

2/3 giữa sống mũi, có thể tạo thành một điểm gờ có thể sờ thấy được. ABG thường được chọn khi BN có tình trạng hẹp VM kèm sụn cánh mũi mất độ cong, xẹp khi hít vào. CSG được chọn lựa khi có tình trạng chóp mũi yếu, sa hẹp cả VM ngoài. Trong chỉnh hình VM, SG là mảnh ghép phổ biến nhất. Mảnh ghép SG có nhiều ưu điểm là giúp làm thẳng và vững chắc 1/3 giữa sống mũi, giúp làm mở rộng góc VM trong và chống lại áp lực âm làm xẹp thành bên mũi khi hít vào [4]. Dựa vào đặc điểm của các loại mảnh ghép và tình trạng của BN nên chúng tôi quyết định dùng sụn vách ngăn lấy từ chỉnh hình vách ngăn làm mảnh ghép mở rộng vách ngăn hay mảnh ghép SG để chỉnh hình VM cho BN.

Việc chọn lựa đường mổ kín hay hở cũng là điều được chúng tôi cân nhắc. Ưu điểm của đường mổ kín là giảm nguy cơ hình thành sẹo xấu ảnh hưởng thẩm mỹ. Nhược điểm của đường mổ kín là có phẫu trường hạn chế, khó quan sát khi phẫu thuật, sử dụng cũng như cố định mảnh ghép bị hạn chế. Ưu điểm của đường mổ hở giúp quan sát toàn bộ cấu trúc giải phẫu vùng mũi, dễ dàng chỉnh hình cũng như cố định mảnh ghép, đảm bảo phục hồi chức năng tốt nhất. Nhược điểm của đường mổ hở là có nguy cơ để lại sẹo xấu vùng mũi. Tuy nhiên khi so với các ưu điểm vượt trội kể trên, đây là nhược điểm nhỏ. Chính vì thế chúng tôi quyết định chọn kỹ thuật chỉnh hình VM bằng phương pháp đặt mảnh ghép mở rộng vách ngăn sụn tự thân với đường mổ hở. Trên BN này, sau phẫu thuật không ghi nhận các biến chứng, không chảy máu mũi, không tụ máu, không nhiễm trùng. Kết quả sau phẫu thuật BN hết nghẹt mũi, kết quả thẩm mỹ tốt và BN cảm

thấy hài lòng với kết quả đã đạt được.

III. KẾT LUẬN

Hẹp van mũi là nguyên nhân thường gặp của nghẹt mũi mạn tính. Chỉnh hình van mũi là phương pháp điều trị hẹp van mũi hiệu quả và triệt để. Việc quyết định và thực hiện phẫu thuật chỉnh hình van mũi đòi hỏi quá trình tư vấn cụ thể và sự hợp tác chặt chẽ giữa bác sĩ và bệnh nhân để đạt được hiệu quả cao cả về mặt thẩm mỹ và chức năng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wittkopf, M., J. Wittkopf, and W.R. Ries, The diagnosis and treatment of nasal valve collapse. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery, 2008. 16(1): p. 10-13.
2. Sinkler, M.A., et al., Surgical Management of the Internal Nasal Valve: A Review of Surgical Approaches. Aesthetic Plast Surg, 2021. 45(3): p. 1127-1136.
3. Stewart, M.G., et al., Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. 130(2): p. 157-63.
4. Nguyễn, T.T.T., Chỉnh hình van mũi qua đường mổ hở điều trị nghẹt mũi.
5. Samra, S., et al., Surgical Management of Nasal Valve Collapse. Otolaryngol Clin North Am, 2018. 51(5): p. 929-944.
6. Shastri, K., et al., Normative Values of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale. Facial Plast Surg Aesthet Med, 2023. 25(1): p. 35-39.
7. Poetker, D.M., et al., Computed tomography technique for evaluation of the nasal valve. Arch Facial Plast Surg, 2004. 6(4): p. 240-3.
8. Wittkopf, M., J. Wittkopf, and W.R. Ries, The diagnosis and treatment of nasal valve collapse. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. 16(1): p. 10-3.

