

Síndrome de Felty: Relato de Caso e Revisão da Terapêutica

Felty's Syndrome: Case Report and Review of Therapeutics

Ênio Ricardo Vasconcelos Souza⁽¹⁾, Fabiane Castilho Bezerra⁽²⁾, Luiz Fernando de Souza Passos⁽³⁾,
Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro⁽⁴⁾

RESUMO

Os autores relatam um caso de artrite reumatóide, com 20 anos de evolução, que desenvolveu neutropenia e esplenomegalia em uso de 20 mg de metotrexato, que persistiu mesmo com sua substituição pela ciclosporina A. Apresentou infecções de orofaringe, pele e trato urinário. Após afastar doenças hematológicas, o diagnóstico foi de síndrome de Felty. Realizou-se o tratamento com antibioticoterapia, fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos, pulsoterapia com metilprednisolona e leflunomida. Evoluiu inicialmente com melhora clínica e laboratorial. Após 2 meses de uso do leflunomida, foi admitida em pronto-socorro com quadro de sepse, ocorrendo o óbito em poucas horas.

Palavras-chave: síndrome de Felty, infecção, esplenomegalia, tratamento, neutropenia.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Felty (SF) compreende a tríade de artrite reumatóide (AR), neutropenia e esplenomegalia, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes com AR. A faixa etária predominante é da quinta a sétima década, sendo dois terços dos pacientes mulheres.^(1,2,3)

Ocorre em pacientes portadoras de AR de longa evolução, com importante destruição articular e pouca ou nenhuma inflamação, além de manifestações extra-articulares exuberantes, como nódulos subcutâneos, úlceras de membros inferiores (MMII), linfadenopatia, vasculites e neuropatia periférica. Encontra-se fator reumatóide (FR) em altos títulos em 95% dos casos⁽⁴⁾. A esplenomegalia é de tamanho variável, não sendo essencial para o diagnóstico⁽⁵⁾.

ABSTRACT

The authors describe the case of a 42 years-old female patient with rheumatoid arthritis WITH A 20 years OF FOLLOW-UP. The patient was using METHOTREXATE (20 mg/WEEK); she developed neutropenia and splenomegaly that persisted despite changing medication for cyclosporine A. She then developed oropharyngeal, skin and urinary tract infections. After excluding for hematological affections, she was diagnosed as presenting Felty's syndrome. She was started on antibiotics while receiving also granulocyte-macrophage colony stimulating factor, pulsed methylprednisolone, and leflunomide. Two months after the initiation of leflunomide, she was admitted to an emergency hospital unit with septic shock that resulted in her death in a few hours.

Keywords: Felty's syndrome, infection, splenomegaly, treatment, neutropenia.

A causa da neutropenia é multifatorial e inclui deficiência da granulocitopoiese e seqüestro periférico de neutrófilos⁽²⁾. Ocorre aumento de infecções bacterianas em pacientes com Felty, principalmente quando a contagem de leucócitos está abaixo de 500 células/mm³, levando à piora do prognóstico da doença⁽⁴⁾.

O tratamento baseia-se em relatos de casos, não havendo estudos clínicos randomizados. O metotrexato (MTX) é a droga de primeira escolha, havendo ainda descrições de benefícios de outras medicações. A esplenectomia reserva-se aos casos refratários ao tratamento clínico.

O objetivo deste relato é discutir a respeito da evolução e do tratamento de uma síndrome que é rara, porém grave.

Recebido em 08/01/07. Aprovado, após revisão, em 05/06/07. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

1. Médico-residente da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal do Amazonas (Ufam).

2. Médica-residente da Disciplina de Clínica Médica da Ufam.

3. Professor da Disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Ufam.

4. Professora da Disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da UFAM e pós-graduanda da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Endereço para correspondência: Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro, Avenida Apurimã, 4, CEP 69020-170, Manaus, AM, Brasil, e-mail: sandraeuzebio@vivax.com.br

RELATO DE CASO

MOBL, sexo feminino, 42 anos, diagnóstico de AR há 20 anos pelos critérios do American College of Rheumatology (ACR), 1987⁽⁶⁾ (poliartrite em mais de três articulações; artrite simétrica; artrite em metacarpofalangeanas, punhos e inferfalangeanas proximais; fator reumatóide positivo; rigidez matinal superior a 1 hora), recebendo tratamento irregular em virtude da falta de adesão. Evoluiu com deformidades típicas, como desvio ulnar, dedo em pescoço de cisne, dedo em botoeira e subluxação ulnar bilateral (Figura 1). Não apresentava nódulos subcutâneos, úlceras de membros nem neuropatia.



