

# BMJ Best Practice

## Síndrome de Felty

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
<b>Tratamento</b>	<b>16</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	19
Novidades	23
<b>Acompanhamento</b>	<b>24</b>
Recomendações	24
Complicações	24
Prognóstico	26
<b>Recursos online</b>	<b>28</b>
<b>Referências</b>	<b>29</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>32</b>

## Resumo

- ◇ Manifestação rara, extra-articular da artrite reumatoide (AR), caracterizada por neutropenia idiopática persistente e, em alguns casos, esplenomegalia. Estima-se que ocorra em <1% dos pacientes com AR.
- ◇ Tende a ocorrer da quinta à sétima década de vida, geralmente em pacientes brancos que tiveram AR erosiva soropositiva de longa duração.
- ◇ O diagnóstico é clínico e não há teste diagnóstico específico; outras causas de neutropenia devem ser excluídas.
- ◇ A causa da neutropenia é multifatorial e acredita-se resultar de um desequilíbrio entre a produção de neutrófilos na medula óssea e a destruição elevada no sangue periférico, ou de ambas.
- ◇ O objetivo do tratamento é elevar a contagem de neutrófilos e evitar infecções recorrentes enquanto se controla a atividade da doença reumatoide sistêmica.

## Definição

Descrita pela primeira vez por A.R. Felty, em 1924, a síndrome de Felty (SF) é uma manifestação extra-articular rara da artrite reumatoide. É caracterizada por neutropenia idiopática persistente e, frequentemente (>90% dos casos), por esplenomegalia.[1] [2] A neutropenia na SF é definida como uma contagem de neutrófilos  $<2 \times 10^9/L$  ( $<2000/\text{microlitro}$ ) por  $>6$  meses.[2]

## Epidemiologia

A síndrome de Felty (SF) é uma manifestação extra-articular rara da artrite reumatoide (AR) e estima-se que ocorra em  $<1\%$  dos pacientes com AR.[5] Sua prevalência verdadeira é difícil de ser apurada, pois muitos pacientes afetados permanecem assintomáticos. Além disso, com o advento da supressão intensiva da atividade da AR logo no início com medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) e com tratamentos biológicos, a SF pode ocorrer atualmente com frequência ainda menor e ser menos grave.[6] A SF tende a ocorrer da quinta à sétima década de vida, com uma proporção de mulheres/homens de 1.6:1.0.[2] É incomum em crianças e em pessoas de descendência negra.[7] O antígeno HLA-DR4 é altamente associado à SF. Portanto, esses pacientes tendem a ter uma forte história familiar de AR.[8] Em pacientes com SF, geralmente a AR está presente, em média, de 10 a 20 anos antes do desenvolvimento da neutropenia.[2]

## Etiologia

A etiologia precisa da síndrome de Felty (SF) permanece incerta. Geralmente, ocorre em pacientes com artrite reumatoide (AR) erosiva soropositiva de longa duração ( $>10$  anos de duração) com características extra-articulares, incluindo nódulos reumatoides, linfadenopatia, úlceras nas pernas e vasculite.[2] O fator reumatoide (FR) é positivo (geralmente em altos títulos) em 95% a 100% dos pacientes, e anticorpos antinucleares em 47% a 100% dos pacientes. Além disso, geralmente os pacientes com SF apresentam altos níveis de imunocomplexos circulantes, o que implica disfunção imunológica por essa etiologia.[7] Embora provavelmente nenhuma dessas características sorológicas seja a única responsável pelo desenvolvimento da neutropenia na SF, elas podem contribuir para a menor sobrevivência dos neutrófilos.[2] [7]

Pode haver uma contribuição genética para o desenvolvimento da SF. O antígeno HLA-DR4 é altamente associado à SF.[8] Mais de 90% dos pacientes com SF são positivos para HLA-DR4, em comparação com 60% a 70% dos pacientes com AR e 30% de pessoas brancas saudáveis. Além disso, na SF, há um excesso de homozigotos DR4 e, principalmente, o alelo \*0401 está associado à progressão da doença.[9] [10] No entanto, o papel genético exato do HLA-DR4 é incerto, sendo provável que outros determinantes genéticos estejam implicados na SF.

## Fisiopatologia

A neutropenia característica da síndrome de Felty (SF) é um processo multifatorial, resultante de um desequilíbrio entre a produção de neutrófilos na medula óssea e a destruição elevada no sangue periférico, ou de ambas. Geralmente, o exame da medula óssea mostra celularidade elevada com parada de maturação da linhagem granulocítica.[2] Acredita-se que o sequestro elevado de neutrófilos e a destruição periférica ocorrem pela ação de imunocomplexos ligados aos neutrófilos ou de anticorpos anti-neutrófilos

dirigidos contra antígenos da superfície celular. A granulopoiese comprometida tem sido proposta como resultante da diminuição da produção de citocinas na medula óssea, da ligação de anticorpos contra o fator de crescimento de granulócitos ou da imunossupressão de precursores mieloides mediada por células T.[8] [4] [7] [11] [12]

Inicialmente acreditava-se que a causa da esplenomegalia da SF estava associada à neutropenia, mas muitos estudos mostraram que o tamanho do baço não se correlaciona com o grau da neutropenia. Não há evidências histológicas para sugerir que os neutrófilos são sequestrados ou destruídos no baço.[12]

Embora a neutropenia em si predisponha a infecções bacterianas recorrentes, defeitos na função dos neutrófilos também podem contribuir para isso. Pacientes com as contagens mais baixas de neutrófilos tendem a apresentar infecções bacterianas. Entretanto, em alguns pacientes as infecções persistem, apesar da normalização da contagem de neutrófilos. Demonstrou-se uma função neutrofílica anormal, na qual ocorrem defeitos na fagocitose e na quimiotaxia.[2]

## Prevenção secundária

Os pacientes devem ser orientados a tomar vacinas contra gripe (influenza) todos os anos e contra pneumococos a cada 3 anos. Os pacientes e os médicos de suas famílias também devem ser orientados sobre o fato de que, enquanto os pacientes estiverem neutropênicos, vacinas vivas (por exemplo, BCG, poliomielite por via oral, tétano por via oral e febre amarela) devem ser suspensas.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 65 anos com uma história de 15 anos de artrite reumatoide (AR) soropositiva, com manifestações extra-articulares, incluindo úlceras nas pernas e nódulos reumatoides, se apresenta com uma história de muitos meses de infecções sinopulmonares recorrentes. Vários exames de sangue haviam apontado anteriormente uma neutropenia limítrofe. Ao exame, ela tem sinovite leve nas mãos e nos punhos e pirexia de baixa intensidade. Exames de sangue mostram baixa contagem de neutrófilos, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada e fator reumatoide (FR) altamente positivo. O esfregaço de sangue e os exames de medula óssea não revelam características de mielodisplasia, linfoproliferação ou presença de linfócitos granulares grandes. Investigações adicionais excluem outras causas de neutropenia, como toxicidade medicamentosa e infecções virais oportunistas. A ultrassonografia abdominal revela esplenomegalia e hepatomegalia leve.