CƯỜNG CẬN GIÁP NGUYÊN PHÁT DO U TUYẾN TUYẾN CẬN GIÁP VÀ UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ NHÚ XẢY RA ĐỒNG THỜI: MỘT CA LÂM SÀNG HIẾM GẶP

Nguyễn Xuân Tuấn^{1,2}, Nguyễn Thái Hà Dương¹, Phan Hồng Minh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư tuyến giáp là ung thư phổ biến nhất của hệ nội tiết. Cường tuyến cận giáp cũng là tình trạng bệnh nội tiết thường gặp. Khoảng 80%

bệnh nhân cường cận giáp nguyên phát do có u tuyến cận giáp. Sự xuất hiện đồng thời cả cường cận giáp do u tuyến cận giáp và ung thư tuyến giáp thể nhú là rất hiếm gặp. **Báo cáo ca lâm sàng:** chúng tôi báo cáo ca lâm sàng hiếm gặp là bệnh nhân nữ, 46 tuổi đi khám vì da xanh và mệt mỏi. Trong quá trình thăm khám phát hiện tình trạng cường cận giáp, siêu âm có tổn thương nghi ngờ u tuyến cận giáp 2,2cm và nhân tuyến giáp 3mm nằm ở đối bên. Phẫu thuật được thực hiện để đánh giá tổn thương và điều trị. Bệnh nhân được cắt thùy trái + eo, vét hạch cổ trung tâm và cắt tuyến cận giáp chứa khối u. Giải phẫu bệnh sau mổ khẳng định ung thư tuyến giáp thể nhú và u tuyến

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội

²Bệnh viện ung bướu Hưng Việt, Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Xuân Tuấn

Email: hmu.tuannghuyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.2.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.3.2024

Ngày duyệt bài: 26.4.2024

tuyến cận giáp. **Kết luận:** Ung thư tuyến giáp thể nhú đồng thời với u tuyến cận giáp và cường cận giáp là tình trạng ít gặp. Bệnh có thể được điều trị hiệu quả bằng phương pháp phẫu thuật cắt u tuyến cận giáp và mức độ cắt tuyến giáp tùy theo giai đoạn của ung thư. Việc khảo sát kỹ lưỡng các tuyến cận giáp và tuyến giáp trước và trong mổ giúp tránh bỏ sót các khối u đồng thời. **Từ khóa:** ung thư tuyến giáp thể nhú, cường cận giáp, u tuyến cận giáp

SUMMARY

PAPILLARY THYROID CARCINOMA CONCURRENT WITH PARATHYROID ADENOMA AND HYPERPARATHYROIDISM: A CASE REPORT

Introduction: Thyroid cancer is the most common cancer of endocrine system. Hyperparathyroidism is also a common endocrine disease. About 80% of primary hyperparathyroidism patients have parathyroid adenoma. The simultaneous occurrence of hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma and papillary thyroid carcinoma is a rare condition. **Presentation of case:** We report a rare case of a 46-year-old woman presented with cyanosis and fatigue. During the examination, hyperparathyroidism was detected with elevated blood calcium and parathyroid hormone levels. Ultrasound revealed a 2.2cm parathyroid adenoma and a 3mm thyroid nodule on the contralateral side. The patient underwent surgery to evaluate tumors and treatment. Surgery included left lobectomy with isthmectomy, central neck dissection, and resection of the right parathyroid adenoma. Postoperative histopathology confirmed papillary thyroid carcinoma and parathyroid adenoma. **Conclusion:** Papillary thyroid carcinoma concurrent with parathyroid adenoma and hyperparathyroidism is a rare condition. It can be effectively treated through surgical removal of the parathyroid adenoma and the extent of thyroidectomy depending on the stage of cancer. Careful preoperative and intraoperative assessment of both the parathyroid and thyroid glands helps prevent missing concurrent nodules.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism, parathyroid adenoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp là ung thư thường gặp nhất của hệ nội tiết và thể nhú là thể giải phẫu bệnh thường gặp nhất. Cường tuyến cận giáp là tình trạng bệnh lý nội tiết thường gặp thứ 3 chỉ sau đái tháo đường và bệnh tuyến giáp. Đây là hội chứng được đặc trưng bởi sự rối loạn chuyển hóa canxi và phospho máu do sự tăng tiết bất thường của hormone tuyến cận giáp PTH. Nguyên nhân thường gặp của cường cận giáp nguyên phát là u tuyến cận giáp (adenoma), tăng sản tuyến cận giáp và ung thư tuyến cận giáp, trong đó thường gặp nhất là adenoma tuyến cận giáp, chiếm tới 80% [9].

