



G-CSF versus GM-CSF en el tratamiento de la neutropenia de un paciente con síndrome de Felty en hemodiálisis

C. del Pozo, M. I. Ortiz de Salazar*, I. Torregrosa, L. Sánchez, M. D. Albero, J. Bauza**

*Sección de Nefrología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. **Centro de Transfusiones de Alicante.

RESUMEN

Describimos el caso de un paciente diagnosticado de síndrome de Felty en programa de hemodiálisis periódica por amiloidosis secundaria (AA), que presenta episodios repetidos de neutropenia, para la que recibe tratamiento de forma consecutiva con diferentes factores estimuladores de colonias: granulocitos (G-CSF) y granulocitos macrófagos (GM-CSF). En ambos casos se objetiva una buena respuesta con una recuperación rápida de la cifra de granulocitos y ausencia de complicaciones.

Palabras clave: *Síndrome de Felty. Factor estimulante de la colonia de granulocitos. Factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos. Neutropenia. Amiloidosis secundaria. Hemodiálisis.*

COLONY-STIMULATING FACTORS IN NEUTROPENIA ASSOCIATED WITH FELTY'S SYNDROME

SUMMARY

We describe a patient with Felty's syndrome and chronic renal failure due to secondary amyloidosis in a periodic haemodialysis programme, who was successfully treated for neutropenia with sequential administration of colony-stimulating factors: granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte macrophage colony-stimulating factor.

Key words: *Felty's syndrome. Granulocyte colony-stimulating factor. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor. Hemodialysis. Neutropenia. Secondary amyloidosis.*

Recibido: 1-III-2000.

En versión definitiva: 26-VI-2000.

Aceptado: 28-VI-2000.

Correspondencia: Dr. Carlos del Pozo Fernández
Servicio de Nefrología
Hospital Virgen de los Lirios
03804 Alicante

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Felty se define como una tríada consistente en artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia.

En la génesis de la neutropenia en el síndrome de Felty, se implican múltiples mecanismos patogénicos, siendo uno de ellos el descenso en la producción de factores estimuladores de las colonias de granulocitos¹.

Hazemberg en 1989, fue el primero en tratar con factor estimulante de las colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) a un paciente con síndrome de Felty y neutropenia, demostrando que era posible corregirla y sugiriendo que su empleo podría ser útil en las complicaciones infecciosas frecuentemente asociadas².

Roos en 1991, introdujo el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), para tratar a una paciente con un síndrome de Felty y complicaciones infecciosas asociadas a neutropenia, objetivando una rápida corrección de la misma y la resolución del proceso infeccioso³.

La capacidad tanto del GM-CSF como del G-CSF para estimular la supervivencia, proliferación, diferenciación y activación funcional de las células de la serie mieloide, pueden justificar su uso⁴.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 57 años diagnosticado de artritis reumatoide seropositiva en 1988. Refería historia de poliartritis crónica para la que había recibido tratamiento con AINES, sales de oro y D-penicilamina.

En marzo de 1993, coincidiendo con la administración de D-penicilamina, aparece proteinuria que persiste a pesar de su retirada y progresa hasta rango nefrótico acompañándose de un leve deterioro de la función renal. Se realizó una biopsia renal en la que se encontró material amiloide AA, ingresando en un programa de hemodiálisis periódica en febrero de 1995.

A lo largo de 1995-96 sufre varios episodios de neutropenia, alguno de ellos acompañado de un proceso neumónico y esplenomegalia, siendo diagnosticado de síndrome de Felty. Recibe varios ciclos de tratamiento con factores estimuladores de las colonias de granulocitos (G-CSF), a diferentes dosis y durante un largo período (239 días en el último ciclo).

En todos hubo una buena respuesta y se recuperaron desde las primeras dosis las cifras de neutrófilos, con resolución de las complicaciones infecciosas.

En julio de 1998, estando el paciente asintomático, se objetiva un nuevo episodio de leucopenia con neutropenia: leucocitos $2,6 \times 10^9/l$ (neutrófilos $0,8 \times 10^9/l$, linfocitos $1,1 \times 10^9/l$, monocitos $0,2 \times 10^9/l$, eosinófilos $0,1 \times 10^9/l$), plaquetas $160 \times 10^9/l$, Hto 31,6%, Hb 10,8 g/dl y anticuerpos antigranulocitos: positivos.

