

Apresentação Auto-Imune Rhupus Like de cancer de pulmão de não pequenas células

Autoimmune Presentation Rhupus Like of lung cancer non-small cells

Recebido: 30/05/2022 | Revisado: 13/06/2022 | Aceito: 15/06/2022 | Publicado: 16/06/2022

Ricardo Barbosa Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3613-5962>
Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara, Brasil
E-mail: ricardo_bfilho@hotmail.com

Tatiane Bastos Mangueira de Menezes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5397-7582>
Universidade de Fortaleza, Brasil
E-mail: tatianebmenezes@hotmail.com

Pérola Reis de Souza Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7557-4736>
Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara, Brasil
E-mail: peureis12@yahoo.com.br

Emanuelly Thays Muniz Figueiredo Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6204-6299>
Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara, Brasil
E-mail: emanuellymuniz@edu.unifor.br

Kristopherson Lustosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-9129>
Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara, Brasil
E-mail: kristopherson@ufc.br

Fabrcio André Martins da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7080-1386>
Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara, Brasil
E-mail: Fabricioamc18@gmail.com

Introdução

Rhupus, ou Síndrome Rhupus, é uma doença reumatológica rara caracterizada pela sobreposição de Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatóide em pacientes preenchendo critérios de SLICC e ACR/EULAR. Objetivo: Descrever o caso clínico de uma paciente com câncer de pulmão de não pequenas células apresentando quadro clínico compatível com Síndrome Rhupus e realizar revisão bibliográfica sobre Rhupus e sua clínica. Metodologia: Estudo do tipo relato de caso, descritivo, qualitativo com informações obtidas diretamente dos registros médicos realizados durante a internação hospitalar. Discussão: Síndrome Rhupus, caracterizada pela sobreposição de LES e AR, possui duas apresentações mais comuns, a primeira são pacientes que iniciam quadro de AR, e, após, são diagnosticados com LES, compreendendo 2/3 dos casos de Rhupus. A segunda apresentação consiste em pacientes inicialmente com LES ou apresentam as duas doenças diagnosticadas no início do quadro. Tratando-se de uma síndrome rara, não existem critérios diagnósticos validados para esta enfermidade. Conclusão: Embora não rara a interposição de doenças reumatológicas, Rhupus possui prevalência estimada em 0,09% da população. O diagnóstico pode ser dificultado por não existirem critérios diagnósticos bem definidos e pela raridade, porém este diagnóstico pode ser determinante para a abordagem adequada do paciente e melhor prognóstico, reduzindo complicações relacionadas a LES e/ou AR.

Palavras-chave: Autoimunidade; Lúpus; Artrite reumatoide.

Abstract

Introduction: Rhupus, or Rhupus Syndrome, is a rare rheumatologic disease characterized by the overlapping of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis in patients meeting SLICC and ACR/EULAR criteria. Objective: To describe the clinical case of a patient with non-small cell lung cancer presenting with Rhupus Syndrome and to review the literature on Rhupus and its clinical features. Methodology: Case report type of study descriptive qualitative with information obtained directly from the medical records kept during hospitalization. Discussion: Rhupus Syndrome, characterized by the overlapping of SLE and RA, has two most common presentations, the first are patients who begin with RA, and then are diagnosed with SLE, comprising 2/3 of the cases of Rhupus. The second presentation consists of patients initially with SLE or with both diseases diagnosed at the beginning. As this is a rare syndrome, there are no validated diagnostic criteria for this disease. Conclusion: Although the interposition of rheumatologic diseases is not rare, Rhupus has an estimated prevalence of 0.09% of the population. Diagnosis may be difficult because there are

no well-defined diagnostic criteria and because of its rarity; however, this diagnosis may be determinant for an adequate approach to the patient and a better prognosis, reducing complications related to SLE and/or RA.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Lupus; Autoimmunity.

1. Introdução

As doenças reumáticas compreendem um grupo de afecções articulares, ósseas e ligamentares que estão relacionadas a um conjunto de sintomas inflamatórios, causando dor, rubor, limitação funcional e deformidades que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes (BRITO, 2021).

