE diagnosis also in the Italian population too.*

Reumatismo, 2005; 57(2):103-108

INTRODUZIONE

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una connettivite con aspetti clinici variegati, non solo per quanto riguarda le manifestazioni all'esordio, ma anche per quanto riguarda il suo decorso. I criteri dell'American Rheumatism Association (ARA) per la classificazione del LES (1) rappresentano ancora il "gold standard" per l'identificazione di nuovi casi e la recente introduzione al punto 10 della determinazione degli anticorpi anti-fosfolipi-

di ha aumentato la sensibilità dei criteri stessi (2). Gli studi epidemiologici sul LES sono difficili in quanto i criteri ARA sono stati sviluppati e validati per classificare pazienti con una malattia ormai stabilita, inoltre il loro utilizzo può sottostimare la reale frequenza del LES. Infatti esistono forme di malattia confinate ad un solo organo come il rene, oppure forme di lunga durata con quadri modesti o incompleti. Inoltre dati del "Cooperative Systemic Studies of Rheumatic Disease Program" indicano che il 13% degli individui classificati come affetti da connettivite indifferenziata sviluppano un LES nei cinque anni successivi (3). Il LES ha negli anni incrementato la sua incidenza e prevalenza. Gli studi condotti a Rochester nel Minnesota hanno dimostrato che l'incidenza è triplicata nel periodo 1980-1992 rispetto al periodo 1950-1979

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Maurizio Benucci

Sezione di Reumatologia Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio

Via di Torregalli n. 3 - 50143 Firenze

E-mail maubenucci@tiscali.it

ed in un recente studio di prevalenza su razza bianca la frequenza era di 1/800 persone (4).

Una interessante strategia per screening su popolazioni per studi di prevalenza è quella proposta da Liang et al, che rappresenta attualmente il “gold standard” per lo screening del LES (5). Gli Autori hanno valutato la sensibilità, la specificità ed il valore predittivo di un questionario per catturare pazienti affetti da LES nella popolazione usando una strategia a due livelli. Nel primo, i pazienti venivano sottoposti ad un questionario di 10 domande, successivamente, i pazienti selezionati, venivano sottoposti a determinazione degli anticorpi antinucleo ed, infine, ad una visita del reumatologo di riferimento per confermare la diagnosi di LES (5). Negli studi condotti in Europa la prevalenza della malattia varia da 12.5/100.000 nel Regno Unito (6) a 68/100.000 in Svezia (7). Questa diversità dipende dalle metodiche di accertamento, in quando i dati derivano da registri di medici di medicina generale, cartelle cliniche ospedaliere, cartelle di pazienti esterni o dalla combinazione di dati provenienti da più di una di queste fonti.

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare la prevalenza da LES utilizzando una strategia a due livelli con “Lupus questionnaire screening” (LQS) applicato ad una popolazione ottenuta dai registri diagnostici di medici di medicina generale di una sub-area di Firenze (Scandicci-Le Signe).

PAZIENTI E METODI

Nel giugno 2002, venti medici di medicina generale (MMG) che lavoravano in tre comuni limitrofi, Scandicci, Lastra a Signa, Signa e che seguivano, secon-

do i dati forniti dal database dell' Azienda Sanitaria Locale (ASL 10 Firenze), 32.521 pazienti hanno aderito allo studio. I MMG, dopo consenso informato scritto in accordo con la dichiarazione di Helsinki, hanno somministrato il LQS (Tab. I) ai loro pazienti e hanno individuato 30 probabili casi di LES.

Successivamente i 30 pazienti selezionati da questo primo livello sono stati inviati al Centro di Riferimento (Ambulatorio Connettiviti del Nuovo Ospedale S.Giovanni di Dio a Firenze) e, con il permesso del Comitato Etico locale, hanno partecipato alla seconda parte dello studio, che prevedeva determinazione di alcuni esami ematici di routine (Ves, Proteina C Reattiva, emocromo con formula e piastrine, creatinina, esame urine, protidogramma, frazioni del complemento C3 C4) e degli autoanticorpi. Le metodiche utilizzate per quest'ultimi erano: ANA: metodo IFI su cellule Hep2 (Kallestad) e metodo ELISA (Bio-Rad Laboratories EIA ANA screening test) che utilizza antigeni purificati dsDNA, istoni, SS-A/Ro, SS-B/La, Sm, SmRNP, Scl70, Jo-1, centromero e altri antigeni estratti da cellule Hep2, legati alla fase solida.

