


**ORIGINAL RESEARCH**

**FACTEURS ASSOCIÉS AUX MANIFESTATIONS  
EXTRA ARTICULAIRES AU COURS DE LA  
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

**FACTORS ASSOCIATED WITH EXTRA ARTICULAR  
MANIFESTATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

Salma KSIR<sup>1</sup>, Nessrine AKASBI<sup>1</sup>, Krystel EFEMBA<sup>1</sup>, Asmae El AISSAOUI<sup>1</sup>, Khaoula EL KINANY<sup>2</sup>, Taoufik HARZY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de rhumatologie, CHU hassan II , Fès, Maroc. <sup>2</sup> Service d'épidémiologie et de biostatistiques, Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah , Fès, Maroc.

**RESUME**

**Introduction :** La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique à expression clinique polymorphe. Elle peut associer des signes articulaires à des manifestations extra articulaires. Le but de ce travail est de déterminer la fréquence et les facteurs associés aux manifestations extra articulaires dans notre population.

**Matériels et méthodes :** Etude transversale des cas de polyarthrite rhumatoïde établis hospitalisés dans notre service entre Janvier 2012 et janvier 2018. La prévalence des différentes manifestations extra articulaires et les différents facteurs associés ont été étudiés. L'analyse a été faite par le logiciel EPI INFO 3.5.4.

**Résultats :** 294 cas de polyarthrite rhumatoïde inclus. L'âge moyen était de 53,2ans+/-12,3 avec une nette prédominance féminine F/H=6.1. Le délai diagnostique de la maladie était de 10.7+/-6.9 ans. La moitié des cas (50.7%) s'est compliquée de manifestations systémiques. Ces atteintes étaient par ordre de fréquence: Ostéoporose (39.6%), Syndrome de gougerot (22.1%), atteinte pulmonaire (16.1%), manifestations dermatologiques (8.8%), atteinte cardiaque (8.8%), atteinte oculaire (3.1%) syndrome de canal carpien (1.3%) et une vascularite (1.3%). Les manifestations extra articulaires étaient associées à plusieurs facteurs à l'étude bi variée : l'âge avancé (p=0.014), la longue durée d'évolution (p=0.006), Les déformations (p=0.000), la séropositivité (p=0.02), les titres élevés du facteur rhumatoïde (p=0.03), la destruction (p=0.02), le caractère érosif (p=0.012) et le non recours à la biothérapie (p= 0.04). Les facteurs dont l'association était statistiquement significative, après analyse multivariée par régression logistique, étaient : l'âge avancé (p=0.04 ; OR=1.02 [1.001-1.043] et la longue durée d'évolution de la maladie (p=0.02 ; OR=1.04 [1.005-1.082]).

**Conclusion :** La polyarthrite rhumatoïde, dans notre contexte marocain, se complique dans la moitié des cas de manifestations extra articulaires. Les sujets âgés avec une maladie ancienne sont les plus concernés.

**MOTS CLÉS :** Polyarthrite rhumatoïde ; extra articulaire.

**ABSTRACT**

**Introduction :** Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic and inflammatory joint disease that primarily affects the joints and can be associated with a variety of extra-articular manifestations. The aim of this study is to determinate the frequency and the factors associated with those extra-articular manifestations.

**Materials and methods :** Cross-sectional study of hospitalized cases of rheumatoid arthritis in our department between January 2012 and January 2018. We studied the prevalence of the extra-articular manifestations and associated factors. The analysis was done by the software EPI INFO 3.5.4.

**Results :** 294 cases of rheumatoid arthritis included. The average age was 53.2 years +/- 12.3 with female predominance F / M = 6.1. The diagnosis lag time was 10.7 +/- 6.9 years. Half of our patients (50.7%) had systemic manifestations. In order of frequency, we distinguish: Osteoporosis (39.6%), Sjögren's syndrome (22.1%), pulmonary involvement (16.1%), dermatological manifestations (8.8%), cardiac involvement (8.8%), ocular involvement (3.1%) carpal tunnel syndrom (1.3%)

and vasculitis (1.3%). The extra-articular manifestations were associated with several factors on bivariate analysis : advanced age ( $p = 0.014$ ), longer duration of disease ( $p = 0.006$ ), deformities ( $p = 0.000$ ), seropositivity ( $p = 0.02$ ), high titers of rheumatoid factor ( $p = 0.03$ ), destruction ( $p = 0.02$ ), bone erosions ( $p = 0.012$ ) and non-use of biotherapy ( $p = 0.04$ ).

