

A SEVERE OVERLAP SYNDROME ARTRITIS REUMATOID DAN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK DENGAN KOLELITIASIS: LAPORAN KASUS

Ika Artini^{1,3*}, Surya Darma², Tria Ayu Pratiwi³

¹Fakultas kedokteran Universitas Malahayati, lampung

²Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang, Indonesia

^{*}Email Korespondensi: ikaartini@malahayati.ac.id

Abstract: A Severe Overlap Syndrome Of Rheumatoid Arthritis And Systemic Lupus Erythematosus With Cholelithiasis A Case Report

Rhupus syndrome is a rare overlap syndrome characterized by the coexistence of rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE), with concurrent clinical and immunological manifestations of both diseases. This case is noteworthy because it presents the uncommon combination of Rhupus syndrome with severe autoimmune hemolytic anemia (AIHA), nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal bleeding, and cholelithiasis, posing significant diagnostic and therapeutic challenges. A 58-year-old woman presented with chronic polyarthralgia accompanied by multiple joint deformities. Laboratory investigations revealed positive rheumatoid factor, elevated anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels, positive antinuclear antibody (ANA) at a titer of 1:320, a positive direct Coombs test, decreased complement C3 and C4 levels, and severe anemia with a hemoglobin level of 4.45 g/dL. Radiographic findings supported the diagnosis of rheumatoid arthritis, while immunological findings fulfilled the diagnostic criteria for active systemic lupus erythematosus complicated by autoimmune hemolytic anemia. Abdominal ultrasonography demonstrated cholelithiasis, whereas upper gastrointestinal endoscopy revealed chronic gastritis associated with NSAID-induced gastrointestinal bleeding. During the acute phase, the patient received blood transfusions, systemic corticosteroids, hydroxychloroquine, proton pump inhibitors, and supportive therapy. Initiation of methotrexate (MTX), a conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (csDMARD), was postponed because of active gastrointestinal bleeding and the patient's unstable clinical condition. Following clinical improvement, recovery of hemoglobin levels, and stabilization of laboratory parameters, the patient was continued on cyclosporine as an immunosuppressive agent, and methotrexate was subsequently initiated as csDMARD therapy to control persistent arthritic manifestations.

Keywords: *Rhupus Syndrome, Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Autoimmune Hemolytic Anemia, Cholelithiasis.*

Abstrak : A Severe Overlap Syndrome Artritis Reumatoid Dan Lupus Eritematosus Sistemik Dengan Kolelitiasis

Rhupus syndrome merupakan sindrom tumpang tindih yang jarang terjadi antara artritis reumatoid (AR) dan lupus eritematosus sistemik (LES), dengan manifestasi klinis dan imunologis kedua penyakit secara bersamaan. Kasus ini penting karena menunjukkan kombinasi Rhupus syndrome dengan anemia hemolitik autoimun (AIHA) berat, perdarahan saluran cerna akibat penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), dan kolelitiasis yang jarang dilaporkan sehingga menimbulkan tantangan diagnosis dan tata laksana. Seorang perempuan berusia 58 tahun datang dengan keluhan nyeri sendi kronik disertai deformitas multipel. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan faktor reumatoid reaktif, kadar anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) meningkat, ANA positif dengan titer 1:320, direct Coombs test positif, kadar komplemen C3 dan

C4 menurun, serta kadar hemoglobin 4,45 g/dL. Pemeriksaan radiologi mendukung diagnosis artritis reumatoid, sedangkan temuan imunologis memenuhi kriteria lupus eritematosus sistemik (LES) aktif dengan komplikasi anemia hemolitik autoimun (AIHA). Ultrasonografi abdomen menunjukkan kolelitiasis, sementara endoskopi saluran cerna memperlihatkan gastritis kronis sebagai penyebab perdarahan saluran cerna yang berkaitan dengan penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS). Pada fase akut, pasien mendapat transfusi darah, kortikosteroid sistemik, hidroklorokuin, inhibitor pompa proton, serta terapi suportif. Pemberian metotreksat (MTX) sebagai *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug* (csDMARD) ditunda mengingat adanya perdarahan saluran cerna dan kondisi klinis yang belum stabil. Setelah terjadi perbaikan klinis, peningkatan kadar hemoglobin, serta stabilisasi parameter laboratorium, pasien melanjutkan terapi siklosporin sebagai immunosupresan dan metotreksat sebagai terapi csDMARD untuk mengendalikan manifestasi artritis.

Kata Kunci: Rhupus Syndrome, Artritis Reumatoid, Lupus Eritematosus Sistemik, Anemia Hemolitik Autoimun, Kolelitiasis.

PENDAHULUAN

Artritis reumatoid (AR) dan lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kronis yang memiliki karakteristik patogenesis dan manifestasi klinis yang berbeda. Artritis reumatoid ditandai oleh inflamasi sinovial kronis yang menyebabkan kerusakan sendi progresif, deformitas, serta penurunan kualitas hidup pasien. Sebaliknya, LES merupakan penyakit autoimun sistemik dengan spektrum manifestasi yang luas, melibatkan kulit, ginjal, sistem hematologi, sistem saraf, hingga sistem muskuloskeletal. Kedua penyakit tersebut memiliki mekanisme imunologis yang kompleks melalui aktivasi limfosit T dan B serta pembentukan berbagai autoantibodi yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan dan disfungsi organ (Smolen, 2016; Fanouriakis, 2019).

Meskipun AR dan LES umumnya dianggap sebagai dua entitas penyakit yang berbeda, pada sebagian kecil pasien kedua penyakit tersebut dapat muncul secara bersamaan dalam suatu kondisi yang dikenal sebagai Rhupus syndrome atau *RA-SLE overlap syndrome*. Istilah Rhupus pertama kali diperkenalkan oleh Schur pada tahun 1971 untuk menggambarkan pasien yang memenuhi kriteria diagnosis AR dan LES secara simultan (Schur, 1971). Rhupus merupakan kondisi yang sangat jarang dengan prevalensi diperkirakan berkisar 0,01–2% di antara pasien LES maupun AR, bergantung pada populasi

dan kriteria diagnostik yang digunakan (Amezcuca, 2013; Tani et al., 2013).

Karakteristik utama Rhupus syndrome adalah adanya artritis erosif yang menyerupai AR disertai manifestasi klinis dan serologis khas LES. Pasien umumnya menunjukkan hasil positif terhadap rheumatoid factor (RF), antibodi anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), antinuclear antibody (ANA), serta pada sebagian kasus disertai antibodi anti-double stranded DNA (anti-dsDNA), penurunan kadar komplemen, dan manifestasi hematologis seperti anemia hemolitik autoimun (AIHA) (Simon, 2002; Solis, 2017).