Figura 1 - Deformidades típicas de AR.

Em outubro de 2003, estava em uso de MTX 20 mg/semana e prednisona 20 mg/dia com artralgia e leucopenia à custa de neutropenia. Em razão da persistência da leucopenia, em junho de 2004 suspendeu-se MTX e iniciaram-se 100 mg/dia de ciclosporina A. Não houve melhora laboratorial, no entanto não teve infecções.

Em março de 2005 apresentou infecção do trato urinário (ITU) e pancitopenia, sendo realizado mielograma com medula discretamente hiperplásica (hiperplasia granulocitopoiética com parada maturativa em segmentados).

Em abril de 2005 apresentou artrite em tornozelo direito, febre alta diária, calafrios, mialgia, astenia, tosse com expectoração clara, náuseas e vômitos e furúnculo em região pubiana. Foi internada em maio com quadro de sepse bacteriana, quando, então, se suspendeu ciclosporina A. Apresentava lesões puntiformes purulentas em palato (Figura 2) e petéquias em MMII, surgindo equimoses.



Figura 2 - Lesões puntiformes no palato.

O baço não era palpável. Os exames laboratoriais mostravam anemia (hemoglobina 10,7 g/dl) leucopenia (1.000 leucócitos/mm³, 281 neutrófilos/mm³, 690 linfócitos/mm³ e 24 monócitos/mm³), plaquetopenia (37.000/mm³), desidrogenase lática 1180, aspartato aminotransferases (AST) 118, alanina transaminase (ALT) 56, exame de urina mostrava incontáveis piócitos, freqüentes cilindros leucocitários e granulosos, e ultra-sonografia de abdômen indicava esplenomegalia homogênea. Iniciou-se antibioticoterapia (oxacilina + ceftazidima + amicacina) por se tratar de paciente “neutropênica febril” e administrou-se fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), uma ampola de 300 mcg ao dia, durante 3 dias. As petéquias e equimoses desapareceram com normalização das plaquetas, mas surgiu candidíase oral que foi tratada com nistatina oral e fluconazol. Hemoculturas e urocultura foram negativas, porém persistia com febre e neutropênica (menos de 500 neutrófilos) após 14 dias de antibiótico. A infectologia orientou novas culturas e substituição da antibioticoterapia para ciprofloxacina e vancomicina. As novas hemoculturas foram negativas, a febre cessou e os antibióticos foram suspensos após 14 dias. Em virtude da persistência da leucopenia, efetuou-se pulsoterapia com metilprednisolona (1 g/dia por 3 dias) e manteve-se corticóide oral em altas doses sem melhora da leucopenia. Persistia o comprometimento do estado geral. Sorologias para hepatites C e B, HIV e HTLV tiveram resultados negativos. Culturas de medula óssea (BK e aeróbios) foram negativas, firmando a hipótese de síndrome de Felty e descartando infecções.

Recebeu alta em 4 de julho, em bom estado geral, afébril, sem infecção, usando prednisona oral 90 mg ao dia. Leuco-

grama mostrava 1.500 leucócitos (1.080 neutrófilos/mm³ e 420 linfócitos/mm³).

Em agosto de 2005 estava em uso de prednisona 40 mg. Introduziu-se leflunomida (100 mg por 3 dias) e mantiveram-se 20 mg/dia com melhora da leucopenia (3.000 leucócitos/mm³) e dos sintomas gerais.

Em 25 de outubro de 2005 foi admitida em pronto-socorro com quadro de tosse produtiva havia 3 dias, queda do estado geral, estertores pulmonares e leucopenia (2.100 leucócitos, sendo 1.200 neutrófilos, 800 linfócitos e 100 monócitos). Eletrocardiograma sem alterações. Radiografia de tórax mostrava consolidação em base do pulmão à direita. Evoluiu em 24 horas com sepse e insuficiência respiratória que levaram ao óbito.

DISCUSSÃO

A SF é uma complicação rara da AR, acarretando pior prognóstico à doença. Apresenta mortalidade acima de 36% em 5 anos em razão de infecções recorrentes^(4,7,8).