Factors whose association was statistically significant, after multivariate logistic regression analysis, were: advanced age ( $p = 0.04$ , OR = 1.02 [1.001-1.043], and longer duration of disease ( $p = 0.02$  OR = 1.04 [1.005-1.082]).

**Conclusion :** In our Moroccan context, half of patients with rheumatoid arthritis had extra-articular manifestations. Older patients with longer disease evolution are the most involved.

**KEY WORDS :** rheumatoid arthritis; extra articular.

### CORRESPONDING AUTHOR:

Salma KSIR, Service de rhumatologie, CHU hassan II , Fès, Maroc. E-mail : [salma.ksir@gmail.com](mailto:salma.ksir@gmail.com) Tel : 00212653560634

### COPYRIGHT © 2019 Ksir Salma et al.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution 4.0 International, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune à caractère systémique. En plus de l'atteinte articulaire et péri articulaire, ce rhumatisme inflammatoire chronique peut se compliquer de manifestations extra-articulaires (MEA). Elles sont parfois au premier plan et la gravité de certaines localisations peut mettre en jeu le pronostic vital. Ces MEA précèdent parfois l'atteinte articulaire, mais elles surviennent généralement à la phase d'état après plusieurs années d'évolution [1]. A présent, il existe un problème de définition et de classification des MEA au cours de la PR. Certaines MEA sont considérées, en fonction des auteurs, en tant que complications de la maladie. D'autres sont prises plutôt pour des comorbidités [2]. Plusieurs travaux avec des définitions différentes ont été menés, à défaut d'une classification internationale des MEA de la PR. L'incidence de ces atteintes systémiques est variable selon les critères de classification de chaque équipe [3]. Plusieurs facteurs prédictifs des MEC au cours de la PR ont été rapportés dans la littérature. Le but de notre travail est de déterminer la fréquence et les facteurs associés à ces manifestations dans notre population marocaine.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale observationnelle de tous les patients atteints d'une PR établie hospitalisés au service de rhumatologie du CHU Hassan II de Fès entre janvier 2012 au Janvier 2018. Il s'agit soit d'une PR ancienne donc diagnostiquée selon les critères de l'ACR 1987 [4] ou récente et donc diagnostiquée selon les critères ACR EULAR 2010 [5]. Le recueil de données a été réalisé à partir d'une base de données informatisée et intéressait :

### Les données générales :

- Les données sociodémographiques (âge et sexe) et l'antécédent personnel de tabagisme. Chez le groupe avec MEA, l'âge étudié était celui de la survenue de la première manifestation systémique et non pas celui de l'inclusion.

- Les caractéristiques de la PR (l'âge de début, la durée d'évolution, le délai diagnostic, le caractère déformant, la séropositivité, la positivité et le titre du facteur rhumatoïde (FR) et des anticorps antipeptides citrullinés (ACPA), le caractère érosif radiologique ou échographique, le caractère destructeur (carpite, tarsite..) et la sévérité). Nous avons défini une PR séronégative quand le FR et les ACPA étaient simultanément négatifs.

- Le recours ou non à une biothérapie avant la survenue des MEA.

### Les manifestations extra-articulaires :

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen clinique somatique complet à la recherche d'une atteinte extra articulaire. En cas d'anomalie ou de doute, un avis spécialisé (dermatologue, chirurgien vasculaire, pneumologue, cardiologue, ophtalmologue..) a été sollicité. Un bilan biologique (NFS, bilan phosphocalcique, bilan rénal sanguin et urinaire) a été réalisé chez tous les patients. En cas d'un syndrome sec, un bilan immunologique (Anticorps antinucléaires, anti SSa, Anti SSb), une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) et un test de Schirmer ont été demandés. Tous nos patients ont bénéficié d'une radiographie pulmonaire complétée quand pathologique d'une TDM thoracique interprétée conjointement par le radiologue et le pneumologue. L'électrocardiogramme a été fait systématiquement et une échographie transthoracique au moins une fois chez tous les PR. L'ostéodensitométrie a été demandée mais non réalisée par tous les patients pour des raisons financières.

