

FELTY SENDROMU: SİKLOSPORİN A VE GRANÜLOSİT KOLONİ UYARICI FAKTÖR İLE BAŞARILI TEDAVİ

Ayşe ÇEFLE, Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Derya KAŞKARI*

ÖZET

Felty sendromu (FS) romatoid artrit (RA) nadir bir komplikasyonu olup nötropeni ve splenomegali ile karakterizedir. Nadir görülmesi nedeniyle farklı tedavi yöntemlerini içeren kontrollü çalışmalar yoktur. Burada, kronik poliartrite ilaveten splenomegali ve lökopeni ile başvuran bir hasta sunuldu. Tedavinin başlangıcında yüksek doz kortikosteroid, hidroksiklorokin, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve siklosporin A birlikte kullanılarak lökopeni düzeldi ve artrit kontrol altına alındı. Steroid dozu azaltıldı, G-CSF aralıkları açılarak kesildi. Hasta halen takibinin altıncı ayında düşük doz kortikosteroid, hidroksiklorokin ve 3mg/kg/g siklosporin A tedavisi ile remisyonda izlenmektedir.

Anahtar kelimeler: Felty sendromu, siklosporin A, granülosit koloni uyarıcı faktör

SUMMARY

Felty's syndrome: Successful therapy with cyclosporine A and granulocyte colony stimulating factor. Felty's syndrome (FS) is a rare disorder characterized as a systemic manifestation of severe rheumatoid arthritis (RA) associated with granulocytopenia and splenomegaly. Because of this rarity, controlled studies of different treatment modalities are not available. Herein we present a patient with FS who was admitted with splenomegaly and leukopenia in addition to chronic polyarthritis. Initial treatment of the patient consisted of corticosteroids, hydroxychloroquine, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and cyclosporine A with improvement of leukopenia and arthritis. The dose of corticosteroids were tapered and G-CSF was administered in gradually increased intervals. During the follow-up, the patient was in remission with low-dose corticosteroid, hydroxychloroquine, cyclosporine A (3 mg/kg/day) treatment after six months.

Key words: Felty's syndrome, cyclosporine A, granulocyte colony stimulating factor

GİRİŞ

Felty sendromu (FS), romatoid artrit (RA) hayatı tehdit eden sistemik komplikasyonlarından biridir. İlk kez AR Felty tarafından hastalık süresi uzun ve eklem deformiteleri belirgin, romatoid faktör titresi yüksek RA'lı hastalarda tarif edilmiştir (7). Lökopeni, özellikle granülositopeni ve splenomegali ile karakterizedir (7). RA'da görülme sıklığı %1'den daha azdır. Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı gibi sistemik bulgular, deri altı nodülleri, hepatomegali, lenfadenopati, ciltte pigmentasyon ve bacak ülserleri FS'ye sıklıkla eşlik eden diğer klinik bulgulardır. RA'lı bir hastada splenomegali saptanması ve tekrar-

lanan üç kan sayımında lökosit sayısının 2000/mm³'den düşük bulunması tanı koydurucudur (19).

FS'de ağır nötropeni nedeniyle tekrarlayan ve bazen fatal seyredebilen sistemik infeksiyonlar görülebilir. İnfeksiyon riski özellikle polimorf nüveli lökosit sayısı 100/mm³'ün altında olanlarda artmıştır (2). Bununla birlikte hastaların çoğunda hafif-orta düzeyde nötropeni vardır ve mutlak nötrofil sayısı infeksiyon riskini göstermede çoğu kez yetersiz kalmaktadır. Yapılan başka bir çalışmada FS'li hastalarda, serumdaki düşük soluble Fc gamma reseptör III ve yüksek granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) düzey-

lerinin infeksiyon riskini saptamada nötrofil sayısına göre daha duyarlı olduğu iddia edilmiştir (9).

RA'nm nadir görülen bir komplikasyonu olması nedeniyle FS'nin tedavisi ile ilgili kontrollü çalışmalar mevcut değildir. RA tedavisinde kullanılan ilaçların FS'deki lökopeni üzerindeki etkisi olgu sunumu ya da küçük hasta gruplarından elde edilen tecrübeler dayanmaktadır (5,6,8,11,12,14,17,18). Burada hidroklorokin ve düşük doz kortikosteroid tedavisi almakta iken lökopeni ve splenomegali gelişen, G-CSF ve siklosporin A ile tedavi edilen Felty sendromu olgusu sunulmuştur.