Campion *et al.*⁽⁴⁾ descreveram uma comparação entre pacientes com síndrome de Felty (32 pacientes), pacientes com artrite reumatóide (32 pacientes) e artrite reumatóide com leucopenia idiopática sem esplenomegalia (9 pacientes). Esses autores constataram menos sinovite no momento do diagnóstico da síndrome de Felty comparado ao grupo de AR. A medula óssea variou de normal a hiperclular com parada de maturação; não havia linfocitose nem trombocitopenia auto-imune. Infecção envolvendo organismos comuns durante a época do diagnóstico foi predominante. Havia freqüência aumentada das manifestações extra-articulares, principalmente nódulos reumatóides, vasculites e úlceras de membros inferiores. O fator reumatóide foi positivo em mais de 95% dos casos de síndrome de Felty. No acompanhamento de 5 anos, não houve nenhum óbito no grupo de artrite reumatóide, no entanto houve 8 óbitos no grupo de pacientes com síndrome de Felty, sendo 5 por broncopneumonia fulminante.

O quadro clínico desta paciente evidenciava importante deformidade articular com pouca atividade inflamatória, esplenomegalia (vista na ultra-sonografia) e neutropenia, no entanto não apresentava manifestações extra-articulares presentes em 91% dos casos de Felty⁽⁴⁾. Apresentava episódios sucessivos de infecção (dois episódios de infecção do trato urinário, um de pele e um na cavidade oral). O óbito por broncopneumonia ocorreu de forma rápida (menos de 24 horas), sendo compatível com os relatos de Campion *et al.*⁽⁴⁾. A principal causa de morte em pacien-

tes com síndrome de Felty é infecção^(4,8,9). Em paciente com AR e neutropenia, faz-se necessário o diagnóstico diferencial com outras doenças, tais como mielodisplasias, aplasias, leucemias, linfomas, deficiência de B12 e ácido fólico, hiperesplenismo e intoxicações por drogas⁽¹⁰⁾. Realizamos mielograma que evidenciou medula hiperclular com parada de maturação em segmentados, excluindo-se a maioria dessas doenças citadas anteriormente e reforçando o diagnóstico de síndrome de Felty.

Por ser uma síndrome rara, torna-se difícil realizar estudos clínicos controlados e randomizados sobre seu manejo clínico. Os autores deste caso não encontraram nenhum estudo controlado de tratamento para a síndrome clínica. Verificaram-se relatos de casos, séries de casos, estudos retrospectivos e prospectivos, mas nenhum randomizado comparando tratamentos^(2,9-26).

O tratamento específico para a granulocitopenia é necessário em pacientes com alto risco de infecção e/ou contagem de neutrófilos abaixo de 1.000/mm³. Entre as opções terapêuticas, destacam-se o MTX, o GM-CFS, o fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CFS), além da esplenectomia. Outras medicações como sais de ouro, ciclosporina A, corticóides (altas doses), carbonato de lítio e leflunomida têm relatos de benefício. Para aqueles com a síndrome sem neutropenia importante (< 1.000 neutrófilos/mm³) ou infecção, não é necessário tratamento específico⁽¹¹⁾.

Os sais de ouro também já foram utilizados na síndrome de Felty. Um estudo retrospectivo de 13 casos tratados com ouro em doses variáveis de 10 a 50 mg por via intramuscular por semana, dependendo da tolerabilidade, mostrou normalização dos leucócitos em 9 dos 13 pacientes, em média após 40 semanas. Ocorreram poucas complicações infecciosas (um paciente)⁽¹²⁾. Dillon *et al.*⁽¹³⁾ relatam uma série de casos de 20 pacientes que receberam sais de ouro por um período médio de 23,6 meses (2 a 114 meses) com doses totais que variaram de 335 mg a 4.935 mg (média de 1.795 mg). Houve complicações decorrentes da síndrome de Felty e poucas relacionadas a efeitos colaterais da terapia, como *rash*, proteinúria e trombocitopenia transitória. A remissão total ocorreu em 60% dos casos; 20% tiveram remissão parcial e os outros 20% não responderam.

O carbonato de lítio já foi usado para SF com resultados não muito animadores. Mant *et al.*⁽¹⁴⁾ descreveram seis pacientes que receberam carbonato de lítio na dose inicial de 900 mg/dia. Três não tiveram nenhuma resposta, um teve resposta temporária e outros dois tiveram respostas sustentadas, e um teve resolução das infecções. Todos

tiveram efeitos colaterais, sendo mais grave em um deles que necessitou de redução da dose. Os autores concluem que o carbonato de lítio tem uso limitado nos casos de SF em virtude de efeitos colaterais e nem todos responderem à medicação.