Frequentemente, sobreposições entre diferentes entidades reumatológicas podem ocorrer, originando síndromes que se justapõem quanto a suas características clínicas e fisiopatológicas, sem compreender completamente os critérios diagnósticos de uma só doença (SIMON, 2017).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é um recorrente causador de sobreposições reumatológicas, retardando o reconhecimento, tratamento e prognóstico dessas afecções (ANTONIHGNI, 2020; AMEZCUA-GUERRA, 2009).

Uma de suas infrequentes e ainda pouco conhecidas sobreposições chama-se "Síndrome Rhupus", uma rara condição, sendo definido o diagnóstico como o paciente preenchendo os critérios SLICC para LES e ACR/EULAR para RA (ANTONIHGNI, 2020; AMEZCUA-GUERRA, 2009).

Em um estudo epidemiológico envolvendo aproximadamente 7.000 pacientes, foi-se evidenciado uma prevalência de AR em 15% dos pacientes e LES em 8,9%. Levando em consideração esses números, haveria uma probabilidade de 1,2% dos pacientes apresentarem ambas as doenças, porém, apenas 0,09% apresentou diagnóstico de Rhupus (ZIEGELASCH, 2016).

Entre as divergentes definições encontradas na literatura, a Síndrome Rhupus pode ser caracterizada por uma poliartrite erosiva simétrica acompanhada de sintomas de LES e a presença de anticorpos de alta especificidade diagnóstica, como o anticorpo anti-Smith, anticorpo anti-CCP e anticorpo anti-dsDNA (ZIEGELASCH, 2016).

Ainda que não façam parte do diagnóstico, portadores dessa síndrome frequentemente apresentam marcadores imunológicos como Velocidade de Hemossedimentação (VHS) maiores do que pacientes com outras afecções reumatológicas. A positividade do Fator Reumatóide (FR), geralmente identificada em apenas um terço dos portadores de LES, é outro achado predominante em sua sobreposição com AR, especialmente quando associada ao quadro de artrite erosiva (LI, 2014).

Na prática, observa-se uma maior prevalência de sinais e sintomas de AR do que LES, sendo os nódulos reumatóides e a poliartrite erosiva particularmente mais precoces se comparados à alopecia, rash malar e fotossensibilidade do Lúpus. Revisões sistemáticas apontam ainda que há menor envolvimento sistêmico de pacientes com síndrome Rhupus a despeito dos exclusivamente lúpicos. Febre, anormalidades hematológicas, serosites e comprometimento renal estão entre os mais citados (DANION, 2017).

O debate quanto ao tratamento e prognóstico desta síndrome é baseado em poucos ensaios clínicos. Corticoesteroides e Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença (DMARDs) são comumente utilizadas para diminuir o dano articular. Agentes biológicos, como Anti-TNF e Rituximab são reservados a uma seleta classe de pacientes (AMEZCUA-GUERRA, 2009).

Como um todo, a Síndrome Rhupus permanece pouco aprofundada e compreendida pela comunidade médica. Há ainda vasta oportunidade para discussão de seus mecanismos fisiopatológicos e definição de terapêutica.

2. Metodologia

Estudo do tipo relato de caso, descritivo, qualitativo com informações obtidas diretamente dos registros médicos realizados durante a internação hospitalar no Hospital Geral Dr Waldemar Alcântara. Por se tratar de um relato de caso, com

dados retirados de prontuários, o sigilo em relação à identidade do paciente será mantido. Não haverá benefícios diretos ao paciente, porém conhecer o caso de apresentação autoimune do RHUPUS em câncer de pulmão pode colaborar para intervenção precoce desta patologia. O protocolo de pesquisa foi submetido ao comitê de ética em pesquisa em seres humanos. E houve aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido. A pesquisa será conduzida segundo a resolução 466/12 CONEP-CNS/MS. A guarda dos dados será de responsabilidade do pesquisador responsável em local específico para este fim.