### Outras apresentações

A tríade clássica da síndrome de Felty (SF) é artrite reumatoide (AR), neutropenia e esplenomegalia. Entretanto, embora a AR seja tipicamente agressiva em pacientes com SF, a sinovite pode ser leve ou inativa.[3] Além disso, embora a esplenomegalia seja detectada frequentemente (>90% dos casos), o tamanho do baço nem sempre se correlaciona com a evolução clínica ou com o grau da neutropenia, e às vezes não é detectável no exame clínico ou na avaliação radiológica, apesar da neutropenia grave.[2] [4] Além disso, muitos pacientes com SF não apresentam infecções recorrentes, de modo que a neutropenia pode permanecer não detectada, a menos que os pacientes sejam monitorados por exames de sangue quanto à toxicidade de medicamentos antirreumáticos. Em alguns pacientes que apresentam infecção intercorrente, a neutropenia pode ser mascarada, pois a infecção ativa pode normalizar ou elevar a contagem de leucócitos.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Muitos pacientes com síndrome de Felty (SF) permanecem assintomáticos, e a neutropenia pode permanecer não detectada a menos que sejam monitorados por exames de sangue quanto à toxicidade de medicamentos antirreumáticos. Outros podem apresentar infecções como resultado da neutropenia grave, comumente infecções pulmonares ou cutâneas.

O diagnóstico da SF é clínico, não há um teste diagnóstico específico. Há suspeita em pacientes com artrite reumatoide (AR) de longa duração, associada à neutropenia e frequentemente (>90% dos pacientes) à esplenomegalia. O tamanho do baço nem sempre se correlaciona à evolução clínica da doença ou ao grau da neutropenia e, portanto, não é considerado um requisito diagnóstico absoluto.[2] [4] O mais importante é que outras causas da neutropenia sejam excluídas primeiro.

### História

Normalmente, os pacientes têm uma longa história (>10 anos) de AR agressiva, erosiva e soropositiva antes do desenvolvimento da SF. Eles podem ter uma forte história familiar de AR. Pacientes com

suspeita de SF podem relatar sintomas sugestivos de infecções intercorrentes, especialmente infecções cutâneas e do trato respiratório.[2] Essas podem ser as causas principais da morbidade e mortalidade.

Uma história completa deve ser colhida, investigando causas alternativas para a neutropenia, como a neutropenia induzida por medicamentos, infecções crônicas, distúrbios mieloproliferativos e linfoproliferativos e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Os pacientes também devem ser questionados sobre mudanças recentes em seu tratamento antirreumático, pois a maioria dos medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) podem causar neutropenia. Pacientes que usam MARMDs devem ser questionados sobre quando iniciaram o uso do medicamento e se a dose foi alterada recentemente para que a neutropenia possa ser explicada.

## Exame

É provável que os pacientes apresentem características articulares típicas da AR, com deformidades articulares, embora a sinovite possa ser leve ou ausente na apresentação. Pode haver evidências de características extra-articulares de AR, como nódulos reumatoides, vasculite e úlceras nas pernas. Esplenomegalia e hepatomegalia podem estar presentes ao exame.

Como a neutropenia da SF predispõe a infecções, especialmente as cutâneas e do trato respiratório, é importante verificar se há sinais e sintomas dessas infecções durante a anamnese e o exame. Pacientes sob tratamento com anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) alfa devem ser avaliados quanto ao desenvolvimento de lúpus induzido por anti-TNF e suas características clínicas, como febre, mialgia e erupções cutâneas.[13]

## Exames laboratoriais

Os seguintes exames são indicados para todos os pacientes com possibilidade de SF:

### Hemograma completo

- A principal característica da SF é a neutropenia idiopática persistente, definida como contagem de neutrófilos  $<2 \times 10^9/L$  ( $<2000/\text{microlitro}$ ). [2] Persistência geralmente é definida como duração  $>6$  meses. A contagem de neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$  ( $<1000/\text{microlitro}$ ) é classificada como grave e é o maior fator de risco para infecção recorrente. [14] O hemograma completo também pode revelar anemia decorrente de uma doença crônica ou do hiperesplenismo. Trombocitopenia também pode estar presente devido ao hiperesplenismo. Anemia e trombocitopenia não são requisitos para o diagnóstico da síndrome de Felty (SF).

### Esfregaço de sangue periférico

- Isso é necessário para excluir outras causas hematológicas da neutropenia, incluindo a síndrome linfocítica granular grande (LGG). A expansão homogênea dos LGGs é uma doença com baixo grau de malignidade associada à neutropenia e à esplenomegalia. Cerca de 25% dos pacientes com síndrome LGG apresentam AR, que precede ou se desenvolve ao mesmo tempo que o processo hematológico e pode satisfazer os critérios para diagnóstico da SF. Além disso, 30% dos pacientes com SF apresentam evidências de expansão de LGG. [8] [12] No passado, a síndrome LGG com AR era descrita como uma "pseudossíndrome de Felty", e acreditava-se que era uma entidade distinta da SF. Entretanto, hoje ficou claro que as 2 síndromes formam uma doença sobreposta com histórico imunogenético parecido. [15]

### Reagentes da fase aguda



- A VHS e a proteína C-reativa podem estar elevadas.[2]

#### Estudos sorológicos

- O fator reumatoide (FR) é encontrado em 95% a 100% dos pacientes com SF, geralmente em altos títulos.[7] Pacientes com SF também são geralmente positivos para anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos e apresentam níveis mais altos que os pacientes com AR sem manifestações extra-articulares.[16] O fator antinuclear (FAN) é encontrado em 47% a 100% dos pacientes com SF.[7]

#### TFHs

- Elevações leves de fosfatase alcalina e de aminotransferases foram descritas em 25% dos casos de SF, e acredita-se que sejam relacionadas à hiperplasia nodular regenerativa do fígado.[8]

#### Exames virológicos

- Para excluir outras causas de neutropenia, devem ser considerados exames virológicos para citomegalovírus (CMV), vírus da imunodeficiência humana (HIV) e parvovírus B19.