O MTX é considerado droga de escolha para o tratamento de Felty. Análise retrospectiva de sete casos observados por um período de 1 ano mostrou melhora sustentada e normalização da contagem de leucócitos⁽³⁾. Isasi *et al.*⁽¹⁵⁾ relatam um caso de Felty com neutropenia persistente abaixo de 200 células/mm³, infecções recorrentes e esplenomegalia que teve melhora após usar 7,5 mg/sem de MTX.

Fiechtner *et al.*⁽¹⁶⁾ descreveram o uso de MTX em quatro mulheres com SF. Todas mostraram grande melhora da neutropenia após 1 a 2 meses de uso e tiveram redução na frequência das infecções. Uma delas apresentou piora da sinovite quando aumentou o número de neutrófilos.

Costa *et al.*⁽¹⁷⁾ mostraram, em um relato de caso, a importância do controle da neutropenia com a manutenção do MTX em doses baixas, em que o tratamento inicial foi realizado com GM-CFS, prednisona e MTX; após melhora clínica e laboratorial, apenas o MTX foi mantido controlando a doença. Este foi suspenso e, após 2 meses, houve recaída. O autor conclui a importância do MTX mesmo em baixas doses para o controle da doença.

Nossa paciente vinha usando MTX havia anos para a AR quando iniciou o quadro de leucopenia em outubro de 2003, evoluindo com piora até junho de 2004. Sabemos que o MTX pode ocasionar depressão da medula óssea e pensando ser esta a causa da diminuição dos neutrófilos foi substituído pela ciclosporina A⁽¹⁸⁾. Canvin *et al.*⁽¹⁹⁾ relatam um caso de síndrome de Felty que não tolerou terapia com ouro, não melhorou com ciclofosfamida nem prednisona e apresentava infecções recorrentes e contagem de neutrófilos de 153 células/mm³. Iniciou-se ciclosporina A 10 mg/kg/dia (500 mg, duas vezes ao dia) e, posteriormente, reduziu-se para 4 mg/kg/dia (200 mg, duas vezes ao dia). Teve aumento da contagem de neutrófilos para 1.085 células/mm³ após 6 semanas e 4.118 células/mm³ aos 4 meses.

Apesar do uso de ciclosporina A por 10 meses, nossa paciente não apresentou melhora laboratorial e teve ainda infecções de repetição.

Na abordagem desta paciente durante sua primeira internação com quadro de sepse e leucopenia, descobriu-se, pelo ultra-som abdominal, que também apresentava esplenomegalia, visto que ao exame clínico o baço não era palpável. O mielograma mostrava uma medula nor-

molucular com parada de maturação, compatível com SF. O tratamento antibiótico foi agressivo, por tratar-se de paciente leucopênica (< 500 neutrófilos) febril.

A evolução foi favorável, com resolução da febre após 3 semanas e melhora do estado geral, no entanto a leucopenia persistiu.

O GM-CFS é efetivo e geralmente bem tolerado no tratamento de neutropenia em SF. Apresenta alto custo e sua administração é por via subcutânea. Rashba *et al.*⁽¹¹⁾, em um artigo de revisão de 1996 para tratamento de neutropenia em SF, relataram que os fatores hematopoiéticos são uma boa opção e têm incidência relativamente baixa de efeitos colaterais. O número total de neutrófilos aumenta na mesma proporção que ocorre diminuição das complicações infecciosas. A contagem total de neutrófilos declina após a suspensão da medicação, entretanto mantém-se em níveis superiores àquele pré-tratamento⁽²⁰⁾. Pereira *et al.*⁽²¹⁾ relataram um caso com remissão de neutropenia após 14 dias com GM-CSF que foi mantida 8 semanas depois do tratamento. Moore Jr. e Vadhan-Raj⁽²²⁾ descreveram um caso de uma mulher de 51 anos com AR havia 10 anos, evoluindo com infecção, leucopenia (1.800 leucócitos/mm³) e neutropenia severa (108 neutrófilos/mm³). Foi tratada com rhGM-CSF 125 µg/m² por dia inicialmente. Após 3 dias, a contagem de neutrófilos estava acima de 500 células/mm³. Foi necessário manter a medicação cronicamente, visto que, após curto tempo de suspensão, a neutropenia recorria. Ela tolerou o esquema contínuo (> 232 dias) sem grandes efeitos colaterais e sem recorrência infecciosa.