3. Relato de caso

M.S.S.A, feminino, 69 anos, procurou serviço de pronto atendimento médico com quadro de febre vespertina, astenia e mialgia intensa há 2 semanas, junto a episódios de lipotímia. Relatava, também, tosse seca persistente, dorsalgia e dispnéia aos mínimos esforços, com testagem para SARS-COV 2 e BAAR (duas amostras) negativas.

Exames admissionais (Quadro 01) identificaram anemia, linfopenia, aumento do LDH e hiponatremia assintomática, com radiografia de tórax evidenciando velamento de lobo inferior do hemitórax direito associado a imagem ovalada central. Iniciado esquema de antibioticoterapia com Azitromicina e Ceftriaxona na ocasião, porém sem melhora clínica importante.

Após primeiro atendimento, a paciente foi transferida para o serviço de Clínica Médica de um grande hospital de referência da cidade de Fortaleza (CE). Encontrava-se orientada, cooperativa, hipocorada 2+/4 e emagrecida, com relato de perda ponderal de mais de 10 quilos no último ano. Ao exame físico, identificado alopecia frontal, nódulos cervicais fibroelásticos de cerca de 2cm em cadeia cervical anterior, lesões hiperocrômicas puntiformes em ambos os pavilhões auriculares, ausculta respiratória com murmúrio vesicular diminuído em terço inferior de hemitórax direito, bem como taquipneia sem uso de musculatura acessória.

Ademais, apresentava-se com episódios recorrentes de diarreia, aceitando apenas alimentação pastosa devido a disfagia progressiva nos últimos meses. Paciente relacionava a dificuldade de deglutição com a dor, presença de múltiplos linfonodos cervicais e xerostomia importante.

Em sua história patológica pregressa, referia diagnóstico de LES há aproximadamente 1 ano e Hipotireoidismo de longa data. Fazia uso contínuo de Metotrexate 15mg/semana, Ácido Fólico 5mg, Hidroxicloroquina e Levotiroxina 50mg/dia. Negava histórico de etilismo e tabagismo prévio.

Durante a investigação inicial, interrogado a presença de derrame pleural como causador da dispneia e decidido por progredir a busca com toracocentese diagnóstica, que ocorreu sem sucesso por dificuldade de acesso ao espaço pleural, a qual levantou a hipótese de derrame loculado ou massa sólida. No decorrer da internação foi realizada Tomografia Computadorizada (TC) contrastada de tórax que evidenciou formação expansiva interessando o segmento anterior do lobo superior direito, medindo cerca de 8,3 x 5,5cm, com realce heterogêneo pelo meio de contraste. Identificado, também, múltiplos nódulos no lobo inferior direito, com diâmetro médio de 2,0cm, indicativos de implantes secundários e linfonodomegalias mediastinais nas cadeias adjacentes.

No tocante a linfonodomegalia cervical, a paciente foi submetida a TC de pescoço que evidenciou adenopatia infraclavicular direita medindo 2,2 x 1,3cm, com área de liquefação central. Biópsia do linfonodo sugeriu neoplasia metastática de aspecto carcinomatoso.

Paciente apresentou, ainda, laudo externo de Ultrassonografia (USG) de tireoide constatando alterações morfológicas. Nova USG de tireoide realizada no serviço confirmou as atipias, demonstrando tireoide tóxica com ecotextura heterogênea às custas de imagem nodular sólida no terço médio do lobo direito de 0,9 x 0,6cm e no polo inferior do lobo esquerdo de 0,9 x 0,7cm. Dosagem de hormônios tireoidianos também encontrava-se alterada (TSH: 4,3 e T4: 0,77), mesmo ao uso de levotiroxina.

Durante a hospitalização surge nos exames elevação da Fosfatase Alcalina (380,1) e Gama-GT (516), apesar da ausência

de queixas abdominais. Levantado a suspeita de metástase hepática e solicitado USG abdominal, cujo resultado apontava fígado com dimensões normais, bordos rombos e ecotextura parenquimatosa finamente heterogênea. Presença de múltiplas linfonodomegalias em topografia peripancreática.

