



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

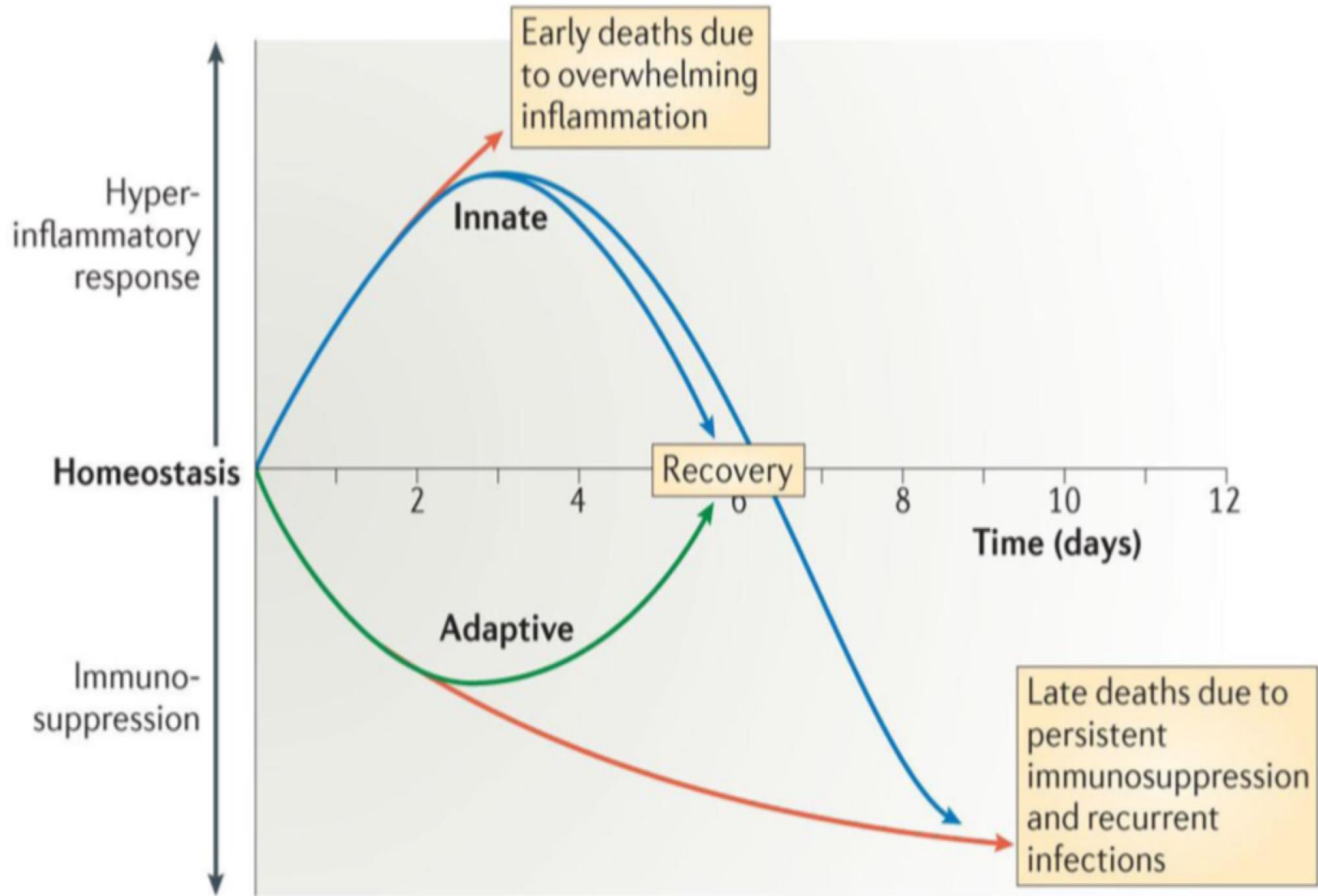
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021

# ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ

*Ευδοξία Κυριαζοπούλου  
Παθολόγος-Επιστ. Συνεργάτης  
Δ΄ Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ*

