

Агранулоцитоз при синдроме Фелти: случай из клинической практики

Александр Алексеевич Туличев, Екатерина Олеговна Ефремова*

Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия

Реферат

Дифференциальная диагностика суставного синдрома является одной из ведущих проблем первичного медико-санитарного звена. Именно своевременная и правильная диагностика ревматических заболеваний врачом-терапевтом на амбулаторном этапе является залогом успешного лечения и профилактики возможных осложнений. Маски клинического течения, неярко выраженные симптомы, а также патоморфоз заболевания затрудняет постановку верного диагноза. Среди ревматических болезней всё чаще и чаще наблюдается манифестация заболеваний в виде изолированных гематологических проявлений. Среди подобных, ведущее место, занимает синдром Фелти. Являясь формой серопозитивного ревматоидного артрита, нередко сочетается с цитопенией. Целью статьи является привлечение внимания практикующих специалистов к проблеме своевременной диагностики синдрома Фелти. Представленное клиническое наблюдение синдрома Фелти с агранулоцитозом сделано на основе клинических, лабораторных, инструментальных данных, полученных при обследовании пациентки. Исследованы особенности течения, методы диагностики и способы лечения данной патологии. Показана эффективность терапии глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами, схожесть клинической картины и течения данного синдрома с лимфопролиферативными заболеваниями и циррозом печени. В соответствии с полученными данными сделан вывод о необходимости ранней диагностики и комплексного обследования при синдроме Фелти для успешного лечения данной нозологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, синдром Фелти, агранулоцитоз.

Для цитирования: Туличев А.А., Ефремова Е.О. Агранулоцитоз при синдроме фелти: случай из клинической практики. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (5): 833–835. DOI: 10.17816/KMJ2018-833.

Agranulocytosis in Felty's syndrome: a case from clinical practice

A.A. Tulichev, E.O. Efremova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Differential diagnosis of articular syndrome is one of the leading issues of primary medical sanitary care. Timely and correct diagnosis of rheumatic diseases made by an internist in an out-patient setting is a cornerstone of successful treatment and prevention of possible complications. The masks of clinical course, subtle symptoms, as well as pathomorphosis of the disease make the accurate diagnosis difficult to establish. Among rheumatic diseases more and more often isolated hematological manifestations are observed on the onset of the disease. Among them the leading place is taken by Felty's syndrome. Being a form of seropositive rheumatoid arthritis, it is often associated with cytopenia. The aim of the article is to draw attention to the problem of timely diagnosis of Felty's syndrome. The presented clinical case of Felty's syndrome with agranulocytosis was based on clinical, laboratory, instrumental data obtained on examination of a patient. The features of the course, diagnostic methods and treatment methods of the pathology are discussed. The treatment efficacy of corticosteroids and cytostatics, similarities in clinical presentation and course of the syndrome with lymphoproliferative diseases and liver cirrhosis are presented. According to the obtained data a conclusion was made about the need for early diagnosis and complex examination in case of Felty's syndrome for successful treatment of the nosology.

Keywords: rheumatoid arthritis, Felty's syndrome, agranulocytosis.

For citation: Tulichev A.A., Efremova E.O. Agranulocytosis in Felty's syndrome: a case from clinical practice. *Kazan medical journal.* 2018; 99 (5): 833–835. DOI: 10.17816/KMJ2018-833.

Синдром Фелти (СФ) — особая клиническая форма серопозитивного ревматоидного артрита. СФ впервые описан американским врачом А.Р. Felty в 1929 г. [1]. Классическими проявлениями СФ считают сочетание полиартрита, лейкопении, лихорадки и гепатоспленомегалии. Реже встречаются и другие системные знаки: увеличение лимфатических узлов, ревматоидные узелки, полинейропатия, трофические язвы голеней [2]. Развитие СФ наиболее часто ассоциируют с антигеном системы гистосовместимости HLA DRW4 [3]. Прежде всего, СФ опасен своими осложнениями, среди которых: интеркуррентные инфекции, злокачественные новообразования, в том числе гемобластозы, цирроз печени, геморрагические и септические проявления. Частота СФ от всех случаев ревматоидного артрита (РА) невелика и составляет всего 2 % [4]. Однако именно высокий риск развития осложнений на фоне цитопении диктует необходимость его своевременного выявления и адекватного лечения [5].