Quanto ao quadro reumatológico, paciente dispunha de exames laboratoriais prévios com anticorpo anti-CCP elevado (26,4) e Fator Reumatoide reagente. Requisitado USG de mãos e punhos em virtude de artralgia intensa em pequenas articulações de membros superiores. Achados foram compatíveis com erosões ósseas em articulações interfalangeanas proximais de 4° e 5° quirodáctilos esquerdos, bem como discreto espessamento sinovial das demais articulações, sem sinais de hipervascularização ao Doppler.

Ainda sob a esfera reumatológica, paciente apresentou elevação nas dosagens de anticorpo Anticardiolipina IgM durante a apuração laboratorial. Sugerido a hipótese de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAAF) devido a reagência do teste de VDRL (1:2) e a possibilidade de reação cruzada entre as duas entidades nosológicas, porém logo descartada devido a falta de eventos tromboembólicos ou intercorrências gestacionais que justificassem a suspeita. Contra-indicada a anticoagulação profilática neste cenário.

Durante toda a internação, a paciente seguiu com hiponatremia mesmo com reposição de sódio e investigação de possíveis causas. A principal proposição aventada para a disfunção eletrolítica foi a de Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) secundária ao câncer de pulmão.

Apresentou, ainda, quadro de provável Psicose Lúpica com alucinações visuais vívidas (descrição de peixes, gotas d'água, formigas, pessoas conhecidas) apesar do insight preservado e a ausência de flutuação no nível de consciência. TC de Crânio realizada na ocasião demonstrou áreas sugestivas de encefalomalácia e gliose em região fronto-temporo-parietal esquerda e hemisfério cerebelar direito decorrentes de insultos isquêmicos crônicos, tal como redução volumétrica encefálica global.

Após criteriosa análise, concluiu-se que a paciente abrangia os critérios diagnósticos previstos para a síndrome RHUPUS, a despeito da limitada discussão literária que sistematiza a doença. A mesma evoluiu com normalização dos níveis de potássio sérico e estabilização clínica após instituição de corticoterapia e ajuste das dosagens de Hidroxicloroquina. Neste contexto, apresentou-se apta para alta hospitalar, sendo referenciada a acompanhamento reumatológico ambulatorial e seguimento de propedêutica no Centro Regional Integrado de Oncologia (CRIO). Segue abaixo quadro com exames relevantes à investigação.

Quadro 1: exames coletados entre o período do diagnóstico de LES (Novembro de 2020) à alta Hospitalar (Outubro de 2021)

Exame	Data						
	17/11/2020	19/01/2021	08/09/2021	04/10/2021	07/10/2021	18/10/2021	21/10/2021
Hemograma			Hb 11,2 Leuco 6.100 Plaquetas 262.000	Hb 10,1 Leuco 8.200 Plaquetas 212.000	1	Hb 9,4 Leuco 3.700 Plaquetas 252.000	Hb 10,6 Leuco 4.100 Plaquetas 286.000
Potássio			3,7	3,8		3,6	3,3
Sódio			122	128		125	129
Magnésio				1,57		1,63	1,81
Cálcio Iônico				1,20		1,19	1,12
Anti- CP	26,4 (fracamente positivo)						
Anti-SM	157,5 (positivo)						
Anti-Cardiolipina		IgM= reagente (31,1) IgG= reagente (40,5) IgA=não reagente			IgM= reagente (37,6)		
Anti- DNA		Reagente (1/10)					
C4		10 (consumido)	36				
C3		140	140				
FAN		1/640 pontilhado grosso					
Anti-coagulante lúpico		Não reagente			0,98		
Anti-La		Inferior a 20 (negativo)	Inferior a 20 (negativo)				
Anti-Ro		97,5 (positivo)	97,5 (positivo)				
Fator reumatoide		483 (positivo)	483 (positivo)				
TSH	9,49		4,3				
T4	0,8		0,77				
VHS		38					
PCR		48	1,78				
VDRL		Reagente (1/2)					
Anti- HIV		Não reagente					
HbSAg		Não reagente					
Anti- HCV		Não reagente					
GGT		516					
Fosfatase Alcalina		380,1					

Fonte: Autores.