VAKA TAKDİMİ

43 yaşında erkek hasta. Karında gerginlik hissi ve eklem yerlerinde ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı nedeniyle başvurduğu hastanede eritrosit sedimentasyon hızı (ESH):72 mm/s, lökosit:1670/mm³, nötrofil:309/mm³, Hct: %36 ve trombosit:125000/mm³ bulunması ve yapılan USG'de splenomegali saptanması üzerine Romatoloji polikliniğine sevk edilmiş. Anamnezinde üç yıldır RA tanısı ile takip edildiği, iki yıl boyunca metotreksat 12.5 mg/hafta düzenli kullandığı fakat son bir yıldır bıraktığı öğrenildi. Ayrıca üç yıldır düşük doz kortikosteroid, hidroklorokin (200 mg/g) ve çeşitli nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar kullanmakta idi. Fizik muayenesinde, hepatosplenomegali, omuzlarda ağrı ve kısıtlılık, sol dirsekte fleksiyon kontraktürü, bilateral ulnar deviasyon ve bilateral el bileği, metakarpofalangial eklemlerde ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı mevcuttu. Ateşi normaldi, sistemik veya lokal infeksiyon bulgusu yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde ESH: 58 mm/s, lökosit 1780 (nötrofil 250/mm³, lenfosit 1100/mm³, monosit 350/mm³), hemoglobin 10.6 g/dl, hematokrit %30.2, trombosit 120.000 /mm³, AST, ALT, GGT, ALP normal, albumin 4.1 g/dl, globulin 4.3 g/dl, C

reaktif protein 4.6 mg/dl, romatoid faktör (RF) 34.4 IU/ml (N:0-20), C3 173 mg/dl (N:88-201), C4 55.8 mg/dl (N:16-47), anti-nükleer antikorlar negatif bulundu. Kemik iliği aspirasyonu değerlendirmesi normaldi. Batın ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografide splenomegali (19 cm) ve hepatomegali saptandı. Hidroklorokin tedavisine devam edildi ve kortikosteroid dozu artırıldı (metil prednizolon 40 mg/g). Hastada akut gastroenterit ve subfebril ateş tabloya eklendi. Bu sırada bakılan hemogramında lökosit:880/mm³, nötrofil 110/mm³ ve trombosit 37.000/mm³ bulundu. Dışkı tetkikinde eritrosit ve lökosit görülmedi. Hastaya siprofloksasin 2x500 mg po ve G-CSF (Ncupogen) 30 MÜ/gün başlandı. Dışkı kültüründe üreme olmadı. Ateşi 24 saat içinde normale döndü ve gastroenteriti iki günde düzeldi. Bu tedavi altında iken tekrarlanan hemogramlarında lökosit 1500/mm³ ve nötrofil 500/mm³'ün altında seyretti. G-CSF uygulamasının 14. gününde tedaviye 3 mg/kg/gün siklosporin A (2x100 mg, peroral) eklendi. Tedavinin 7. gününde lökosit ve nötrofil değerleri hızla yükseldi. Lökosit 16700/mm³ ve nötrofil 14100/mm³ olması nedeniyle G-CSF tedavisi kesildi. Fakat lökosit ve nötrofil değerlerinin birkaç gün içinde tekrar düşmesi üzerine G-CSF tedavisine gınaşırı olarak tekrar başlandı. Metil prednizolon dozu üçüncü haftadan sonra kademeli olarak azaltılarak 4mg/g'e inildi. Nötrofil sayısının stabilize olması üzerine hemogram takipleri ile G-CSF doz araları açılarak dört günde bire düşüldü. İlaça bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi. Tedavinin üçüncü ayında G-CSF kesildi. Hasta halen düşük doz kortikosteroid, hidroklorokin 200mg/g ve siklosporin A 3 mg/kg/g tedavisi ile izlenmekte olup artriti kontrol altındadır ve G-CSF kesildikten üç ay sonraki lökosit ve nötrofil değerleri normaldir (lökosit 4940/mm³, nötrofil 2110/mm³, Hct: %45, trombosit: 131.000/mm³, ESH: 14 mm/s), dalak boyutu gerilemiştir (13.5 cm).