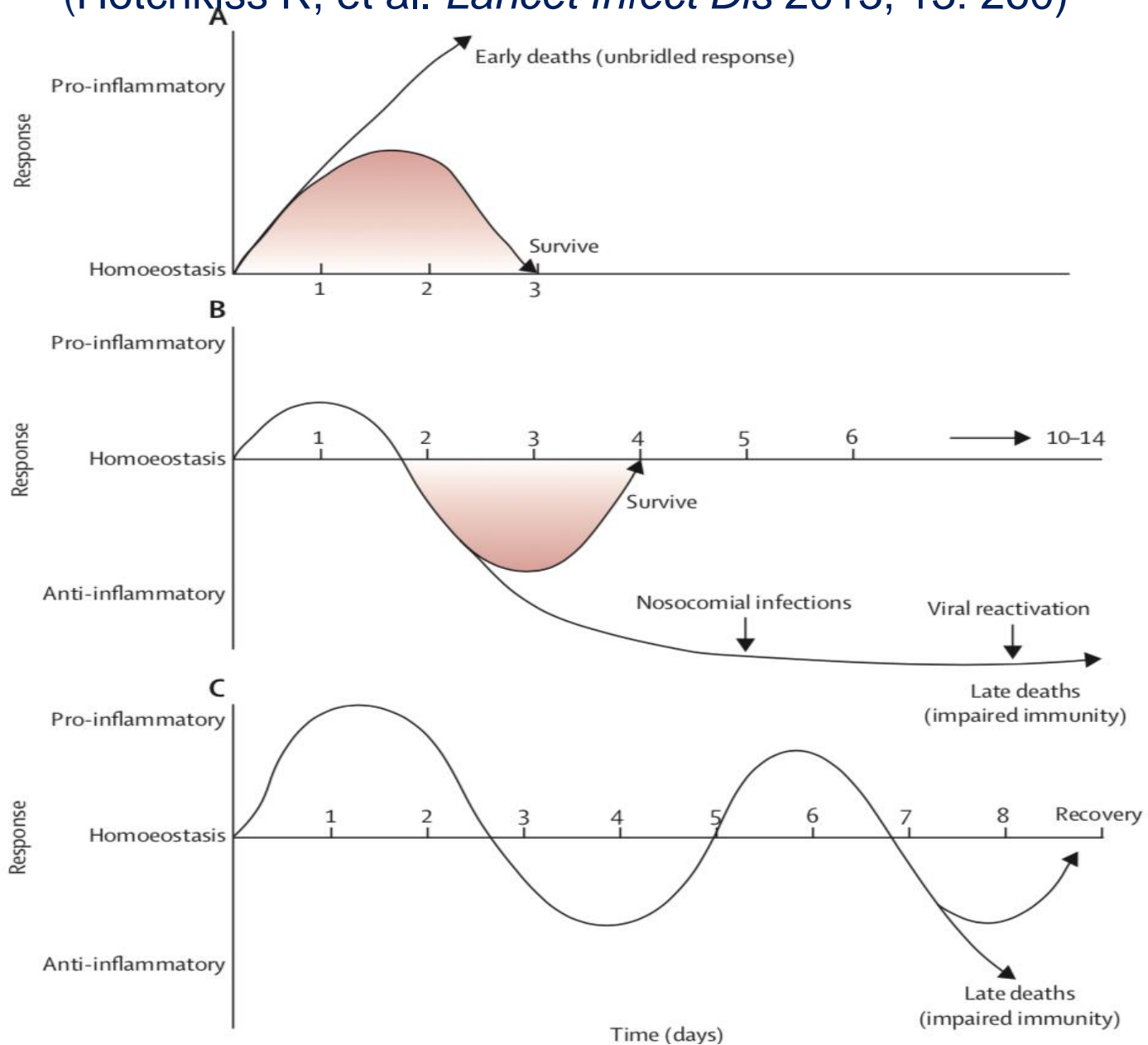
# ΥΠΕΡΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΑΡΑΛΥΣΗ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

(Hotchkiss R, et al. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 862)



# ΠΙΘΑΝΟΙ ΑΝΟΣΙΑΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ

(Hotchkiss R, et al. *Lancet Infect Dis* 2013, 13: 260)



# Ο ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ IL-1 ΣΤΗ ΣΗΨΗ

(Opal SM, et al. *Crit Care Med* 1997; 7: 1115-24)