4. Resultados e Discussão

A síndrome de Rhupus é considerada uma sobreposição rara de aspectos clínicos de AR e LES, que têm o diagnóstico provavelmente subestimado devido à falta de critérios diagnósticos validados. Outro fator que contribui para subdiagnóstico é o fato de ambas as doenças (AR e LES) terem interseccionalidades sintomatológicas, sendo, ainda, as duas doenças mais prevalentes em pacientes do sexo feminino, dificultando, ainda mais, a hipotetização diagnóstica efetiva de Rhupus mediante a queixas inespecíficas (SOLIS CARTAS, 2017).

Diferentemente deste relato, a maioria dos pacientes diagnosticados dividem-se, primordialmente, em 2 grupos, sendo o primeiro os que manifestam quadro típico de AR inicialmente e, a posteriori, é dado o novo diagnóstico de LES, compreendendo dois terços dos pacientes; e o segundo grupo que são aqueles que são diagnosticados com LES inicialmente ou já tem os dois diagnósticos dados simultaneamente (BENAVENTE, 2011; LIU, 2014). Neste caso descrito, a paciente já portava um diagnóstico prévio, embora recente, de lúpus, que a inclui no terceiro e mais raro grupo, manifestando primeiro LES e depois AR (BENAVENTE, 2011; LIU, 2014).

O primeiro diagnóstico de Lúpus, constatado há cerca de 1 ano desta internação, manifestou-se como rash cutâneo, fotossensibilidade, artrite de articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais bilaterais com boa resposta ao tratamento e em período de remissão após acompanhamento especializado. O segundo diagnóstico dá-se no contexto de sintomatologia mais dramática, com novos exames resultando em evidentes marcadores anti-CCP e fator reumatoide positivos, além de erosão de interfalangeanas, que, agregados ao histórico clínico, têm alto valor diagnóstico de AR e, por consequente, da sobreposição das doenças. Outro ponto a chamar atenção no caso é o intervalo reduzido entre os dois diagnósticos, que costumeiramente, varia entre 4 a 7 anos na maioria dos pacientes (TANI, 2013; SOLIS CARTAS, 2017).

Caso fossem avaliados de forma isolada e em outras condições, não seria incomum concluir que o quadro advém apenas de um período de atividade lúpica, hipotireoidismo, ou mesmo de queixas paraneoplásicas, com marcados sintomas constitucionais incapacitantes e progressivos, derrame pleural, alopecia, citopenias, alterações neuropsiquiátricas e bioquímica compatível (BRITO, 2021).

Contudo, a avaliação clínica mais apurada não descarta o sinergismo entre o Rhupus, Hipotireoidismo e as consequências locais e globais do adenocarcinoma de pulmão. Esta observação pode explicar, inclusive, a precocidade do diagnóstico de AR conjugada com LES perante a neoplasia que induziu novos sintomas e reduziu a performance status da paciente, sendo necessário investigação aprofundada do quadro clínico atual (BRITO, 2021).

Os exames complementares são essenciais em diagnósticos desse tipo, pois, geralmente, há evidências bioquímicas que apontam separadamente para

AR ou LES, apressando a avaliação diagnóstica precipitada por parte do médico(a), sem levar em conta outras possibilidades. Existem também exames inespecíficos, mas que levam à suspeição imprecisa de doença reumatológica, como consumo do complemento, elevação de marcadores inflamatórios e positividade de FAN e FR, tornando usual a avaliação do Anti-CCP como diferencial entre o próprio LES e a sua sobreposição à AR (SOLIS-CARTA, 2017).

Os aspectos clínicos de AR costumam prevalecer na síndrome de Rhupus, em especial na artropatia simétrica característica (LIU, 2014). Contudo, em casos de LES como doença primal, naturalmente a artrite não erosiva lúpica progride para quadros erosivos e deformantes, juntamente com a coexistência de estigmas em ambas as entidades (LIU, 2014).

Após deliberado diagnóstico, o tratamento apoia-se justamente na intersecção entre as doenças, sendo necessária conduta particularizada, visto as várias manifestações possíveis. De forma aguda e contensiva, corticóides e imunossupressores apresentam efeitos satisfatórios em períodos de atividade da doença, similar aos casos de LES (TANI, 2013).