## Exames por imagem

Ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC) podem ser realizadas para investigar a presença de esplenomegalia, embora um baço aumentado não seja mais necessário para o diagnóstico da SF. Essas modalidades de imagem também podem ser úteis para excluir outros diagnósticos possíveis, como distúrbios linfoproliferativos, ao investigarem a presença de linfadenopatia.

Pode-se considerar uma radiografia torácica para investigar a presença de infecção, se houver suspeita após o exame clínico.

## Aspiração da medula óssea e biópsia por trefina

Necessária para confirmar a SF e excluir outras causas de neutropenia.[8]

## Fatores de risco

### Fortes

#### artrite reumatoide (AR) >10 anos

- Normalmente, a síndrome de Felty (SF) se desenvolve mais tarde no curso da AR, geralmente 10 a 20 anos após o início da AR.[2]

#### história familiar de AR

- É comum haver forte história familiar de AR e alta associação com o antígeno HLA-DR4, em >90% dos casos.[9]

#### idade >50 anos

- Tende a ocorrer a partir da quinta até a sétima década de vida.[2]

**etnia branca**

- Mais comum em pessoas de etnia branca; rara em pessoas negras, com apenas 3 casos relatados.[7] Isso pode ser decorrente do fato de pessoas de ascendência negra terem baixa frequência de antígeno HLA-DR4. Entretanto, outros determinantes genéticos importantes podem explicar a diferença na prevalência da SF entre essas 2 populações.

## Anamnese e exame físico

**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco principais incluem artrite reumatoide (AR) de longa duração, >50 anos de idade, história familiar de AR e etnia branca.

**esplenomegalia (comum)**

- Ocorre frequentemente (>90% dos casos), mas já não é requisito para o diagnóstico e às vezes pode ser indetectável clinicamente.[2] [4]

**deformidades articulares (comum)**

- Normalmente, pacientes têm história familiar de AR erosiva e grave de longa duração. Portanto, os pacientes podem apresentar deformidades articulares dos dedos típicas da AR, como as deformidades em “Z” do polegar, em pescoço de cisne e em botoeira, evidências de subluxação das articulações e anquilose. Geralmente, no momento do diagnóstico da síndrome de Felty (SF), a sinovite é leve ou inativa.[8]

**Outros fatores de diagnóstico****nódulos reumatoides (comum)**

- Os pacientes tendem a apresentar manifestações extra-articulares mais frequentes e graves de AR, incluindo nódulos reumatoides.

**hepatomegalia (incomum)**

- Hepatomegalia leve pode se apresentar em até 25% dos casos, mas não é um requisito para o diagnóstico.

**história de vasculite (incomum)**

- Os pacientes tendem a apresentar manifestações extra-articulares mais frequentes e graves de artrite reumatoide, como vasculites (por exemplo, mononeurite múltipla, úlceras nas pernas, púrpura palpável ou infartos periungueais).[2]