Sự xuất hiện đồng thời tình trạng cường cận

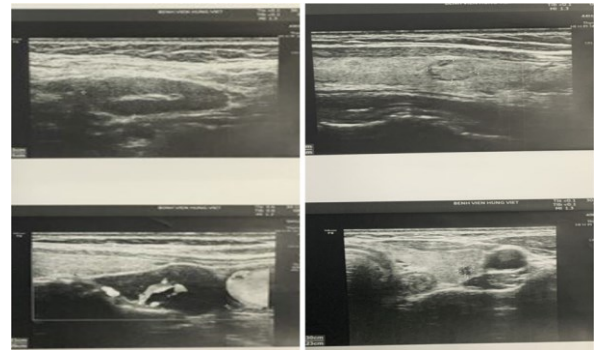
giáp do u tuyến cận giáp và ung thư tuyến giáp thể nhú là tình trạng hiếm gặp. Trên thế giới có một số báo cáo về ca bệnh đơn lẻ, hoặc có các phát hiện về tình trạng ung thư tuyến giáp xảy ra đồng thời ở nhóm bệnh nhân u tuyến cận giáp được phẫu thuật [6], [8]. Tại Việt Nam rất ít các ca bệnh tương tự đã được phát hiện. Trong báo cáo này, chúng tôi mô tả một ca bệnh có chẩn đoán đồng thời hội chứng cường cận giáp do u tuyến cận giáp kèm theo ung thư tuyến giáp thể nhú và được điều trị phẫu thuật hiệu quả.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 46 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, đi khám vì da xanh, mệt mỏi. Bệnh nhân được khám chuyên khoa huyết học chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt, trong quá trình thăm khám có làm siêu âm tuyến giáp và vùng cổ phát hiện nhân tuyến giáp và được tư vấn khám chuyên khoa ung bướu.

Kết quả xét nghiệm máu: HST: 89g/l, Hct 0.306, Ferritin 7.6 ng/ml, Sắt huyết thanh 2.3 umol/L, canxi toàn phần 2.7 mmol/L (khoảng tham chiếu 2.15-2.6), PTH: 253pg/ml (khoảng tham chiếu 15-68.3), FT4: 9.57pmol/L, TSH: 2.55 mIU/L. Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường.

Kết quả siêu âm: vị trí 1/3 trên sát bờ sau của thùy trái tuyến giáp kích thước 3x2,3mm, giảm âm, bờ không đều, trục vuông góc với da (phân loại TIRADS IVb), ngoài ra có nhân hỗn hợp nhỏ tại thùy trái kích thước 7x5,5mm (TIRADS III), tổn thương khác ngay sát cực dưới của thùy phải, nằm ngoài bao giáp, giảm âm, bờ rõ, kích thước 22,3x12,9mm, nghi ngờ u tuyến cận giáp phải (Hình 1). Hạch cổ dọc máng cảnh 2 bên, cấu trúc rỗng hạch rõ. Siêu âm ổ bụng không thấy sỏi thận 2 bên, đa u xơ tử cung kích thước lớn nhất 4cm.



Hình 1. Kết quả siêu âm tuyến giáp

Bệnh nhân có tình trạng cường cận giáp trên xét nghiệm kèm theo nghi ngờ u tuyến cận giáp phải, u thùy trái tuyến giáp chưa loại trừ ung

thư/ Thiếu máu thiếu sắt. Bệnh nhân chỉ định mổ, được tư vấn và đồng ý phẫu thuật.

Đánh giá trong mổ: thùy trái tuyến giáp vị trí 1/3 trên, sát vỏ mặt sau, mật độ chắc, trắng ngà, chưa xâm lấn ra ngoài. Thùy phải tuyến giáp kiểm tra không thấy u, cực dưới thùy phải, ngoài bao giáp, có 1 khối kích thước ~2,5x1cm, mềm, ranh giới rõ, màu vàng nâu, nghi ngờ u tuyến cận giáp. Rà soát thấy 3 tuyến cận giáp khác bình thường. Trước khí quản có vài hạch nhỏ ~2-3mm, mềm, không xâm lấn, máng cảnh trái không có hạch to bất thường.

