

Rituximabe na síndrome de Felty refratária

Thiago Sotero Fragoso⁽¹⁾, Andréa Tavares Dantas⁽¹⁾, Maria Roberta Melo Gomes Pereira⁽²⁾,
Cláudia Diniz Lopes Marques⁽³⁾, Fernando de Souza Cavalcanti⁽⁴⁾, Ângela Pinto Duarte⁽⁵⁾

RESUMO

Os autores relatam o caso de uma paciente de 29 anos com diagnóstico de artrite reumatoide soropositiva que com seis meses de evolução desenvolveu granulocitopenia severa e esplenomegalia, embora mantivesse em remissão o quadro articular. Não apresentou resposta à corticoterapia oral e em forma de pulsos, além do metotrexato e leflunomida, tendo apresentado reação adversa ao uso do infliximabe e falta de resposta ao adalimumabe. Diante das infecções de repetição, apesar dos vários esquemas de antibióticos e uso crônico do G-CSF, dos altos títulos de fator reumatoide, dos níveis elevados da VHS e da PCR, utilizou-se o rituximabe no esquema clássico de tratamento da artrite reumatoide. Houve resposta clínica completa com aumento crescente do número de neutrófilos e normalização dos mesmos além da queda dos títulos de fator reumatoide, da VHS e da PCR. Atualmente, a paciente encontra-se em remissão clínica e laboratorial, em uso de prednisona 5 mg/dia e metotrexato 10 mg/semana.

Palavras-chave: artrite reumatoide, síndrome de Felty, tratamento, rituximabe.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Felty (SF) é uma forma rara e severa de artrite reumatoide soropositiva, geralmente associada à neutropenia e, em alguns casos, esplenomegalia.¹ Por muitos anos, a esplenectomia foi a principal terapia, entretanto essa modalidade tem sido substituída por agentes imunossupressores e biológicos e sua indicação atual tem sido restrita para os casos refratários ao tratamento clínico.² A utilização do rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, para o tratamento da síndrome de Felty foi descrita na literatura, até o momento, em seis casos; em dois deles não houve resposta.³⁻⁷ Os autores relatam o caso de uma paciente com SF refratária caracterizada por neutropenia importante e infecções de repetição, na qual foi utilizado o rituximabe para tratamento, com sucesso.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 29 anos, portadora de artrite reumatoide (AR) pelos critérios do *American College of Rheumatology* (ACR)⁸ com dois anos de evolução. Iniciou o quadro com artrite simétrica de punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas

proximais das mãos, ombros e dor nas articulações têmporo-mandibulares, acompanhada de rigidez matinal maior que uma hora e fator reumatoide de 79IU (normal < 20 U).

Após seis meses de tratamento com corticosteroides (10 mg/dia) e metotrexato (20 mg/semana), apresentava resposta clínica satisfatória (DAS28 < 2,6) e não existiam alterações articulares destrutivas.

Nessa ocasião, apresentou agranulocitose de evolução rápida e grave, com níveis de neutrófilos chegando a 96/mm³, esplenomegalia (14 cm abaixo do rebordo costal) e sem recidiva do quadro articular. Naquele momento, o título de fator reumatoide era de 3.590U, VHS de 98 mm/1^ªh e PCR de 135 mg/dl. Mantinha negativas as sorologias para HCV, HIV, HBV, dengue, toxoplasmose, CMV, parvovírus B19, além do teste de Mantoux.

O mielograma demonstrou hiperplasticidade de todas as linhagens e a biópsia de medula óssea não revelou qualquer padrão de mielodisplasia, linfoproliferação ou síndrome do linfócito grande granular. Foi então definido o diagnóstico de Síndrome de Felty. Iniciou-se tratamento com fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), mantido metotrexato e elevada a dose de prednisona oral para 40 mg/dia, utilizados por três meses, sem resposta clínica. Optou-se pela lefluno-

Recebido em 02/10/2008. Aprovado, após revisão, em 02/01/09. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