Anti ds-DNA: metodo IFI su crithidia *luciliae* (Diamedix anti n DNA test) e metodo ELISA (Kallestad anti ds-DNA microplate EIA) che utilizza una preparazione DNA di timo di vitello.

Anti ENA: metodo ELISA (Bio-Rad Laboratories) per la ricerca di anticorpi verso i seguenti antigeni estraibili purificati SS-A/Ro, SS-B/La, Sm, RNP, Jo-1, Scl-70.

Anticorpi anti-fosfolipidi: Test ELISA IgG e IgM anti fosfolipidi Screen (Orgentec) che utilizza in fase solida un mix antigenico costituito da: Cardiolipina, Fosfatidilserina, Fosfatidilinositolo, Ac.fosfatidico, Beta 2 glicoproteina 1 umana; suc-

Tabella I - Lupus Screening Questionnaire (LSQ): domande e risposte in percentuale su 30 pazienti con sospetto LES ricercati dai registri dei 20 medici di medicina generale.

LQS	% su 30 pazienti
Hai mai avuto artrite o reumatismi per più di 3 mesi?	73%
Le tue dita diventano pallide, intorpidite o con sensazioni sgradevoli al freddo?	53%
Hai avuto aftosi dolente nella tua bocca per più di due settimane?	26%
Ti è stato detto che hai un ridotto numero di globuli rossi (anemia), o ridotto numero di globuli bianchi, o ridotto numero di piastrine?	43%
Hai mai avuto un arrossamento delle tue guance per più di un mese?	63%
Hai lesioni cutanee dopo che sei stato al sole?	40%
Hai mai avuto dolore respirando profondamente per più di qualche giorno?	30%
Ti è stato detto che hai proteine nelle tue urine?	33%
Hai mai avuto una perdita rapida di molti capelli?	46%
Hai mai avuto convulsioni o attacchi epilettici?	23%

cessiva tipizzazione della specificità antigenica in caso di positività al test di screening.

Anti Cardiolipina: Test ELISA IgG e IgM anti Cardiolipina (Orgentec).

Successivamente i pazienti erano sottoposti a visita reumatologica e al rilievo attraverso questionario dei dati anamnestici, anagrafici, fisiologici, ginecologici e patologici (Tab. II). I pazienti che soddisfacevano 4/11 criteri ARA modificati (2) per la diagnosi di LES venivano inoltre valutati per la loro attività di malattia con i criteri ECLAM (8) (Tab. III).

Analisi Statistica

L'intervallo di confidenza per la prevalenza è stato calcolato usando un'approssimazione normale verso la distribuzione binomiale ed aggiustando per la popolazione definitiva.

RISULTATI

La popolazione totale sopra i 18 anni nei tre comuni nel mese di giugno 2002 calcolata sulla base dei registri elettorali, era di 71204 abitanti (37.027

Tabella II - Aspetti demografici, anamnestici e ginecologici delle 23 pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico.

