

## CASO CLINICO

# Artrite reumatoide e leucemia a “large granular lymphocytes”: descrizione di un caso clinico\*

## Case report: rheumatoid arthritis and large granular lymphocytes syndrome

F. Ingegnoli, M. Arreghini, B. Panni, R. Capra<sup>1</sup>, F. Galbiati<sup>1</sup>, P. Bonara<sup>1</sup>, A. Marchesoni

Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano, Cattedra di Reumatologia dell'Università degli Studi di Milano;

<sup>1</sup>Divisione di Medicina Interna, IRCCS, Ospedale Maggiore, Policlinico, Milano

### SUMMARY

Felty's syndrome (FS) is a rare complication (less than 1%) of rheumatoid arthritis (RA), with the clinical feature of splenomegaly and neutropenia. Approximately 10-40% of FS patients have an expansion of peripheral blood large granular lymphocytes (LGL). This cell population mainly consists of two subsets: cytotoxic T cells (CD8+, CD57+) and natural killer cells (CD3-, CD8-, CD56+). It has been hypothesised that LGL expansion could be responsible for neutropenia by suppressing neutrophil precursors in the bone marrow, but various mechanisms have been proposed to explain this association. We report a case of a 60-year-old woman with rheumatoid factor positive RA who developed LGL expansion responsible for splenomegaly, but without neutropenia. In conclusion, LGL expansion is an uncommon complication of RA and may be responsible for both FS and clinical pictures resembling FS.

Reumatismo, 2002; 54(4):357-360

### INTRODUZIONE

La sindrome di Felty (SF) rappresenta una complicanza sistemica dell'artrite reumatoide (AR) sieropositiva che si manifesta in circa l'1% dei pazienti con gravi manifestazioni extra-articolari ed anomalie del sistema immunitario (1); è caratterizzata da neutropenia (<2000/mm<sup>3</sup>) e splenomegalia (2) (Tab. I). Numerosi studi hanno inoltre evidenziato una forte associazione tra la SF e la presenza, in circa il 95% di questi pazienti, dell'HLA-DR4, in particolare dei sottotipi Dw4, Dw14 (DRB1\*0401, DRB1\*0404/8) (3-4).

Analogamente ad altre malattie autoimmuni, quali ad esempio la malattia celiaca, in cui è riportata un'associazione con l'HLA-DQA1\*0501 e DQB1\*0201 ed un aumentato rischio di neoplasie tipo EATCL (Enteropathy Associated T Cell

Lymphoma) (5), anche nel 15-40% dei pazienti con SF si osserva un'espansione linfocitaria oligo-clonale di cellule denominate “large granular lymphocytes” (LGL) (6).

Tabella I - Caratteristiche cliniche e criteri diagnostici della FS.

Sindrome di Felty	
Caratteristiche cliniche	Criteri per la diagnosi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maschi/Femmine = 1/5</li> <li>• Durata media di malattia prima dell'insorgenza di FS = 13 anni</li> <li>• Fattore Reumatoide positivo</li> <li>• HLA-DR4</li> <li>• Vasculite</li> <li>• Ulcere arti inferiori</li> <li>• Sindrome di Sjögren</li> <li>• Sierositi</li> <li>• Episclerite</li> <li>• Neuropatia</li> <li>• Noduli</li> <li>• Infezioni ricorrenti</li> <li>• Iperpigmentazione cutanea</li> <li>• Linfadenopatia</li> <li>• Perdita di peso</li> </ul>	 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AR</li> <li>2. Splenomegalia</li> <li>3. Leucopenia</li> </ol> </div>

\*Lavoro premiato al XXXVIII Congresso SIR di Padova, 2001

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Francesca Ingegnoli

Cattedra di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini,

Via Pini 9, Milano

**Tabella II** - Caratteristiche cliniche e di laboratorio per la diagnosi differenziale della sindrome da espansione LGL.

Sindrome LGL		
Caratteristiche	CD3+	CD3-
Febbre	+	+++
Linfocitosi	+	+++
Neutropenia	+++	+
Trombocitopenia	+	+++
Anemia	+/-	+++
Infezioni	+++	+
Epatosplenomegalia	+	+++
Associazione con Felty	++	-
Decorso	Poco aggressivo	Aggressivo
CD4	+	-
CD8	+	-
CD16	+	+
CD56	-	+
CD57	+	

Le cellule LGL, che in condizioni fisiologiche, rappresentano il 5-15% delle cellule mononucleate circolanti, vanno incontro ad espansione in corso di infezioni (es. citomegalovirus) e con l'età (7), mentre non sono influenzate dalla terapia immunosoppressiva (8). La sindrome da espansione di cellule LGL comprende un gruppo eterogeneo di malattie, distinte dal punto di vista clinico, morfologico ed immunologico (9) (Tab. II). In particolare, si possono descrivere due gruppi principali di neoplasie in base al tipo di cellula che va incontro a proliferazione: 1) cellule NK con fenotipo CD16+ e CD56+, forma caratterizzata da un decorso più aggressivo e 2) linfociti T citotossici CD3+, CD8+ e CD57+, che danno una leucemia a basso grado di malignità.

