
Feltys syndrom

KLINIKK OG FORSKNING

VIBKE LILLEBY

Senter for revmatiske sykdommer
Rikshospitalet
Akersbakken 27
0172 Oslo

JAN TORE GRAN

Revmatologisk avdeling
Institutt for klinisk medisin
Universitet i Tromsø
9037 Tromsø

Feltys syndrom er en sjelden ekstraartikulær manifestasjon av revmatoid artritt som karakteriseres av nøytropeni og splenomegali. Mange av pasientene har økt mottakelighet for infeksjoner, og hos noen fører dette til tilbakevendende og til dels alvorlige infeksjoner. Andre pasienter kan være asymptomatiske.

I denne artikkelen presenterer vi to pasienter med Feltys syndrom, hvorav en pasient hadde hyppige infeksjoner. Vi gir en oversikt over kliniske forhold, laboratoriefunn og behandling. Splenektomi har lenge vært standardbehandling, men også sykdomsmodifiserende medikamenter (f.eks auranofin og metotreksat) og vekstfaktorer (som f.eks granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor) må vurderes i behandlingen av Feltys syndrom assosiert med infeksjoner.

Feltys syndrom er en sjelden ekstraartikulær manifestasjon ved revmatoid artritt, og kjennetegnes ved nøytropeni og splenomegali. Tilstanden ble første gang omtalt av August Feltz i 1924. Han beskrev fem pasienter med kronisk deformerende artritt, forstørret milt og påfallende leukopeni (1). Eponymet Feltz syndrom ble først innført av Hanrahan & Miller i 1933, som utførte den første splenektomi hos en pasient som hadde de samme symptomer som Feltz hadde beskrevet ni år tidligere (1).

Vi presenterer to pasienter med Feltz syndrom og gir en oversikt over kliniske funn, differensialdiagnoser og behandlingsmuligheter.

Pasient 1. En mann som 69 år gammel utviklet synovitt i begge håndledd, flere interfalangeal- og metakarpofalangealledd samt fleksortenosynovitter. Senkningsreaksjonen var 40 mm, hemoglobinnivå 13,3 g/100 ml, leukocytter $8,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $344 \times 10^9/l$. Undersøkelser i serum på revmatoid faktor (Waalers reaksjon) og antinukleære antistoffer var begge negative. Røntgenundersøkelse av hender og håndledd viste begynnende artroseforandringer. Det ble ikke startet medikamentell behandling. Tre år senere fikk han økende plager og oppblussing av synovitt i håndleddene og albueene samt revmatiske noduli. Det ble startet behandling med kortikosteroider. Waalers reaksjon var blitt positiv (titer 128), antinukleære antistoffer (ANA) var 512 og senkningsreaksjonen var steget til 76 mm. Kort tid etter utviklet pasienten leukopeni ($2,3 \times 10^9/l$) og nøytropeni (43 %). Ultralydundersøkelse viste forstørret milt, og man stilte diagnosen Feltys syndrom. Det ble startet behandling med sulfasalazin og senere auranofin, men begge ble seponert pga. manglende effekt og diaré. Pasienten fortsatte behandling med lavdose prednisolon med tilfredsstillende symptomkontroll. I løpet av seks års observasjon gjennomgikk han ingen alvorlige infeksjoner.

Pasient 2. En mann som 63 år gammel utviklet palindrom revmatoid artritt. Artrittanfallene var stort sett lokalisert til hender, albuer og føtter. Initialt ble han behandlet med hydroksyklorokin, men behandlingen ble avbrutt etter to år pga. lave leukocytverdier ($2,1 - 3,1 \times 10^9/l$).

Seks år senere utviklet han økende leukopeni og tilbakevendende øvre luftveisinfeksjoner. Ved sykehusinnleggelse ble det ved klinisk undersøkelse, ultralydundersøkelse og miltsintigrafi funnet splenomegali. Leukocyttdien var $1,8 \times 10^9/l$, hvorav 25 % var nøytrofile. Senkningsreaksjonen var 8 mm, hemoglobinnivået 13,1 g/100 ml og trombocyttdien $135 \times 10^9/l$. Antinukleære antistoffer kunne ikke påvises, og opplysninger om revmatoid faktor i serum kunne i ettertid ikke finnes. Beinmargsbiopti viste middels cellerik beinmarg uten patologiske forandringer. Tilstanden var forenlig med Feltys syndrom.