O uso de Metotrexato, já consagrado em outras artrites reumatológicas, também aplica-se nos pacientes com diagnóstico

de Síndrome Rhupus, mesmo que inicialmente em doses maiores do que o habitual. Semelhantemente, a hidroxicloroquina apresenta impacto em ambas as doenças, tendo efeito positivo principalmente nos sintomas lúpicos. Outras drogas como Sulfassalazina, Azatioprina, Leflunamida também são opções no tratamento, tendo sua função como parte da conduta personalizada nas necessidades do paciente (DANION, 2017; ANDRADE-ORTEGA, 2013; BENAVENTE, 2011).

Em casos refratários, também é possível introduzir imunobiológicos, sendo o rituximab proeminente na literatura (BRITO, 2021; ANDRADE-ORTEGA, 2013). A prescrição de anti-TNF deve ser tomada com muita cautela, posto que há o risco de funcionar deflagrador de atividade da parte lúpica da doença (BRITO, 2021).

Este relato não visa descrever com minúcias o quadro neoplásico em suas particularidades, mas cabe afirmar que, embora ainda pouco explorada, já existe uma relação importante descrita entre câncer de pulmão e doenças reumatológicas, sem fisiopatologia totalmente esclarecida (MACHADO, 2014).

5. Considerações Finais

A natureza fisiopatológica das doenças reumatológicas torna possível, ou até provável a sobreposição de entidades nosológicas distintas, que podem evoluir com sintomatologia paralela ou, como no caso da Síndrome de Rhupus, com manifestações confluentes.

O diagnóstico desta síndrome, embora dificultado, pode ser fator determinante para abordagem adequada e modificação do curso da matriz de ambas doenças, sendo a deformidade ou outras lesões orgânicas melhor manejadas quando há ciência do quadro concomitante.

Finalmente, a complexidade da abordagem da doença provém, inclusive, da multiplicidade de manifestações e combinações clínicas, com necessária avaliação do perfil e plano terapêutico e medicamentoso direcionado, para melhor amparo do quadro como um todo, em detrimento de LES e AR separadamente.

Consideramos importante uma investigação adequada das duas patologias e a possibilidade de sobreposição destas para uma melhor abordagem terapêutica. Este trabalho mostra a necessidade de mais estudos robustos sobre a temática e consequentemente melhora das evidências

Referências

- ANTONIHGNI, Luca, et al. Rhupus: a systematic literature review. *Autoimmunity Reviews*, p. 102-612, 2020.
- AZMECUA-GUERRA, LM. Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: is it real or just an illusion?. *J. Rheumatol*; 36:4-6, 2009.
- BRITO, Tayra H G; et al. Relato de Caso–Síndrome de RUPHUS: uma excepcionalidade diagnóstica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 2, p. 6714-6719, 2021.
- DANION, François et al. Long-term efficacy and safety of antitumour necrosis factor alpha treatment in rhupus: an open-label study of 15 patients. *Rheumatic and Musculoskeletal Diseases*, v. 3, n. 2, p. e000555, 2017.
- LI, Jing et al. Clinical analysis of 56 patients with rhupus syndrome: manifestations and comparisons with systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)*, v. 93, n. 10, 2014.
- LIU, T et al. Clinical and laboratory profiles of rhupus syndrome in a Chinese population: a single-centre study of 51 patients. *Lupus*; 23:958-63, 2014.
- SIMON, T.A, et al. Prevalence of co- existing autoimmune disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Adv Ther*; 34:2481–90, 2017.
- SOLIS CARTAS, Urbano et al. Rhupus syndrome. A rare combination. *Revista Colombiana de Reumatología*, v. 24, n. 4, p. 237-241, 2017.
- WALLACE, Daniel J. et al. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th edition. Pg 543-544, 2013.
- ZIEGELASCH M, et al. Antibodies against carbamylated proteins and cyclic citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus: results from two well-defined-European cohorts. *Arthritis Res Ther*; 18:289, 2016.