Caratteristica		
Razza (numero e percentuali dei pazienti)	22 caucasiche 1 nera	(95.65%) (4.35%)
Sesso (numero e percentuali dei pazienti)	23 Femmine 0 Maschi	(100%)
Età (anni)	45.8 ± 15.9	(media ± DS)
Stato civile (numero e percentuali dei pazienti)	Nubile: 8/23 Sposato: 12/23 Divorziato: 1/23 Vedove: 2/23	(34.79%) (52.17%) (4.35%) (8.69%)
Altezza (centimetri)	164.17 ± 6.53	(media ± DS)
Peso (chilogrammi)	59.6 ± 15.27	(media ± DS)
Età di insorgenza (anni)	45.8 ± 15.9	(media ± DS)
Durata di malattia (anni)	6.25 ± 5.93	(media ± DS)
Età del menarca (anni)	12.7 ± 1.6	(media ± DS)
Gravidanze (numero e percentuale delle pazienti)	4 gravidanze: 1/23 2 gravidanze: 7/23 1 gravidanza: 4/23 no gravidanze: 11/23	(4.35%) (30.43%) (17.39%) (47.82%)
Uso di contraccettivi (numero e percentuale delle pazienti)	9/23	(39.1%)
Durata della contraccezione (mesi)	55.7 ± 39.4	(media ± DS)
Aborti (numero e percentuale delle pazienti)	2/23 pazienti	(8.6%)
Età della menopausa (anni)	49.1 ± 3.64	(media ± DS)
Menopausa conclamata (numero e percentuale delle pazienti)	9/23	(39.1%)
Fumo (numero e percentuale delle pazienti)	6/23	(26.08%)
Sigarette/ giorno (numero)	11.3 ± 6.5	(media ± DS)
Disturbi del sonno (numero e percentuali pazienti)	3/23	(13.04%)
Malattie autoimmuni nei parenti (numero e percentuale nelle pazienti)	3/23 (13.04%)	(1: LES; 1: S. Sjögren; 1: myastenia gravis)

Tabella III - Caratteristiche cliniche anamnestiche e di laboratorio (in accordo con criteri ARA) e score di attività di malattia (in accordo con ECLAM score) nelle 23 pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico.

Caratteristiche	Percentuale
Artrite	86.9%
Fotosensibilità	73.9%
Rash malare	52.1%
Disordini ematologici	39.1%
Impegno renale	34.7%
Sierositi	26%
Disordini neurologici	21.7%
Ulcere orali	8.6%
ANA positività	100 %
Anticorpi Anti ds-DNA	69.5%
Anticorpi anti Ro/SSA	34%
Anticorpi anti Cardiolipina	17.3 %
Anticorpi anti RNP	13%
Bassi livelli di complemento	69.5%
ECLAM score (mean \pm SD)	4.68 \pm 1.81

femmine F e 34.177 maschi M). Prendendo in analisi i singoli comuni si avevano i seguenti dati: Scandicci: 42.474 abitanti (22.184 F e 20.290 M), Lastra a Signa 15.368 abitanti (7910 F e 7.458 M), Signa 13.362 abitanti (6.933 F e 6.429 M); la popolazione totale assistita dai 20 MMG era di 32.521 pazienti.

Delle iniziali 30 pazienti selezionate dal LQS tutte di sesso femminile, solo 23 (22 bianche 1 nera) soddisfacevano i criteri ARA dopo conferma da parte del centro di riferimento. Sei delle 23 pazienti erano seguite per tale patologia presso un altro centro. Alle 7 paziente rimanenti sono stati diagnosticati: 3 lupus discoide (nr=3), sindrome di Sjogren (nr=2), connettivite indifferenziata (nr=2)

Delle 23 pazienti in cui la diagnosi di LES era stata confermata, 11 erano residenti nel comune di Scandicci, 6 nel comune di Lastra a Signa e 6 nel comune di Signa. Utilizzando un intervallo di confidenza del 95% (limite di confidenza da 49 a 92) la prevalenza stimata era di 71/100.000 (1:1408) abitanti nella popolazione generale dei tre comuni. Il dettaglio dei dati riferito ai tre comuni era: Scandicci (limite di confidenza da 42 a 121) con tasso di prevalenza di 81/100.000, Lastra a Signa (limite di confidenza da 32 a 92) con tasso di prevalenza di 62/100.000, Signa (limite di confidenza da 36 a 94) con tasso di prevalenza di 65/100.000. Le pazienti presentavano un valore medio ECLAM di 4.68 \pm 1.81.

DISCUSSIONE

Sulla base delle nostre conoscenze, questo è il primo studio epidemiologico che ha valutato la prevalenza del LES nella popolazione Italiana e il punto di prevalenza trovato 1:1408 è simile ad altri studi Europei (7).

Le problematiche relative a questi tipi di studi riguardano la rarità della malattia, la presenza di forme incomplete o di recente insorgenza e la capacità di soddisfare i criteri ARA. L'utilizzo del LQS proposto da Liang nel 1980 (5) ha dimostrato, nella sua versione modificata, una sensibilità del 96% e una specificità del 86% su casi conosciuti di LES (9).

