

## FELTY SENDROMU: GRANÜLOSİT MAKROFAJ KOLONİ UYARICI FAKTÖR TEDAVİSİYLE BAŞARILI REMİSYON İNDÜKSİYONU VE SÜRDÜRME TEDAVİSİ

Sevil KAMALI, Şenay MUTLU ARAS, Esen KASAPOĞLU, Yonca ÇAĞATAY, Ahmet GÜL, Murat İNANÇ, Lale ÖCAL, Orhan ARAL, Meral KONİÇE\*

### ÖZET

Felty sendromu (FS), romatoid artritli (RA) hastalarda görülebilen ve splenomegali, lökopeni ve tekrarlayan infeksiyon bulgularıyla seyreden bir klinik tablodur. Burada, kronik poliartrit ile birlikte, splenomegali, lökopeni ve sepsis tablosuyla başvuran FS'li bir hasta sunuldu. Hastalığın başlangıcında antibiyoterapi ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisi ile lökopeni ve sepsis tablosu kontrol altına alınabildi. Ancak, takibi süresince farklı zamanlarda uygulanan yüksek doz kortikosteroid, hidroksiklorokin, metotreksat ve siklosporin-A tedavileri ile eklem bulguları düzelirken lökopeni sebat etti. Haftada üç gün olmak üzere 30 MÜ/gün dozunda "siklik" G-CSF tedavisi başlanan ve lökopenisi düzelen hastaya splenektomi uygulandı. Splenektomi sonrası ikinci ayda lökopeninin nüksetmesi üzerine, yeniden siklik G-CSF uygulamasına geçildi. Hasta halen takibinin 8. ayında remisyonda izlenmektedir. FS'de G-CSF tedavisi gerek remisyon indüksiyonu gerekse sürdürme tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir.

### SUMMARY

*Felty's syndrome: Successful remission induction and maintenance therapy with granulocyte macrophage colony stimulating factor.* Felty's syndrome (FS) is a clinical picture characterized with splenomegaly, leucopenia and recurrent infections in patients with rheumatoid arthritis (RA). FS was accepted as a rare and potentially fatal extraarticular manifestation of RA. Herein, we presented a patient with FS who was admitted with splenomegaly, leucopenia and septicemia in addition to chronic polyarthritis. Although the articular symptoms were controlled by antibiotherapy and high dose corticosteroid treatment, leucopenia sustained. High dose corticosteroids, hydroxychloroquin, methotrexate and cyclosporin-A were tried during the follow-up which were successful in treating articular symptoms, but not leucopenia. Cyclic G-CSF treatment was started as 30 MÜ/d at three times weekly and after the improvement of leucocyte count, splenectomy was performed. Leucocyte count was not returned to normal levels after splenectomy and cyclic G-CSF treatment was restarted. The patient has been still in remission for 8 months with G-CSF treatment.

G-CSF treatment seems to be an effective and safe option for both remission induction and maintenance therapy in FS.

*Key words:* Felty Sendromu, granulocyte colony stimulating factor

### GİRİŞ

Felty Sendromu (FS), Romatoid Artrit'in (RA) ciddi ve hayatı tehdit eden eklem dışı komplikasyonlarından biridir ve RA'da görülme sıklığı yüzde birin altındadır<sup>(1)</sup>. Hastalık süresi uzun, eklemlerinde kalıcı şekil bozuklukları gelişen romatoid faktör titresi pozitif hastalarda daha sık görülür. Ateş, iş-

tahsızlık, kilo kaybı gibi sistemik bulgular, deri altı nodülleri, sekonder Sjögren sendromu, hepatomegali, lenfadenomegali, deri pigmentasyonu ve bacak ülserleri FS'ye eşlik edebilen başlıca klinik bulgulardır. Splenomegali ve tekrarlanan üç kan sayımında lökosit sayısının 2000/mm<sup>3</sup>'ün altında (<2000) saptanması tanı koydurucudur<sup>(2)</sup>.