Φάσης III πολυκεντρική μελέτη

Ασθενείς με σοβαρή σήψη ή/και σηπτική καταπληξία

91 κέντρα (ΜΕΘ) σε 11 χώρες σε Ευρώπη και Αμερική

Εικονικό ή anakinra IV 2mg/kg/hr σε συνεχή έγχυση 72 ωρών

N = 696 ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ

anakinra= 350

ΕΙΚΟΝΙΚΟ= 346

Ενδιάμεση  
ανάλυση

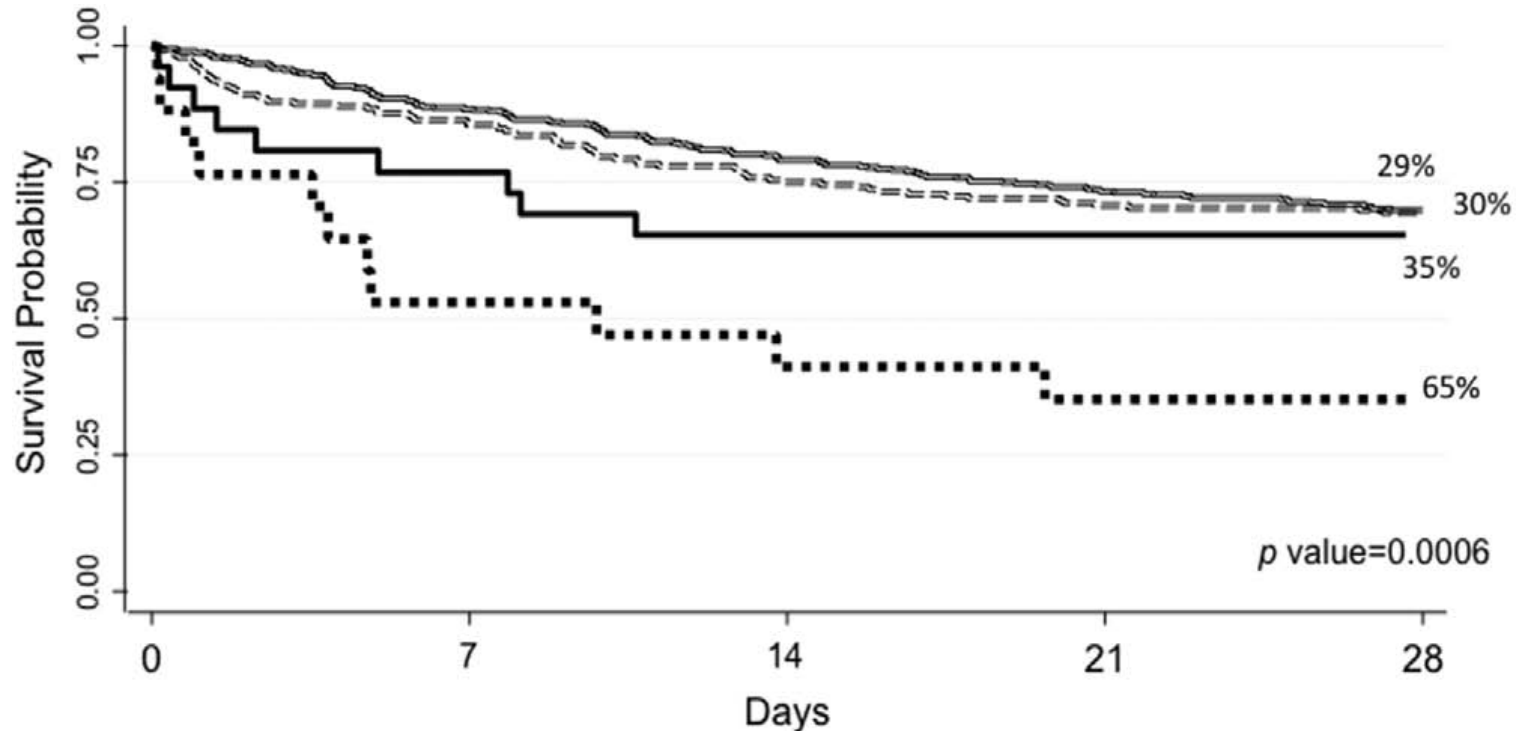
Θνητότητα 28 ημερών: 33,1%

Θνητότητα 28 ημερών: 36,4%

# Ο ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ IL-1 ΣΤΗ ΣΗΨΗ

(Shakoory B, et al. *Crit Care Med* 2016;44:275–81)