### Critères d'exclusion

Nous avons exclu toutes les manifestations extra articulaires non confirmées par un spécialiste du domaine (dermatologue, ophtalmologue, pneumologue..) comme étant liées à la PR, et celles sans confirmation paraclinique ou ne répondant pas aux critères internationales de classification ou de diagnostic de la pathologie en question.

Les complications hématologiques étaient également exclues de notre étude. Tous nos patients étaient sous un traitement de fond classique ou biologique, l'origine médicamenteuse ou systémique de ces anomalies hématologiques était, en effet, difficile à juger.

### Méthodes

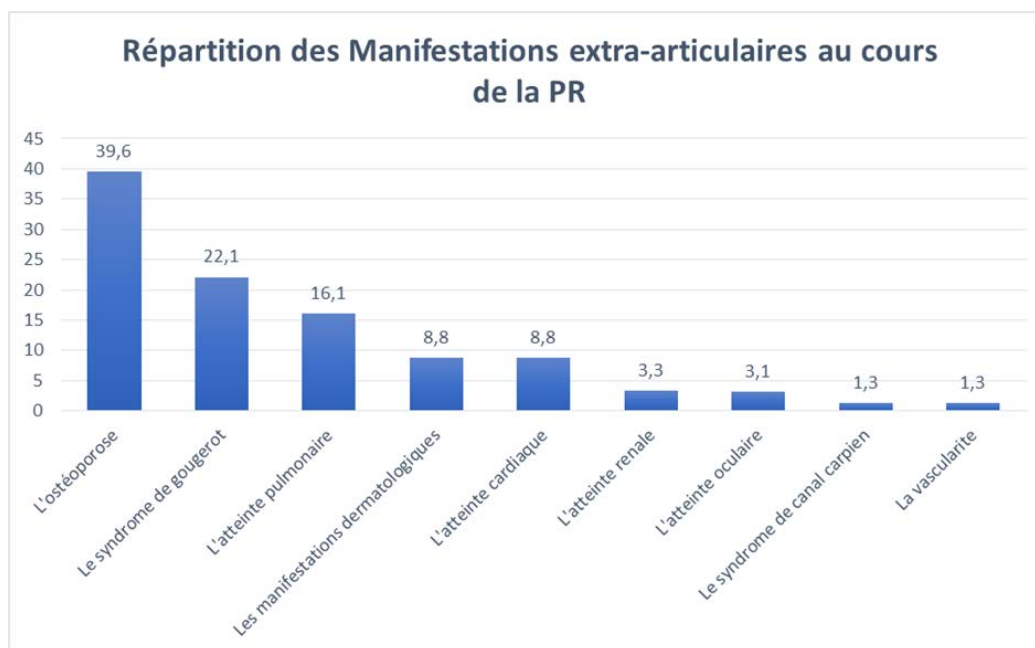
La saisie des données et leur analyse statistique a été effectuée avec le logiciel EPI INFO version 3.5.4. Une analyse descriptive de la population générale a été faite. La fréquence des MEA a été étudiée. Deux groupes ont été identifiés : avec et sans MEA. Les facteurs associés à ces manifestations ont été étudiés par analyse bi variée et multivariée par régression logistique. Le test de Chi 2 a été utilisé pour les variables qualitatives et la comparaison des moyennes pour les variables quantitatives. Un  $p < 0.05$  a été considéré comme significatif.

## RÉSULTATS

On a inclus 294 patients marocains atteints de PR. L'âge moyen de notre population était de 53,2 ans +/- 12,3 [18-85] avec une nette prédominance féminine Femme/Homme