Случай развития агранулоцитоза на фоне СФ наблюдался нами в клинике в условиях стационара для ревматологических больных. Больная Л., 69 лет, в декабре 2017 г. поступила в ревматологическое отделение в плановом порядке с жалобами на артралгии и ограничение движения в крупных и мелких суставах, их припухлость и покраснение, утреннюю скованность более 2 часов; чувство тяжести и распирания в левом и правом подреберьях; выраженную слабость, головокружение, потерю веса на 10 кг за 1 месяц; лихорадку до 38 °С, потливость. Первые признаки заболевания отмечала с августа 2017 г. в виде периодических артралгий в суставах кисти. Самостоятельно купировала их приемом обезболивающих (кетопрофен, диклофенак, метамизол натрия и др.). В сентябре 2017 г. отметила ухудшение состояния: нарастала слабость, появились боли в подреберьях, усилились артралгии. Ухудшение состояния больная связала с недавно перенесенным острым респираторным заболеванием (ОРЗ). Острый период ОРЗ сопровождался фебрильной лихорадкой. После лечения температура тела сохранялась на субфебрильном уровне, ненадолго спадала при применении жаропонижающих препаратов. По месту жительства обследована участковым терапевтом. В общем анализе крови выявлен агранулоцитоз (700 кл/мкл), анемия средней степени тяжести (гемоглобин 86 г/л). С целью исключения гемобластоза была проконсультирована гематологом. С учетом миелограммы и трепанобиоптата данных за гемобластоз не получено, регистрировалось угнетение

трех ростков кроветворения. Установлен диагноз острого агранулоцитоза, предположительно вирусного и медикаментозного генеза. Начато лечение антимикробными (ацикловир, цiproфлоксацин, ко-тримоксазол) и противоанемическими препаратами (железа [III] гидроксид сахарозный комплекс, фолиевая кислота) с недостаточным эффектом. На фоне терапии состояние больной улучшилось на непродолжительное время. В декабре 2017 г. вновь нарастала слабость, отмечались проявления суставного синдрома в виде артралгий как в мелких, так и крупных суставах с признаками активного артрита коленных суставов и проксимальными поражениями кистей. Появились деформации. В общем анализе крови лейкопения с анемией. В январе 2017 г. с учетом клинической картины обследована у ревматолога. При биохимическом исследовании крови было обнаружено повышение С-реактивного белка (до 88 мг/л), печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза до 89 Е/л, аланинаминотрансфераза до 101 Е/л), щелочной фосфатазы (до 400 Е/л). Ревматологом предположен предварительный диагноз — синдром Фелти.

Из анамнеза жизни: наследственность не отягощена. Из перенесенных заболеваний: мочекаменная болезнь, корь. В последнее время часто страдала «простудами». В детстве была проведена аппендэктомия. Вирусный гепатит, туберкулез, венерические заболевания отрицает. Вредные привычки отсутствуют. Аллергологический анамнез без особенностей. Трансфузия крови и её заменителей не проводилась.

При поступлении в объективном статусе обращает на себя внимание бледность кожных покровов, субфебрильная лихорадка, сухие диффузные хрипы во всех отделах лёгких, признаки активного артрита с деформацией и сформировавшимися деформациями суставов кистей, стоп, гепатоспленомегалия.

Лабораторно определяется ускорение скорости оседания эритроцитов, агранулоцитоз, гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести, гиперфибриногенемия, положительная непрямая проба Кумбса, повышение уровня щелочной фосфатазы, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, повышение трансаминаз, высокие титры ревматоидного фактора (128 МЕ/мл) и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (454,1 МЕ/мл). Онкомаркеры в пределах референсного значения. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости регистрируется гепатоспленомегалия, явление портальной гипертензии. С учётом результатов компьютерной

и магнитно-резонансной томографии данных за опухолевый процесс не получено.