La forma solitamente associata alla SF è quella con linfociti T CD3+.

Riportiamo qui il caso di una paziente affetta da AR sieropositiva inveterata, che ha sviluppato una sindrome LGL simil-Felty.

## CASO CLINICO

G. A., donna di 60 anni, affetta da AR esordita nel 1985 con un'artrite simmetrica riguardante: mani, polsi, gomiti, spalle, anche. Il fattore reumatoide era positivo e la tipizzazione HLA mostrava: A\*02, B\*08, 37; DRB1\*01, 03; DQB1\*05, \*02. Nel corso degli anni la paziente è stata trattata con le seguenti terapie di fondo: aurotiomalato sodico, clo-

rochina, D-penicillamina (interrotta per grave anemizzazione), ciclosporina e sulfasalazina. Tutti questi farmaci sono stati interrotti per la scarsa tolleranza soggettiva e/o l'inefficacia sulla sintomatologia artritica. Infine dal 1995 al 2000 la paziente è stata sottoposta ad un trattamento con metotrexato, prima in boli da 25mg, seguiti da una terapia di mantenimento di 10mg/settimana.

Nell'agosto 2000, la paziente riferiva la comparsa di una febbre remittente subcontinua associata ad intensa astenia. La radiografia e la TC ad alta risoluzione del torace erano nella norma, così come l'emocromo con formula (GB=7910/mm<sup>3</sup>; N=49%; L=39%), la funzionalità renale e gli indici di flogosi, mentre si evidenziava un'alterata funzionalità epatica (AST=111 U.I./l; ALT=113 U.I./l; ALP=128 U.I./l;  $\gamma$ GT=98 U.I./l). Veniva quindi sospeso il metotrexato, ed iniziato un trattamento con ampicillina parenterale e paracetamolo senza vantaggio. Nel mese di novembre, per il persistere della febbre e la comparsa di calo ponderale, la paziente veniva ricoverata presso il nostro reparto di reumatologia. All'ingresso, gli esami ematochimici confermavano l'alterazione degli indici di funzionalità epatica (AST=114 U.I./l; ALT=80 U.I./l; ALP=250 U.I./l;  $\gamma$ GT=183 U.I./l) ed evidenziavano uno squilibrio nella formula leucocitaria (GB=7480/mm<sup>3</sup>; N=30%; L=61%) ed un aumento della  $\beta$ 2microglobulina (6.2mg/l). I principali test infettivologici (anticorpi anti-Herpes Simplex Virus, Citomegalovirus, Epstein Barr virus, HCV, HBV, HIV, Rubeo test, Toxo test, Vidal-Wright, Weil-Felix, urino- ed emocolture) risultavano negativi. L'ecografia e la TC addome evidenziavano una splenomegalia senza linfadenopatie ed un quadro di steatosi epatica, confermato anche da una successiva biopsia epatica. Per quanto riguarda il quadro ematologico uno striscio periferico evidenziava elementi di dimensioni aumentate con citoplasma finemente granulare e con nucleo a cromatina finemente addensata, veniva quindi eseguita una biopsia osteomidollare che mostrava soltanto un quadro caratterizzato da un lieve aumento della componente linfocitaria. Infine l'immunofenotipo del sangue periferico evidenziava un'espansione di cellule T con fenotipo CD3-, CD8+, CD5, CD20-, CD16-, CD56-. L'assenza del CD3 in presenza di CD8 portava ad accertamenti più approfonditi che dimostravano la presenza di CD3 intracellulare non espresso sulla membrana cellulare. La mancanza di neutropenia escludeva una SF e veniva pertanto posta diagnosi di sindrome da espansione di cellule LGL

(CD3+) in AR. Si iniziava una terapia con prednisone 75mg/die e ciclofosfamide 50mg/die che portava ad un rapido miglioramento del quadro clinico e di laboratorio (GB=7700/mm<sup>3</sup>; N 51%; L 37%; AST=36 U.I./l; ALT=47 U.I./l; ALP=334 U.I./l;  $\gamma$ GT=201 U.I./l).

## DISCUSSIONE

Numerosi studi hanno evidenziato nei pazienti con AR una maggiore frequenza rispetto alla popolazione sana di sindromi linfo-plasmocitarie ad espansione monoclonale (3, 4), come quella di tipo LGL evidenziata nella nostra paziente. Molti dei pazienti affetti da AR e sindrome LGL rispondono ai criteri per la diagnosi di SF. A questo proposito è interessante notare che le cellule LGL potrebbero avere un ruolo nella neutropenia. Sono stati identificati infatti numerosi fattori che potrebbero spiegare un'inibizione della proliferazione a livello midollare dei precursori CFU-GM (Colony Forming Unit- Granulocyte Macrophage) dei neutrofili:

1) in condizioni fisiologiche, le cellule LGL sono in grado di produrre un fattore solubile riscontrato nei surnatanti delle cellule in coltura risultato capace di inibire a livello midollare i precursori dei neutrofili (10);

2) è stata recentemente dimostrata anche la capacità di alcune citochine (TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ), e di alcune chemochine (RANTES, MIP-1 $\alpha$  e IL-8) nell'inibire le CFU-GM (11)(12);

3) in corso di sindrome LGL è stata evidenziato un aumento dell'apoptosi dei neutrofili che esprime FasL (13).