(F/H)=6.1. Le délai diagnostique de la PR était de 10.7+/-6.9 ans. 90% des patients étaient séropositifs. La PR était érosive chez 78.9% des cas, destructrice chez 51% des patients, active chez 94.6% et sévère chez 93.5% des cas. La moitié des PR soit 149 cas (50.7%) s'est compliquée durant son évolution de manifestations systémiques. Le recours à une biothérapie a eu lieu chez 35.4% de patients. Pour les patients avec MEA, 6.7% étaient tabagiques. L'âge moyen des patients était de 54.9 +/- 12.8 ans [21-85]. Les femmes étaient plus concernées, le sexe ratio F/H=6.8. La durée d'évolution de la PR était de 11.8 +/- 7.2 ans. La PR était séropositive chez 140 patients (94%) et séronégative pour 9 cas (6%). Les titres moyens du FR

et des ACPA étaient respectivement de 182.3 +/- 261.3 et 335.7 +/- 996.1 UI/ml. Les déformations étaient présentes chez 80.5% des cas, les érosions chez 79.4% des cas et les destructions articulaires chez 57%. La CRP était augmentée chez 78.5% des patients avec une valeur moyenne de 26.4 +/- 29.6 mg/l. Le recours à la biothérapie a eu lieu chez 40.3% des patients avant la première MEA. Les différentes MEA retrouvées dans notre série sont dominées par l'ostéoporose suivie du syndrome de gougerot et des atteintes pulmonaires (Figure 1). Les autres atteintes étaient peu fréquentes voire rares chez nos patients.



**Figure 1 :** La fréquence des différentes MEA rencontrées dans notre série

Le syndrome de gougerot était diagnostiqué chez 33 patients dont 15 avaient une sialadénite stade IV de Chisholm. Les atteintes pulmonaires notées dans notre série étaient : 5 cas de nodules pulmonaires, un cas de pleurésie, 4 cas de fibrose pulmonaire et 2 cas de pneumopathie interstitielle diffuse. 3 cas avaient une association de deux lésions pulmonaires. L'atteinte dermatologique était notée chez 13 cas : 12 patients avec nodules rhumatoïdes (8.1%) et un seul patient avec ulcère cutané. Pour l'atteinte cardiaque, 4 patients ont eu une cardiopathie ischémique, 4 cas d'épanchement péricardique dont un associé à une insuffisance aortique, et un seul cas d'insuffisance cardiaque globale avec une valvulopathie mitrale. L'insuffisance rénale était diagnostiquée chez 3 patients dont un associant une amylose rénale.

En comparant les deux groupes, avec et sans MEA (Tableau 1), aucune relation statistiquement significative entre la survenue des MEA et les facteurs suivants : le sexe, le tabagisme, l'âge de début de la PR, la positivité des ACPA, la valeur augmentée de la CRP et l'activité de la maladie.

Les facteurs associés à la survenue de MEA extra articulaires au cours de la PR dans notre série étaient en analyse bi-variée : l'âge avancé lors de l'apparition de la première MEA ( $p=0.014$ ), la longue durée d'évolution ( $p=0.006$ ), Les déformations ( $p=0.000$ ), la séropositivité ( $p=0.02$ ), les titres élevés du facteur rhumatoïde ( $p=0.03$ ),

la destruction ( $p=0.02$ ), le caractère érosif ( $p=0.012$ ) et le non recours à la biothérapie ( $p=0.04$ ).

En analyse multivariée par régression logistique (Tableau 2), les manifestations systémiques au cours de la PR survenaient chez des patients plus âgés avec une longue durée d'évolution de la maladie.

## DISCUSSION

Les manifestations extra articulaires traduisent le caractère systémique de la PR. Elles peuvent toucher tous les organes avec présentation clinique et sévérité très variables. Le lieu de naissance extra articulaire du conflit immunologique dans la PR explique cette atteinte systémique [6]. La prévalence des MEA au cours de la PR varie en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion de chaque étude [7, 8]. Dans notre série, la fréquence des MEA est de 50.7% soit la moitié des PR établis. Nos résultats dépassent ceux des cohortes espagnole (36.2%) [9], turque (38.4%) [10] et américaine (40.6%) [11]. Cependant, la PR dans le contexte saoudien et britannique se complique plus de MEA (70%, 68%) [12, 13].

Dans notre série, l'ostéoporose était la complication extra articulaire la plus fréquente (39.6%). La PR est un facteur de risque indépendant de l'ostéoporose. Par ailleurs, certains auteurs considèrent cette atteinte comme comorbidité ou d'origine cortisonique justifiant son exclusion des MEA de leurs travaux. Le syndrome de gougerot était diagnostiqué chez 22.1% de nos patients.

