

## Zespół Felty'ego – opis trzech przypadków

### *Felty's syndrome – report of three cases*

**Anna Raczkiewicz, Marian Sułek**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON w Warszawie,  
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Witold Tlustochowicz

**Słowa kluczowe:** zespół Felty'ego, reumatoidalne zapalenie stawów, diagnostyka, leczenie.

**Key words:** Felty's syndrome, rheumatoid arthritis, diagnostics, therapy.

#### Streszczenie

Zespół Felty'ego (ZF) stanowi rzadkie powikłanie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Na obraz zespołu składa się współistnienie RZS, neutropenii i (obligatoryjnie) splenomegalii. Dla ZF charakterystyczne są nasilone stawowe i pozastawowe objawy RZS. Przyczynami neutropenii są prawdopodobnie: zahamowanie dojrzewania prekursorów linii granulocytarnej, hamowanie produkcji czynnika wzrostu kolonii granulocytów (*granulocyte colony stimulating factor* – G-CSF) przez cytokiny, przeciwciała przeciwko granulocytom oraz sekwestracja granulocytów. Głównym zagrożeniem dla chorych są nawracające infekcje bakteryjne spowodowane neutropenią, dotyczące najczęściej układu oddechowego i skóry. Bardzo rzadkim powikłaniem ZF jest zespół nadlepkocistości. W diagnostyce neutropenii u chorego na RZS należy wziąć pod uwagę toksyczność stosowanych leków, infekcje wirusowe oraz choroby hematologiczne (głównie białaczkę z dużych ziarnistych leukocytów – T-LGL). W leczeniu ZF stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (*disease-modifying anti-rheumatic drugs* – DMARD), niekiedy również czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF i GM-CSF) oraz splenektomię. W pracy opisano trzy przypadki chorych, u których rozpoznano zespół Felty'ego.

Zespół Felty'ego (ZF) należy do rzadkich (mniej niż 1% chorych) pozastawowych przejawów reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Na obraz zespołu składa się współistnienie RZS, neutropenii i (obligatoryjnie) splenomegalii [1, 2]. Klinicznie ZF charakteryzuje się obecnością znacznych zmian destrukcyjnych w stawach, przy umiarkowanych lub nieobecnych cechach ich zapalenia (takich jak obrzęki i bolesność) oraz

#### Summary

Felty's syndrome (FS) is a rare complication of rheumatoid arthritis (RA). FS comprises a triad of signs: RA, neutropenia and (obligatory) splenomegaly. Severe articular and extra-articular manifestations of RA are distinctive for FS. Proposed mechanisms of neutropenia in FS include: maturation arrest of granulocyte precursors, inhibition of G-CSF by cytokines, antibodies directed against granulocytes and increased granulocyte margination. The main problems connected with neutropenia are recurrent bacterial infections involving mostly the respiratory tract and skin. Hyperviscosity syndrome is very rare in FS. In differential diagnosis of neutropenia in RA drug toxicity, viral infections and haematological diseases (first of all T-cell large granular lymphocyte leukaemia – T-LGL) should be excluded. Treatment of FS is based on disease-modifying drugs (DMARD). Sometimes granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF and GM-CSF) or splenectomy are applied.

We describe three cases of patients with FS treated in our department.

częstym występowaniem zmian pozastawowych (guzki reumatoidalne, nadmierna pigmentacja skóry, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie i/lub cechy uszkodzenia wątroby, zapalenie naczyń, owrzodzenia kończyn dolnych, neuropatia, zapalenie opłucnej, włóknienie płuc, zespół suchości) [1, 2]. U ponad 95% chorych na ZF stwierdza się obecność czynnika reumatoidalnego, u 47–100% wykrywano przeciwciała

---

#### Adres do korespondencji:

dr med. Anna Raczkiewicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, WIM CSK MON, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel. +48 22 68 17 378, faks +48 22 810 48 04, e-mail: anna.raczkiewicz@gmail.com

Praca wpłynęła: 23.11.2009 r.

przeciwjadrowe [1], u większości chorych występują zwiększone stężenia immunoglobulin w surowicy i krążące kompleksy immunologiczne [1]. U ok. 80% chorych występuje antygen HLA-DR4\*0401 wiązany z agresywną postacią RZS [3, 4].