TARTIŞMA

FS nadir görülen bir klinik tablo olması nedeniyle çok sayıda hastayı kapsayan ve farklı tedavi yöntemlerini kullanan çalışmalar yoktur. Splenektomi uygulanan hastalar bildirilmiş olmakla beraber, fırsatçı infeksiyonlara zemin hazırlaması ve remisyon oranlarının düşük olması nedeniyle bugün için ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmemektedir (14). D-penisilamin, parçnteral altın, metotreksat, salazosulfapiridin, leflunomid, siklosporin A, yüksek doz i.v. gamma globulin, G-CSF ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörü (GM-CSF) ile tedavi edilen hastalar bildirilmiştir (5,6,8,11,12,17,18). Bununla birlikte, henüz etkili bir tedavi stratejisi geliştirilememiştir.

FS'deki nötropeninin nedeni hala net olarak açıklanamamıştır. Birçok hipotez öne sürülmüş, granülosit yapımını, periferdeki yaşam süresini ve nötrofil fonksiyonlarını etkileyen pek çok faktör araştırılmıştır. Hem hücre sel hem de humoral immunolojik mekanizmaların FS patogeneğinde rolü bulunmaktadır (16). Bazı çalışmalarda nötrofillerle reaksiyona giren immun kompleksler ve otoantikolar tesbit edilmiştir (3,8). Normal kontrollerle ve nötropenisi olmayan RA'lı hastalarla karşılaştırıldığında, FS'li hastalarda serumda veya dolaşan nötrofiller üzerinde yüksek miktarda nötrofil-reaktif IgG saptanmıştır ve tedavi ile bu düzeylerin düştüğü gösterilmiştir (8,12). Nötrofile bağlanan IgG hem nötrofil sayısını hem de nötrofil fonksiyonlarını etkileyebilir. Ayrıca T lenfositler (CD4+, CD8+ ve CD57+) tarafından nötrofil yapımının ve matürasyonunun baskılandığı ve CD34+ hematopoetik progenitör hücrelere karşı antikoların varlığı da gösterilmiştir (1,4).

FS'deki nötropeninin tedavisinde, etkisinin hızlı olması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle hematopoetik büyüme faktörleri başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir (15). Subfebril ateşi olması ve nötrofil sayısının

110/mm³e düşmesi nedeniyle hastamıza ilk olarak G-CSF başladık. Fakat, G-CSF tedavisini 14 gün kullanmamıza rağmen lökosit ve nötrofil sayısında artış olmadı. Ancak siklosporin A ilave edildikten sonra normal seviyeye ulaştı. Yapılan bir çalışmada FS'li hastalarda ve nötropenisi olan SLE'li hastalarda anti-G-CSF antikolar tesbit edilmiştir. Bu antikolar hastaların çoğunda nötrolijan etki göstermemektedir ve azalmış nötrofil sayısı ile birlikte G-CSF düzeylerinin aşırı yükselmesi, myeloid hücrelerin G-CSF'ye karşı kayıtsızlığını akla getirmektedir. İmmunosupresif tedavi FS'li ve SLE'li hastalarda nötropeniyi düzelttiği gibi eksojen G-CSF'nin tedavi edici etkisini de artırmaktadır. Bu durum G-CSF'ye karşı duyarlılığın azalmasının immunolojik kökenli olduğunu düşündürmektedir (10).

Siklosporin A, IL2 salımmını ve T hücre aktivasyonunu inhibe eder ve sekonder olarak B hücre fonksiyonlarını etkiler (13). FS tedavisinde siklosporin A kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Bir olgu sunumunda 10 mg/kg/g dozu ile başladığı ve daha sonra 4 mg/kg/g ile devam edildiği bildirilmiştir (5). Başka bir hastada ise 5mg/kg/g ile başlanıp daha sonra 3mg/kg/g'e inilmiştir (13). Biz hastamızda remisyon indüksiyonu ve idame tedavisinde 3 mg/kg/g dozunda kullanmamıza rağmen etkili olduğunu gördük.