FS'de lökopeniye eşlik eden ağır granülositopeni ile birlikte çoğu kez sepsis görülür. İnfeksiyon riskinde artış lökopeni ile ilişkilendirilmekle beraber, bu riskin genellikle  $100 / \text{mm}^3$ 'ün altındaki değerlerde sözkonusu olduğu bildirilmiştir (3). Bunun yanısıra, bazı araştırmacılar infeksiyon riskindeki artışın nötrofil sayısından çok serumdaki düşük Fc $\gamma$  reseptör III ve yüksek granülosit koloni uyarıcı faktörü (G-CSF) düzeyleri ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (4). Ancak, FS ve RA'lı hastalarla yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, iddia edildiğinin aksine kümülatif dönemde artmış enfeksiyon riskinin olmadığı görülmüştür (5).

RA tedavisinde kullanılan ilaçların FS'de görülen lökopeni / granülositopeni üzerine olumlu etkisi küçük olgu gruplarından elde edilen tecrübelerle dayanmaktadır (6-10). G-CSF ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörü (GM-CSF) akut dönemde başarılı tedaviler olarak bildirilmekle beraber, uzun süreli kullanımları konusunda tecrübeler sınırlıdır (11-14). Burada sunulan olgu, kortikosteroid, hidroklorokin, metotreksat, siklosporin-A ve splenektomiye dirençli FS'de GM-CSF tedavisinin remisyonu sürdürmede başarılı bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

## **VAKA TAKDİMİ**

Elliyedi yaşında kadın hasta, polikliniğe ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı (6 kg/2 ay), öksürük, balgam çıkarma, her iki el, dirsek, omuz, diz ve ayak eklemlerinde ağrı, şişlik ve kısıtlılık şikayetleri ile başvurdu. Anamnezinde, yedi yıldır RA tanısı ile hidroklorokin ve düşük doz kortikosteroid tedavisi ile izlendiği öğrenildi. İki ay önce eklem şikayetlerinde artma, ateş ve tüm vücudunda ortaya çıkan döküntülerle bir hastaneye başvurmuş. Bu dönemde yüksek ateş (39° C), püstüler deri lezyonları, splenomegali (3 cm), simetrik ve deformite oluştur-

muş poliartrite eşlik eden lökopeni ve anemi saptanmış. Hemokültüründe metisiline duyarlı *staphylococcus aureus* üreyen hastanın kemik iliği biyopsisinde megakaryositoz, fokal hafif displazik hematopoez ve interstisyel plazmositoz gösteren normosellüler kemik iliği bulguları olduğu görülmüş. Myelodisplastik sendrom ön tanısıyla G-CSF eşliğinde geniş spektrumlu antibiyoterapi uygulanmış. Başvuru bulguları sebat eden ve almakta olduğu tedaviler kesilerek ileri tetkik ve tedavisi için sevkedilen hasta servisimize yatırıldı. Fizik muayenesinde adinami, solukluk, yüksek ateş (39° C), sağ uylukta 4 cm çaplı püstüler lezyon, ekspiryumda uzama, her iki akciğer alt alanlarında yaygın krepitan raller, taşikardi, tüm kalp odaklarında 2/6 şiddetinde midsistolik üfürüm, hepatomegali, splenomegali ve her iki el, dirsek, omuz, diz ve ayak eklemlerinde ağrı, şişlik, kısıtlılık ile her iki el ve ayaklarda romatoid artrite bağlı deformiteler saptandı. Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı 94 mm/s, lökosit  $1010/\text{mm}^3$  (polimorf nüveli lökosit  $280/\text{mm}^3$ , lenfosit  $50/\text{mm}^3$ ), Hemoglobin 7.7gr/dl, hematokrit %24.5, trombosit  $125.000/\text{mm}^3$ , ALP 673mg/dl, AST 59 U/l, ALT 22 U/l, GGT 186 U/l, albumin 2.5gr/dl, gamma globulin 3.3 gr/dl, C reaktif protein 13.9mg/dl, romatoid faktör 1920 IU/l ( ), Antinükleer antikor (-), C3 152mg/dl, C4 33.1mg/dl olarak bulundu. Akciğer grafisinde sağ parahiler pnömonik infiltrasyon saptandı.