Pasienten hadde ved diagnosetidspunktet og senere i forløpet lite aktivitet i leddsykdommen. Etter ytterligere tre års sykdom utviklet han imidlertid hyppige infeksjoner og var flere ganger innlagt i sykehus med øvre og nedre luftveisinfeksjoner, samt høyfebrilitet som krevde intravenøs antibiotikabehandling. Samtidig ble det oppdaget en solitær lungetumor hvor histologisk undersøkelse etter lobektomi viste plateepitelkarsinom. Leukocyttdien varierte fra $0,3 \times 10^9/l$ til $1,6 \times 10^9/l$. Ett år senere ble han operert med splenektomi ved Rikshospitalet. Leukocyttdiene steg postoperativt til $2,8 - 4,0 \times 10^9/l$. Ett halvt år senere trengte han på nytt sykehusinnleggelse og intravenøs antibiotikabehandling pga. pneumoni.

Kliniske forhold, laboratoriefunn og etiopatogenese

Feltys syndrom er en sjelden tilstand som blir diagnostisert hos mindre enn 1 % av pasientene med revmatoid artritt (2). Mildere forløp av Feltys syndrom kan muligens forekomme hyppigere uten at de diagnostiseres, da splenomegali uten ledsagende leukopeni forekommer hos 6 – 10 % av pasienter med revmatoid artritt (2). To tredeler av pasientene med Feltys syndrom er kvinner, som er lik den kjønnsfordeling man ser ved ukomplisert revmatoid artritt (2). De fleste pasientene er mellom 55 og 65 år gamle ved sykdomsdebut (3). Feltys syndrom har svært sjelden vært rapportert hos barn, men det er beskrevet to tilfeller med utvikling av Feltys syndrom ved alvorlig juvenil revmatoid artritt (4).

De fleste pasienter som utvikler Feltys syndrom, har hatt revmatoid artritt i 10 – 15 år. Men det er også beskrevet opptreden av splenomegali og leukopeni før start av artrittsykdom (1). Karakteristisk for pasienter med Feltys syndrom er høy aktivitet i leddsykdommen, uttalt grad av leddestruksjon og hyppige ekstraartikulære manifestasjoner, slik som revmatoide noduli, Sjögrens syndrom og vaskulitt (3). Feltys syndrom kan imidlertid også sees hos pasienter med mindre alvorlig leddgikt, som pasient 2 (2). Han hadde palindrom revmatisme, hvilket også er beskrevet sammen med nøytropeni og splenomegali (4, 5).

Foruten leukopeni finnes hos de fleste pasienter med Feltys syndrom også mild til moderat anemi, og noen kan ha en lett trombocytopeni. Revmatoid faktor i serum kan nesten alltid påvises, og ofte i høy titer (3). Antinukleære antistoffer i serum er til stede hos 47 – 100 %, og sirkulerende immunkomplekser kan ofte påvises (2, 3). I enkelte studier har man påvist økt forekomst av granulocyttspesifikke antistoffer, men slike antistoffer kan også påvises i serum hos pasienter med ukomplisert revmatoid artritt (3). Omkring 95 % av pasientene har HLA-molekylet DR4, men dette vevsmolekylet påvises også hos 70 – 75 % av pasienter med ukomplisert revmatoid artritt (2, 3).

Leukopenien ved Feltys syndrom skyldes et redusert antall nøytrofile celler. Graden av nøytropeni ved Feltys syndrom varierer fra mild ($1,0 - 1,8 \times 10^9/l$) til moderat ($0,5 - 1,0 \times 10^9/l$) og til alvorlig ($< 0,5 \times 10^9/l$) (6). Pasienter med alvorlig nøytropeni, spesielt med nøytrofile celler under $0,2 \times 10^9/l$, har betydelig økt infeksjonsrisiko. Dette skyldes bl.a. invasjon av overflatebakterier i munnen, tarmen og huden. Slike pasienter utvikler ofte slimhinneinflammasjon gingivalt eller perirektalt, cellulitt, furunkulose, pneumoni og sepsis. Til forskjell fra en normal inflammasjonsprosess mangler infeksjonen ved Feltys syndrom ofte de vanlige infeksjonstegn, slik som fluktuasjon, indurasjon og eksudat (6). Hos en pasient med revmatoid artritt kan slike manglende sykdomstegn forsterkes ved samtidig bruk av kortikosteroider. Hvor mottakelig en pasient med nøytropeni er for infeksjon er imidlertid ikke bare avhengig av graden av nøytropeni, men også av nøytropeniens varighet, de nøytrofile cellers funksjon, andre faktorer i immunforsvaret og av beinmargens kapasitet til å respondere (6).