**infecções cutâneas e do trato respiratório frequentes (incomum)**

- Alguns pacientes podem apresentar infecções como resultado da neutropenia grave, comumente infecções pulmonares ou cutâneas.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A neutropenia é a característica marcante da doença. Deve ser persistente (&gt;6 meses) e, por isso, poderá ser necessário repetir o exame várias vezes.</li> <li>A contagem de neutrófilos <math>&lt;1 \times 10^9/L</math> (<math>&lt;1000/\text{microlitro}</math>) é classificada como grave e é um fator de risco para infecções.</li> <li>Pacientes com infecções concomitantes podem apresentar uma contagem de neutrófilos normal ou levemente elevada, que remite quando a infecção é tratada.</li> <li>Anemia pode ocorrer em decorrência de uma doença crônica ou do hipersplenismo. A trombocitopenia também pode estar presente devido ao hipersplenismo.</li> <li>Anemia e trombocitopenia não são requisitos para o diagnóstico da síndrome de Felty (SF).</li> </ul>	<b>contagem de neutrófilos <math>&lt;2 \times 10^9/L</math> (<math>&lt;2000/\text{microlitro}</math>); anemia; trombocitopenia</b>
<b>esfregaço de sangue periférico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitado se for detectada neutropenia, ajuda a excluir outras causas hematológicas da neutropenia, incluindo a síndrome linfocítica granular grande.</li> </ul>	<b>neutropenia e ausência de outros tipos de células patológicas</b>
<b>velocidade de hemossedimentação (VHS) sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Elevação inespecífica é típica na SF.</li> <li>A sensibilidade e a especificidade deste teste são baixas.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>proteína C-reativa sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode estar elevada na SF, principalmente se houver infecção concomitante.</li> <li>A sensibilidade e a especificidade deste teste são baixas.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis de fosfatase alcalina e aminotransferase podem estar discretamente elevados em cerca de 25% dos casos.</li> </ul>	<b>fosfatase alcalina elevada; transaminases elevadas</b>
<b>fator reumatoide (FR) sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aproximadamente 95% a 100% dos pacientes são positivos para o FR e, geralmente, apresentam altos títulos.</li> <li>Está envolvido nos mecanismos humorais do comprometimento da granulopoiese, pois altos títulos caracterizam pacientes com neutropenia persistente.[2] [7]</li> </ul>	<b>positivo e com alto título</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>fator antinuclear (FAN) sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Encontrado em 47% a 100% dos casos. O exame também pode ser solicitado se houver suspeita de lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou lúpus induzido por anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) como causa da neutropenia. Anticorpos anti-ácido desoxirribonucleico (anti-DNA) de fita dupla têm maior probabilidade de serem positivos em altos títulos no LES ou no lúpus induzido por anti-TNF.</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>níveis de anticorpos séricos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normalmente positivos. Títulos mais altos que em pacientes com artrite reumatoide sem manifestações extra-articulares.[16]</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>ultrassonografia do abdome</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A esplenomegalia é comum (&gt;90% dos pacientes), mas já não é um requisito para o diagnóstico.</li> <li>Hepatomegalia leve também pode ocorrer.</li> </ul>	<b>esplenomegalia e/ou hepatomegalia</b>
<b>tomografia computadorizada (TC) do abdome</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser realizada se a ultrassonografia não for conclusiva.</li> <li>A esplenomegalia é comum (&gt;90% dos pacientes), mas já não é um requisito para o diagnóstico.</li> <li>Hepatomegalia leve também pode ocorrer.</li> <li>A TC também poderá revelar presença de linfadenopatia, que pode ocorrer em certas malignidades hematológicas.</li> </ul>	<b>esplenomegalia e/ou hepatomegalia</b>
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser solicitada para investigar sinais de infecção torácica, se houver suspeita após o exame clínico.</li> </ul>	<b>condensação sugestiva de infecção</b>
<b>biópsia da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normalmente, poderá mostrar hiperplasia mieloide e detenção do desenvolvimento em direção à maturidade, embora hipocelularidade e pools mitóticos também tenham sido relatados.</li> <li>Realizada para excluir outras causas hematológicas da neutropenia, como distúrbios linfoproliferativos ou mieloproliferativos.</li> </ul>	<b>aparências variáveis</b>
<b>exames virológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não são exames de rotina, mas podem ser considerados para excluir outras causas da neutropenia, especialmente se houver fatores de risco para imunodeficiência ou suscetibilidade a infecções virais oportunistas.</li> </ul>	<b>vírus da imunodeficiência humana (HIV) negativo, citomegalovírus (CMV) negativo</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome linfocítica granular grande (LGG)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doença com baixo grau de malignidade, associada à neutropenia e à esplenomegalia, na qual 25% dos pacientes apresentam artrite reumatoide (AR). Atualmente, considera-se que a síndrome de Felty (SF) e a AR formam uma síndrome de sobreposição.[15]</li> <li>A artrite na síndrome LGG tende a ser menos agressiva que na SF e apresenta menos manifestações extra-articulares de AR.[8]</li> <li>A síndrome LGG é mais provável se o início da artrite e da neutropenia for simultâneo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O FR pode ser negativo.</li> <li>Esfregaço de sangue periférico e exame de medula óssea mostram população de linfócitos expandida com LGGs típicos.</li> <li>A imunofenotipagem mostra uma população de linfócitos expandida expressando CD2, 3, 8, 16 e 57.</li> <li>Estudos de rearranjo gênico do receptor de célula T mostram anormalidades citogenéticas clonais.</li> </ul>
<b>Distúrbios linfoproliferativos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Características típicas da AR podem não estar presentes ao exame.</li> <li>Pode haver linfadenopatia disseminada com hepatoesplenomegalia.</li> <li>A história pode revelar presença de sintomas B (por exemplo, sudorese noturna, febre, perda de peso).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O FR pode ser negativo.</li> <li>O esfregaço de sangue periférico e o exame de medula óssea podem mostrar infiltrações por células do linfoma.</li> <li>A biópsia excisional dos linfonodos pode ser necessária para caracterizar o tipo de linfoma.</li> </ul>
<b>Doenças mieloproliferativas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Características típicas da AR podem não estar presentes no exame.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O hemograma completo pode mostrar anemia, neutropenia, linfocitose, trombocitopenia ou trombofilia.</li> <li>Esfregaço de sangue periférico e exame de medula óssea podem mostrar infiltrações com células anormais, que podem ser caracterizadas por análise citogênica.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Lúpus eritematoso sistêmico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de características articulares e extra-articulares de AR, como artrite erosiva ou nódulos reumatóides.</li> <li>Outras características que podem sugerir lúpus eritematoso sistêmico (LES) incluem erupções cutâneas típicas, como erupção cutânea malar, fotossensibilidade ou lúpus discoide, além de presença de nefrite ou envolvimento do sistema nervoso central.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A linfopenia é mais comum no LES.</li> <li>Radiografias das mãos provavelmente não mostrarão alterações erosivas.</li> <li>Alto título de fator antinuclear (FAN) e ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla sugerem LES.</li> <li>A urinálise pode revelar proteinúria e hematúria sugestivas de nefrite lúpica.</li> </ul>
<b>Lúpus induzido por anti-fatores de necrose tumoral (anti-TNFs)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com AR tratados com agentes anti-TNF podem desenvolver lúpus induzido por anti-TNF, que é caracterizado por positividade elevada de FAN, desenvolvimento de anticorpos anti-dsDNA e características clínicas do lúpus induzido por medicamento, como febre, mal-estar, mialgia e erupção cutânea.</li> <li>Geralmente, os sintomas remitem com a supressão do agente anti-TNF.[13]</li> <li>A esplenomegalia geralmente não é uma característica do lúpus induzido por anti-TNFs.[13]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Título elevado de FAN, desenvolvimento de anticorpos anti-dsDNA, que geralmente são dsDNA da imunoglobulina M (IgM).</li> </ul>
<b>Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Características típicas da AR podem não estar presentes.</li> <li>Sintomas sistêmicos, como febres ou distúrbio constitucional, podem ser comuns.</li> <li>Pode haver fatores de risco para o desenvolvimento de infecção por HIV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O FR pode ser negativo.</li> <li>O exame virológico confirma a infecção por HIV.</li> </ul>
<b>Infecção por CMV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Características típicas da AR podem não estar presentes.</li> <li>Sintomas sistêmicos, como febres ou distúrbio constitucional, podem ser comuns.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os marcadores inflamatórios proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS) podem não estar elevados na infecção viral.</li> <li>O FR pode ser negativo.</li> <li>O exame virológico confirma a infecção por CMV.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Sarcoidose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes podem apresentar artrite, tipicamente envolvendo tornozelos, joelhos e mãos, mas raramente é deformadora ou erosiva.</li> <li>Os pacientes também podem apresentar uveíte, linfadenopatia, aumento da glândula parótida, entesite, envolvimento cutâneo com eritema nodoso ou lúpus pérmio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografia torácica pode revelar linfadenopatia hilar bilateral.</li> <li>A sorologia para enzima conversora de angiotensina pode ser aferida.</li> <li>As radiografias das mãos provavelmente não mostram alterações da AR e erosões.</li> <li>Biópsia de linfonodos, órgãos afetados ou medula óssea podem mostrar granuloma não caseoso.</li> </ul>
<b>Amiloidose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com AR de longa duração apresentam risco de evoluir para amiloidose.</li> <li>Podem estar presentes sintomas inespecíficos, como perda de peso ou fadiga, juntamente ao edema periférico decorrente de envolvimento cardíaco ou renal, assim como parestesias que sugiram neuropatia periférica.</li> <li>O exame pode mostrar insuficiência cardíaca.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A urinálise pode mostrar proteinúria.</li> <li>Exames de sangue podem mostrar comprometimento renal.</li> <li>A radiografia torácica pode mostrar insuficiência cardíaca.</li> <li>Ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC) do abdome podem mostrar hepatoesplenomegalia.</li> <li>A cintilografia com componente amiloide sérico P pode confirmar o diagnóstico.</li> <li>A biópsia do reto ou órgão afetado submetida à coloração com vermelho congo mostra a presença de amiloide.</li> </ul>
<b>Cirrose hepática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de ingestão excessiva de álcool ou infecção por hepatite viral crônica que podem sugerir cirrose hepática.</li> <li>Características típicas da AR podem não estar presentes no exame.</li> <li>Podem estar presentes características típicas da doença hepática crônica, como aranha vascular, ginecomastia, ascite ou icterícia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O FR pode ser negativo</li> <li>Testes da função hepática podem estar anormais.</li> <li>A ultrassonografia abdominal pode mostrar sinais de cirrose e ascite.</li> </ul>