Pasien dengan sindrom Rhupus berisiko mengalami perjalanan penyakit yang lebih kompleks dibandingkan pasien dengan AR atau LES saja. Selain akibat aktivitas penyakit autoimun yang tinggi, komplikasi dapat muncul akibat keterlibatan organ multipel maupun penggunaan obat jangka panjang. Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dalam jangka panjang, misalnya, diketahui dapat meningkatkan risiko gastritis, ulkus peptikum, dan perdarahan saluran cerna. Di sisi lain, anemia hemolitik autoimun sebagai salah satu manifestasi hematologis LES dapat memperburuk kondisi klinis pasien dan meningkatkan morbiditas. (Bortoluzzi, 2020; Lisnevskaja, 2014)

Laporan kasus ini menyajikan seorang perempuan usia 58 tahun dengan sindrom Rhupus berat yang

disertai anemia hemolitik autoimun, perdarahan saluran cerna akibat penggunaan OAINS, serta kolelitiasis. Kasus ini menarik karena menunjukkan kompleksitas diagnosis dan penatalaksanaan pada pasien dengan beberapa kondisi yang saling berinteraksi. Melalui laporan kasus ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan klinisi terhadap kemungkinan sindrom Rhupus pada pasien dengan artritis kronis yang disertai manifestasi sistemik dan kelainan imunologis yang mengarah pada LES (Solis, 2017). Kombinasi AIHA berat, perdarahan saluran cerna akibat OAINS, dan kolelitiasis dalam satu pasien menimbulkan tantangan diagnostik maupun terapeutik karena setiap kondisi memerlukan prioritas tata laksana yang berbeda serta dapat memengaruhi pemilihan terapi immunosupresif.

Hingga saat ini, laporan mengenai Rhupus syndrome yang disertai anemia hemolitik autoimun (AIHA) berat, perdarahan saluran cerna akibat penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), dan kolelitiasis secara bersamaan masih sangat terbatas, terutama di Indonesia. Belum banyak publikasi yang membahas bagaimana interaksi ketiga komplikasi tersebut memengaruhi proses diagnosis, pemilihan terapi immunosupresif, serta luaran klinis pasien. Keunikan kasus ini juga terletak pada ditemukannya sklera ikterik pada pasien dengan dua kemungkinan mekanisme patofisiologis yang terjadi secara bersamaan, yaitu hemolisis akibat AIHA yang meningkatkan kadar bilirubin tidak terkonjugasi serta kolelitiasis yang dapat berkontribusi terhadap gangguan aliran empedu. Kondisi ini menimbulkan tantangan dalam menentukan penyebab dominan ikterus serta memerlukan evaluasi klinis, laboratorik, dan pencitraan secara komprehensif. Oleh karena itu, laporan kasus ini bertujuan menyajikan kompleksitas diagnosis dan penatalaksanaan seorang perempuan berusia 58 tahun dengan Rhupus syndrome yang disertai AIHA berat, perdarahan saluran cerna terkait OAINS,

dan kolelitiasis. Laporan ini diharapkan dapat menambah bukti klinis mengenai spektrum manifestasi Rhupus syndrome, memberikan pertimbangan dalam pemilihan terapi pada pasien dengan komplikasi multisistem, serta meningkatkan kewaspadaan klinisi terhadap kemungkinan penyebab ikterus multifaktorial pada pasien dengan penyakit autoimun sistemik.

LAPORAN KASUS

Seorang perempuan berusia 58 tahun datang ke rumah sakit dengan keluhan utama nyeri pada kedua tangan, pergelangan tangan, siku, lutut, dan pergelangan kaki yang telah berlangsung selama beberapa tahun serta memberat dalam beberapa bulan terakhir. Nyeri disertai kekakuan sendi pada pagi hari selama lebih dari satu jam dan diikuti perubahan bentuk pada beberapa sendi kecil tangan sehingga aktivitas sehari-hari menjadi terbatas.

Pasien mengeluhkan nyeri pada kedua tangan, pergelangan tangan, siku, lutut, dan pergelangan kaki yang telah berlangsung selama beberapa tahun dan semakin memberat dalam beberapa bulan terakhir. Keluhan disertai kekakuan sendi pada pagi hari selama lebih dari satu jam serta deformitas progresif pada beberapa sendi kecil tangan yang menyebabkan keterbatasan aktivitas sehari-hari.

Meskipun telah mengalami keluhan kronis, pasien belum pernah didiagnosis menderita artritis reumatoid maupun lupus eritematosus sistemik sebelumnya. Selama ini pasien hanya menjalani pengobatan simptomatik berupa obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang dikonsumsi secara tidak teratur untuk mengurangi nyeri sendi tanpa evaluasi oleh dokter spesialis penyakit dalam atau reumatologi. Satu minggu sebelum masuk rumah sakit, pasien mengeluhkan badan yang semakin lemas disertai mata tampak kuning, pusing, serta buang air besar berwarna hitam. Tidak terdapat riwayat muntah darah. Pasien mengaku sering mengonsumsi OAINS untuk mengurangi nyeri sendi tanpa pengawasan rutin. Pasien tidak memiliki riwayat diabetes

melitus, hipertensi, penyakit ginjal kronik, maupun penyakit hati kronik (sesuaikan dengan data pasien). Riwayat penyakit autoimun pada anggota keluarga disangkal. Riwayat alergi obat juga disangkal.

Pada saat masuk rumah sakit, pasien tampak sakit sedang dengan kesadaran compos mentis. Tanda-tanda vital menunjukkan tekanan darah 110/70 mmHg, frekuensi nadi 80 kali/menit reguler dengan isi dan tekanan cukup, frekuensi napas 22 kali/menit dengan pola abdominal-torakal, suhu tubuh 36,9°C, dan skor nyeri (*Numeric Rating Scale* [NRS]) 5. Tinggi badan pasien 155 cm dengan berat badan 50 kg, sehingga indeks massa tubuh (IMT) sebesar 20,8 kg/m² yang termasuk status gizi normal.