1. Residente do Serviço de Reumatologia do HC-UFPE

2. Ex-residente do Serviço de Reumatologia do HC-UFPE

3. Reumatologista, Doutora em Saúde Pública e Tutora da Escola Pernambucana de Medicina – FBV/IMIP

4. Professor Adjunto de Reumatologia da UFPE

5. Professora titular e chefe do Serviço de Reumatologia do HC-UFPE

Endereço para correspondência: Ângela Pinto Duarte. Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas. Av. Professor Moraes Rego, s/n, sala 133, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50670-420 Fone: (81) 9254-5699. E-mail: aduarte@terra.com.br

mida, em substituição ao metotrexato, na dose de 20 mg/dia e pulsoterapia com metilprednisolona, também sem resposta clínica após três meses. Devido à persistência da neutropenia, foi utilizado infliximabe, no esquema clássico para artrite reumatoide, tendo sido suspenso na segunda infusão devido à reação alérgica cutânea grave. Em seguida, foi prescrito adalimumabe por três meses, também sem resposta clínica.

Desde o início da neutropenia, apresentou episódios de infecções recorrentes, em especial de vias aéreas superiores, sempre acompanhadas de febre e intenso comprometimento do estado geral, necessitando de internações hospitalares. Com o insucesso do tratamento instituído e a persistência das recidivas infecciosas, apesar dos vários esquemas antibióticos, do uso persistente do G-CSF (filgrastina) e profilaxia com azitromicina, optou-se pela utilização do rituximabe no esquema padronizado para AR. Não foram observados eventos adversos pré ou pós-infusionais.

Três meses após o uso do rituximabe, a paciente apresentou resposta clínica completa, com diminuição dos eventos febris em mais de 75% e da taxa de infecção em mais de 50% (Tabela 1), além do crescente aumento do número de neutrófilos com posterior normalização (Figura 1) e queda do título de fator reumatoide, da VHS e da PCR (Tabela 2).

Atualmente, nove meses após as infusões, mantém resposta clínica e laboratorial sustentada, em uso de prednisona 5 mg/dia e metotrexato 10 mg/semana.

DISCUSSÃO

A SF é caracterizada por artrite crônica, esplenomegalia e leucopenia, acometendo menos de 1% dos pacientes com AR. A faixa etária predominante é da quinta a sétima décadas, em geral com mais de 10 anos de evolução da doença, sendo dois terços do sexo feminino e 95% HLA-DR4 e rara em negros. Associada, em geral, à doença grave, fator reumatoide positivo em altos títulos, além de manifestações extra-articulares exuberantes como nódulos subcutâneos, úlceras de membros inferiores, vasculites, hepatomegalia, pleuro-pericardite, mononeurite múltipla, episclerite, trombocitopenia, linfadenopatia e febre.¹⁰⁻¹⁴

A doença articular é usualmente grave no que se refere às erosões e deformidades. Aproximadamente um terço dos pacientes tem sinovite inativa, embora quase sempre apresentem níveis elevados da VHS. Raramente a granulocitopenia e a esplenomegalia aparecem antes ou simultaneamente à artrite.^{10,13,14}

A causa da granulocitopenia na SF é multifatorial, sendo decorrente do desequilíbrio entre a produção de granulócitos e a remoção dos mesmos no *pool* circulatório, além do sequestro esplênico, geralmente não causando sintomas a menos que infecções bacterianas ocorram. Tais infecções usualmente são recorrentes e acometem o trato respiratório e a pele, sendo mais

comuns quando o número de granulócitos está abaixo de 1.000/mm³, fator determinante do prognóstico.^{14,15}

O metotrexato é uma droga efetiva na maioria dos pacientes com SF, com melhora geralmente nos primeiros dois meses de tratamento. No entanto, não existem estudos clínicos randomizados controlados, sendo esses resultados baseados em relatos com pequenos números de casos. A dose média utilizada nesses relatos foi de 13 mg/semana, via oral.^{16,17}

Existem relatos com experiência limitada da utilização de outras drogas, tais como sulfassalazina, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e leflunomida.¹⁸⁻²¹