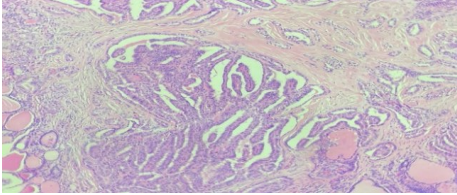
Chẩn đoán trong mổ: Theo dõi ung thư thùy trái tuyến giáp T1N0M0 + u tuyến cận giáp phải.

Bệnh nhân được phẫu thuật: cắt thùy trái + eo, vét hạch cổ trung tâm dự phòng kèm cắt khối u tuyến cận giáp phải, bảo tồn thần kinh quặt ngược và 3 tuyến cận giáp khác.

Tình trạng sau mổ: Lâm sàng sau mổ ổn định, không khản tiếng, có tê bì tay chân nhẹ, vết mổ khô, xuất viện sau 3 ngày. Bệnh nhân được dùng kháng sinh chống viêm kèm sắt sau mổ, bổ sung canxi carbonat kèm vitamin D3 duy trì trong 4 tuần sau đó không còn tình trạng hạ canxi máu trên lâm sàng. Xét nghiệm sau mổ 1 ngày thấy tình trạng canxi máu giảm: Canxi toàn phần 2.07 mmol/L, canxi ion hóa 1.1 mmol/L (ngưỡng 1.117-1.29), PTH về giới hạn bình thường (18pg/ml).

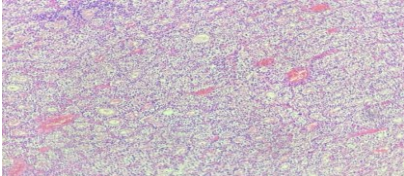
Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ (hình 2, hình 3):

- Thùy trái tuyến giáp: ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú kinh điển, chưa phá vỏ.
- U tuyến cận giáp phải: adenoma tuyến cận giáp. 5/5 hạch cổ trung tâm không có ung thư di căn.



Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học của ung thư tuyến giáp thể nhú (HEx10 PTC)

U có cấu trúc nhú phức tạp, lợp bởi các tế bào nhân thuẫn dài, màng nhân dày méo mó, nhiều nhân khía và giả thể vùi. Mô đệm u xơ hoá mạnh.



Hình 3. Hình ảnh mô bệnh học u tuyến cận giáp (HEx10)

Các tế bào u bào tương rộng, sáng, nhân tròn đều. Sắp xếp tạo các nang tuyến. Mô đệm u tăng sinh nhiều mạch máu nhỏ

Theo dõi sau mổ: Khám định kỳ sau mổ 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng tình trạng sức khỏe ổn định, không còn hạ canxi máu, chức năng tuyến giáp và cận giáp trong giới hạn bình thường.

III. BÀN LUẬN

Ung thư tuyến giáp thể nhú đồng thời với u tuyến cận giáp là tình trạng hiếm gặp, trước đây chỉ có các báo cáo ca bệnh đơn lẻ hoặc nhóm ít ca bệnh. Gần đây, Haciyanli và cộng sự năm 2022 ghi nhận có 29 trường hợp ung thư tuyến giáp được phát hiện trong số 284 bệnh nhân được phẫu thuật tuyến cận giáp (tỉ lệ 10,2%) [6]. Beebeejaun và cộng sự đưa ra giả thuyết rằng PTH tăng cao, giảm 1,25-dihydroxy vitamin D và tăng canxi máu có thể dẫn đến nồng độ cao các yếu tố tạo mạch và thúc đẩy hình thành khối u [4]. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa có kết luận chắc chắn nào được khẳng định.