Pada pemeriksaan fisik kepala didapatkan bentuk kepala normosefal. Rambut berwarna hitam tanpa kerontokan, rambut pecah, maupun tampak kusam. Pemeriksaan mata menunjukkan konjungtiva tidak pucat, sklera ikterik, tanpa edema palpebra. Pemeriksaan hidung didapatkan septum nasi berada di garis tengah dengan mukosa licin, tanpa sekret maupun perdarahan. Pemeriksaan telinga menunjukkan liang telinga dalam batas normal dengan membran timpani utuh serta tampak rambut halus pada bagian luar telinga. Pada pemeriksaan rongga mulut tidak ditemukan atrofi papila lidah, mukosa mulut dan lidah tampak lembap tanpa pucat, tidak ditemukan hipertrofi gingiva, stomatitis, cheilitis angularis, perdarahan gusi, maupun oral thrush. Pemeriksaan leher menunjukkan tekanan vena jugularis dalam batas normal (5–2 cmH₂O) tanpa pembesaran kelenjar getah bening retroaurikular, submandibular, supraklavikular, maupun sepanjang muskulus sternokleidomastoideus. Pada pemeriksaan toraks tidak ditemukan venektasis maupun spider nevi. Pemeriksaan jantung dan paru dalam batas normal. Pada abdomen tidak ditemukan hepatomegali, splenomegali, nyeri kuadran kanan atas, Murphy sign. Pada kedua ekstremitas atas tampak deformitas kronis pada sendi-sendi kecil

tangan yang konsisten dengan artritis inflamasi kronis, disertai deviasi jari ke arah ulnar pada sendi metakarpofalangeal (metacarpophalangeal/MCP), atrofi otot intrinsik tangan, serta penonjolan tendon ekstensor pada dorsum manus. Tidak tampak eritema maupun luka terbuka. Ekstremitas bawah tampak deformitas kaki bilateral berupa deviasi jari-jari kaki, pembesaran pada daerah metatarsfalangeal (MTP), serta perubahan bentuk kaki yang mengarah pada deformitas kronis akibat artritis inflamasi. Tidak tampak ulkus maupun edema perifer. Temuan klinis tersebut mendukung adanya keterlibatan sendi kronis yang konsisten dengan artritis reumatoid erosif.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan faktor reumatoid reaktif, peningkatan kadar anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), ANA positif dengan titer 1:320, *direct Coombs test* positif, penurunan kadar komplemen C3 dan C4, serta kadar hemoglobin 4,45 g/dL dengan peningkatan kadar bilirubin total yaitu 4.6 (0.1-1.0 mg/dl) yang mana peningkatan bilirubin indirek 2.70 (< 0,8 mg/dl) lebih dominan daripada bilirubin direk 1.90 (0-0,2 mg/dl), sehingga ikterik disimpulkan kearah AIHA dengan ditunjang pemeriksaan *direct coombs test* positif. Pemeriksaan radiologi mendukung diagnosis artritis reumatoid erosif, sedangkan temuan imunologis memenuhi kriteria lupus eritematosus sistemik aktif dengan komplikasi anemia hemolitik autoimun. Ultrasonografi abdomen menunjukkan kolelitiasis, sedangkan endoskopi saluran cerna memperlihatkan gastritis kronis sebagai penyebab perdarahan saluran cerna terkait penggunaan OAINS.

Pada fase akut, pasien mendapat transfusi darah, kortikosteroid sistemik, hidrosiklorokuin, inhibitor pompa proton, serta terapi suportif sesuai kondisi klinis. Pemberian methotrexate (MTX) sebagai *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug* (csDMARD) ditunda karena adanya perdarahan saluran cerna dan kondisi

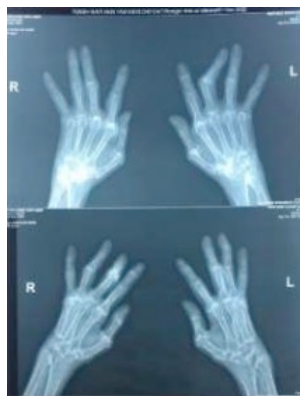
klinis yang belum stabil. Setelah perdarahan saluran cerna teratasi, kadar hemoglobin meningkat, serta parameter laboratorium menunjukkan perbaikan dan stabil, pasien melanjutkan terapi dengan siklosporin sebagai imunosupresan dan MTX sebagai terapi csDMARD untuk mengendalikan manifestasi artritis.

Selama masa tindak lanjut, pasien menjalani kontrol rawat jalan secara rutin setiap bulan untuk evaluasi aktivitas penyakit, pemantauan efek samping obat, serta penyesuaian terapi bila diperlukan. Kepatuhan pasien terhadap pengobatan dan kontrol berkala memberikan respons yang baik, ditandai dengan perbaikan kondisi klinis

secara bertahap, stabilisasi parameter hematologi dan imunologi, serta tidak ditemukannya kekambuhan perdarahan saluran cerna maupun episode anemia hemolitik berat. Manifestasi artritis juga menunjukkan perbaikan dengan berkurangnya nyeri dan kekakuan sendi, meskipun deformitas sendi yang telah terjadi bersifat permanen. Hingga masa tindak lanjut sejak tahun 2022 sampai penyusunan laporan kasus ini, pasien tetap menjalani terapi secara teratur dengan kualitas hidup yang lebih baik dan tidak memerlukan perawatan ulang di rumah sakit akibat kekambuhan penyakit maupun komplikasi terkait Rhupus syndrome.



Gambar 1. Ekstremitas atas dan ekstremitas bawah dengan gambaran *swan neck deformity*.



Gambar 2. Rongent Mannus dengan Gambaran RA manus bilateral

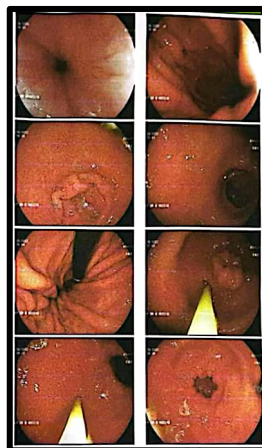
Foto manus dekstra sinistra, AP/Oblique didapatkan:

Tampak deformitas swan neck phalanx proksimal distal digiti II, IV dextra digiti III, IV sinistra. Tak tampak fraktur/dislokasi. Densitas dan trabekulasi tulang baik. Tak tampak lesi litik/blastik. Metacarpophalangeal joint digiti III menyempit. Soft tissue swelling di interphalangeal III.