Przyczyny neutropenii w ZF są złożone. Składają się na nie prawdopodobnie: zahamowanie dojrzewania prekursorów linii granulocytarnej, hamowanie produkcji czynnika wzrostu kolonii granulocytów (*granulocyte colony stimulating factor* – G-CSF) przez cytokiny, przeciwciała przeciwko granulocytom oraz sekwestracja granulocytów [5]. Głównym zagrożeniem dla chorych są nawracające infekcje bakteryjne spowodowane neutropenią, dotyczące najczęściej układu oddechowego i skóry [6].

### Przypadek 1

Chory, lat 54, został przyjęty do Kliniki Reumatologii WIM CSK MON w marcu 2006 r. z powodu utrzymujących się dolegliwości bólowych oraz obrzęków stawów rąk i stóp ze sztywnością poranną trwającą ponad 2 h. Reumatoidalne zapalenie stawów rozpoznano przed 12 laty. W ciągu ostatnich kilku lat chory poza doraźnie stosowanymi lekami przeciwbólowymi i glikokortykosteroidami (GKS) doustnymi w małych dawkach nie był leczony. W badaniu przedmiotowym w dniu przyjęcia do Kliniki oprócz bolesności i obrzęków stawów nadgarstkowych, śródreczno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych stwierdzono powiększenie śledziony (brzeg wyczuwalny 4 cm poniżej łuku żebrowego), co potwierdzono badaniem ultrasonograficznym.

Na podstawie wyników badań laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość normocytarną (Hb – 11,3 g/dl), leukopenię  $1,88 \times 10^3/\mu\text{l}$  z neutropenią  $0,85 \times 10^3/\mu\text{l}$ , podwyższone wartości wskaźników stanu zapalnego (OB – 57 mm/h, CRP – 11,1 mg/dl), w surowicy obecny był czynnik reumatoidalny (RF) w mianie 142 j./ml i przeciwciała przeciwjadrowe w niskim mianie. Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko cytomegalowirusowi (CMV) ani przeciwciał przeciwko natywnemu DNA (dsDNA). W badaniach radiologicznych rąk i stóp wykazano zmiany odpowiadające drugiemu okresowi choroby wg Steinbrockera.

Pacjent był konsultowany hematologicznie, wykonano biopsję szpiku, na podstawie której wykluczono cechy choroby rozrostowej. W wynikach z badania stwierdzono rozmazy szpiku bogatokomórkowe, cechy mielodysplazji obejmujące układ czerwonekrwinkowy i granulocytarny. Do leczenia zlecono prednizon w dawce 15 mg/dobę i metotreksat w dawce 15 mg/tydzień.

W badaniach kontrolnych po 2 miesiącach stwierdzono ustąpienie leukopenii i anemii. Dołączono suplementację kwasu foliowego w dawce 15 mg/tydzień i stopniowo zmniejszono dawkę prednizonu. Po roku leczenia, z uwagi na ustąpienie dolegliwości stawowych, normalizację wskaźników stanu zapalnego i prawidłowy obraz morfologii krwi, lekarz zalecił choremu zmniejszenie dawki metotreksatu do 10 mg/tydzień, jednak już po miesiącu nastąpiło nasilenie dolegliwości stawowych, chory wrócił więc do uprzednio stosowanej dawki z dobrym efektem. Obecnie pacjent pozostaje pod stałą opieką reumatologiczną i ponownie ma kliniczne i laboratoryjne cechy remisji, jednak stale przyjmuje Encorton w dawce 5 mg/dobę, utrzymuje się również nieznaczne powiększenie śledziony.

### Przypadek 2.

Chora, lat 67, w listopadzie 2006 r. została przyjęta do szpitala rejonowego z powodu postępującego osłabienia, bólów w nadbrzuszu i luźnych stolców. Ponad 30 lat wcześniej u chorej rozpoznano RZS, jednak kobieta nie leczyła się systematycznie. W przeszłości była leczona małymi dawkami glikokortykosteroidów, krótkotrwałe sulfasalazyną – pacjentka odstawiła leki z powodu złej tolerancji. Chora nie zgłaszała się do poradni reumatologicznej i przyjmowała jedynie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Pięć tygodni przed hospitalizacją z powodu nasilenia dolegliwości stawowych u chorej rozpoczęto leczenie metotreksatem podawanym domięśniowo w dawce 10 mg/tydzień.