Tabela 1
 Critérios de Resposta da Granulocitopenia⁹

RESPOSTA COMPLETA	
Aumento dos granulócitos para 2.000/mm³ ou dois dos seguintes:	
•	Redução da taxa de infecção de pelo menos 50%
•	Diminuição da incidência de úlceras cutâneas de pelo menos 50%
•	Redução da incidência dos episódios febris de pelo menos 75%
RESPOSTA PARCIAL	
Aumento dos granulócitos entre 1.000 e 2.000/mm³ ou dois dos seguintes:	
•	Redução da taxa de infecção de pelo menos 25%
•	Diminuição da incidência de úlceras cutâneas de pelo menos 25%
•	Redução da incidência dos episódios febris de pelo menos 25%

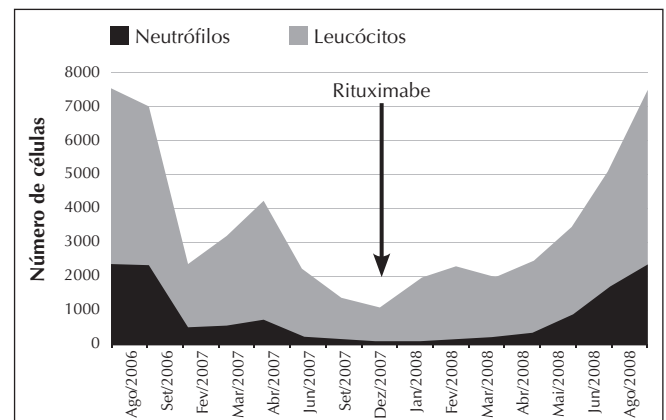


Figura 1. Distribuição dos valores de leucócitos e neutrófilos antes e depois do uso do rituximabe.

Tabela 2
 Variação dos valores do FR, VHS e PCR, antes e após a infusão do rituximabe

	Pré-rituximabe		Pós-rituximabe		
	S6	S10	S16	S28	
FR	3590	NR	NR	NR	791
VHS	95	28	38	23	26
PCR	105	3,3	5,9	4,5	2,4

NR = não realizado; FR = fator reumatoide; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C reativa; S = semanas

Os corticosteroides podem elevar o número de granulócitos na SF por dois mecanismos: ação imunossupressora e alteração da cinética granulocítica.²²⁻²⁴ A prednisona, na dose de pelo menos 30 mg/dia, geralmente normaliza o número de granulócitos, embora seu efeito não seja sustentado quando a dose é reduzida para menos que 10 mg/dia, a menos que outras drogas sejam adicionadas.²⁵ Pulsoterapia com metilprednisolona tem sido utilizada para agranulocitose, sendo as infecções o principal obstáculo para sua utilização.²⁶

O uso do etanercepte e do infliximabe no tratamento da SF não mostrou nenhum benefício em três casos relatados na literatura.^{4,27,28} Gamaglobulina endovenosa também parece não ser eficaz para tratamento da neutropenia que ocorre na SF.²⁹

Fatores estimuladores de crescimento são utilizados com frequência na SF, sendo efetivos em reverter a granulocitopenia e reduzir as complicações infecciosas na maioria dos pacientes. Entretanto, falhas têm sido reportadas e o custo é outro fator limitante, particularmente com o uso prolongado. Além disso, podem ocorrer como eventos adversos sinovite e vasculite leucocitoclástica.³⁰

Por muitos anos, a esplenectomia foi a principal terapia, mas essa modalidade tem sido substituída por agentes imunossupressores e biológicos, sendo sua indicação atual restrita para os casos refratários ao tratamento clínico.²

O rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico, anti-receptor CD-20 de linfócitos B, tem sido utilizado no tratamento da SF. O mecanismo da neutropenia é multifatorial, e naquele subtipo de pacientes onde existe a formação de autoanticorpos, o rituximabe pode ser benéfico. No entanto, vários fatores podem concorrer para a falta de eficácia deste na SF:^{31,32}

- inabilidade do rituximabe de se ligar a células plasmáticas, que são CD-20 negativas;

- outros mecanismos célula B dependentes (imunoglobulinas, apresentação de antígenos, cooperação com célula T); e
- subpopulações de linfócitos T que têm atividade antigranulocítica e que podem existir independentemente das células B.