Gambar 3. USG Abdomen dengan kesan Kolelitiasis, hydronefrosis

Hepar: Bentuk & ukuran normal, permukaan rata, parenkim halus, homogeny, tepi tajam, CBD & IHBD tidak melebar, asites (-), SOL (-)
Gallbladder: dinding tipis, tampak gambaran struktur hiperekoik dengan *acoustic shadow* (+). Pankreas: Ukuran normal, parenkim normal, tak tampak massa/kista/kalsifikasi. Lien: Bentuk dan ukuran normal, parenkim halus homogeny, SOL (-). Ginjal Kiri: Ukuran membesar, batas korteks dan medulla jelas, tak tampak pelebaran pelviocalices, batu (-)
Ginjal Kanan: Ukuran normal, batas korteks dan medulla jelas, tak tampak pelebaran pelviocalices, batu (-). Vesika Urinaria: Normal, dinding tidak menebal



Gambar 4. Endoskopi dengan kesan Gastritis kronis dengan tanda gastropathy

Esofagus: Mukosa esofagus normal. Gaster: Tampak mukosa hiperemi dan edema di corpus dan antrum, mozaic app (+) mukosa dicardia normal. Dilakukan biopsi di daerah antrum
Duodenum: mukosa di bulbus dan pars descenden normal

Tabel 1. ACR/EULAR 2010 Kriteria klasifikasi AR

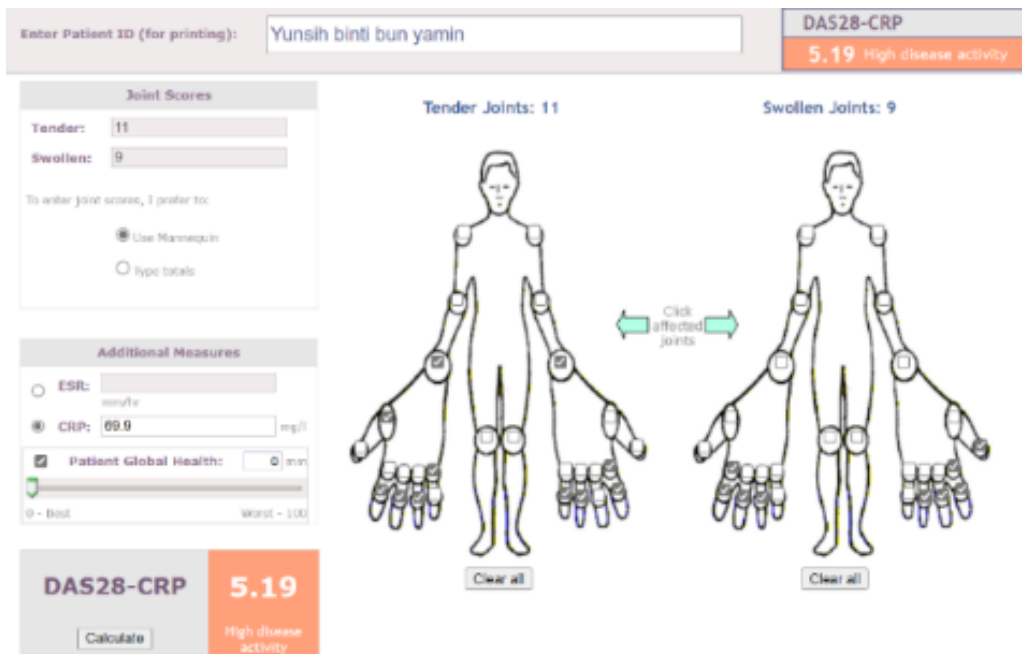
Keterlibatan Sendi	
- 1 sendi besar	0 poin
- 2-10 sendi besar	1 poin
- 1-3 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	2 poin
- 4-10 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	3 poin
- Lebih dari 10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	5 poin
Hasil Pemeriksaan serologis	
- RF negatif dan ACPA negatif	0 poin
- RF positif rendah atau ACPA positif rendah	2 poin
- RF positif tinggi atau ACPA positif tinggi	3 poin
Hasil Pemeriksaan Reaktan Fase Akut	
- CRP normal dan LED normal	0 poin
- CRP abnormal atau LED abnormal HLA-DR4 positif	1 poin
Durasi Gejala	
- < 6 minggu	0 poin
- ≥ 6 minggu	1 poin

Total nilai 10

Interpretasi skor:

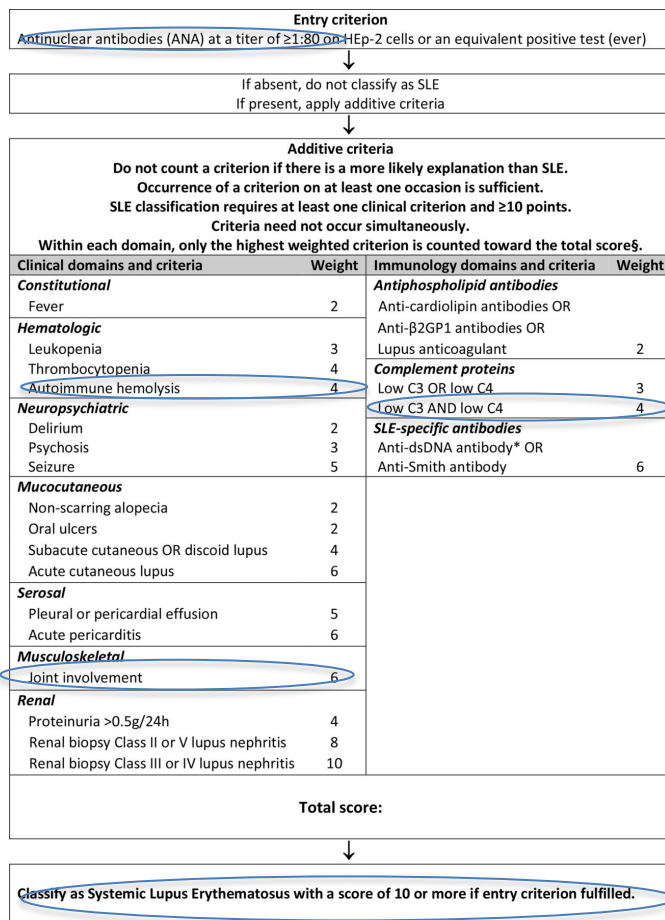
0-5 : Belum memenuhi kriteria klasifikasi RA.

≥ 6 : Memenuhi kriteria definite rheumatoid arthritis menurut ACR/EULAR 2010



Gambar 5. Skore DAS28 pada pasien DAS28 score 5,19 (High disease activity)

Tabel 2. Systemic lupus erythematosus: 2019 EULAR/ACR Classification Criteria



PEMBAHASAN

Pada kasus ini, pasien menunjukkan manifestasi muskuloskeletal yang kuat mengarah pada AR, berupa nyeri sendi kronis, deformitas *swan neck* dan *boutonniere*, keterbatasan lingkup gerak sendi, serta gambaran radiologis yang menunjukkan kerusakan sendi. Deformitas *swan neck* dan *boutonniere* merupakan manifestasi lanjut akibat inflamasi kronis yang menyebabkan kerusakan ligamen, tendon, dan struktur penunjang sendi. Selain itu, hasil pemeriksaan faktor reumatoid yang reaktif dan peningkatan kadar anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) semakin memperkuat diagnosis AR. Anti-CCP diketahui memiliki spesifisitas tinggi terhadap AR dan sering dikaitkan dengan penyakit yang lebih agresif serta kerusakan sendi

yang progresif (Smolen et al., 2016; Aletaha & Smolen, 2018).