По результатам физикального, лабораторного и инструментального обследований установлен диагноз — синдром Фелти (серопозитивный ревматоидный полиартрит высокой активности 4 (по DAS28) в развернутой стадии (III рентгено-ылогическая стадия по Штернброкеру), гепатоспленомегалия, лихорадка, лимфаденопатия, агранулоцитоз, анемия II степени, хронический бронхит в стадии обострения. Начато лечение высокими дозами глюкокортикостероидов и метотрексатом. В качестве сопутствующей терапии использовались антимикробные, дезинтоксикационные и общесимптоматические средства. Применяли противоанемические препараты и гранулоцитстимулирующие факторы. На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось, отмечалось отсутствие артралгий и признаков активного артрита, уровень гранулоцитов вырос до 3500 клеток/мкл, купировалась анемия. В связи с улучшением выписана на амбулаторное лечение под наблюдение ревматолога.

Представленный случай демонстрирует особенности течения СФ. Ярко выраженная манифестация в виде артритической фазы, которая при отсутствии лечения прогрессирует в стадию с явлениями выраженного гиперспленизма с агранулоцитозом. В данном случае диагноз был выставлен спустя время от момента начальных проявлений ввиду отсутствия целостности клинической картины, характерной для данного синдрома. Имел место длительный временной разрыв между начальными симптомами и яркими клиническими проявлениями СФ, способствовавший более поздней постановке диагноза. На первичном этапе, учитывая выявленный агранулоцитоз, явилась необходимость исключить лимфо- и миелопролиферативное заболевание. Впоследствии совокупность начальных симптомов, типичная клиническая картина (сочетание артрита с гепатоспленомегалией, изменения крови и лихорадка), а также высокие титры маркеров РА послужили основой для постановки диагноза СФ. Однако на момент установления окончательного диагноза СФ сопутствовали осложнения в виде цирроза печени и интеркуррентной инфекции. Зачастую сходство лимфо-пролиферативных заболеваний с СФ обуславливает их первичное пребывание у гематолога, а лишь затем у ревматолога. При этом изолированное лечение только гематологических проявлений не дает существенного эффекта [6]. У данной больной отмечен положительный эффект от сочетания базового

препарата (метотрексата) с глюкокортикостероидами. Таким образом, успех лечения СФ зависит от своевременной диагностики данного синдрома. Тщательная комплексная оценка жалоб больного, анализ как клинических, так и лабораторных признаков являются залогом своевременного направления к ревматологу [7]. При обнаружении гранулоцитопении у больных необходимо исследовать селезенку (пальпация, ультразвуковое исследование), суставной статус и титры специфических антител. Выявление симптомов продромы, таких как мышечная слабость, усталость, бледность, сухость кожных покровов, тяжесть в подреберьях, невыраженные артралгии, должны вызывать клиническую настороженность у врача первичного звена в отношении СФ [8]. Предупреждение тяжелых осложнений СФ — важный этап лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. 2012; (5): 5–9. [Nasonov E.L. Rheumatoid arthritis: the problem and the importance of personalized medicine. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; (5): 5–9. (In Russ.)]
2. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. «Гэотар-Медиа». 2010; 16–18. [*Rheumatology. National guide*. Ed. by E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. «Geotar-Media». 2010; 16–18. (In Russ.)]
3. Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикостероидов. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (3): 238–250 [Nasonov E.L. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the place of glucocorticoids. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53 (3): 238–250. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2015-238-250.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита. Ассоциация ревматологов России. 2013, 4–16. [*Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis*. Association of rheumatologists of Russia. 2013, 4–16. (In Russ.)]
5. Liatsos G.D., Tsironi I., Vassilopoulos D. et al. Severe pancytopenia and splenomegaly associated with felty's syndrome, both fully responsive solely to corticosteroids. *Clin. Case Rep*. 2018; 6 (3): 509–512.
6. Громова М.А., Мясоедова С.Е., Корягина Н.В. Синдром Фелти: особенности клинического течения и диагностики у больных ревматоидным артритом (клиническое наблюдение). *Лечебное дело*. 2017; (2): 84–87. [Gromova M.A., Myasoyedova S.E., Koryagina N.V. Felty's syndrome: clinical course and diagnosis in patients with rheumatoid arthritis (clinical case). *Lechebnoe delo*. 2017; (2): 84–87. (In Russ.)]
7. Balint G.P., Balint P.V. Felty's syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2004; 18 (5): 631–645.
8. Verhoeven F., Guillot X., Prati C. Treatment of pseudo Felty's syndrome: Is there a place for rituximab. *Joint Bone Spine*. 2015; 82 (3): 196–199.