W badaniach wykonanych w szpitalu stwierdzono: nieznaczną hepato- i splenomegalię, niedokrwistość normocytarną (Hb – 10 g/dl), leukopenię ( $3,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), przyspieszony odczyn Biernackiego (OB – 98 mm/h). Odstawiono metotreksat z uwagi na podejrzenie polekowego uszkodzenia szpiku. W badaniach kału wykryto zakażenie glistą ludzką, z tego powodu dwukrotnie zastosowano leczenie mebendazolem. W kolejnym kontrolnym badaniu kału stwierdzono cysty lamblii, ale nie zastosowano już leczenia, ponieważ w trakcie obserwacji nastąpiło pogorszenie wyników badań morfologii krwi (Hb – 9,2 g/dl, leukopenia  $2,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ ).

Zdecydowano o wykonaniu biopsji szpiku. Wynik biopsji: „Rozmazy szpiku bogatokomórkowe. Dyskretny odczyn granulocytarny z miernym zahamowaniem dojrzewania na poziomie pałki. W cytoplazmie niektórych granulocytów obojętnochłonnych obecne ziarnistości toksyczne. Układ czerwonekrwinkowy całościowo w odsetkach przy dolnej granicy normy. Erytropoeza normoblastyczna o zachowanym torze dojrzewania. Limfocyty w prawidłowym odsetku. Plazmocyty ilościowo

wo przy górnej granicy normy (ok. 4%). W oglądanym preparacie obecne dość liczne megakariocyty, w tym płytkotwórcze”.

W badaniu szpiku stwierdzono zmiany typowe dla przewlekłego procesu zapalnego, w związku z czym zdecydowano o podaniu małej dawki prednizonu (4 mg/dobę) i chorą wypisano z zaleceniem kontroli u reumatologa. W ciągu kolejnych tygodni chora nadal odczuwała postępujące osłabienie, zawroty głowy, bóle w nadbrzuszu, oddawała luźne stolce, schudła ok. 10 kg. Lekarz pierwszego kontaktu skierował pacjentkę w celu dalszej diagnostyki do szpitala i 20.03.2007 r. została ona przyjęta do Kliniki Reumatologii WIM.

W dniu przyjęcia do kliniki chora była znacznie osłabiona, skarżyła się na zawroty głowy i zaburzenia widzenia. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: bladeść błon śluzowych, hiperpigmentację skóry, nieznaczne i niebolesne obrzęki stawów łokciowych, nadgarstkowych, stawu kolanowego prawego oraz stawów skokowych, guzki reumatoidalne, podwichnięcia w stawach śródrečno-palczkowych oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych: anemia (Hb – 8,1 g/dl), leukopenia z graniczną neutropenią ( $2,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ , w tym  $1,225 \times 10^3/\mu\text{l}$  neutrofilii), zwiększone stężenie białka całkowitego w surowicy (11,6 g/dl) z hipalbuminemią (1,8 g/dl) i poliklonalną hipergammaglobulinemią. Ponadto w badaniach laboratoryjnych: OB – 120 mm/h, miernie podwyższone wartości stężenia białka C-reaktywnego (CRP) (1,49 mg/dl, przy normie do 0,8 mg/dl), wysokie miano czynnika reumatoidalnego (RF – 15 800 j.m./dl), obecne w surowicy przeciwciała przeciwjądrowe w klasie IgG w mianie 59 j.m./ml, nieobecne anty-dsDNA, nieobecne krioglobuliny, prawidłowe stężenie składowych C3 i C4 dopełniacza, białkomocz 431 mg/dobę (nie wykryto białka Bence-Jonesa).