Đa số u tuyến cận giáp không được sờ thấy trên lâm sàng, các triệu chứng của người bệnh chủ yếu là triệu chứng của tình trạng cường cận giáp hoặc bệnh kèm theo. Theo tổng kết của Hu thì 49,5% u tuyến cận giáp không có triệu chứng, 13,1% có triệu chứng đau xương, 13,1% có sỏi tiết niệu và 16,2% có đồng thời cả triệu chứng tại xương và sỏi tiết niệu [8]. Ngoài ra, theo Vũ Trung Lương có tới 69,9% bệnh nhân có tình trạng mệt mỏi trước khi vào viện [3]. Trong ca bệnh của chúng tôi, bệnh nhân đi khám vì mệt mỏi, ngoài ra không có triệu chứng đặc hiệu nào khác, đó có thể là triệu chứng của thiếu máu hoặc kết hợp với hội chứng cường cận giáp. Với ung thư tuyến giáp thể nhú, hầu hết bệnh nhân được phát hiện tình cờ, nhất là kể từ khi có sự phổ biến của phương pháp siêu âm. Bệnh nhân của chúng tôi có khối u tuyến giáp kích thước rất nhỏ, chức năng tuyến giáp bình thường nên không gây ra triệu chứng.

Kích thước trung bình của u tuyến cận giáp theo một số báo cáo là khoảng 1,5-1,6cm [3], [8]. Do đó đa số trường hợp có u tuyến cận giáp phát hiện được trên siêu âm vùng cổ, số ít chỉ phát hiện được trên phim chụp xạ hình với 99m-Tc-Sestamibi [1]. Bệnh nhân của chúng tôi đi khám vì dấu hiệu của thiếu máu, tình cờ phát hiện có nhân tuyến giáp và tăng canxi máu nên đã được chỉ định thêm các xét nghiệm để đánh giá tuyến cận giáp. Xét nghiệm PTH ở mức cao giúp khẳng định tình trạng cường cận giáp, kèm theo trên siêu âm phát hiện khối u nghi ngờ là u tuyến cận giáp kích thước 2.2cm, đồng thời có

nhân tuyến giáp thùy đối bên được phân loại TIRADS IVb, nghi ngờ ung thư.

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ giúp chẩn đoán nhân tuyến giáp hiệu quả, tuy nhiên với u tuyến cận giáp, theo khuyến cáo của hiệp hội phẫu thuật nội tiết Mỹ năm 2016 đối với cường cận giáp nguyên phát, chọc hút tế bào tuyến cận giáp không được khuyến khích mặc dù có độ đặc hiệu cao nhưng không cần thiết và có thể mang lại tác dụng không mong muốn, đặc biệt không chỉ định với trường hợp nghi ngờ ung thư tuyến cận giáp [10]. Bệnh nhân của chúng tôi mong muốn được phẫu thuật ngay do đó không được thực hiện chọc hút tế bào kim nhỏ cả với u giáp và u tuyến cận giáp.

Với các nhân tuyến giáp kích thước rất nhỏ, chưa khẳng định ung thư thì việc chỉ định phẫu thuật là chưa cần thiết. Tuy nhiên, trong ca bệnh của chúng tôi, bệnh nhân có tình trạng cường cận giáp, phát hiện u tuyến cận giáp rõ ràng trên siêu âm, tuổi bệnh nhân dưới 50 do đó chỉ định phẫu thuật là cần thiết và phù hợp với hướng dẫn điều trị của hiệp hội phẫu thuật nội tiết Mỹ [10]. Mục tiêu phẫu thuật trước hết nhằm khảo sát và chẩn đoán chính xác trong mổ về tình trạng của nhân tuyến giáp và u tuyến cận giáp. Đánh giá trong mổ chúng tôi nhận định nhân tuyến giáp có đặc điểm ung thư rõ, tuy nhiên khối u nhỏ (3mm), chưa xâm lấn ra ngoài bao giáp và chưa có hạch cổ di căn, sơ bộ đánh giá giai đoạn ung thư tuyến giáp T1N0M0. Theo hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ ATA, chỉ định phẫu thuật cắt thùy và eo đối với ung thư tuyến giáp thể nhú giai đoạn sớm, u dưới 1cm, đơn ổ, chưa phá vỡ vỏ, chưa di căn hạch và không có tiền sử chiếu xạ vùng cổ [7]. Khối u tuyến cận giáp nằm ở cực dưới thùy đối bên với nhân ung thư tuyến giáp, bờ ranh giới rõ, không nghi ngờ ung thư tuyến cận giáp. Do đó quyết định cuối cùng của chúng tôi là phẫu thuật cắt u tuyến cận giáp, bảo tồn các tuyến cận giáp bình thường khác, đồng thời cắt thùy giáp đối bên + eo và vét hạch cổ trung tâm dự phòng.