Stanworth *et al.*⁽²³⁾ relataram uma série de oito casos de Felty que tiveram boa resposta ao G-CFS (fator estimulador de colônia de granulócitos), no entanto com frequência maior que a esperada de efeitos colaterais que incluíram náusea, mal-estar, artralgia generalizada e, em um paciente, *rash* vasculítico. Alguns tiveram que ter o tratamento suspenso em virtude da intensidade desses efeitos colaterais, enquanto outros toleraram o uso em longo prazo (média de 4 a 6 meses, e 1 usou por 40 meses) após se ajustarem as doses iniciais. Graham *et al.*⁽²⁴⁾ descreveram um caso com grave neutropenia e infecções recorrentes com necessidade de internações hospitalares múltiplas, que usou G-CSF por 18 meses. Teve duas infecções de fácil tratamento no início e depois evoluiu sem mais infecção. A dose foi reduzida para uma injeção de 3 em 3 dias e foi considerada custo-efetiva em longo prazo.

Em nossa paciente, no sexto dia de antibióticos, administrou-se GM-CFS em uma ampola subcutânea (300 ucg) por 3 dias, sem resposta laboratorial. Optamos, então, por

realizar pulsoterapia com metilprednisolona 125 mg/dia por 3 dias e mantivemos prednisona 120 mg/dia. Houve elevação significativa do número total de leucócitos para 1.200/mm³, após 4 dias, e para 1500 /mm³, em 1 semana. Um mês após, o número total de leucócitos era de 3.000/mm³ usando prednisona 90 mg/dia; evoluiu sem infecção nesse período. Alguns pacientes com Felty respondem a altas doses de corticóide⁽⁹⁾, tendo sido pulsoterapia com metilprednisolona já descrita na literatura⁽²⁷⁾.

A paciente havia respondido à corticoterapia, mas necessitávamos de outra medicação para reduzir a dose de prednisona. Talip *et al.*⁽²⁵⁾ descreveram um relato de caso de desenvolvimento de síndrome de Felty grave em paciente já em uso de MTX para o tratamento de AR que teve reação alérgica ao etanercept, mas boa resposta à introdução de leflunomida, tanto por melhora da leucopenia quanto da artrite. Como nossa paciente necessitava de uma droga modificadora que tratasse a neutropenia, e tendo em vista que, quando estava em uso do MTX, desenvolveu granulocitopenia, e a resposta com GM-CSF foi insatisfatória, optamos por iniciar leflunomida associada à prednisona.

Leflunomida é uma nova droga imunomoduladora efetiva no tratamento de AR, que age inibindo a enzima responsável pela síntese das pirimidinas, impedindo a re-

plicação de linfócitos e diminuição da inflamação articular. É indicada no tratamento de outras doenças auto-imunes, como vasculites, Sjögren, pênfigo bolhoso, além de Felty⁽²⁸⁾. Já se estabeleceu no arsenal terapêutico da artrite reumatóide, com bons resultados e efeitos colaterais toleráveis⁽²⁹⁾.

Para aqueles que não responderam a MTX e GM-CSF, a esplenectomia é uma opção que oferece resultados satisfatórios para neutropenia, com o inconveniente de ser um procedimento cirúrgico. Em 25% dos pacientes submetidos à esplenectomia, a neutropenia pode persistir ou recorrer⁽¹⁾.

Um estudo de 2005 com rituximab mostrou falta de eficácia no tratamento para Felty em dois homens de 67 e 53 anos com AR havia 6 e 11 anos, respectivamente⁽²⁶⁾.

GM-CSF associado à pulsoterapia com metilprednisolona, seguido do uso de prednisona e leflunomida, foi a terapêutica escolhida para nossa paciente.

Apresentamos um caso de difícil diagnóstico e controle da leucopenia (neutropenia) em paciente com artrite reumatóide, sendo firmado o diagnóstico de síndrome de Felty após afastar outras causas de neutropenia. No entanto, sua evolução para o óbito por sepsis após 2 meses de uso da leflunomida e prednisona não nos permitiu chegar a uma conclusão da eficácia da leflunomida na doença.