Di sisi lain, pasien juga menunjukkan manifestasi yang memenuhi kriteria LES, yaitu ANA positif dengan titer tinggi (1:320), kadar komplemen C3 dan C4 yang rendah, serta *direct Coombs test* positif yang mengarah pada anemia hemolitik autoimun (AIHA). Hipokomplementemia mencerminkan aktivitas penyakit yang tinggi akibat konsumsi komplemen oleh kompleks imun yang terbentuk selama proses inflamasi sistemik. Temuan ANA positif dengan titer tinggi merupakan salah satu penanda imunologis utama LES, sedangkan AIHA merupakan salah satu manifestasi hematologis yang termasuk dalam kriteria klasifikasi LES menurut European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) 2019

(Fanouriakis et al., 2019; Aringer et al., 2019).

Anemia hemolitik autoimun yang ditemukan pada pasien merupakan salah satu komplikasi hematologis serius pada LES. Kondisi ini terjadi akibat produksi autoantibodi terhadap eritrosit yang menyebabkan destruksi eritrosit melalui sistem retikuloendotelial. Pada kasus ini, hemoglobin pasien ditemukan sangat rendah yaitu 4,45 g/dL yang menunjukkan derajat anemia berat dan berpotensi menyebabkan gangguan perfusi jaringan serta meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular. Selain hemolisis akibat aktivitas LES, anemia pada pasien kemungkinan juga diperberat oleh perdarahan saluran cerna kronis yang ditandai dengan keluhan melena. Oleh karena itu, anemia pada kasus ini kemungkinan bersifat multifaktorial, yaitu kombinasi antara AIHA dan kehilangan darah kronis akibat perdarahan gastrointestinal (Barcellini & Fattizzo, 2015; Lisnevskaja et al., 2014).

Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dalam jangka panjang pada pasien diduga berperan terhadap timbulnya gastritis kronis dan perdarahan saluran cerna. OAINS bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga menurunkan sintesis prostaglandin pelindung mukosa lambung. Akibatnya, mukosa gastrointestinal menjadi lebih rentan terhadap kerusakan, ulserasi, dan perdarahan. Keluhan melena, mual, muntah, serta hasil endoskopi yang menunjukkan gastritis kronis pada pasien mendukung adanya komplikasi gastrointestinal terkait penggunaan OAINS jangka panjang. Komplikasi ini merupakan salah satu efek samping yang paling sering ditemukan pada pasien AR yang mendapatkan terapi OAINS secara kronis (Lanas & Chan, 2017; Cryer & Mahaffey, 2014).

Temuan kolelitiasis pada pasien juga menarik untuk dibahas. Pasien LES diketahui memiliki risiko lebih tinggi mengalami pembentukan batu empedu dibandingkan populasi umum. Salah satu mekanisme yang diduga berperan adalah hemolisis kronis yang meningkatkan produksi bilirubin tidak

terkonjugasi sehingga mempermudah pembentukan batu pigmen. Pada kasus ini, adanya AIHA yang dibuktikan dengan *direct Coombs test* positif dan peningkatan bilirubin kemungkinan berkontribusi terhadap terbentuknya kolelitiasis. Selain itu, inflamasi kronis dan penggunaan obat-obatan jangka panjang pada pasien penyakit autoimun juga dapat memengaruhi metabolisme empedu dan meningkatkan risiko terbentuknya batu empedu (Bortoluzzi & Govoni, 2020; Reshetnyak, 2012).

Penatalaksanaan Rhupus memerlukan pendekatan multidisiplin karena melibatkan manifestasi AR dan LES secara bersamaan. Tujuan terapi adalah mengendalikan aktivitas inflamasi, mencegah kerusakan organ lebih lanjut, serta mengatasi komplikasi yang menyertai. Pada kasus ini dilakukan pemberian terapi immunosupresif dan tata laksana komprehensif sesuai kondisi klinis pasien. Perbaikan klinis dan laboratoris yang terjadi setelah terapi menunjukkan bahwa pengendalian aktivitas autoimun berperan penting dalam memperbaiki luaran pasien. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kombinasi kortikosteroid, hidrosiklorokuin, metotreksat, atau agen immunosupresif lainnya dapat memberikan respons yang baik pada pasien Rhupus, meskipun hingga saat ini belum terdapat pedoman khusus yang secara spesifik mengatur tata laksana sindrom tersebut (Tani et al., 2013; Solis Cartas et al., 2017).

Benavente dan Paira melaporkan empat pasien dengan Rhupus syndrome yang seluruhnya menunjukkan poliartritis erosif simetris disertai hasil antinuclear antibody (ANA) positif, sedangkan sebagian besar pasien juga memiliki antibodi anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) dan anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) positif. Menariknya, pada tiga dari empat pasien tersebut, diagnosis artritis reumatoid (AR) telah ditegakkan rata-rata 7,7 tahun sebelum muncul manifestasi lupus eritematosus sistemik (LES), sehingga Rhupus berkembang secara bertahap (*sequential overlap*). Sebaliknya, pada pasien kami tidak terdapat riwayat

diagnosis AR maupun LES sebelumnya, meskipun telah ditemukan deformitas sendi yang berat saat pertama kali datang berobat. Perbedaan ini menunjukkan bahwa keterlambatan diagnosis dapat menyebabkan kerusakan sendi yang bersifat ireversibel akibat inflamasi kronis yang tidak mendapatkan terapi disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) secara dini. Kondisi tersebut sejalan dengan *systematic review* oleh Antonini et al. yang menyatakan bahwa sebagian besar pasien Rhupus mengalami keterlambatan diagnosis karena manifestasi awal sering menyerupai salah satu penyakit saja, sehingga karakteristik penyakit lainnya baru dikenali pada perjalanan penyakit berikutnya (Benavente & Paira, 2011; Antonini et al., 2020; Chen et al., 2024).