Esses mecanismos podem justificar os resultados controversos encontrados nos relatos existentes na literatura do uso do rituximabe na SF refratária (Tabela 3).

Embora a SF ocorra mais frequentemente na AR ativa e severa, existe um percentual de pacientes que não apresenta atividade articular inflamatória,¹⁴ como ocorreu com a nossa paciente, mantendo DAS28 sempre menor que 2,6 desde o início da neutropenia, embora apresentasse níveis elevados de marcadores inflamatórios (PCR e VHS) e de FR.

Interessante ainda é o fato de a nossa paciente apresentar uma faixa etária (29 anos) bastante inferior àquela na qual é mais frequente o aparecimento da SF¹⁴ (entre 50 e 70 anos). A média de idade dos pacientes relatados anteriormente foi de 51,2 anos (35 a 67 anos).³⁻⁷

Assim como nos relatos da literatura,³⁻⁷ a nossa paciente utilizou vários medicamentos, como prednisona, metilprednisolona, metotrexato, leflunomida, G-CSF e anti-TNF, sem resposta da neutropenia.

O rituximabe é uma terapia já bem estabelecida em pacientes com AR soropositiva e que mostrou ser promissora em alguns casos relatados de SF. A escolha pela sua utilização baseou-se no fato de a paciente apresentar elevados títulos de fator reumatoide, mielograma demonstrando hiperplasticidade e refratariedade às drogas previamente utilizadas. Apesar da patogenia multifatorial da SF, o rituximabe pode ser uma opção terapêutica eficaz e segura, podendo ser utilizada antes da esplenectomia, diminuindo a morbi-mortalidade desses pacientes.

Tabela 3

Características clínico-laboratoriais dos pacientes com SF tratados com rituximabe

Referência	Casos	Dose	Características clínicas e tratamento prévio	Resposta e seguimento
Sordet <i>et al.</i> ³	02	375 mg/m ² , 4 semanas	67 anos; 53 anos; Masc (ambos); AR ativa, FR positivo; MTX, SSZ, CE	Após seis meses, controle da atividade clínica e laboratorial, porém sem resposta para SF nos dois casos.
Weinreb <i>et al.</i> ⁴	01	650 mg/semana, 4 semanas	51 anos; Fem; AR soropositiva; MTX, CE, HCQ, INF e G-CSF	Queda do FR e normalização do número de neutrófilos nove meses após a infusão.
Lekharaju; Chattopadhyay ⁵	01	1g, duas doses, intervalo 14 dias	41 anos; Fem; AR ativa soropositiva e neutropenia; CE, MTX, SSZ, G-CSF	Aumento do número de neutrófilos após quatro semanas com resposta mantida após 14 meses.
Chandra; Margulis; Schiff ⁶	01	660 mg, dose única	60 anos; Masc; AR soropositiva, nodular; CE, Ouro, HCQ, DPA e LEF	Queda e resposta sustentada dos neutrófilos; marcada remissão dos sintomas.
Salama <i>et al.</i> ⁷	01	1g, duas doses, intervalo 14 dias	35 anos; Fem; Displasia de todas as linhagens celulares na biópsia; SF refratária e hemólise; CIC, LEF, ADA	Melhora do quadro articular e da hemólise, sem resposta para a trombocitopenia e leucopenia.
Fragoso <i>et al.</i> , 2008	01	1g, duas doses, intervalo 14 dias	29 anos; Fem; Neutropenia, FR +; CE oral e pulsoterapia, MTX, LEF, INF, ADA, G-CSF	Melhora do número de neutrófilos após três meses; resposta sustentada após nove meses.