W badaniach obrazowych stwierdzono: RZS okres 3 wg Steinbrockera, niewielkie podwichnięcie w stawie szczytowo-obrotowym, a ponadto powiększenie wątroby i śledziony w badaniu USG jamy brzusznej. W badaniu kału i żółci nie wykryto pasożytów ani ich jaj. W badaniu okulistycznym stwierdzono liczne wylewy śródsiatkówkowe i podsiatkówkowe, wykonano zatem dwukrotnie zabiegi fotokoagulacji siatkówki i zalecono leczenie przeciwzakrzepowe.

Na podstawie obrazu klinicznego i wykonanych badań rozpoznano ZF i rozpoczęto leczenie metylprednizolonem po 750 mg/dobę (3 pulsy), następnie prednizolonem 1 mg/kg m.c. (60 mg/dobę). Nie uzyskano poprawy, chora skarżyła się na nasilone zaburzenia wzroku, bóle i zawroty głowy, obserwowano wysokie wartości ciśnienia tętniczego, a rezultat stosowania

leków hipotensyjnych był niezadowolający. Po pięciu dniach leczenia GKS, ze względu na brak klinicznej poprawy i narastanie hiperproteinemii, zdecydowano o leczeniu plazmaferezami. Wykonano 3 zabiegi wymiany osocza w ciągu kolejnych dni. Uzyskano szybką i znaczną poprawę stanu ogólnego chorej, normalizację ciśnienia tętniczego (leki hipotensyjne odstawiono) i poprawę parametrów laboratoryjnych. Ustąpiły również biegunki i białkomocz. Po zabiegach obserwowano przejściową małopłytkowość, niewymagającą dodatkowego leczenia. Do leczenia dołączono metotreksat w dawce 15 mg/tydzień, utrzymano dawkę prednizonu 50 mg/dobę z zaleceniem stopniowej redukcji pod kontrolą lekarza w warunkach ambulatoryjnych. Pacjentka pozostaje pod stałą kontrolą reumatologiczną, GKS odstawiono po 2 miesiącach od hospitalizacji. Chora nadal przyjmuje metotreksat w dawce 15 mg/dobę. Obraz morfologiczny krwi wrócił do granic normy, ustąpiła również hepato- i splenomegalia. Od 2 lat obserwuje się cechy remisji choroby podstawowej.

### Przypadek 3.

Mężczyzna, lat 72, chory na RZS od ok. 35 lat, w przeszłości był leczony solami złota (odstawionymi z powodu zmian skórnych), następnie krótko azatiopryną (odstawioną z powodu leukopenii), metotreksatem i cyklosporyną A (odstawionymi z powodu zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy oraz leukopenii). W chwili zgłoszenia się do poradni reumatologicznej (czerwiec 2005 r.) chory przyjmował od 5 lat jedynie małe dawki GKS, ponadto leczył się z powodu nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej i przewlekłej niewydolności krążenia (II/III klasa wg NYHA). W badaniu przedmiotowym stwierdzono bolesność i obrzęki stawów rąk, stawów kolanowych i skokowych oraz powiększenie śledziony.

W badaniach dodatkowych z odchyień od normy stwierdzono: przyspieszony OB – 125 mm/h, niedokrwistość normocytarną (Hb – 10,1 g/dl), nadpłytkowość ( $615 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), a radiologicznie trzeci okres zaawansowania RZS. Ze względu na wysoką aktywność stanu zapalnego i nieskuteczność stosowanych dotychczas leków zdecydowano o rozpoczęciu leczenia leflunomidem. Chory tolerował lek dobrze, w ciągu rocznej obserwacji odnotowano ustąpienie bólów i obrzęków stawowych, w badaniach utrzymywała się jednak anemia i nadpłytkowość (na tym samym poziomie) oraz OB w granicach 50–60 mm/h. Leflunomid odstawiono w kwietniu 2006 r. (z przyczyn administracyjnych) i przez rok chory otrzymywał jedynie prednizon w dawce 7,5 mg/dobę. Od marca 2007 r. narastały dolegliwo-

ści bólowe i obrzęki stawów obwodowych oraz ogólne osłabienie.