## Abordagem passo a passo do tratamento

Não existe tratamento específico para a síndrome de Felty (SF). As evidências para opções de tratamento não são fortes, pois não há estudos randomizados, apenas séries de casos e relatos de casos. O objetivo do tratamento é elevar a contagem de neutrófilos e evitar infecções recorrentes enquanto se controla a atividade da doença reumatoide sistêmica. Pacientes com contagem de neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$  ( $<1000/\text{microlitro}$ ) apresentam risco elevado de infecção grave.

### Todos os pacientes

A maioria dos pacientes com SF teve um longo curso de artrite reumatoide (AR) e recebeu múltiplos medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs). Portanto, a escolha do agente será determinada pela eficácia anterior, pelo perfil de efeitos adversos e pela experiência do médico com os vários agentes. Historicamente, metotrexato e ouro eram os MARMDs usados mais frequentemente na SF. Entretanto, embora o ouro tenha uma boa evidência de eficácia na SF, ele não é usado frequentemente. Portanto, a experiência do médico pode ser limitada.

#### Metotrexato

- Por ser o agente mais amplamente usado na AR, o metotrexato é o agente de primeira linha na SF.[8] Demonstrou elevar a contagem de granulócitos e reduzir a velocidade de hemossedimentação (VHS) em pacientes com SF de 4 a 8 semanas após o início do tratamento. Seu efeito persistiu por até 1 ano e a frequência de infecções intercorrentes apresentaram tendência decrescente.[17] Outros estudos pequenos também mostraram que o metotrexato em baixa dosagem é eficaz no tratamento da SF.[18] Geralmente, o medicamento é combinado com ácido fólico para minimizar os efeitos adversos. Recomenda-se uma dose inicial baixa, aumentada a cada mês até que a contagem de neutrófilos volte ao normal.

#### Rituximabe

- Pode ser útil em pacientes que não respondem ou são intolerantes ao metotrexato. É preferido em relação a outros agentes biológicos ou sintéticos modificadores da doença com base em vários relatos de casos em que a sinovite e a neutropenia melhoraram após o tratamento com rituximabe. Vários relatos de casos de pacientes com SF tratados com rituximabe confirmaram a resposta sustentada dos neutrófilos e a redução do FR, da sinovite e dos índices de intensidade da dor, com resposta sustentada na contagem de neutrófilos em 1 paciente 14 meses após o tratamento inicial.[19] [20] [21] [22]

#### Leflunomida ou sulfassalazina

- Alguns relatos de caso demonstraram a eficácia da leflunomida e da sulfassalazina na SF, sendo que estes agentes podem ser usados como terapia complementar ao metotrexato ou em pacientes que sejam intolerantes ou apresentem resposta inadequada ao metotrexato.[23] [24] A sulfassalazina também demonstrou reduzir a IgG ligada aos neutrófilos.[24]

#### Aurotiomalato de sódio

- O uso de aurotiomalato de sódio na SF tem uma grande base em evidências, apesar do declínio de uso na AR, e seria recomendado em pacientes que respondem inadequadamente a todas as outras terapias. Em pacientes com SF tratados com ouro parenteral, 60% alcançaram resposta



completa (por exemplo, aumento na contagem de granulócitos para  $>2 \times 10^9/L$  ( $>2000/\text{microlitro}$ ) com taxa reduzida de infecção ou úlceras cutâneas reduzidas), 20% apresentaram resposta parcial e 20% não responderam ao tratamento.[25] O ouro intramuscular também demonstrou ser eficaz para normalizar a contagem de leucócitos em 9 de 13 pacientes, com um tempo médio de normalização de 40 semanas. Complicações infecciosas e vasculite foram raras.[6] O tratamento com ouro reduz o fator reumatoide (FR) e os imunocomplexos circulantes, o que pode explicar sua eficácia na SF.[6]

#### Fatores estimuladores de colônias

- Eles são mais úteis em pacientes com neutropenia grave, com infecções recorrentes apesar de outras terapias ou pacientes que precisem de uma rápida elevação na contagem de neutrófilos (por exemplo, pacientes que passarão por cirurgia).[4] O fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF ou sargramostim) e o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF ou filgrastim) são eficazes para aumentar a contagem de neutrófilos, estimulando a função neutrofílica e reduzindo infecções em pacientes com SF.[4] [18] Eles podem fazer a neutropenia remitir em até 2 semanas de tratamento. Entretanto, os níveis de neutrófilos caem com a supressão da terapia.
- Administrar G-CSF de longo prazo a pacientes com infecções recorrentes demonstrou exacerbar a artrite, podendo causar uma vasculite leucocitoclástica. Assim, deve ser usada a dose mais baixa que mantenha a contagem de neutrófilos  $>1 \times 10^9/L$  ( $>1000/\text{microlitro}$ ).[8] [4] A contagem leucocitária deve ser monitorada duas vezes por semana nas primeiras 3 semanas de tratamento, e semanalmente após esse período.[26] O tratamento de longo prazo foi considerado seguro se as doses forem mantidas em seu nível mais baixo possível.