Laporan kasus oleh Solis Cartas et al. menggambarkan seorang perempuan dengan lupus eritematosus sistemik (LES) yang kemudian berkembang menjadi Rhupus syndrome setelah muncul artritis erosif disertai hasil faktor reumatoid dan anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) positif. Pada laporan tersebut, manifestasi klinis didominasi oleh keterlibatan muskuloskeletal dengan artritis erosif sebagai karakteristik utama Rhupus. Berbeda dengan kasus tersebut, pasien kami tidak hanya menunjukkan manifestasi muskuloskeletal yang berat, tetapi juga mengalami anemia hemolitik autoimun (AIHA) dengan kadar hemoglobin 4,45 g/dL yang memerlukan transfusi darah segera sebelum terapi immunosupresif dapat dioptimalkan. Temuan ini menunjukkan bahwa pada sebagian pasien Rhupus, manifestasi hematologis dapat menjadi komplikasi yang mengancam jiwa dan menentukan prioritas tata laksana, sehingga evaluasi multisistem sangat penting selain penilaian terhadap keterlibatan sendi (Solis Cartas et al., 2017; Aringer et al., 2019; Antonini et al., 2020; Chen et al., 2024).

Berbeda dengan kasus kami, Devrimsel dan Serdaroglu Beyazal melaporkan tiga kasus Rhupus syndrome yang didominasi oleh

manifestasi artritis erosif, kelainan kulit, serta autoantibodi positif tanpa keterlibatan hematologis berat maupun komplikasi gastrointestinal yang bermakna. Sebagian besar pasien memberikan respons yang baik terhadap kombinasi kortikosteroid, hidroklorokuin, dan methotrexate. Sebaliknya, pasien kami mengalami anemia hemolitik autoimun (AIHA) berat yang disertai perdarahan saluran cerna akibat penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) serta kolelitiasis, sehingga kondisi hematologis dan gastrointestinal menjadi faktor utama yang memperberat keadaan klinis dan memengaruhi urutan pemberian terapi. Oleh karena itu, stabilisasi kondisi pasien melalui transfusi darah dan pemberian kortikosteroid menjadi prioritas sebelum terapi conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) dapat diberikan secara optimal (Devrimsel & Serdaroglu Beyazal, 2018; Fraenkel et al., 2021; Smolen et al., 2023; Chen et al., 2024).

Kasus lain yang dipublikasikan oleh AISalmi et al. melaporkan Rhupus syndrome yang disertai lupus nefritis, anemia hemolitik autoimun (AIHA), dan vaskulitis susunan saraf pusat. Pasien tersebut berhasil ditangani dengan pulse methylprednisolone, hidroklorokuin, dan siklofosamid, disertai perbaikan klinis yang bermakna. Walaupun sama-sama mengalami AIHA, perbedaan utama dengan kasus kami adalah tidak ditemukannya perdarahan saluran cerna maupun kolelitiasis. Selain itu, pada pasien kami manifestasi artritis erosif lebih menonjol sehingga setelah kondisi akut teratasi diperlukan pemberian methotrexate (MTX) sebagai *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug* (csDMARD) untuk mengendalikan progresivitas artritis (AISalmi et al., 2022; Fraenkel et al., 2021; Smolen et al., 2023)

Manzo dan Castagna melaporkan kasus Rhupus yang berkembang setelah penggunaan adalimumab pada pasien AR dengan anti-CCP positif. Pasien mengalami anemia hemolitik ringan, ulkus oral, ANA positif, dan anti-dsDNA

positif, kemudian menunjukkan perbaikan setelah penghentian adalimumab. Berbeda dengan kasus tersebut, AIHA pada pasien kami diyakini merupakan manifestasi aktivitas LES, bukan akibat terapi biologik, sehingga pendekatan terapinya berfokus pada pengendalian aktivitas penyakit autoimun menggunakan kortikosteroid, hidroksiklorokuin, dan imunosupresan.

Perbandingan dengan berbagai laporan kasus tersebut menunjukkan bahwa walaupun deformitas artritis erosif merupakan manifestasi yang hampir selalu ditemukan pada Rhupus, komplikasi multisistem yang menyertainya sangat bervariasi. Sebagian besar laporan internasional menyoroti keterlibatan ginjal, sistem saraf pusat, atau vaskulitis sebagai komplikasi utama, sedangkan kombinasi AIHA berat, perdarahan saluran cerna akibat OAINS, dan kolelitiasis seperti pada pasien kami masih sangat jarang dilaporkan. Oleh karena itu, kasus ini memberikan kontribusi klinis karena menggambarkan bagaimana beberapa komplikasi yang berbeda dapat muncul secara bersamaan dan memengaruhi proses diagnosis maupun strategi terapi.

Rhupus syndrome merupakan bentuk overlap syndrome yang sangat jarang antara artritis reumatoid (AR) dan lupus eritematosus sistemik (LES). Istilah *Rhupus* pertama kali diperkenalkan oleh Schur pada tahun 1971 untuk menggambarkan pasien yang memenuhi karakteristik klinis kedua penyakit tersebut secara bersamaan. Meskipun telah dikenal lebih dari lima dekade, hingga saat ini Rhupus masih dianggap sebagai entitas klinis yang belum sepenuhnya dipahami karena belum memiliki kriteria klasifikasi maupun pedoman tata laksana yang spesifik. *Systematic review* oleh Antonini et al. menunjukkan bahwa sebagian besar laporan yang tersedia masih berupa laporan kasus atau seri kasus sehingga bukti ilmiah mengenai epidemiologi, perjalanan penyakit, dan terapi masih terbatas. Selain itu, Chen et al. menegaskan bahwa Rhupus merupakan penyakit autoimun unik dengan karakteristik imunologis dan

klinis yang berbeda dari AR maupun LES secara terpisah sehingga memerlukan pendekatan diagnostik dan terapeutik yang komprehensif (Schur, 1971; Antonini et al., 2020; Chen et al., 2024).

Prevalensi Rhupus diperkirakan hanya sekitar 0,01–2% dari seluruh pasien dengan penyakit autoimun reumatik. Kelangkaan tersebut menyebabkan sebagian besar klinisi memiliki pengalaman yang terbatas dalam mengenali penyakit ini sehingga diagnosis sering terlambat ditegakkan. *Systematic review* terbaru juga menunjukkan bahwa sebagian besar pasien awalnya didiagnosis sebagai AR atau LES, kemudian baru memenuhi kriteria penyakit lainnya setelah beberapa tahun perjalanan penyakit. Oleh karena itu, Rhupus sering dianggap sebagai penyakit yang berkembang secara bertahap (*sequential overlap*) dibandingkan muncul secara simultan. Kondisi ini menjelaskan mengapa keterlambatan diagnosis masih menjadi salah satu tantangan utama dalam praktik klinis (Antonini et al., 2020; Velez-Arteaga et al., 2024; Chen et al., 2024).