W kwietniu 2007 r. chory został przyjęty do szpitala z powodu gorączki, bólów brzucha, nasilenia objawów zapalenia stawów oraz owrzodzeń na kończynach i tułowi. W badaniach stwierdzono leukopenię ( $2,67 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) z neutropenią, niedokrwistość normocytarną (Hb – 7 g/dl), nadpłytkowość ( $570 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), splenomegalię oraz zagęszczenia o charakterze zapalnym u podstawy prawego płuca. Przetoczono masę erytrocytarną, rozpoczęto antybiotykoterapię dożylną, uzyskując po kilku dniach ustąpienie gorączki i poprawę stanu ogólnego. Wykonano biopsję szpiku, w wyniku której opisano rozmazy ubogokomórkowe, zahamowanie dojrzewania w układzie granulocytarnym i erytrocytarnym oraz cechy rozpadu komórek. Rozpoznano ZF. Zwiększono dawkę prednizonu do 40 mg/dobę i ponownie rozpoczęto leczenie leflunomidem.

Po 3 miesiącach leczenia nie uzyskano poprawy, chory był ponownie hospitalizowany głównie z powodu nieogojących się owrzodzeń skórnych. W kontrolnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono zmianę ogniskową w lewym płucu. Chory nie wyraził zgody na dalszą diagnostykę. Odstawiono leflunomid, utrzymano leczenie prednizonem w dawce 15 mg/dobę, ponownie podano antybiotyki zgodnie z wynikiem posiewów z owrzodzeń (*Staphylococcus aureus*). Po roku telefonicznie ustalono z pacjentem, że utrzymuje się u niego znaczne osłabienie, bóle i obrzęki stawowe oraz owrzodzenia skórne. Chory nadal nie wyrażał zgody na dalszą diagnostykę.

## Komentarz

W diagnostyce neutropenii u osoby chorej na RZS należy wziąć pod uwagę toksyczne uszkodzenie szpiku wywołane przyjmowanymi lekami. W pierwszym opisanym przypadku chory przyjmował GKS i tylko sporadycznie NLPZ – efekt toksyczny jest więc mało prawdopodobny. Niektóre infekcje wirusowe, głównie zakażenie cytomegalowirusem, również mogą wywołać leukopenię, zwykle przemijającą [7]. Aby wykluczyć choroby mieloproliferacyjne w przypadku utrzymującej się leukopenii i splenomegalii, konieczne jest badanie szpiku kostnego. Po wykluczeniu powyższych stanów można domniemywać, że neutropenia jest objawem RZS [7].

Chory opisany w przypadku 1. ma typowe cechy ZF. W ZF najczęściej obserwuje się rozmazy szpiku bogatokomórkowe (w przeciwieństwie do uszkodzeń toksycznych i wirusowych) z zahamowaniem dojrzewania linii granulocytarnej (przesunięciem w lewo) [1]. W części przypadków ZF (30%) stwierdza się limfocytozę

z dużych ziarnistych limfocytów; aby odróżnić ZF od białaczki z dużych ziarnistych limfocytów T, należy wykluczyć cechy klonalności limfocytów T. Zespół Felty'ego rozwija się zwykle po wielu latach od pierwszych objawów RZS, u chorych z agresywną postacią choroby. W pierwszym prezentowanym przypadku objawy ZF wystąpiły stosunkowo wcześniej, być może dlatego, że pacjent nie był leczony lekami modyfikującymi przebieg choroby (*disease modifying anti-rheumatic drugs* – DMARD).

Zastosowane leczenie małą dawką GKS i metotreksatu okazało się skuteczne zarówno w opanowaniu zapalenia stawów, jak i zmian hematologicznych. Metotreksat jest rekomendowany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu RZS. Zaleca się stosowanie początkowo dawki 10–15 mg/tydzień, ze zwiększaniem o 5 mg co 2–4 tygodnie do dawki skutecznej (maksymalnie 30 mg/tydzień) [8]. Z uwagi na małą liczbę chorych nie ma szczegółowych wskazań co do leczenia ZF, stosowano dotychczas różne DMARD [9–13]. Wydaje się, że i tu metotreksat powinien być lekiem pierwszego rzutu.