Feltys syndrom karakteriseres klinisk ved økt mottakelighet for infeksjoner. Dette var også tilfellet med vår pasient 2, som utviklet infeksjoner relativt tidlig i sykdomsforløpet. Infeksjon er også den hyppigste dødsårsak ved Feltys syndrom (3). To prospektive studier har vist at infeksjon var dødsårsak i 55 – 62 % av tilfellene ved Feltys syndrom (7, 8). Femårsdødeligheten var 25 – 36 % (7, 8), mens den ved ukomplisert revmatoid artritt var 20 % (7). Ved ukomplisert revmatoid artritt forekommer infeksjon som dødsårsak i 10 – 13 % av tilfellene (9, 10). Dette er noe høyere enn i normalbefolkningen, men lavere enn ved Feltys syndrom.

Den høye infeksjonsfrekvensen ved Feltys syndrom har sannsynligvis flere årsaker enn selve nøytropenien. Både generell sykdomsalvorlighet, immobilisering, lokale faktorer som leggsår og tørre slimhinner pga. ledsagende Sjögrens syndrom og bruk av kortikosteroider kan være medvirkende (3). Hudinfeksjoner og nedre luftveisinfeksjoner er de hyppigste infeksjonstyper (3, 11). Dette passer med vår pasient 2, som hadde residiverende pneumonier. Hos en pasient med revmatoid artritt og nøytropeni kan diagnosen Feltys syndrom først stilles etter at andre

differensialdiagnoser som årsak til nøytropeni er utelukket. Det kan f.eks. være infeksjon, annen immunologisk sykdom, medikamentell induksjon eller hematologisk sykdom.

Behandling

Splenektomi har lenge vært standardbehandlingen ved Feltys syndrom. De fleste pasienter oppnår relativt raskt økende leukocytverdier postoperativt. Disse verdiene holder seg i flere måneder etter inngrepet. Langtidseffekten ved splenektomi synes imidlertid noe varierende, og inntil en firedel av pasientene utvikler igjen nøytropeni (13). Det er heller ikke påvist noen sikker sammenheng mellom hematologisk respons og redusert infeksjonshyppighet, og 28–60 % av pasientene fortsetter å ha kompliserende infeksjoner (2, 7, 13). Også vår pasient 2 fortsatte å ha alvorlige infeksjoner etter splenektomi. Selve operasjonen er også forbundet med økt morbiditet og postoperativ mortalitet (4 %), som regel knyttet til infeksjon (3). De fleste studiene ble imidlertid gjennomført før det ble rutine med preoperativ vaksinasjon mot pneumokokker og *Haemophilus influenzae*, og det er uvisst i hvilken grad dette har påvirket morbiditet og mortalitet.

I slutten av 1980-årene ble man klar over at også behandling med sykdomsmodifiserende medikamenter (som f.eks. auranofin, metotreksat og azatioprin) hadde en positiv effekt på leukopeni ved Feltys syndrom. Dette støtter teorien om en immunbasert genese. Mange pasienter har i tillegg aktiv leddsykdom, og sykdomsmodifiserende medikamenter bør derfor være første behandlingsalternativ ved Feltys syndrom.

Vekstfaktorer er et nyere behandlingsalternativ. Dette ble første gang tatt i bruk i 1980-årene ved cytostatikainduisert cytopeni (2). Vekstfaktorer fører til en økning av perifere sirkulerende nøytrofile celler. I behandlingen av Feltys syndrom brukes i dag to typer vekstfaktorer: GM-CSF (granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor) og G-CSF (granulocyt-kolonistimulerende faktor). Vekstfaktorer er glykoproteiner som påvirker differensieringen av myeloide celler til nøytrofile, basofile, makrofager, trombocytter og erytrocytter. De produseres av T-celler, endotelceller og fibroblaster, bortsett fra erythropoietin, som produseres i nyrene. Til behandlingsformål brukes biosyntetiske vekstfaktorer, som f.eks. Sargamostim (Neupogen), produsert ved rekombinant DNA-teknikk av gjærsoppen *Saccharomyces cerevisiae* (2). Administrasjonsmåte er vanligvis subkutan injeksjon, f.eks. 4–7 µg/kg G-CSF i 7–14 dager eller til ønsket granulocyttnivå er oppnådd. For å unngå bivirkninger bør antall nøytrofile celler ikke overstige $5 \times 10^9/l$, da behandling med vekstfaktorer kan føre til eksessiv nøytrofili og aktivering av nøytrofile granulocytter. Oppblussing av artritt er den mest vanlige bivirkning, men feber, svimmelhet, utvikling av Sweets syndrom og leukocytoklastisk vaskulitt er også rapportert (2).