Inoltre il LQS si è dimostrato efficace sia su campioni differenti di popolazioni (10) sia se applicato a gruppi multietnici (11). Nel nostro studio a due step il questionario si è dimostrato facile da somministrare da parte dei MMG. La variabilità delle frequenze trovate negli altri studi di prevalenza riflette le metodiche applicate. Negli studi condotti a Rochester (Minnesota, USA) (12) e San Francisco (California, USA) (13), entrambi eseguiti su registri di pazienti ricoverati ed ambulatoriali, erano presenti differenze di campionamento e di razza, ma comunque la prevalenza stimata era simile, risultando rispettivamente 40/100.000 (12) e 44/100.000 (13).

Metodiche di accertamento che hanno utilizzato registri di MMG hanno dato valori diversi (12/100.000) rispetto a registri ospedalieri (28/100.000) (14), (15/100.000) (15), o a registri di pazienti esterni o alla combinazione di questi 39/100.000 (16). Recentemente, lavori pubblicati su popolazioni del Regno Unito, anche se utilizzavano fonti diverse, come unità di cure primarie, registri di specialisti, database di unità reumatologiche o nefrologiche, oppure cartelle cliniche ospedaliere, hanno dimostrato tassi di prevalenza simili (26/100.000) (17), (24/100.000) (18), (27/100.000) (19), (25.4/100.000) (20). Altri studi che hanno utilizzato cartelle cliniche ospedaliere hanno evidenziato prevalenze di 40/100.000 (12) e 39/100.000 (16) mentre la frequenza più bassa è stata trovata utilizzando registri di MMG (12/100.000) (6).

Nel nostro studio i pazienti erano tutti ambulatoriali, venivano valutati in un primo tempo dai MMG e successivamente inviati nella struttura reumatologica. I pazienti presentavano tutti un'attività di malattia modesta valutata con l'ECLAM score (8).

Una alternativa alla somministrazione del questionario può essere rappresentata dalla diagnosi "self-reported". In un recente lavoro si è dimostrato che pazienti con malattie reumatiche oltre il 95 % indica correttamente la propria diagnosi (21), anche se questo tipo di approccio può generare un elevato numero di falsi positivi. Uno studio basato sulla metodica "self-reported" indica che la prevalenza del LES negli Stati Uniti può essere sottostimata e che probabilmente il tasso di 124/100.000 è il dato più reale (22). Nel "Black Women's Health Study Cohort" l'utilizzo del metodo "self-reported" ha dimostrato elevata sensibilità e buon valore predittivo come primo screening (23). Nello studio eseguito a Rochester nel Minnesota, aggiustato per età e sesso, la stima è arrivata ad una prevalenza di 129/100.000 (4,24). Recenti dati hanno inoltre dimostrato che anche in Europa il tasso di prevalenza è aumentato, passando da 42/100.000 nel 1986 a 68/100.000 nel 1991 (7). Le variazioni possono inoltre essere dovute ad aspetti genetici ed ambientali diversi. La

prevalenza in Europa era di 44.9/100.000 nella regione Artica della Norvegia per pazienti provenienti da centri clinici ospedalieri o esterni (25), mentre nello studio eseguito a Fynen in Danimarca, basato su registri di pazienti esterni o interni e notificato da medici, era di 21.7/100.000 (26). In questo lavoro, in cui è stata utilizzata la metodica della doppia cattura, i pazienti provenivano da quattro diverse fonti (26).

Nel presente lavoro, grazie all'interazione con i MMG, abbiamo trovato un punto di prevalenza del LES simile ad altre nazioni Europee. Sicuramente una "Task Force" di specialisti ed un maggior numero di MMG coinvolti potrà affinare questo dato relativo alla popolazione Italiana.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano la Sezione Fiorentina malati di LES per il continuo supporto ed il Dr. Marco Bulleri per l'analisi statistica dei dati.