Yedi yıldır süregelen seropozitif romatoid artrit ve yeni gelişen splenomegali, lökopeni ve granülositopeni bulguları olan hastaya FS tanısı konuldu. Püstüler deri lezyonları ve akciğer infeksiyonu ile seyreden sepsis tablosu FS'ye bağlı granülositopeni ile ilişkilendirildi. İmipenem 2gr/gün, Amikasin 1gr/gün ve granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (Neupogen) 30 MÜ/gün tedavilerine başlandı. İmipenem ve Amikasin teda-

visinin 7. gününde 39° C ateşin devam etmesi üzerine mevcut antibiyoterepi kesilerek Vancomisin 4x500mg/gün başlandı. Bu tedavi altında ateşi ve lökosit sayısı normale dönen (lökosit 7220/mm<sup>3</sup>, polimorf nüveli lökosit 5270/mm<sup>3</sup>) hastanın G-CSF ve vancomisin tedavileri 14. günde kesildi. Kan sayımında, Hb 10 g/dl, Hct %33 ve PLT 176.000/mm<sup>3</sup> değerine yükseldi. Deri ve akciğer enfeksiyonu bulguları tamamen gireleyen hastanın tedavisine takibi süresince farklı zamanlarda yüksek doz kortikosteroid (40 mg/gün), hidrosiklorokin 200mg/gün, metotreksat 12,5 mg/hafta ve siklosporin-A 200mg/gün tedavileri eklendi. Yeterli doz ve sürelerde uygulanan bu tedavilerle eklem bulguları kontrol altına alınırken lökopeni ve granülositopeni düzeltilemedi. Haftada üç gün olmak üzere 30 MÜ/gün dozunda uygulanan siklik G-CSF tedavisi ile lökosit sayısı normal değerlere getirilebildi. Ancak, G-CSF'in tedavi maliyeti ve ilaç teminindeki güçlükler dikkate alınarak splenektomi kararı alındı. Splenektomi sonrası ikinci ayında da lökopenisi sebat eden hastaya yeniden siklik G-CSF uygulaması başlandı. Hasta halen takibinin 8. ayında haftada üç kez olmak üzere 30 MÜ/gün G-CSF uygulamasıyla remisyonda izlenmektedir.

## TARTIŞMA

RA'nın nadir görülen bir ekstraartiküler tablosu olması nedeniyle FS'de çok sayıda hasta ile yapılmış kontrollü tedavi çalışmaları yoktur. Tecrübeler, az sayıda hasta gruplarında denenen farklı tedavi seçeneklerine dayanmaktadır. RA'da kullanılan ve kronik poliartrit üzerine olumlu etkileri olduğu kanıtlanmış olan uzun etkili ilaçların FS'de görülen lökopeni üzerine etkinlikleri tartışmalıdır. Küçük olgu serilerinde, metotreksat (6,7), altın (10), leflunomid (8) ve siklosporin-A (9) ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Splenektomi, ilaç tedavisine alternatif bir seçe-

nek olarak ileri sürülmekte ve splenektomi sonrası kalıcı remisyona giren önemli sayıda vaka bildirilmiş olmakla birlikte (15,16), halen FS'de ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmemektedir (17). Bunun yanısıra FS'li bir hastada parsiyel dalak embolizasyonu ile 10 yılı aşan sürede kalıcı remisyon elde edilebildiği bildirilmiştir (18).

FS'de G-CSF ve GM-CSF tedavileri ile son yıllarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (11-14). Hastalığın patogenezinde G-CSF ile ilişkili olarak, G-CSF salgılanmasındaki bozukluktan çok myeloid hücrelerin G-CSF'e kayıtsızlığı ileri sürülmektedir (4). FS'de remisyon indüksiyonu aşamasında günlük G-CSF uygulamaları önerilirken, sürdürme tedavisinde granülosit sayısının 1000/mm<sup>3</sup> ve üzerindeki değerlerde tutulabildiği uygulamalar önerilmektedir. Artralji, trombositopeni ve deri vaskülit gibi doza bağımlı yan etkiler bildirilmiş olmakla beraber, bu yan etkiler tedavinin kesilmesinden sonra genellikle ortadan kaybolmaktadırlar (14).