Przypadek 2. jest przykładem nietypowego przebiegu ZF ze znaczną nadprodukcją immunoglobulin prowadzącą do potencjalnie zagrażającego życiu zespołu nadlepkoci. Zespół ten, charakteryzujący się uszkodzeniem wielu narządów (krwawienia do siatkówki, nadciśnienie systemowe i płucne, niewydolność serca, ubytki neurologiczne), jest najczęściej spotykany w makroglobulinemii Waldenströma (80–90%), jego występowanie w chorobach tkanki łącznej opisano dotychczas tylko w kilkunastu przypadkach, w tym u kilku chorych z ZF [14]. Leczeniem z wyboru jest wymiana osocza. Prawdopodobnie gdyby chora była pod stałą opieką reumatologiczną i przyjmowała DMARD, mogłaby uniknąć tego ciężkiego powikłania.

Przypadek 3. jest przykładem niepowodzenia leczenia, mimo stosowania wielu leków z grupy DMARD. Leukopenia występowała u chorego w trakcie stosowania wielu leków (azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, leflunomidu), trudno rozstrzygnąć, czy była skutkiem polekowej supresji szpiku czy powikłaniem choroby podstawowej. Rozpoznanie ZF wydaje się wątpliwe z uwagi na ubogokomórkowy obraz szpiku kostnego. Częste infekcje dróg oddechowych i zakażenia skóry są najpewniej wynikiem utrzymującej się leukopenii (niezależnie od jej przyczyny). Niewyjaśniona pozostaje etiologia zmiany ogniskowej w płucu – fakt, że chory przeżył rok bez leczenia, przemawia przeciwko zmianie nowotworowej. W dalszym leczeniu (po wykluczeniu nowotworu płuca i gruźlicy) można rozważyć zastosowanie czynników stymulujących granulopoezę, takich jak G-CSF lub GM-CSF (ryzyko zaostrzenia RZS), oraz terapię lekami biologicznymi.

Dotychczas opublikowano pojedyncze doniesienia na temat skuteczności leczenia chorych z ZF etanerceptem, adalimumabem i rituksymabem [5, 15–17]. Mimo postępów w leczeniu RZS, ZF nadal stanowi pewne wyzwanie dla lekarza klinicysty.

#### Piśmiennictwo

1. Geza P, Balist MD, Peter V. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheum* 2004; 18: 631-645.
2. Prochorec-Sobieszek M, Wagner T, Maryniak R. Zespół Felty'ego i białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T – podobieństwa i różnice. *Reumatologia* 2007; 45: 85-91.
3. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1386-1393.
4. Conkley 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* 2000; 39: 393-398.
5. Lekharaju V, Chattopadhyay C. Efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1352.
6. Breedveld FC, Fibbe WE, Hermans J, et al. Factors influencing the incidence of infections in Felty's syndrome. *Arch Intern Med* 1987; 915-920.
7. Hellmich B, Pinals RS, Loughran TP, Sullivan KE. New clues to accrue on neutropenia in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 2005; 117: 1-5.
8. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086-1093.
9. Mahevas M, Audia S, De Lastours V, et al. Neutropenia in Felty's syndrome successfully treated with hydroxychloroquine. *Haematologica* 2007; 92: e78-e79.
10. Ishikawa K, Tsukada Y, Tamura S, et al. Salazopiridine – induced remission of Felty's syndrome along with significant reduction in neutrophil – bound immunoglobulin G. *J Rheumatol* 2003; 30: 404-406.
11. Almoallim H, Klinkhoff A. Longterm outcome of Felty's syndrome with intramuscular golg: case reports and recommendations for management. *J Rheumatol* 2005; 32: 20-26.
12. Wassenberg S, Herborn G, Rau R. Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Br J Rheum* 1998; 37: 908-911.
13. Talip F, Walker N, Khan W, et al. Treatment of Felty's syndrome with leflunomide. *J Rheumatol* 2001; 28: 868-870.
14. Zakzook SI, Yunus MB, Mulconrey DS. Hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis with Felty's syndrome: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 82-85.
15. Ghavami A, Genevay S, Fulpius T, et al. Etanercept in treatment of Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1090-1091.
16. Salama A, Schneider U, Dörner T. Beneficial response to rituximab in a patient with haemolysis and refractory Felty syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 894-895.
17. Smedby KE, Askling J, Mariette X, et al. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas-an update. *J Inter Med* 2008; 6: 514-527.