43/763 (5,6%) με συνδυασμό:  
διάχυτης ενδαγγειακής πήξης και ηπατικής δυσπραγίας

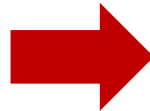


- HBD/DIC+ rIL-1Ra (n= 26); Mortality (%): 9 (35)
- ..... HBD/DIC+ placebo (n=17); **Mortality (%)**: 11 (**65**)
- Non-HBD/DIC+ rIL-1Ra (n=484); Mortality (%): 145 (29)
- ..... Non-HBD/DIC+ placebo (n=236); Mortality (%): 72 (30)

# ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΜΦΟΪΣΤΙΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ- ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ

Ιστιοκυτταρώσεις: διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος με συνάθροιση κυττάρων από τη σειρά μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων

- L (τύπου Langerhans)
- C (δερματική)
- R (οικογενής, Rosai-Dorfman)
- M (κακοήθης)
- **H (αιμοφαγοκυτταρική)**



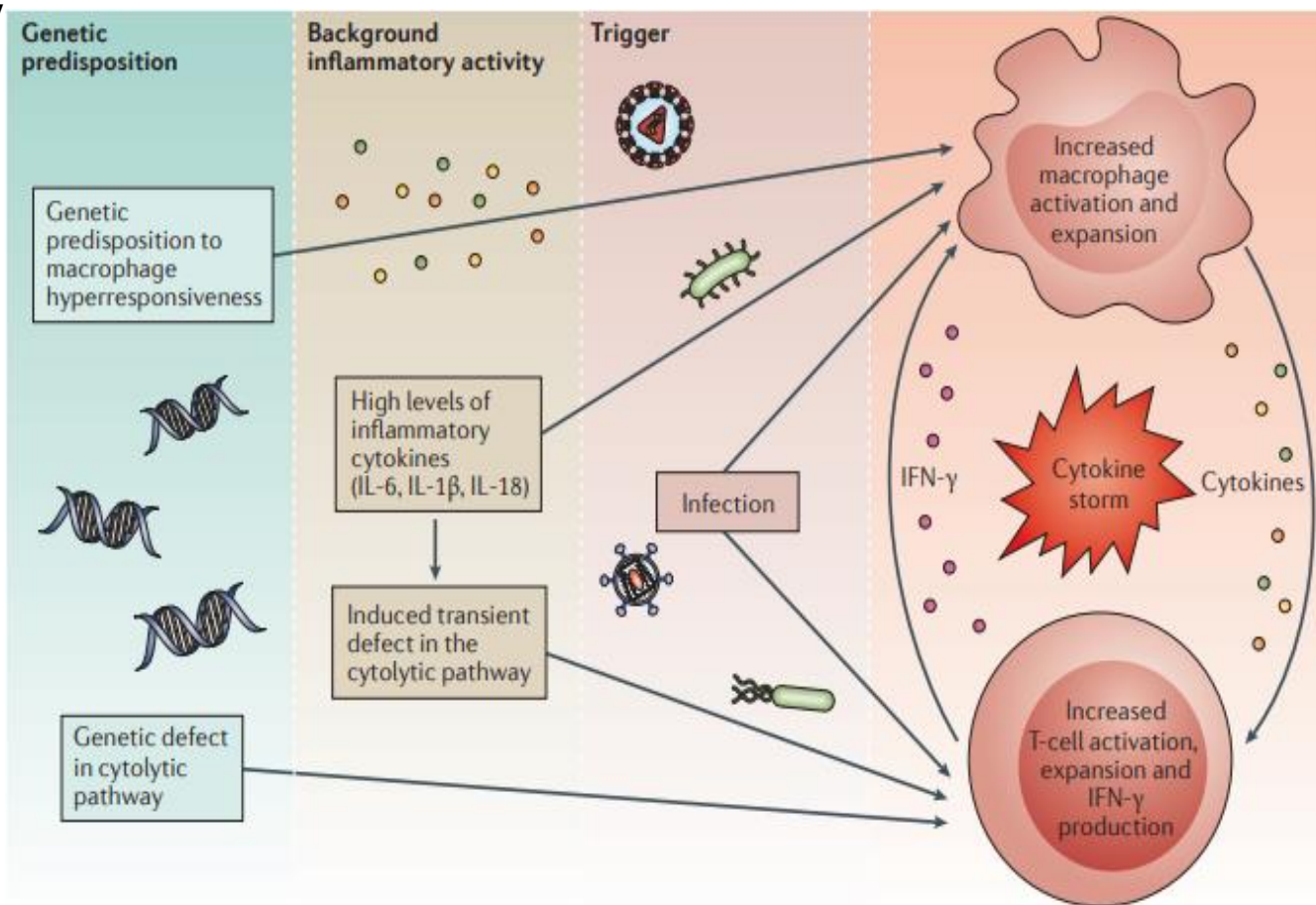
## HLH

- ✓ Υπερενεργοποίηση μακροφάγων
- ✓ Υπερπαραγωγή κυτταροκινών
- ✓ Πολυοργανική ανεπάρκεια
- ✓ Υψηλή θνητότητα

**Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής (=ΣΕΜ)**

# ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ (ΣΕΜ)

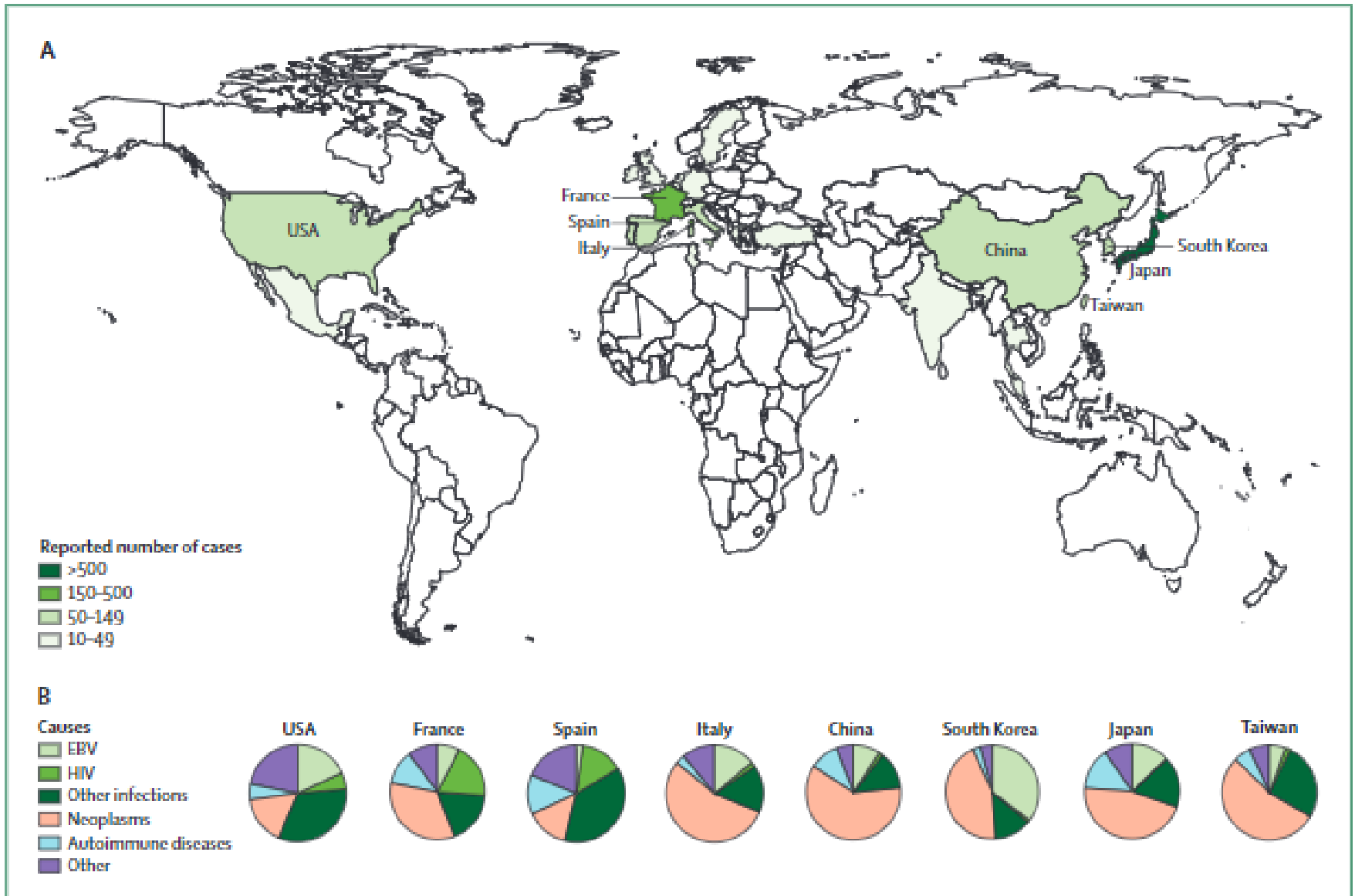
- Πυροδοτείται από λοιμώξεις, αιματολογικές κακοήθειες, αυτοάνοσα, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και μυελού οστών
- Συχνότερα σε SJIA, SLE, Kawasaki, JDM
- Εμπύρετο, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, κυτταροπενίες, διαταραχή πήξης, αιμορραγική διάθεση, υψηλή φερριτίνη
- Συχνότητα 0.9% ως 10% ανάλογα με υποκείμενο νόσημα και κριτήρια διάγνωσης
- Γονιδιακός έλεγχος ή κριτήρια ταξινόμησης