#### Esplenectomia

- A esplenectomia deve ser considerada como um último recurso. Por muitos anos, foi o tratamento principal contra a SF, pois resulta em aumento na contagem de granulócitos dentro de algumas horas.[18] Entretanto, nenhum ensaio randomizado avaliou a esplenectomia no tratamento da SF, e atualmente seu uso foi substituído por outras terapias.
- Embora a esplenectomia resulte em um rápido aumento nos granulócitos (em até 80% dos pacientes), a granulocitopenia recorre em cerca de 24% dos pacientes, e apenas 45% deles permanecem livres de infecção. Além disso, uma contagem elevada de leucócitos após a esplenectomia não é necessariamente associada a taxas reduzidas de infecção, e pacientes com infecções recorrentes antes da cirurgia geralmente continuam a ter infecções.[18] [26] Além de seus efeitos sobre os granulócitos, a esplenectomia pode melhorar a sinovite temporariamente e resultar na cicatrização de úlceras nas pernas.[27]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		( resumo )
todos os pacientes		
	1a	metotrexato

Agudo		( resumo )
2a	rituximabe	
3a	sulfassalazina ou leflunomida	
4a	aurotiomalato de sódio	
5a	fatores estimulantes de colônias	
6a	esplenectomia	

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

todos os pacientes

#### 1a metotrexato

##### Opções primárias

» **metotrexato**: 5 mg por via oral uma vez por semana no mesmo dia de cada semana inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 mg/dose em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 15 mg/semana

-e-

» **ácido fólico**: 5 mg por via oral uma vez por semana

» A escolha do agente é determinada pela eficácia anterior, pelo perfil de efeitos adversos e pela experiência do médico com os vários agentes.

» Por ser o agente mais amplamente usado na artrite reumatoide (AR), o metotrexato é o agente de primeira linha na síndrome de Felty (SF).[8] Ele eleva a contagem de granulócitos e reduz a velocidade de hemossedimentação (VHS) de 4 a 8 semanas após o início do tratamento. Seu efeito perdurou por até 1 ano, e a frequência de infecções intercorrentes tiveram tendência de redução.[17]

» Geralmente combinado com ácido fólico para minimizar os efeitos adversos.

» Recomenda-se uma dose inicial baixa com pequenos aumentos todos os meses até que a contagem de neutrófilos volte ao normal. Geralmente, uma dose de 15 mg por semana é suficiente. Essa dose é menor que a dose atual usada para tratar a AR.

#### 2a rituximabe

##### Opções primárias

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Pode ser útil em pacientes que não respondem ou são intolerantes ao metotrexato. É preferido em relação a outros agentes biológicos ou sintéticos modificadores da

## Agudo

doença com base em vários relatos de casos em que a sinovite e a neutropenia melhoraram após o tratamento com rituximabe.

» Vários relatos de casos de pacientes com SF tratados com rituximabe confirmaram a resposta sustentada dos neutrófilos e a redução do FR, da sinovite e dos índices de intensidade da dor, com resposta sustentada na contagem de neutrófilos em 1 paciente 14 meses após o tratamento inicial.[19] [20] [21] [22]

### 3a sulfassalazina ou leflunomida

#### Opções primárias

» **sulfassalazina**: 0.5 a 1 g/dia por via oral inicialmente, aumentar em incrementos de 0.5 g/dia uma vez por semana de acordo com a resposta, máximo de 3 g/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

#### OU

» **leflunomida**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

» A escolha do agente é determinada pela eficácia anterior, pelo perfil de efeitos adversos e pela experiência do médico com os vários agentes.

» Alguns relatos de caso demonstraram a eficácia da sulfassalazina e da leflunomida na SF, sendo que estes agentes podem ser usados como terapia complementar ao metotrexato ou em pacientes que sejam intolerantes ou apresentem resposta inadequada ao metotrexato.[23] [24]

» A sulfassalazina também demonstrou reduzir a IgG ligada aos neutrófilos.[24]

### 4a aurotiomalato de sódio

#### Opções primárias

» **aurotiomalato de sódio**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A escolha do agente é determinada pela eficácia anterior, pelo perfil de efeitos adversos e pela experiência do médico com os vários agentes.

» O uso de aurotiomalato de sódio na SF tem uma grande base de evidências, apesar do declínio de uso na AR e seria recomendado em

## Agudo

pacientes que respondem inadequadamente a todas as outras terapias.

» Uma dose de teste deve ser administrada inicialmente, e o paciente deve ser observado por 30 minutos na clínica. Posteriormente, doses intramusculares semanais podem ser administradas. Quando a resposta for alcançada, a frequência poderá ser reduzida a cada duas semanas ou até mesmo uma vez ao mês.

### 5a fatores estimulantes de colônias

#### Opções primárias

» **filgrastim**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

#### OU

» **sargramostim**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Esses medicamentos são mais úteis em pacientes com neutropenia grave, com infecções recorrentes apesar de outros tratamentos ou em pacientes que precisem de uma rápida elevação da contagem de neutrófilos (por exemplo, pacientes que passarão por cirurgia).[4]

» O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF ou filgrastim) e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF ou sargramostim) são eficazes dentro de 2 semanas de tratamento e aumentam a contagem de neutrófilos, estimulam a função neutrofílica e reduzem infecções.[4] [18] Os níveis de neutrófilos caem com a supressão da terapia.

» G-CSF de longo prazo em pacientes com infecções recorrentes exacerba a artrite e pode causar uma vasculite leucocitoclástica.

» Deve ser usada a dose mais baixa que mantenha a contagem de neutrófilos  $>1 \times 10^9/L$  ( $>1000/\text{microlitro}$ ).[8] [4] A contagem leucocitária deve ser monitorada duas vezes por semana nas primeiras 3 semanas de tratamento, e semanalmente após esse período.[26]

### 6a esplenectomia

» Deve ser considerada como último recurso.

» Resulta em um rápido aumento nos granulócitos ( $>80\%$  dos pacientes), mas a granulocitopenia recorre em cerca de 24%

## Agudo

dos pacientes. Apenas 45% dos pacientes permanecem livres de infecção.