De fleste studier konkluderer med en tydelig effekt på både nøytropeni og på assosierte infeksjoner ved behandling med vekstfaktorer (2, 13, 14). Enkelte pasienter kan ha langvarig behandlingseffekt etter en kort behandlingsperiode. De fleste får imidlertid et fall i granulocyttnivået etter endt behandling og trenger derfor mer kontinuerlig behandling. Langtidsbehandling synes både tolerabel og effektiv (2, 13). Behandling med vekstfaktorer egner seg også godt ved alvorlig granulocytopeni med ledsagende infeksjon, der rask økning av granulocyttnivået er ønsket (13, 14). Hvis behandling med vekstfaktorer ikke har ønsket effekt, kan cytostatikabehandling med cyklofosamid gis i tillegg (2).

Konklusjon

Feltys syndrom er en sjelden tilstand der det kliniske bildet preges av økt mottakelighet for infeksjoner. Splenektomi har lenge vært standardbehandling, og de fleste pasienter oppnår postoperativt en økning i antall nøytrofile celler. Langtidseffekten er imidlertid noe usikker, og 28 – 60 % fortsetter å ha hyppige infeksjoner (2, 7, 13). Splenektomi fører til livslang økt riskiko for alvorlige infeksjoner med kapselkledde bakterier, og preoperativ vaksinasjon mot *Streptococcus pneumoniae* er derfor viktig (15).

Asymptomatiske pasienter med Feltys syndrom eller pasienter uten residiverende infeksjoner trenger sannsynligvis ingen behandling (13). Hos symptomatiske pasienter er sykdomsmodifiserende medikamenter (som f.eks. auranofin og metotreksat) førstevalg både pga. direkte positiv effekt på nøytropenien og pga. høy forekomst av aktiv leddsykdom (2, 13). Behandling med vekstfaktorer som G-CSF og GM-CSF er et nyere alternativ ved Feltys nøytropeni assosiert med infeksjoner, og klinikeren bør vite om det (2). Spesielt dersom rask effekt er ønsket, som f.eks. ved alvorlig nøytropeni assosiert med infeksjon, har vekstfaktorbehandling sin plass (12).

LITTERATUR

1. Hanrahan EM, Miller SR. Effect of splenectomy in Felty's syndrome. *JAMA* 1932; 99: 1247 – 9.
2. Pixley JS, Patchin GM. Felty's syndrome, risks and benefits of treatment with haemopoietic growth factor. *Bio Drugs* 1997; 7: 356 – 65.
3. Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and Pseudo-Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 3: 129 – 42.
4. Fishman D, Isenberg DA. Splenic involvement in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 141 – 55.
5. Davies P, Thompson P. Palindromic rheumatism and Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 640 – 1.
6. Sievers EL, Dale DC. Non-malignant neutropenia. *Blood Rev* 1996; 10: 95 – 100.
7. Thorne C, Urowitz MB. Long-term outcome in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 486 – 9.
8. Champion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I 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.
9. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 266 – 71.
10. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol* 1984; 11: 158 –

61.

11. Breedveld FC, Fibbe WE, Cats A. Neutropenia and infections in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 191 – 7.
12. Breedveld FC, van den Barselaar MT, Leigh PC, Cats A, van Furth R. Phagocytosis and intracellular killing by polymorphonuclear cells from patients with rheumoid arthritis and Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 395 – 404.
13. Rashba EJ, Rowe JM, Packman CH. Treatment of the neutropenia of Felty syndrome. *Blood Rev* 1996; 10: 177 – 84.
14. Moore DF, Raj-Vadhan Saroj. Sustained response in Felty's syndrome to prolonged administration of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med* 1995; 98: 591 – 4.
15. Ejstrud P, Hansen JB, Andreasen DA. Prophylaxis against pneumococcal infection after splenectomy: a challenge for hospitals and primary care. *Eur J Surg* 1997, 163: 733 – 8.

Publisert: 10. april 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. juli 2026.