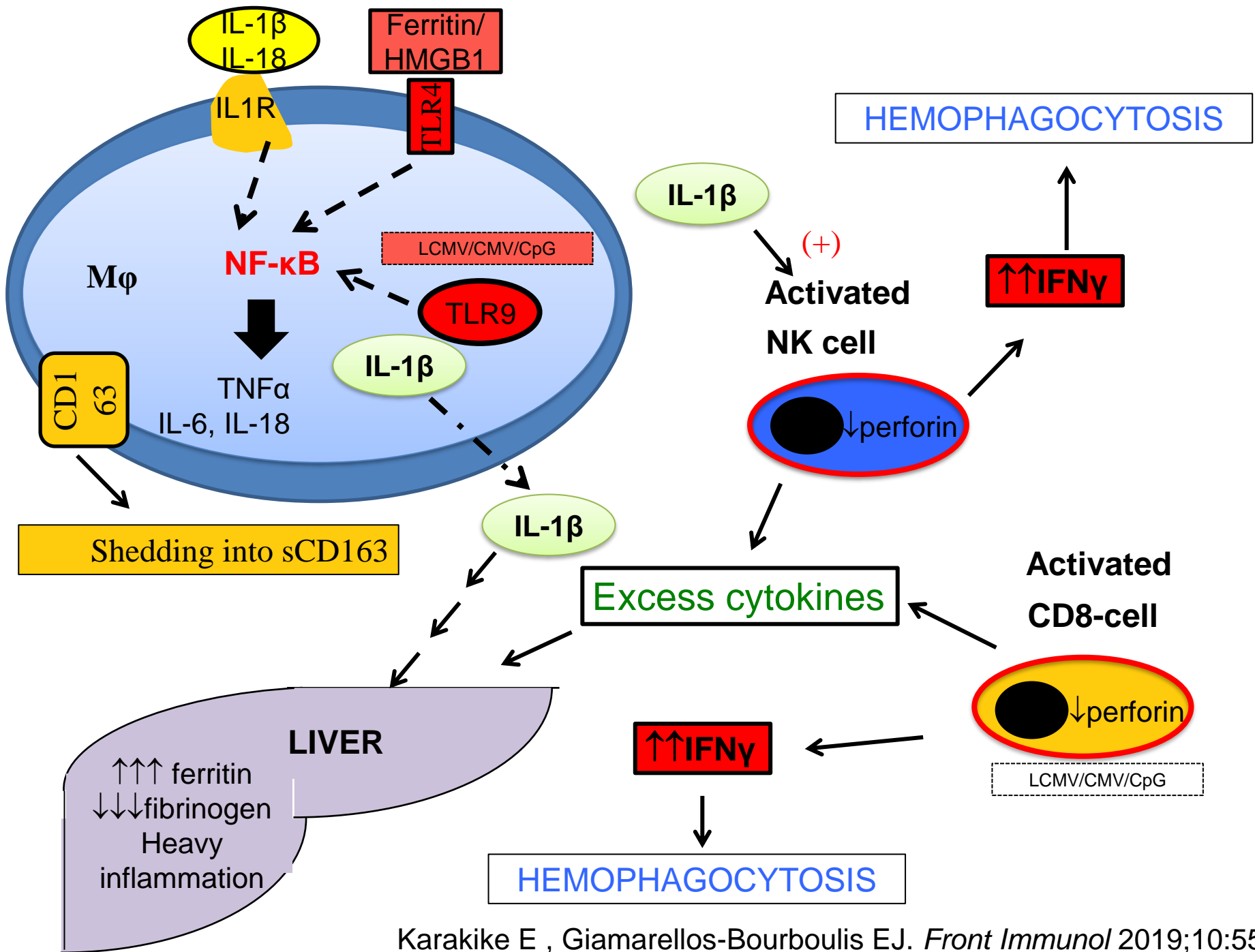
Grom AA, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12: 259-68