REFERÊNCIAS

- Balint GP, Balint PV: Felty's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 18:631-45, 2004.
- Pinals RS: Felty's syndrome. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, Chapter 68:1101-04.
- Wassenberg S, Herborn G, Rau R: Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Bras J Rheumatol* 37:908-11, 1998.
- Campion G, Maddison PJ, Goulding N, et al.: The Felty's syndrome: A case - matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine* 69: 69-80, 1990.
- Bucknall RC, Davis P, Bacon PA, Jones JV: Neutropenia in rheumatoid arthritis: studies on possible contributing factors. *Annals of Rheumatic Diseases* 41: 242-7, 1982.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch BA, et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-24, 1988.
- Breedveld FC, Fibbe WE, Hermans J, et al.: Factors influencing the incidence of infections in Felty's syndrome. *Archives of the Internal of Medicine* 147: 915-20, 1987.
- Thorne C & Urowitz MB: Long - term outcome in Felty's syndrome. *Annals of Rheumatic Diseases* 41:486-9, 1982.
- Barnes CG, Turnbull AL, Vernon-Roberts B: Felty's syndrome: a clinical and pathologic survey of 21 patients and their response to treatment. *Ann Rheum Dis* 30:359-74, 1971.
- Bagby GC: Leucopenia e leucocitose. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. Capítulo 172:1022-36.
- Rashba EJ, Rowe J M, Packman CH: Treatment of the neutropenia of Felty's syndrome. *Blood Reviews* 10:177-84, 1996.
- Almoallim H, Klinkhoff A: Longterm outcome of treatment of Felty's syndrome with intramuscular gold: case reports and recommendations for management. *J Rheumatol* 32(1):20-6, 2005.
- Dillon AM, Luthra HS, Conn DL, Ferguson RH: Parenteral gold therapy in the Felty's syndrome. Experience with 20 patients. *Medicine (Baltimore)* 65(2):107-12, 1986.
- Mant MJ, Akabutu JJ, Herbert FA: Lithium Carbonate Therapy in Severe Felty's syndrome. *Arch Intern Med* 146:277-80, 1986.
- Isasi C, López-Martín JA, Trujillo MA, et al.: Felty's syndrome: Response to Low Dose Oral Methotrexate. *J Rheumatol* 16:983-5, 1989.
- Fiechtner JJ, Miller DR, Starkebaum G: Reversal of neutropenia with methotrexate treatment in patients with Felty's syndrome. *Arthritis Rheumatism* 32(2):194-201, 1989.
- Costa CBR, Ximenes KBI, Borges CTL, et al.: Síndrome de Felty: caso de recidiva após suspensão da medicação de base. *Rev Bras Reumatol* 43(2):120-2, 2003.
- Camps J, Sangro B, Garcia N, Subira, ML, Prieto J: Felty's syndrome: Response to cyclosporine A with disappearance of neutrophil auto antibodies. *Arthr Rheum* 34(2):253-5, 1991.

19. Canvin JMG, Dalal BI, Baragar F, et al.: Cyclosporine for the Treatment of Granulocytopenia in Felty's syndrome. *American Journal of Hematology* 36:219-20, 1991.
20. Hellmich B, Schnabel A, Gross WL: Treatment of severe Neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus eritematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Arthritis Rheum* 29(2):82-99, 1999.
21. Pereira J, Velloso ED, Loterio HA, et al.: Long-term remission of neutropenia in Felty's syndrome after a short GM-CSF treatment. *Acta Haematol* 92:154-6, 1994.
22. Moore DF Jr, Vadhan-Raj S: Sustained Response in Felty's Syndrome to Prolonged Administration of Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (rhGM-CSF). *The American Journal of Medicine* 98: 591-4, 1995.
23. Stanworth SJ, Bhavnani M, Chattopadhyaya C, et al.: Treatment of Felty's syndrome with the haemopoietic growth factor granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *QJ Med* 91:49-56, 1998.
24. Graham KE, Coodley GO: A prolonged use of granulocyte colony stimulating factor in Felty's syndrome. *J Rheumatol* 22(1):174-6, 1995.
25. Talip F, Walder N, Khan W, Zimmermann B: Treatment of Felty's syndrome with leflunomide. *J Rheumatol* 28(4):868-70, 2001
26. Sordet C, Gottenberg JE, Hellmich B, Kieffer P, Mariette X, Sibilia J: Lack of efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 64(2):332-3, 2005.
27. Larsen MR, May O: Felty's syndrome. *Ugeskr Laeger* 153(28):1990-3, 1991.
28. Sanders S, Harisdangkul V: Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Am J Med Sci* 323(4):190-3, 2002.
29. Maddison P, Kiely P, Kirkham B, et al.: Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology* 44:280-6, 2005.