» Além disso, contagem elevada de leucócitos após a esplenectomia não está necessariamente relacionada à redução das taxas de infecção. Pacientes com infecções recorrentes antes da cirurgia geralmente continuam a ter infecções.[18] [26]

» Além de seus efeitos sobre os granulócitos, a esplenectomia pode melhorar a sinovite temporariamente e resultar na cicatrização de úlceras nas pernas.[27]

## Novidades

### Antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)

Embora esses agentes tenham melhorado consideravelmente o tratamento da artrite reumatoide, não há muitas evidências de sua eficácia contra a síndrome de Felty (SF). Seu uso na SF é limitado, principalmente devido a dúvidas sobre o aumento do risco de infecção. Em um relato de caso, o etanercepte demonstrou melhorar a sinovite em um paciente com SF, mas também reduziu a contagem de neutrófilos.[28] Em um outro relato de caso, o etanercepte não teve efeito sobre a contagem de neutrófilos após 2 semanas de tratamento e causou uma reação alérgica cutânea grave.[23]

### Outros agentes biológicos e inibidores da Janus quinase (JAK)-2

Os efeitos de outros agentes biológicos na SF, entre eles abatacepte, tocilizumabe e inibidores da JAK-2, tais como o tofacitinibe e o baracitinibe, não foram relatados.

## Recomendações

### Monitoramento

Pacientes com síndrome de Felty (SF) devem ser acompanhados rigorosamente por um reumatologista, realizando exames de sangue pelo menos uma vez por mês para monitorar o hemograma completo. [\[Office of Rare Diseases Research: Felty's syndrome\]](#) Se os pacientes estiverem recebendo medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (MARMDs) ou fator estimulador de colônias de granulócitos, eles devem ser monitorados regularmente quanto ao desenvolvimento de efeitos adversos e para avaliar se a dosagem deve ser modificada.

Os profissionais da saúde devem permanecer altamente vigilantes quanto ao desenvolvimento de infecções em pacientes com SF e tratar qualquer infecção imediatamente.

### Instruções ao paciente

Deve-se orientar os pacientes com SF a monitorarem a temperatura corporal diariamente em casa. Se eles registrarem uma temperatura acima de 38 °C (100 °F) em 2 ocasiões, com 30 minutos de diferença entre elas, ou uma única leitura acima de 39 °C (102 °F), devem ser orientados a procurar atendimento médico com urgência.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>úlceras da perna</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
<p>Podem ocorrer em até 25% dos pacientes com SF e são uma fonte de grande morbidade.<a href="#">[7]</a> <a href="#">[8]</a></p> <p>Úlceras podem indicar uma vasculite cutânea, embora evidência histológica de vasculite seja rara.</p> <p>Neuropatia periférica e uso prolongado de corticosteroides podem predispor a ulceração nas pernas ou piorar úlceras já existentes.</p> <p>O tratamento comum da ulceração crônica na perna e o uso de imunossuppressores para controlar a AR podem auxiliar na cicatrização da úlcera.</p>		
<b>linfoma não Hodgkin</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>A malignidade é duas vezes mais comum em pacientes com SF que em pessoas saudáveis.<a href="#">[8]</a></p> <p>Mais prevalente em pacientes com SF.<a href="#">[29]</a> Isso pode resultar de mecanismos imunoestimulantes crônicos.</p>		
<b>leucemia não linfocítica granular grande</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>A malignidade é duas vezes mais comum em pacientes com SF que em pessoas saudáveis.<a href="#">[8]</a></p> <p>Mais prevalente em pacientes com SF.<a href="#">[29]</a> Isso pode resultar de mecanismos imunoestimulantes crônicos.</p>		



Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>vasculite relacionada ao tratamento</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>O uso prolongado de G-CSF na SF vem sendo associado ao agravamento da artrite e ao desenvolvimento de uma vasculite leucocitoclástica.[24]</p> <p>Recomenda-se usar a dose mais baixa de G-CSF para manter a contagem de neutrófilos <math>&gt;1 \times 10^9/L</math> (<math>&gt;1000/\text{microlitro}</math>).</p> <p>A contagem de leucócitos deve ser monitorada duas vezes por semana nas primeiras 3 semanas de tratamento, e semanalmente após esse período.[26] O tratamento de longo prazo foi considerado seguro se as doses forem mantidas em seu nível mais baixo possível.[4] [8]</p>		
<b>infecção</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Complicação mais comum na síndrome de Felty (SF), principalmente cutânea e do trato respiratório.[2] [8]</p> <p>A contagem de neutrófilos <math>&lt;1 \times 10^9/L</math> (<math>&lt;1000/\text{microlitro}</math>) é o maior fator de risco para infecções recorrentes.[14] Outros fatores de risco incluem neuropatia, úlceras cutâneas, altos níveis de imunocomplexos e tratamento corticosteroide.</p> <p>Os organismos infecciosos comuns incluem Staphylococcus aureus, espécies de Streptococcus, Haemophilus influenzae e organismos Gram-negativos entéricos.[7]</p> <p>Embora a neutropenia em si predisponha o paciente a infecções, defeitos na função dos neutrófilos podem contribuir, pois as infecções podem continuar a ocorrer apesar da normalização da contagem de neutrófilos.[2]</p> <p>O tratamento de infecções é determinado pela sensibilidade antibiótica do organismo infectado. O tratamento imunossupressor da artrite reumatoide (AR) e o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) podem ser usados para evitar infecções.</p> <p>Embora os antibióticos sejam a principal terapia para infecções na SF, não há dados sobre o papel da profilaxia antibiótica na redução de incidência de infecções.[18]</p>		
<b>hipertensão portal</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Pode ocorrer em até 20% dos pacientes. Relacionada à hiperplasia nodular regenerativa do fígado.[8] [30]</p> <p>O aumento do fluxo sanguíneo esplênico e, assim, portal, foi sugerido como a causa da hipertensão portal da SF.[30]</p> <p>Historicamente, o tratamento era conservador, mas a esplenectomia vem sendo sugerida como o tratamento de escolha.[30]</p>		
<b>varizes esofágicas</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Varizes esofágicas com sangramento podem ocorrer em até 20% dos pacientes, se eles desenvolverem hipertensão portal.[8] [30]</p>		

## Prognóstico

Em geral, a síndrome de Felty (SF) tem um prognóstico pior que a artrite reumatoide (AR) não complicada. Em comparação com pacientes de AR, os pacientes de SF têm morbidade e mortalidade elevadas decorrentes de infecções e malignidades. A taxa de mortalidade aferida em cinco anos foi estimada entre 25% e 36%, sendo a infecção a causa principal de óbito.[2] [8] Além disso, assim como em todos os pacientes de AR, os pacientes de SF apresentam um aumento do risco de doença cardiovascular.