Bizim vakamızda da yüksek doz kortikosteroid, uzun etkili ilaçlar ve splenektomi ile lökopeni ve granülositopeni kontrol altına alınamazken, başlangıçta günlük, sonrasında da aralıklı G-CSF uygulamalarıyla başarılı remisyon indüksiyonu ve sürdürme tedavisi sağlanabilmiştir. Tedavinin 8. ayında herhangi bir yan etki ile karşılaşmamıştır. FS'nin tedavisinde, uzun etkili ilaçlara ve splenektomiye cevapsız olgularda siklik G-CSF uygulaması etkili ve emniyetli bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. 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*; 29:62 (2002).
2. Wollheim FA. Rheumatoid arthritis - the clinical picture. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, eds. *Oxford Textbook of Rheumatology* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1352-1365 (1998).

3. Breedveld FC, Fibbe WE, Cats A. Neutropenia and infections in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol*; 27:19 (1988).
4. Hellmich B, Csernok E, de Haas M, von dem Borne A, Schatz H, Gross WL, Schnabel A. Low Fc(Receptor III and high granulocyte colony-stimulating factor serum levels correlate with the risk of infection in neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus. *Am J Med*; 113:134 (2002).
5. Sibley IT, Haga M, Visram DA, Mitchell DM. The clinical course of Felty's syndrome compared to matched controls. *J Rheumatol*; 18:1163 (1991).
6. Fiechtner JJ, Miller DR, Starkebaum G. Reversal of neutropenia with methotrexate treatment in patients with Felty's syndrome. Correlation of response with neutrophil-reactive IgG. *Arthritis Rheum*; 32:194 (1989).
7. Wassenberg S, Herborn G, Rau R. Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Med Hypotheses*; 50:415 (1998).
8. Talip F, Walker N, Khan W, Zimmermann B. Treatment of Felty's syndrome with leflunomide. *J Rheumatol*; 28:868 (2001).
9. Canvin JM, Dalal BI, Baragar F, Johnston JB. Cyclosporine for the treatment of granulocytopenia in Felty's syndrome. *Am J Hematol* ; 36:219 (1991).
10. Dillon AM, Luthra HS, Conn DL. Parenteral gold therapy in the Felty's syndrome. Experience with 20 patients. *Medicine* 65:107 (1986).
11. Graham KE, Coodley GO. A prolonged use of granulocyte stimulating factor in Felty's syndrome. *J Rheumatol*; 22:174 (1995).
12. Stanworth SJ, Bhavnani M, Chattopadhyaya C, Miller H, Swinson DR. Treatment of Felty's syndrome with the haemopoietic growth factor granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *QJM*; 91: 49 (1998).
13. Krishnaswamy G, odem C, Chi DS, Kalbfleisch J, Baker N, Smith JK. Resolution of neutropenia of Felty's syndrome by longterm administration of recombinant granulocyte colony stimulating factor. *J Rheumatol* 1996;23(4):763-5
14. Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Arthritis Rheum* ;29:82 (1999).
15. Moore RA, Brunner CM, Sandusky WR, et al: Felty's syndrome: Long-term follow-up after splenectomy. *Ann Intern Med* ;75:381 (1971).
16. Laszlo J, Jones R, Silberman HR et al: Splenectomy for Felty's syndrome: Clinicopathological study of 27 patients. *Arch Intern Med*;138:597 (1978).
17. Coon WW. Felty's syndrome: When is splenectomy indicated ? *Am J Surg*;149:272 (1985).
18. Nakamura H, Ohishi A, Asano K, Hirose H, Hayakawa M, Iwai F, Kageyama T, Katsu M. Partial splenic embolization for Felty's syndrome: a 10-year followup. *J Rheumatol*; 21:1964 (1994).
19. Graham KE, Coodley GO. A prolonged use of granulocyte colony stimulating factor in Felty's syndrome. *J Rheumatol*; 22:174 (1995).