Kasus yang kami laporkan memiliki karakteristik yang berbeda dibandingkan sebagian besar laporan Rhupus yang telah dipublikasikan. Pasien datang tanpa riwayat diagnosis AR maupun LES sebelumnya, meskipun telah mengalami nyeri sendi kronis selama bertahun-tahun hingga akhirnya berkembang deformitas permanen berupa swan neck deformity, boutonnière deformity, dan deviasi ulnar. Temuan tersebut menunjukkan bahwa inflamasi sinovial kronis telah berlangsung lama sebelum diagnosis ditegakkan. Kondisi ini mendukung pendapat Antonini et al. bahwa sebagian besar pasien Rhupus mengalami keterlambatan diagnosis karena manifestasi awal lebih menyerupai salah satu penyakit sehingga karakteristik penyakit lainnya baru muncul pada perjalanan penyakit berikutnya (Antonini et al., 2020; Chen et al., 2024).

Pada kasus ini, manifestasi muskuloskeletal sangat dominan dengan deformitas sendi khas AR disertai faktor

reumatoid dan anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) yang positif. Anti-CCP diketahui memiliki spesifisitas tinggi terhadap AR dan berhubungan dengan artritis erosif serta progresivitas kerusakan sendi. Sebaliknya, manifestasi LES ditunjukkan oleh ANA bertiter tinggi, hipokomplementemia, dan direct Coombs test positif yang mengonfirmasi keterlibatan imunologis sistemik. Kombinasi karakteristik tersebut memperkuat konsep bahwa Rhupus merupakan entitas klinis tersendiri, bukan sekadar koinsidensi AR dan LES pada satu individu (Smolen et al., 2016; Aringer et al., 2019; Antonini et al., 2020; Chen et al., 2024).

Laporan kasus oleh Benavente dan Paira menggambarkan empat pasien Rhupus dengan artritis erosif yang sebagian besar telah didiagnosis AR selama rata-rata 7,7 tahun sebelum muncul manifestasi LES. Berbeda dengan laporan tersebut, pasien kami belum pernah memperoleh diagnosis maupun terapi disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) sehingga deformitas sendi berkembang lebih berat pada saat pertama kali datang ke rumah sakit. Perbedaan ini menunjukkan pentingnya deteksi dini pada pasien dengan artritis kronis yang disertai manifestasi imunologis agar kerusakan sendi permanen dapat dicegah (Benavente & Paira, 2011; Antonini et al., 2020).

Solis Cartas et al. melaporkan seorang pasien Rhupus dengan artritis erosif dan manifestasi lupus tanpa komplikasi hematologis berat. Sebaliknya, pasien kami mengalami anemia hemolitik autoimun (AIHA) berat dengan kadar hemoglobin 4,45 g/dL yang memerlukan transfusi segera sebelum terapi immunosupresif dapat diberikan. Perbedaan ini menunjukkan bahwa manifestasi hematologis dapat menjadi faktor dominan yang menentukan prioritas tata laksana pada Rhupus, terutama apabila disertai bukti hemolisis aktif dan instabilitas klinis (Solis Cartas et al., 2017; Antonini et al., 2020).

Kasus lain yang dilaporkan Devrimsel dan Serdaroğlu Beyazal

menunjukkan bahwa sebagian besar pasien Rhupus memberikan respons yang baik terhadap kombinasi kortikosteroid, hidroklorokuin, dan methotrexate tanpa komplikasi gastrointestinal maupun penyakit bilier. Berbeda dengan laporan tersebut, pasien kami mengalami perdarahan saluran cerna akibat penggunaan OAINS dan kolelitiasis secara bersamaan sehingga pemberian methotrexate harus ditunda hingga kondisi klinis stabil. Pendekatan ini dipilih untuk meminimalkan risiko toksisitas obat pada fase akut sekaligus memastikan bahwa perdarahan saluran cerna telah teratasi sebelum terapi DMARD dimulai (Devrimsel & Serdaroğlu Beyazal, 2018; Fraenkel et al., 2021; Smolen et al., 2023).

Secara keseluruhan, dibandingkan dengan berbagai laporan internasional, keunikan kasus ini tidak hanya terletak pada kombinasi Rhupus dengan AIHA berat, tetapi juga adanya perdarahan saluran cerna akibat OAINS dan kolelitiasis yang menyebabkan hiperbilirubinemia campuran serta sklera ikterik. Hingga saat ini, sangat sedikit publikasi yang menggambarkan ketiga komplikasi tersebut terjadi secara bersamaan pada satu pasien Rhupus. Oleh karena itu, laporan ini memberikan kontribusi klinis mengenai pentingnya evaluasi multisistem, identifikasi penyebab anemia dan ikterus secara komprehensif, serta pemilihan terapi yang disesuaikan dengan kondisi klinis pasien (Antonini et al., 2020; Chen et al., 2024; Velez-Arteaga et al., 2024).

Kasus yang kami laporkan memiliki beberapa karakteristik yang membedakannya dari sebagian besar laporan kasus Rhupus sebelumnya. Pertama, pasien datang tanpa riwayat diagnosis AR maupun LES sebelumnya, tetapi telah mengalami artritis kronis dengan deformitas menetap berupa swan neck deformity, boutonnière deformity, dan deviasi ulnar. Kedua, pasien mengalami anemia hemolitik autoimun (AIHA) berat dengan kadar hemoglobin 4,45 g/dL yang dikonfirmasi melalui direct Coombs test positif. Ketiga, ditemukan perdarahan saluran

cerna akibat penggunaan OAINS serta kolelitiasis. Secara keseluruhan, kasus ini menunjukkan kompleksitas diagnosis dan penatalaksanaan sindrom Rhupus dengan manifestasi multisistem yang berat. Kehadiran deformitas sendi khas AR, disertai manifestasi imunologis dan hematologis khas LES, menegaskan pentingnya evaluasi menyeluruh pada pasien dengan penyakit autoimun. Diagnosis yang tepat dan terapi yang diberikan secara dini sangat penting untuk mencegah kerusakan organ permanen serta meningkatkan kualitas hidup pasien.