O grau de neutropenia na SF varia com o tempo, e a remissão espontânea da neutropenia pode ocorrer em até 40% dos pacientes sem nenhum tratamento específico.[3] Entretanto, esses pacientes permanecem em risco elevado de infecção, apesar de apresentarem contagem de neutrófilos normal.[2]



## Recursos online

1. [Office of Rare Diseases Research: Felty's syndrome](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Felty AR. Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leucopenia. Bull Johns Hopkins Hosp. 1924;35:16-20.
- Campion G, Maddison PJ, Goulding N, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. Medicine (Baltimore). 1990;69:69-80.
- Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18:631-645.

## Referências

1. Felty AR. Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leucopenia. Bull Johns Hopkins Hosp. 1924;35:16-20.
2. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. Medicine (Baltimore). 1990;69:69-80.
3. Bowman SJ, Bhavnani M, Geddes GC, et al. Large granular lymphocyte expansions in patients with Felty's syndrome: analysis using anti-T cell receptor V beta-specific monoclonal antibodies. Clin Exp Immunol. 1995;101:18-24. [Texto completo](#)
4. Hellmich B, Pinals RS, Loughran TP Jr, et al. New clues to accrue on neutropenia in rheumatoid arthritis. Clin Immunol. 2005;117:1-5.
5. Sibley JT, Haga M, Visram DA, et al. The clinical course of Felty's syndrome compared to matched controls. J Rheumatol. 1991;18:1163-1167.
6. Almoallim H, Klinkhoff A. Longterm outcome of treatment of Felty's syndrome with intramuscular gold: case reports and recommendations for management. J Rheumatol. 2005;32:20-26.
7. Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndromes. Semin Arthritis Rheum. 1991;21:129-142.
8. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18:631-645.
9. Wordsworth P, Pile KD, Buckley JD, et al. HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet. 1992;51:585-591. [Texto completo](#)
10. Coakley G, Brooks D, Iqbal M, et al. Major histocompatibility complex haplotypic associations in Felty's syndrome and large granular lymphocyte syndrome are secondary to allelic association with HLA-DRB1 \*0401. Rheumatology (Oxford). 2000;39:393-398. [Texto completo](#)

11. Coakley G, Iqbal M, Brooks D, et al. 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;43:834-843. [Texto completo](#)
12. Burks EJ, Loughran TP Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukaemia and Felty syndrome. *Blood Rev.* 2006;20:245-266.
13. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:716-720.
14. Breedveld FC, Fibbe WE, Cats A. Neutropenia and infections in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1988;27:191-197.
15. Bowman SJ, Sivakumaran M, Snowden N, et al. The large granular lymphocyte syndrome with rheumatoid arthritis: immunogenetic evidence for a broader definition of Felty's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1326-1330.
16. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:59-64.
17. Wassenberg S, Herborn G, Rau R. Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1998;37:908-911. [Texto completo](#)
18. Rashba EJ, Rowe JM, Packman CH. Treatment of the neutropenia of Felty syndrome. *Blood Rev.* 1996;10:177-184.
19. Lekharaju V, Chattopadhyay C. Efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1352.
20. Chandra PA, Margulis Y, Schiff C. Rituximab is useful in the treatment of Felty's syndrome. *Am J Ther.* 2008;15:321-322.
21. Weinreb N, Rabinowitz A, Dellaripa PF. Beneficial response to rituximab in refractory Felty syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:48.
22. Narváez J, Domingo-Domenech E, Gómez-Vaquero C, et al. Biological agents in the management of Felty's syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Apr;41(5):658-68.
23. Talip F, Walker N, Khan W, et al. Treatment of Felty's syndrome with leflunomide. *J Rheumatol.* 2001;28:868-870.
24. Ishikawa K, Tsukada Y, Tamura S, et al. Salazosulfapyridine-induced remission of Felty's syndrome along with significant reduction in neutrophil-bound immunoglobulin G. *J Rheumatol.* 2003;30:404-406.
25. Dillon AM, Luthra HS, Conn DL, et al. Parenteral gold therapy in the Felty syndrome: experience with 20 patients. *Medicine (Baltimore).* 1986;65:107-112.

26. 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;29:82-99.
27. Laszlo J, Jones R, Silberman HR, et al. Splenectomy for Felty's syndrome: clinopathological study of 27 patients. *Arch Intern Med.* 1978;138:597-602.
28. Ghavami A, Genevay S, Fulpius T, et al. Etanercept in treatment of Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1090-1091. [Texto completo](#)
29. Gridley G, Klippel JH, Hoover RN, et al. Incidence of cancer among men with the Felty syndrome. *Ann Intern Med.* 1994;120:35-39.
30. Stock H, Kadry Z, Smith JP. Surgical management of portal hypertension in Felty's syndrome: a case report and literature review. *J Hepatol.* 2009;50:831-835.

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Dobrina N. Hull, MA, MRCP, PhD**

Consultant Rheumatologist

Kingston Hospital, Kingston upon Thames, UK

DIVULGAÇÕES: DH declares that she has no competing interests.

---

**Gerald Coakley, PhD, FRCP**

Consultant Rheumatologist

Queen Elizabeth Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: GC is the author of one reference cited in this monograph.

### // Colegas revisores:

---

**Simon Bowman, PhD, FRCP**

Consultant Rheumatologist and Honorary Senior Clinical Lecturer in Rheumatology

Selly Oak Hospital, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: SB declares that he has no competing interests.

---

**Alice Klinkhoff, MD, FRCPC**

Medical Director

Mary Pack Arthritis Program, Clinical Associate Professor, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

DIVULGAÇÕES: AK is the author of a study referenced in this monograph.

---

**Alan Bridges, MD**

Professor and Vice Chair

Department of Medicine, University of Wisconsin Hospital, Madison, WI

DIVULGAÇÕES: AB declares that he has no competing interests.