Siklosporin A ve G-CSF'yi birlikte kullanırken nötrofil değerleri yükseldi fakat G-CSF'yi kesince tekrar düştü. Bir olgu sunumunda, siklosporin A tedavisi ile nötrofil sayısının 6 haftada artmaya başladığı ve 3 ay sonra normale ulaştığı, daha sonraki takiplerinde nötrofil sayısının siklosporin A dozu ile ilişki gösterdiği ifade edilmiştir (5). Uzun etkili tedavi başlanması ile nötrofil değerlerinin yükselmesi arasında geçen sürede G-CSF tedavisinin başlangıçta günlük daha sonra nötrofil sayısını 1000/mm³ üzerinde tutacak şekilde kullanılması uygun olacaktır (11).

FS ilk olarak RF yüksek titrede pozitif olan RA'lı hastalarda tanımlanmıştır (7). Çoğu olguda RF titresi yüksek olmakla birlikte birkaç seronegatif FS'li hasta da bildirilmiştir (13). Sunulan olguda RF düşük titrede pozitif bulundu.

FS tedavisinde başlangıçta siklosporin A ve G-CSF'nin birlikte kullanılması etkili ve emniyetli bir tedavi seçeneği olarak önerilebilir. Siklosporin A 3 mg/kg/g dozunda da hem remisyon indüksiyonu hem de idame tedavisinde yeterli immunosupresif/immunomodülatör etkiyi göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Abdou N: Heterogeneity of bone marrow directed immune mechanisms in the pathogenesis of neutropenia of Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1983; 26:947.
2. Breedveld FC, Fibbe WE, Hermans J, van der Meer JWM, Cats A: Factors influencing the incidence of infections in Felty's syndrome. *Arch Intern Med* 1987; 147:915.
3. Breedveld FC, Lafeber GJ, de Vries E, van Krieken JH, Cats A: Immune complexes and the pathogenesis of neutropenia in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:696.
4. Coakley G, Iqbal M, Brooks D, Panayi GS, Lanchbury JS: CD8+CD57+ T cells from healthy elderly subjects suppress neutrophil development in vitro: implications for the neutropenia of Felty's and large granular lymphocyte syndromes. *Arthritis Rheum* 2000; 43:834.
5. Canvin JM, Dalal BI, Baragar F, Johnston JB: Cyclosporine for the treatment of granulocytopenia in Felty's syndrome. *Am J Hematol* 1991; 36:219.
6. Dillon AM, Luthra HS, Conn DL, Ferguson RH: Parenteral gold therapy in the Felty's syndrome. Experience with 20 patients. *Medicine* 1986; 65:107.
7. Felty AR: Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leucopenia: a report of five cases of an unusual clinical syndrome. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1924; 35:16.
8. 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* 1989; 32:194.
9. Hellmich B, Csernok E, de Haas M, von dem Borne AEGKR, 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* 2002; 113:134.
10. Hellmich B, Csernok E, Schatz H, Gross WL, Schnabel A: Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2384.
11. 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* 1999; 29:82.
12. Ishikawa K, Tsukada Y, Tamura S, Kaneko Y, Kuroiwa T, Ueki K, Sugiura T, Nojima Y: Salazosulfapyridine-induced remission of Felty's syndrome along with significant reduction in neutrophil-bound immunoglobulin G. *J Rheumatol* 2003; 30:404.
13. La Montagna G, Baruffo A, Abbadessa A, Felaco T: Pure red celi aplasia in Felty's syndrome: a case report of successful reversal after cyclosporin A treatment. *Clin Rheumatol* 1999; 18:244.
14. Laszlo J, Jones R, Silberman HR, Banks PM: Splenectomy for Felty's syndrome. Clinicopathological study of 27 patients. *Arch Intern Med* 138:597 (1978).
15. Rashba EJ, Rowe JM, Packman CH: Treatment of the neutropenia of Felty syndrome. *Blood Rev* 1996; 10:177.
16. Starkebaum G, Singer JW, Arend WP: Humoral and cellular immune mechanisms of neutropenia in patients with Felty's syndrome. *Clin Exp Immunol* 39:307 (1980).
17. Talip F, Walker N, Khan W, Zimmermann B: Treatment of Felty's syndrome with leflunomide. *J Rheumatol* 2001; 28:868.
18. Wassenberg S, Herborn G, Rau R: Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol* 1998; 37:908.
19. Wolheim FA: Rheumatoid arthritis-the clinical picture, "Oxford Textbook of Rheumatology", editörler: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, New York, Oxford University Press, 2. baskı 1998; 1014.