Questi dati sembrano indicare che almeno in alcuni casi la SF è una sindrome LGL associata a forme di AR a spiccata impronta autoimmune. L'espansione LGL è di per se infatti in grado di promuovere entrambi gli elementi caratteristici della SF, ossia la neutropenia e la splenomegalia.

Il caso da noi riportato presentava solo la splenomegalia e questo sembra indicare che la sindrome LGL può condurre sia a forme di SF completa che a quadri intermedi simil-Felty.

La SF non associata ad espansione LGL sembra invece essere un'entità completamente diversa a patogenesi poco chiara. Resta da stabilire la reale frequenza di quest'ultima forma di SF, anche in considerazione del fatto che molte sindromi LGL in corso SF possono essere riconosciute solamente con esami mirati alla tipizzazione dei linfociti circolanti. Un risvolto clinico pratico di tutti questi dati è che tutti i pazienti con AR che sviluppano quadri tipo SF o simil SF dovrebbero essere indagati per evidenziare eventuali sindromi LGL ed instaurare le terapie adeguate.

## RIASSUNTO

La SF è una rara complicanza (presente in meno dell'1% dei casi) dell'AR, caratterizzata da neutropenia e splenomegalia. In circa il 10-40% di questi pazienti si osserva un'espansione linfocitaria del tipo LGL. Queste cellule possono essere: linfociti T (CD8+,CD57+) e cellule natural killer (CD3-,CD8-,CD56+). È stato ipotizzato che le cellule LGL, inibendo i precursori dei neutrofili a livello midollare, possano essere responsabili della neutropenia. Riportiamo il caso di una donna di 60 anni affetta da AR, fattore reumatoide positivo, che ha sviluppato un'espansione LGL responsabile di splenomegalia in assenza di neutropenia. In conclusione, la sindrome da espansione LGL è una complicanza rara dell'AR che può portare a SF così come a quadri simili alla SF.

**Parole chiave** - Artrite reumatoide, Large Granular Lymphocytes, sindrome di Felty.

**Key words** - Rheumatoid arthritis, Large Granular Lymphocytes, Felty's syndrome.

## BIBLIOGRAFIA

1. Champion G, Maddison PJ, Goulding N. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic association. *Medicine* 1990; 69: 69.
2. Felty AR. Chronic arthritis in the adult, associated with splenomegaly and leucopenia. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1924; 35: 16.
3. Bowman SJ, Sivakumaran M, Snowden N, Bhavnani M, Hall MA, Panayi GS et al. The Large Granular Lymphocyte syndrome with Rheumatoid Arthritis. Immunogenetic evidence for a broader definition of Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1326-30.
4. Coakley G, Brooks D, Iqbal M, Kondeatis E, Vaughan R, Loughran TP 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: 393-8.

5. Howell WM, Leung ST, Jones DB, Nakshabendi I, Hall MA, Lanchbury JS et al. HLA-DRB, DQA and DQB polymorphism in celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Common features and additional risk factors for malignancy. *Human Immunol* 1995; 43(1): 29-37.
6. Starkebaum G, Loughran TP, Gaur LK, Davis P, Nepotom BS. Immunogenetic similarities between patients with Felty's syndrome and those with clonal expansion of large granular lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 624-6.
7. Ligthart GJ, van Vlokhoven PC, Schuit HRE, Hijmans W. The expanded null cell compartment in ageing: increase in the number of natural killer cells and changes in T-cell and NK-cell subsets in human blood. *Immunol* 1986; 59: 353-7.
8. Bowman SJ, Corrigan V, Panayi GS, Lanchbury JS. Hematologic and cytofluorographic analysis of patients with Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1252-9.
9. Semenzato G, Zambello R, Starkebaum G, Oshimi K, Loughran TP. The lymphoproliferative disease of Granular Lymphocytes: updated criteria for diagnosis. *Blood* 1997; 89: 256-60.
10. Barlozzari T, Herberman RB, Reynolds CW. Inhibition of pluripotent hematopoietic stem cells of bone marrow by large granular lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 7691-5.
11. Maciejewski J, Selleri C, Anderson S, Young NS. Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression in vitro. *Blood* 1995; 85: 3183-90.
12. Conlon K, Lloyd A, Chattopadhyay U, Lukas N, Kunkel S, Schall T et al. CD8+ and CD45RA+ human peripheral blood lymphocytes are potent sources of macrophage inflammatory protein 1 alpha, interleukin-8 and RANTES. *Eur J Immunol* 1995; 25: 751-6.
13. Nagafuji K, Shibuya T, Harada M, Mizuno S, Takenaka K, Miyamoto T et al. Functional expression of Fas antigen (CD95) on hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1995; 86: 883-9.