KESIMPULAN

Laporan kasus ini menggambarkan kompleksitas diagnosis dan penatalaksanaan seorang perempuan berusia 58 tahun dengan Rhupus syndrome yang disertai anemia hemolitik autoimun (AIHA) berat, perdarahan saluran cerna akibat penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), dan kolelitiasis. Kombinasi berbagai komplikasi tersebut memerlukan pendekatan multidisiplin serta penentuan prioritas terapi yang disesuaikan dengan kondisi klinis pasien. Pada fase akut, stabilisasi kondisi pasien melalui transfusi darah, kortikosteroid sistemik, hidroklorokuin, dan terapi suportif menjadi langkah utama, sedangkan pemberian methotrexate (MTX) sebagai *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug* (csDMARD) ditunda hingga perdarahan saluran cerna teratasi dan kondisi klinis stabil. Setelah kondisi membaik, terapi immunosupresif jangka panjang dengan siklosporin dan MTX berhasil mengendalikan manifestasi artritis serta memperbaiki kondisi klinis dan laboratorik pasien. Selama masa tindak lanjut sejak tahun 2022 hingga laporan kasus ini disusun, pasien menjalani terapi secara teratur dengan respons klinis yang baik. Diagnosis yang tepat dan tata laksana yang komprehensif berhasil mengendalikan aktivitas penyakit, mempertahankan stabilitas kondisi klinis dan laboratorik, serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Selama periode tindak lanjut tersebut,

pasien tidak memerlukan perawatan ulang di rumah sakit akibat kekambuhan Rhupus maupun komplikasi terkait penyakit, sehingga menunjukkan keberhasilan pengelolaan jangka panjang. Pesan klinis dari laporan kasus ini adalah bahwa pengenalan dini Rhupus syndrome pada pasien dengan artritis kronis yang disertai manifestasi hematologis dan imunologis, disertai evaluasi menyeluruh terhadap penyebab anemia, ikterus, dan komplikasi gastrointestinal, sangat penting untuk menentukan prioritas terapi yang tepat. Pendekatan multidisiplin serta pemilihan terapi immunosupresif yang disesuaikan dengan kondisi klinis pasien dapat mencegah kerusakan organ lebih lanjut, memperbaiki luaran jangka panjang, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Selain itu, laporan ini menambah bukti klinis mengenai spektrum manifestasi Rhupus syndrome dengan AIHA berat, perdarahan saluran cerna terkait OAINS, dan kolelitiasis yang masih jarang dilaporkan dalam satu pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Aletaha, D. and Smolen, J.S., 2018. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*, 320(13), pp.1360–1372.
- AlSalmi, I., AlBalushi, F., AlSiyabi, O. et al., 2022. A rare case of Rhupus syndrome with systemic involvement: A case report and literature review. *Cureus*, 14(12), e32977
- Amezcu-Guerra, L.M., 2009. Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Is it real or just an illusion? *The Journal of Rheumatology*, 36(1), pp.4–6.
- Amezcu-Guerra, L.M., 2013. Springboard to autoimmunity: Rhupus syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 12(11), pp.1026–1030.
- Antonini, L., Le Mauff, B., Marcelli, C., Aouba, A. and de Boysson, H., 2020. Rhupus: A systematic literature review. *Autoimmunity Reviews*, 19(9), p.102612.
- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-

- Goldman, R., Smolen, J.S., Wofsy, D., Boumpas, D.T., Kamen, D.L. and Jayne, D., 2019. 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 71(9), pp.1400–1412.
- Barcellini, W. and Fattizzo, B., 2015. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Reports*, 7(4), p.5845.
- Benavente, E.P.I. and Paira, S.O., 2011. Rhupus: Report of four cases. *Reumatología Clínica*, 7(5), pp.333–335.
- Bortoluzzi, A. and Govoni, M., 2020. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 38(1), pp.130–136.
- Chen, X., Li, Y., Chen, X., Liu, Y., Xie, J. and Guo, D., 2024. Rhupus syndrome: A unique disease overlapping systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Archives of Dermatological Research*, 317(1), p.127.
- Cryer, B. and Mahaffey, K.W., 2014. Gastrointestinal ulcers and bleeding associated with NSAIDs. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 63(5), pp.410–412.
- Devrimsel, G. and Serdaroglu Beyazal, M., 2018. Three case reports of Rhupus syndrome: An overlap syndrome of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Case Reports in Rheumatology*, 2018, Article ID 6194738.
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J.N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M. and Houssiau, F., 2019. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(6), pp.736–745.
- Fraenkel, L., Bathon, J.M., England, B.R., St Clair, E.W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K.D., Genovese, M.C., Huston, K.K., Kerr, G. and Kremer, J., 2021. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 73(7), pp.924–939.
- Lanas, A. and Chan, F.K.L., 2017. Peptic ulcer disease. *The Lancet*, 390(10094), pp.613–624.
- Lisnevskaja, L., Murphy, G. and Isenberg, D., 2014. Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, 384(9957), pp.1878–1888.
- Reshetnyak, V.I., 2012. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World Journal of Hepatology*, 4(2), pp.18–34.
- Schur, P.H., 1971. Systemic lupus erythematosus. In: P.B. Beeson and W. McDermott, eds. *Cecil-Loeb Textbook of Medicine*. 13th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, pp.821–829.
- Shah, S., Fatima, M., Anjum, S. and colleagues, 2022. Rhupus syndrome: A diagnostic dilemma. *Cureus*, 14(9), e29653.
- Simon, J.A., Granados, J., Cabiedes, J., Morales, J.R. and Varela, J.A., 2002. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with Rhupus syndrome. *Lupus*, 11(5), pp.287–292.
- Smolen, J.S., Aletaha, D. and McInnes, I.B., 2016. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), pp.2023–2038.
- Smolen, J.S., Landewé, R.B.M., Bergstra, S.A., Kerschbaumer, A., Sepriano, A., Aletaha, D., Caporali, R., Edwards, C.J., Hyrich, K.L., Pope, J.E. and van der Heijde, D., 2023. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), pp.3–18.
- Solis Cartas, U., Martínez-Larrarte, J.P., Prada-Hernández, D.M., Gómez-Morejón, J.A., Valdés-González, J.L. and Molinero-Rodríguez, C., 2017. Rhupus syndrome: A rare combination. *Revista Colombiana*

- de Reumatología (English Edition)*, 24(4), pp.237–241.
- Tani, C., D'Aniello, D., Delle Sedie, A., Carli, L., Cagnoni, M., Possemato, N., Riente, L., Mosca, M. and Bombardieri, S., 2013. Rhupus syndrome: Assessment of clinical and immunological features. *Lupus*, 22(13), pp.1382–1388.
- Velez-Arteaga, M., Carrera-Barriga, G.C., Moreno-Montenegro, K., Gallegos, C., Nicolalde, B., Leon, B. and Guijarro, K., 2024. Rhupus syndrome in the pediatric population: A comprehensive systematic literature review. *Medicine (Baltimore)*, 103(14), e36451.