Iniciamos tratamiento con G-CSF a dosis de 300 $\mu g/sc/post$ -diálisis, observando una rápida respuesta con aumento de la cifra de granulocitos, que llegaron a $9,5 \times 10^9/l$ a los 13 días, suspendiéndose su administración tras 5 dosis (fig. 1).

Tras 16 días de la administración de G-CSF, presentó nuevo episodio asintomático de leucopenia con neutropenia: leucocitos $2,7 \times 10^9/l$ (neutrófilos $0,7 \times 10^9/l$, linfocitos $1,2 \times 10^9/l$, monocitos $0,2 \times 10^9/l$, eosinófilos $0,2 \times 10^9/l$), plaquetas $155 \times 10^9/l$, Hto 32%, Hb 11,7 g/dl; los anticuerpos antigranulocitos persistían positivos. Se inicia entonces tratamiento con GM-CSF, a las mismas dosis y vía de administración, observando un aumento más paulatino y de menor intensidad de la cifra de leucocitos y granulocitos ($5,1 \times 10^9/l$ a los 15 días, tras administrar 6 dosis), suspendiéndose nuevamente el tratamiento. Se objetiva también un aumento de la cifra de eosinófilos que pasan de $0,4 \times 10^9/l$ a $0,9 \times 10^9/l$ (fig. 1).

En ambos casos se objetiva un leve descenso del número de plaquetas que se recupera espontáneamente (fig. 1).

Tras 21 días presenta nuevo episodio de leucopenia ($2,6 \times 10^9/l$ leucocitos) con neutropenia ($0,9 \times 10^9/l$ neutrófilos), por lo que se administra G-CSF observándose una rápida y buena respuesta (fig. 1).

Se analizaron las poblaciones linfocitarias en nuestro paciente, tanto basales como después del

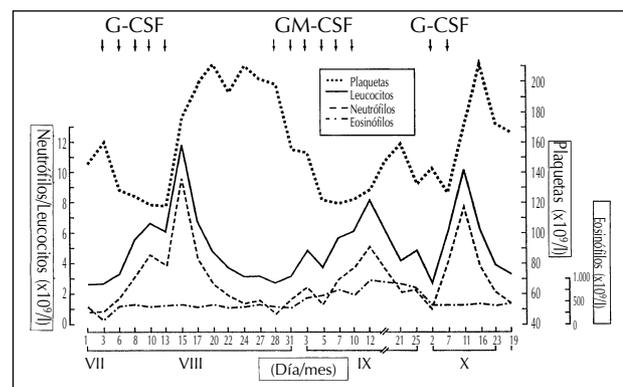


Fig. 1.—Respuesta de leucocitos, neutrófilos, eosinófilos y plaquetas al empleo de factores estimulantes de las colonias: G-CSF y GM-CSF.

tratamiento con G-CSF y GM-CSF. Se detectaron poblaciones linfocitarias B, T y Natural Killer normales con aumento de CD8 en todas las determinaciones. Con el tratamiento con factores estimulantes se observa un incremento de las poblaciones CD34 (mayor con G-CSF que con GM-CSF) y un aumento de la expresión del Ag HLA-DR.

En ninguno de los ciclos de tratamiento el paciente refiere complicaciones, permaneciendo asintomático.

En octubre de 1998, se realiza una nueva determinación de anticuerpos antigranulocito que es negativa. Desde entonces no ha vuelto a presentar nuevos episodios de neutropenia.

DISCUSIÓN

Al revisar los trabajos descritos en la literatura en los que se han utilizado tanto el GM-CSF como el G-CSF, para el tratamiento de la neutropenia y las complicaciones infecciosas de los pacientes con síndrome de Felty, observamos como en todos los casos se ha conseguido una recuperación de la cifra de granulocitos, no existiendo homogeneidad en las dosis, intensidad, mantenimiento de la respuesta, ni en las complicaciones asociadas.

La principal vía de administración utilizada ha sido la subcutánea, aunque Silberger en el caso de GM-CSF⁵ y Roos con el G-CSF³, administraron dosis iniciales intravenosas.