RIASSUNTO

In uno studio epidemiologico abbiamo valutato con una strategia a due step basata sul "Lupus Questionnaire Screening", somministrato da 20 medici di medicina generale, che assistevano una popolazione di 32.521 pazienti, ai propri assistiti, la prevalenza del Lupus Eritematoso Sistemico sulla popolazione maggiorenne dei Comuni di Scandicci, Signa e Lastra a Signa). I medici hanno individuato 23 pazienti con diagnosi probabile di LES. La malattia è stata confermata, dopo determinazione degli esami di routine e degli autoanticorpi e visita reumatologica, in 23 di essi. La popolazione generale nei tre Comuni era di 71.204 e per un intervallo di confidenza al 95%, sull'intera popolazione è risultato un punto di prevalenza di 1:1408 e un tasso di prevalenza di 71/100.000 nei tre Comuni.

Parole chiave - Lupus eritematoso sistemico, studio di prevalenza, questionario di screening per il lupus.

Key words - *Systemic lupus erythematosus, prevalence study, lupus screening questionnaire.*

BIBLIOGRAFIA

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
3. Calvo-Alen J, Alarcon GS, Burgard SL, Burst N, Bartolucci AA, Williams HJ. Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue disease: multivariate analyses and indication of risk factors. *J Rheumatol* 1996; 23:469-75.
4. Uramoto KM, Michet CJJ, Thumboo J. Trends in incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42:46-50.
5. Liang MH, Meenan RF, Cathcart ES, Schur PH. A screening strategy for population studies in systemic lupus erythematosus: series design. *Arthritis Rheum* 1980; 23:153-7.
6. Hochberg MC. Prevalence of systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1981-1982. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:664-9.
7. Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Sou-

- thern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J. Rheumatol* 2000; 27:685-91.
8. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of European Workshop for Rheumatology Research II. Identification of variables indicative of disease activity and their use in the development of activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 541-7.
 9. Karlson EW, Sanchez Guerrero J, Wright EA, Lew RA, Daltroy LH, Katz JN. A connective tissue disease questionnaire for a population studies. *Ann Epidemiol* 1995; 5:297-302.
 10. Hochberg MC, Schmidt MC, Funk KL, Sutton JD, Stevens MB. Validity and yield of two stage screening procedure for systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1:67-71.
 11. Mc Alindon TE, Toma W, Ruddock V, Meenan R, Ginzler E. Further development of lupus screening questionnaire (LSQ) in black women. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (suppl) S112.
 12. Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:105-13.
 13. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community: Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms: the high prevalence in black woman. *Arch Intern Med* 1974; 134:1027-35.
 14. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. *Scand J Rheumatol* 1985; 14:43-6.
 15. Meddings J, Grennan DM. The prevalence of systemic lupus erythematosus in Dunedin. *N Z Med J* 1980; 91:205-6.
 16. Nived O, Surfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus in an adult population of Southern Sweden: Incidence, prevalence and validity of ACR revised classification criteria. *Br J Rheumatol* 1985; 24:147-54.
 17. Samanta A, Roy S, Peehally J, Symmons DPM. The prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in whites and Indian Asian immigrants in Leicester City, UK. *Br J Rheumatol* 1992; 31:259-63.
 18. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:675-80.
 19. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum* 1995; 38:551-8.
 20. Gourley IS, Patterson CC, Bell AL. The prevalence of systemic lupus erythematosus in Northern Ireland. *Lupus* 1997; 6:399-403.
 21. Rasooly I, Papageorgiou AC, Badley EM. Comparison of clinical and self-reported diagnosis for rheumatology outpatients. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:850-2.
 22. Hochberg MC, Perlmuter SL, Medsger TA. Prevalence of self-reported physician diagnosed systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus* 1995; 4:454-6.
 23. Mc Alindon TE, Formica M, Palmer J, Rosenberg L. sensitivity and predictive value of screening strategies for lupus cases: the Black Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (suppl) S179.
 24. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J. Trend of incidence and mortality of systemic lupus erythematosus (1950-1992) *Arthritis Rheum* 1997; 40 (Suppl 9):S161.
 25. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. *J Rheumatol* 2001; 28:539-46.
 26. Voss AB, Green A, Junker P. Systemic lupus erythematosus in Denmark: clinical and epidemiological characterization of a country-based cohort. *Scand J Rheumatol* 1998; 27:98-105.