**Tableau 1 : Les facteurs associés aux manifestations extra articulaires au cours de la PR (Analyse bi-variée)**

Facteurs associés	Avec MEA (N= 149)	Sans MEA (N= 145)	P
Âge	54.9 +/- 12.8	51.4 +/- 11.5	0.014
Sexe masculin %	12.8	15.2	0.063
Tabagisme %	6.7	5.5	0.428
Age de début de PR (ans)	43.04 +/- 13.57	42.01 +/- 12.46	0.500
<b>Durée d'évolution (Valeur Moy. Par ans)</b>	<b>11.84 +/- 7.2</b>	<b>9.56 +/- 6.2</b>	<b>0.006</b>
<b>Déformations %</b>	<b>80.5</b>	<b>57.9</b>	<b>0.000</b>
<b>Erosions %</b>	<b>84.6</b>	<b>73.1</b>	<b>0.012</b>
<b>Destructions articulaires %</b>	<b>84.6</b>	<b>47.8</b>	<b>0.02</b>
ACPA (valeur moy en UI/ml)	335.7 +/- 996	226,42 +/- 399,497	0.300
<b>FR ( Valeur moy. en UI/ml)</b>	<b>182.3 +/- 261.3</b>	<b>125,77 +/- 190,737</b>	<b>0.035</b>
<b>La Séropositivité %</b>	<b>94.0</b>	<b>86.2</b>	<b>0.02</b>
CRP (valeur moy. en mg/l)	27,78 ± 32,87	21,00 ± 30,49	0.109
Activité %	96.6	92.4	0.089
<b>Non recours à la biothérapie %</b>	<b>59.7</b>	<b>53.2</b>	<b>0.049</b>

MEA=manifestations extra articulaires. PR = polyarthrite rhumatoïde. FR= facteur rhumatoïde. Moy.= moyenne

**Tableau 2 : Les facteurs associés à la survenue des MEA au cours de la PR (Analyse multivariée par régression logistique)**

Facteurs associés à la séropositivité	p	OR	IC
<i>l'âge avancé</i>	0.04	1.02	1.001-1.043
<i>la longue durée d'évolution de la maladie</i>	0.02	1.04	1.005-1.082

OR : Odds ratio IC : intervalle de confiance

Nos résultats sont proches de la cohorte espagnole (17.1%) [9] mais largement supérieurs aux autres études y compris la cohorte saoudienne (2%) [12]. L'atteinte pulmonaire est plus fréquente que l'atteinte cardiaque dans notre série (16.1% versus 8.8%). Nos résultats sont controversés avec une étude indienne [13]. Concernant les complications dermatologiques au cours de la PR en particulier les nodules rhumatoïdes, nos résultats ne rejoignent pas la littérature. Les nodules rhumatoïdes sont décrits comme la MEA la plus fréquente au cours de la PR et font partie des critères de classification de la PR (ACR 1987) [4]. Ils sont présents chez 7% des patients au diagnostic et 30% des patients en présenteront au cours de leur vie [1]. Dans notre série, les nodules rhumatoïdes n'étaient retrouvés que chez 8.1% des cas. L'atteinte rénale et oculaire n'étaient pas fréquentes dans notre série conjointement aux autres cohortes [9] [15]. Nos résultats appuient également les données de la littérature concernant la rareté de la vascularite rhumatoïde (1.3% dans notre série Versus

2-3% [3]) et du syndrome de canal carpien (1.3% versus 3% [12]). Concernant le pronostic des MEA de la PR, il est établi qu'elles augmentent la mortalité par rapport aux PR avec atteinte articulaire seulement [1]. Nous n'avons pas étudié cette relation ce qui constitue une des limites de notre étude.

Plusieurs cohortes se sont intéressées à la recherche des facteurs associés à la survenue des MEA au cours de la PR. Nous rapportons que ceux retrouvés à l'analyse multivariée par régression logistique de chaque étude, y compris la nôtre

(Tableau 3). Nous n'avons par contre pas étudié les facteurs associés à chaque manifestation extra articulaire. Nous ignorons donc les différents facteurs rattachables à la survenue de l'atteinte pulmonaire, dermatologique, rénale, vasculaire, oculaire et autres. Ceci constitue une autre limite de notre étude et peut être à l'origine d'un travail à part.