No encontramos homogeneidad en las dosis administradas, que se modificaron según la respuesta y tolerancia, oscilando en el caso del GM-CSF entre 1,8 y 8 µg/kg, y entre 2 y 10 µg/kg para el G-CSF, siendo en la mayoría de los casos dosis diarias.

Tampoco hay acuerdo en la intensidad de las respuestas, aunque en todos los pacientes se produjo un incremento de los granulocitos, que fue más rápido y pronunciado con el empleo de G-CSF.

En algunos casos se lograron remisiones prolongadas de la neutropenia con cortos períodos de tratamiento con GM-CSF⁶, mientras que en otros se requirieron períodos más largos⁷. Este hecho también se ha observado con el empleo del G-CSF⁸⁻¹².

Pensamos que los diferentes mecanismos patogénicos que intervienen en el desarrollo de la neutropenia, son una explicación para estas variadas respuestas.

Como causa más frecuente de la neutropenia se ha descrito el secuestro esplénico de polimorfonucleares recubiertos de inmunocomplejos. Sin embargo, en nuestro caso, la neutropenia se produce principalmente por la presencia de anticuerpos específicos antineutrófilos, que fueron detectados du-

rante todo el episodio de neutropenia a pesar del tratamiento con factores estimulantes de las colonias, y que desaparecieron posteriormente de manera espontánea, quedando normalizada y estable la cifra de neutrófilos.

Describimos el caso de un paciente con síndrome de Felty en hemodiálisis, que recibe tratamiento consecutivo con G-CSF y GM-CSF para una neutropenia objetiva en los controles analíticos y que no se acompañaba de complicaciones infecciosas.

Las dosis y vías de administración empleadas fueron las mismas (300 µg/kg/sc, post-diálisis), con una recuperación del número de neutrófilos, pero con una respuesta más rápida y pronunciada con el empleo del G-CSF. Sólo con el empleo del GM-CSF apreciamos un aumento de la cifra de eosinófilos.

El análisis de las poblaciones linfocitarias B, T y Natural Killer fue normal, encontrándonos con un aumento del CD8, que ponemos en relación con la presencia de un síndrome de Felty¹³.

Tras el tratamiento encontramos un incremento de las poblaciones CD34 (mayor con el empleo de G-CSF que con GM-CSF) y un aumento de la expresión del Ag HLA-DR. Ambos hallazgos coinciden con lo descrito en la literatura en pacientes con artritis reumatoide¹⁴.

No hemos encontrado casos de pacientes con síndrome de Felty en hemodiálisis que hayan recibido tratamiento con factores, salvo en el caso ya publicado por nosotros en el que no realizamos estudio de poblaciones linfocitarias ni determinación de anticuerpos antineutrófilo.

Tanto con el GM-CSF como con el G-CSF, encontramos un leve descenso del número de plaquetas que se recuperaron espontáneamente (fig. 1).

Al analizar los resultados obtenidos por Kaiser¹⁵ y Wagner¹⁶, que también tratan al mismo paciente con ambos factores, aunque no de forma consecutiva, nos encontramos respuestas más intensas y precoces con el empleo de G-CSF, apareciendo eosinofilia en ambos casos con el empleo del GM-CSF. Ninguno describe la aparición de trombopenia.

Con relación a las complicaciones, vemos como la eosinofilia sólo aparece en relación con el empleo del GM-CSF^{2,5-7,13,14,16}.

Otras complicaciones asociadas al empleo de ambos factores son la trombopenia de recuperación espontánea^{6,9,12,17}, artralgias^{5,8,17,18} y episodios de *flaire up arthritis*^{2,6,10}.

También se han descrito con el G-CSF exantema¹⁹, trombocitopenia y anemia²⁰, vasculitis leucocitoclástica²¹ y vasculitis leucocitoclástica complicada con fracaso renal agudo²².

Concluimos que tanto el GM-CSF como el G-CSF son capaces de aumentar la cifra de neutrófilos en

pacientes con síndrome de Felty. Esta recuperación es más rápida e intensa con el empleo de G-CSF, observando un aumento de la cifra de eosinófilos con el empleo de GM-CSF.