Masc = masculino; Fem = feminino; FR = fator reumatoide; MTX = metotrexato; SSZ = sulfassalazina; CE = corticosteroide; HCQ = hidroxiquina; DPA = D-Penicilamina; INF = infliximabe; LEF = leflunomida; CIC = ciclofosfamida; ADA = adalimumabe; G-CSF = fator estimulador de granulócitos.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):208-14.
2. Pinals RS. Indications for splenectomy in Felty's syndrome. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
3. Sordet C, Gottenberg JE, Hellmich B, Kieffer P, Mariette X, Sibilia J. Lack of efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):332-3.
4. Weinreb N, Rabinowitz A, Dellaripa PF. Beneficial response to rituximab in refractory Felty syndrome. *J Clin Rheumatol* 2006;12(1):48.
5. Lekharaju V, Chattopadhyay C. Efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1352.
6. Chandra PA, Margulis Y, Schiff C. Rituximab is useful in the treatment of Felty's syndrome. *Am J Ther* 2008;15(4):321-2.
7. Salama A, Schneider U, Dorner T. Beneficial response to rituximab in a patient with haemolysis and refractory Felty Syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):894-5.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
9. Pinals RS. Drug therapy in Felty's syndrome. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
10. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH: *Rheumatology*, 4th ed, Philadelphia, Editora Elsevier, 2007.
11. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH: *Primer on the Rheumatic Diseases*, 13th ed, New York, Editora Springer, 2008.
12. Inboden J, Hellmann D, Stone J: *Current Rheumatology Diagnosis & Treatment*, 2nd ed, Editora McGraw-Hill, 2007.
13. Pinals RS. Clinical manifestations and diagnosis of Felty's syndrome. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
14. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I *et al.* The Felty's syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine* 1990;69:69-80.
15. Burks EJ, Loughran TP Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev* 2006;20(5):245-66.
16. Wassenberg S, Rau R, Herborn G. Methotrexate treatment of Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35:S150.
17. Tan N, Grisanti MW, Grisanti JM. Oral methotrexate in the treatment of Felty's syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20:599-601.
18. Wiesner KB, Shapiro RF, Bryan BL, Fuller C, Utsinger PD. Immunosuppressive therapy in Felty's syndrome. *N Engl J Med* 1977;296(20):1172.
19. Canvin JM, Dalal BI, Baragar F, Johnston JB. Cyclosporin for the treatment of granulocytopenia in Felty's syndrome. *Am J Hematol* 1991;36(3):219-20.
20. Talip F, Walker N, Khan W, Zimmermann B. Treatment of Felty's syndrome with leflunomide. *J Rheumatol* 2001; 28(4):868-870.
21. Brodsky RA, Petri M, Smith BD, Seifter EJ, Spivak JL, Styler M *et al.* Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory, severe autoimmune disease. *Ann Int Med* 1998;129(12):1031-5.
22. Bisho, CR, Athens JW, Boggs DR, Warner HR, Cartwright GE, Wintrobe MM. Leukokinetic studies. 13. A non-steady-state kinetic evaluation of the mechanism of cortisone-induced granulocytosis. *J Clin Invest* 1968;47(2):249-60.
23. Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, Pinkhas J. Prednisone-induced leukocytosis. Influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. *Am J Med* 1981;71(5):773-8.
24. Smith MD, Ahern MJ, Brooks PM, RobertsThomson PJ. The clinical and immunological effects of pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis. III Effects on immune and inflammatory indices in synovial fluid. *J Rheumatol* 1988;15(2):238-41.
25. Kaprove RE. Felty's syndrome: Case report and rationale for disease suppressant immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 1981;8(5):791-6.
26. Job-Deslandre C, Menkes CJ. Treatment of Felty's syndrome accompanied by agranulocytosis using high-dose corticoids. 3 cases. *Presse Med* 1987;16(12):569-70.
27. Ravindran J, Shenker N, Bhalla AK, Lachmann H, Hawkins P. Case report: Response in proteinuria due to AA amyloidosis but not Felty's syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blockade. *Rheumatology* 2004;43(5):669-72.

28. Ghavami A, Genevay S, Fulpius T, Gabay C. Etanercept in treatment of Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):1090-1.
29. Breedveld FC, Brand A, van Aken WG. High dose intravenous gamma globulin for Felty's syndrome. *J Rheumatol* 1985;12(4):700-2.
30. 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(2):82-99.
31. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1484-92.
32. 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 syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43(4):834-43.