**Tableau 3 : Les différents facteurs associés à la survenue des MEA selon la littérature.**

Série	Nombre de patients	Facteurs associés aux MEA
Calguneri M et al (2006) [17]	526	Facteur rhumatoïde positif
Nyhall-Wahlén BM et al (2009) [18]	2900	Tabagisme Facteur rhumatoïde positif Valeur de CRP augmentée Forte activité DAS 28
Myasoedova E et al (2011) [19]	463	Facteur rhumatoïde positif Erosions osseuses
Nicole C et al (2013) [13]	274	Durée d'évolution de la PR Sexe masculin Facteur rhumatoïde positif
Notre série	149	Age avancé Durée d'évolution de la PR

## CONCLUSION

Les manifestations extra articulaires au cours de la PR sont très fréquentes et touchent tous les organes. La moitié de nos patients s'est compliquée d'une atteinte systémique au cours de son suivi. La survenue de ces manifestations est associée à plusieurs facteurs. La longue durée

d'évolution de la maladie est un facteur décrit dans plusieurs travaux, inclus le nôtre. L'âge avancé lors de la survenue d'une atteinte systémique, fait par ailleurs, la particularité de notre population. Il est donc nécessaire que chaque PR bénéficie d'un suivi régulier au long cours, même en cas d'activité contrôlée de la maladie.

**AUTHORS' CONTRIBUTIONS**

The participation of each author corresponds to the criteria of authorship and contributorship emphasized in the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals](#) of the [International Committee of Medical Journal Editors](#). Indeed, all the authors have actively participated in the redaction, the revision of the manuscript and provided approval for this final revised version.

**SPONSORSHIP**

Declared none.

**COMPETING INTERESTS**

The authors declare no competing interests.

**REFERENCE**

- [1] Dumusc A , So A. Complications et atteinte systémique de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Med Suisse* 2014 ; 10 : 590-4.
- [2] Young A ,Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Vol. 21, No. 5, pp. 907–927, 2007.
- [3] Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone M.C, Cafaro G, Luccioli F, Valentini V, Valentini E., La Paglia G M C, Bonifacio A.F, Gerli R. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*, 2018; 70 (4): 212-224
- [4] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31(3):315-24.
- [5] Villeneuve E, Nam J, Emery P. *Rev Bras Reumatol.* 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis. 50(5):481-3
- [6] Schaeverbeke T, Truchetet ME, Richez C. Où et quand commence la polyarthrite rhumatoïde? *Revue du Rhumatisme.* 2012;79S:A13-17.
- [7] Kishore S, Maher L, Vikas M. Rheumatoid vasculitis: a diminishing yet devastating menace. *Curr Rheumatol Rep.* 2017; 19: 39.
- [8] Marcella P, Vito R, Liboria D, Angelo V, Franco DFederico P. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmunity Reviews* 11 (2011) 123–131
- [9] Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel BM, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897–900.
- [10] Calguneri M, Ureten K, Akif OM, Onat AM, Ertenli I, Kiraz S, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:305–8.
- [11] Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722–7.
- [12] Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med* 2009; 29(3): 189-193.
- [13] Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*2002 Jan;29(1):62-7.
- [14] Harsha N. S, Thimma Reddy S. R, Madhuvan H.S, Ravishankar S. N. a study of extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *J. Evid. Based Med. Healthc.* 2017 ;4(81), 4783-4785.
- [15] Turesson C, Eberhardt K, Jacobsson LT, Lindqvist E. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1543–4.
- [16] Nicole C. Richman, MD, Jinoos Yazdany, MD, MPH, Jonathan Graf, MD, Vladimir Chernitskiy, BA, and John B. Imboden, MD. Extraarticular Manifestations of Rheumatoid Arthritis in a Multiethnic Cohort of Predominantly Hispanic and Asian Patients. *Medicine (Baltimore).* 2013 Mar; 92(2): 92–97.
- [17] Calguneri M, Ureten K, Akif OM, Onat AM, Ertenli I, Kiraz S, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:305–8.
- [18] Nyhall-Wahlin BM, Petersson IF, Nilsson JA, Jacobsson LT, Turesson C. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:416–20.
- [19] Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995–2007 versus 1985–1994: a population-based study. *J Rheumatol* 2011;38:983–9.