La aparición de anticuerpos específicos antineutrófilos juega un papel importante en la etiología de la neutropenia de nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta R, Robinson WA, Albrecht D: Granulopoietic activity in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 34: 156, 1975.
2. Hazenberg B, Van Leeuwen Ma, Pijswijk MH: Correction of granulocytopenia in Felty's syndrome by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Simultaneous induction of interleukin-release and flare-up of the arthritis. *Blood* 8: 2769-72, 1989.
3. Roos R, Madyastha P, Graham C, Jeter E, Bhalla K: G-CSF corrects granulocytopenia of Felty's syndrome without flare-up of arthritis. *Blood* 78 (Supl. 1): 6a, 1991.
4. Lieschke GJ, Burgess AW: Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 327: 28-35, 1992.
5. Silberger JM: Effectiveness of GM-CSF in the therapy of the neutropenia of Felty's syndrome. *Blood* 78 (Supl. 1) 1709 (abstract), 1991.
6. Pereira J, Velloso DRP, Loterio A, Laurindo MM, Chamone AF: Long-term remission of neutropenia in Felty's syndrome after a short GM-CSF treatment. *Acta Haematol* 92: 154-156, 1994.
7. Moore DF, Saroj Vadhan-Raj: Sustained response in Felty's syndrome to prolonged administration of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF). *Am J Med* 98: 591-594, 1995.
8. Graham KE, Coodley GO: A prolonged use of granulocyte colony stimulating factor in Felty's syndrome. *J Rheumatol* 22: 174-6, 1995.
9. Wandt H, Seifert M, Falge C, Gallmeier WM: Long-term correction of neutropenia in Felty's syndrome with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Hematol* 66: 265-6, 1993.
10. Yasuda M, Kihara T, Wada T y cols.: Granulocyte colony-stimulating factor induction of improved leukocytopenia with inflammatory flare in a Felty's syndrome patient. *Arthritis Rheum* 37: 145-6, 1994.
11. Marfeuille M, Clerc D, Mariette X: Successful treatment of agranulocytosis and sepsis with granulocyte colony stimulating factor in a case of Felty's syndrome. *J Rheumatol* 22: 1803-4, 1995.
12. Del Pozo C, Sánchez L, Albero MD, Arenas MD: Prolonged treatment with granulocyte colony-stimulating factor in a patient with Felty's syndrome and chronic renal failure from secondary amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1727-1729, 1997.
13. Dale DC: Neutropenia. Hematology 4.^a Ed. 807-816. Editado Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. New York: MacGraw-Hill Publishing Company, 1990.
14. Goust JM: Rheumatoid arthritis. Introduction to medical immunology. 3.^a Ed. 451-459. Editado por Virella G, Dekker M, New York: INC, 1993.
15. Kaiser U, Klausmann M, Richter G, Pflüger K-H: GM-CSF versus G-CSF in the treatment of infectious complication in Felty's syndrome a case report. *Ann Hematol* 64: 205-6, 1992.
16. Wagner DR, Combe C, Gresser U: GM-CSF and GH-CSF in Felty's syndrome. *Clin Invest* 71: 168-171, 1993.
17. Markusse HM, Breedveld FC, Fibbe WE: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor treatment of neutropenia associated with Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 33: 1865-1867, 1990.
18. Nielsen H, Mejer J: Remission of neutropenia in a case of Felty's syndrome by rhG-CSF. *Scand J Rheumatol* 21: 305-7, 1992.
19. Ito T, Miyairi Y, Kuwabara T, Dan K, Nomura T: Granulocyte-colony stimulating factor corrects granulocytopenia in Felty's syndrome. *Am J Hematol* 40: 318-9, 1992.
20. Wun T: The Felty syndrome and G-CSF-associated thrombocytopenia and severe anemia. *Ann Intern Med* 118: 318-9, 1993.
21. Vidarsson B, Geirsson AJ, Önundarson PT: Reactivation of rheumatoid arthritis and development of leukocytoclastic vasculitis in a patient receiving granulocyte colony-stimulating factor for Felty's syndrome. *Am J Med* 98: 589-591, 1995.
22. Farhey YD, Herman JH: Vasculitis complicating granulocyte colony stimulating factor treatment of leukopenia and infection in Felty's syndrome. *J Rheumatol* 22: 1179-82, 1995.