Mức giảm PTH sau lấy u so với trước phẫu thuật lớn hơn 50% đáp ứng điều kiện phẫu thuật lấy u thành công [10]. Sau phẫu thuật 1 ngày, bệnh nhân của chúng tôi được định lượng lại nồng độ PTH kết quả về trong ngưỡng bình thường và ổn định sau >6 tháng kiểm tra định kỳ.

Theo một số báo cáo sau phẫu thuật cắt u tuyến cận giáp/ cường cận giáp, tình trạng hạ canxi máu rất hay gặp, tỷ lệ có thể lên tới 57,4%-59% [2], [3], [5] nhưng hầu hết chỉ là tạm thời và hồi phục hoàn toàn sau 6 tháng [2].

Nguyên nhân giảm canxi máu sau mổ do lượng lớn canxi di chuyển từ dịch ngoại bào vào xương phục vụ quá trình tạo xương. Lượng canxi được hấp thu từ thức ăn không đủ cho nhu cầu tạo xương dẫn tới giảm nồng độ trong máu. Bệnh nhân của chúng tôi có tình trạng hạ canxi máu tạm thời sau mổ, nguyên nhân vừa do phản ứng hạ canxi máu sau cắt u tuyến cận giáp, vừa do suy tuyến cận giáp tạm thời sau cắt thùy tuyến giáp và vét hạch cổ trung tâm dự phòng.

IV. KẾT LUẬN

Ung thư tuyến giáp thể nhú đồng thời với u tuyến cận giáp và cường cận giáp là tình trạng ít gặp. Bệnh có thể được điều trị hiệu quả bằng phương pháp phẫu thuật cắt u tuyến cận giáp và mức độ cắt tuyến giáp tùy theo giai đoạn của ung thư. Việc khảo sát kỹ lưỡng các tuyến cận giáp và tuyến giáp trước và trong mổ giúp tránh bỏ sót tổn thương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đào T. M., Nguyễn, K. V., Nguyễn, T. T. T., Lê, T. M., Vũ, T. L., Lê, V. K., Nguyễn, T. T. N., Phạm, M. T., & Vũ, Đ. L.** (2022), "Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và vai trò của siêu âm trong chẩn đoán u tuyến cận giáp", Tạp chí Điện quang & Y học hạt nhân Việt Nam, 49, pp. 44-39.
2. **Thị Phương B Quang Trung N.** (2021), "Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật u tuyến cận giáp", Tạp Chí Y học Việt Nam, 506(2), pp.
3. **VT. Lương** (2021), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến cận giáp lành tính., Luận văn tiến sĩ.
4. **Beebejaun M., Chinnasamy E., et al.** (2017), "Papillary carcinoma of the thyroid in patients with primary hyperparathyroidism: Is there a link?", Med Hypotheses, 103, pp. 100-104.
5. **Bhansali A., Masoodi S. R., et al.** (2005), "Primary hyperparathyroidism in north India: a description of 52 cases", Ann Saudi Med, 25(1), pp. 29-35.
6. **Hacıyanlı S. G., Karaisli S., et al.** (2022), "Primary Hyperparathyroidism with Thyroid Cancer: Clinicopathologic Features", Sisli Etfal Hastan Tip Bul, 56(2), pp. 250-255.
7. **Haugen B. R., Alexander E. K., et al.** (2016), "2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer", Thyroid, 26(1), pp. 1-133.
8. **Hu L., Qian B., et al.** (2023), "Clinical characteristics of primary parathyroid adenoma and its relationship with coexisting papillary thyroid carcinoma: a clinical retrospective study", Gland Surg, 12(5), pp. 577-585.
9. **Walker M. D., Bilezikian J. P.** (2018), "Primary hyperparathyroidism: recent advances", Curr Opin Rheumatol, 30(4), pp. 427-439.