Lerkvaleekul B, et al. *Open Access Rheumatol* 2018; 10: 117-128

# ΑΙΤΙΑ ΣΕΜ ΕΝΗΛΙΚΩΝ (v=2197)



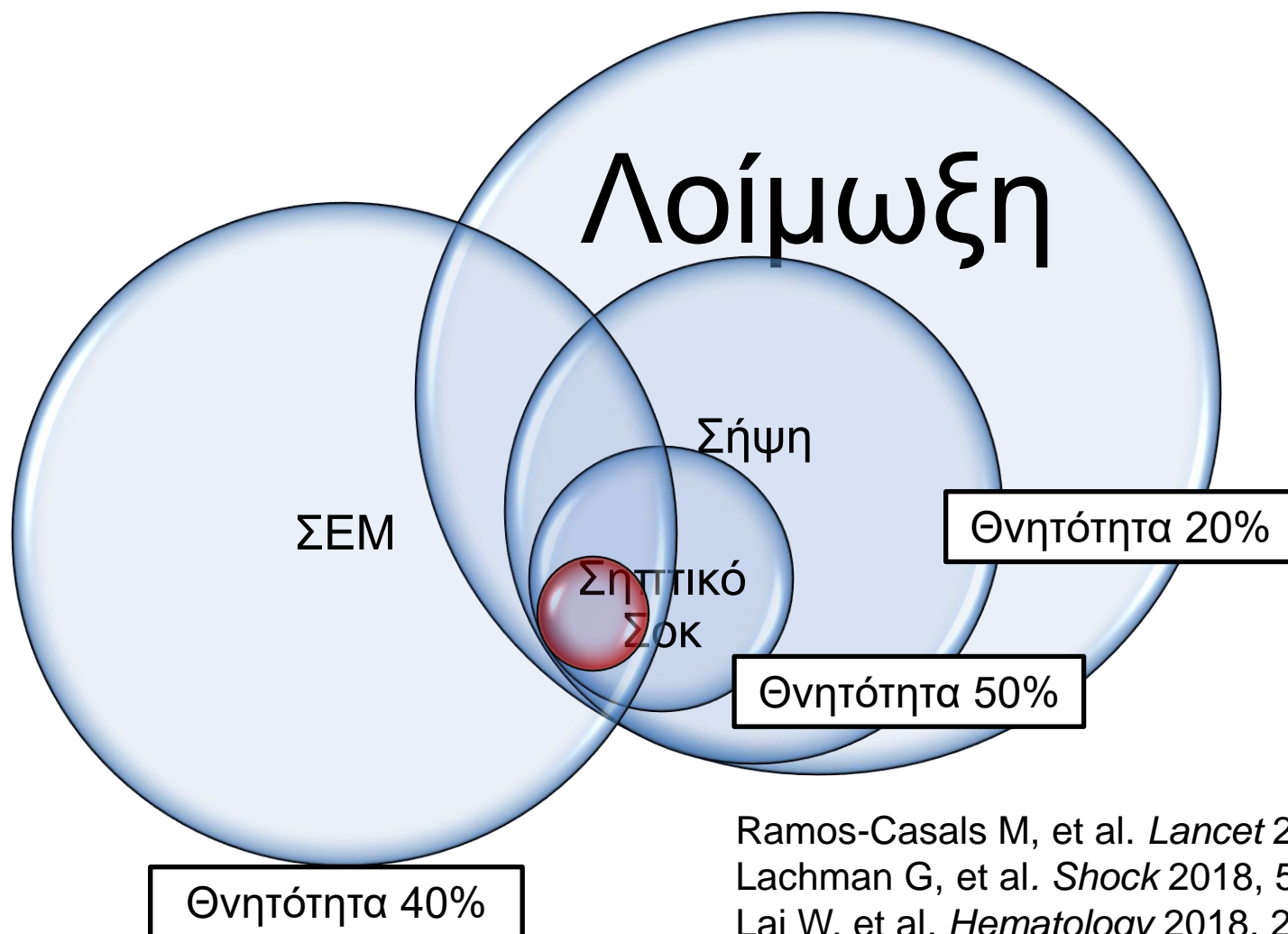




# ΣΕΜ - ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

Κριτήρια	HLH-2004	HScore	Ravelli 16	Ravelli 05	Tamamyran
Εμπύρετο	✓	✓			✓
Σπληνομεγαλία	✓	✓			✓
Ηπατομεγαλία		✓		✓	✓
Διάσπαρτες αιμορραγίες				✓	
Διαταραχές ΚΝΣ				✓	
Αιμοφαγοκυττάρωση – OMB	✓	✓		✓	✓
Αναιμία/λευκοπενία	✓	✓			✓
Θρομβοπενία	✓		✓	✓	✓
Μονοκυττάρωση					✓
Οξεία νεφρική βλάβη		✓			✓
Υπερτρανσαμινασαιμία		✓	✓	✓	✓
Υποϊνωδογοναιμία			✓	✓	✓
Παράταση χρόνων πήξης		✓			✓
Υπερφερριτιναιμία	✓		✓		✓
Υπαλβουμιναιμία		✓			✓
Υπερτριγλυκεριδαιμία	✓		✓		✓
↑ δραστικότητα NK	✓				
↑ sIL-2r ορού	✓				✓
↑ β <sub>2</sub> μικροσφαιρίνης					✓
↑ LDH ορού					✓

# ΣΕΜ: ΞΕΧΩΡΙΣΤΗ ΟΝΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΣΗΨΗ;



Ramos-Casals M, et al. *Lancet* 2014, 383: 1503

Lachman G, et al. *Shock* 2018, 50: 149

Lai W, et al. *Hematology* 2018, 23: 810

Singer M, et al. *JAMA* 2016, 315: 801

# ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- Πόσο συχνό το ΣΕΜ σε σηπτικούς ασθενείς;
- Υπάρχει βιοδείκτης που εξασφαλίζει γρήγορη και αποτελεσματική διάγνωση;

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ

### ΘΕΤΙΚΟ Hscore ( $\geq 151$ )

• Ανοσοανεπάρκεια	18
• Εμπύρετο	49
• Οργανομεγαλία	38
• Κυτταροπενίες	34
• Φερριτίνη ορού	50
• Τριγλυκερίδια	64
• Ινωδογόνο	30
• AST	19
• Βιοψία μυελού	35

### ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ

ISTH score  $\geq 5$

+

### ΗΠΑΤΙΚΗ ΔΥΣΠΡΑΓΙΑ

Χολερυθρίνη  $> 2,5\text{mg/dl}$   
AST  $> \times 2$  ΑΦΤ  
INR  $> 1,5$

5121 ασθενείς  
της Ελληνικής  
Ομάδας  
μελέτης της  
Σήψης  
χωρισμένοι  
τυχαία σε δύο  
κοορτές

Σουηδική  
κοορτή 109  
ασθενών

# ΕΠΙΠΤΩΣΗ Σ(ΟΜΟΙΑΖΟΝΤΟΣ)ΕΜ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

(Kyriazopoulou E, et al. *BMC Med* 2017, 15: 172)

- N= 5121 ασθενείς της Ελληνικής Ομάδας μελέτης της Σήψης
- Ανεξάρτητη κοορτή N= 109 ασθενών σε διαφορετική γεωγραφική περιοχή

## ΚΟΟΡΤΗ Α

Σηπτικοί κατά Sepsis-3 = 3417

ΣΕΜ=128

ΔΕΠ+ΗΚΔ=128

HS=67

ΟΛΑ=21

## ΚΟΟΡΤΗ Β

Σηπτικοί κατά Sepsis-3 = 1704

ΣΕΜ=73

ΔΕΠ+ΗΚΔ=19

HS=44

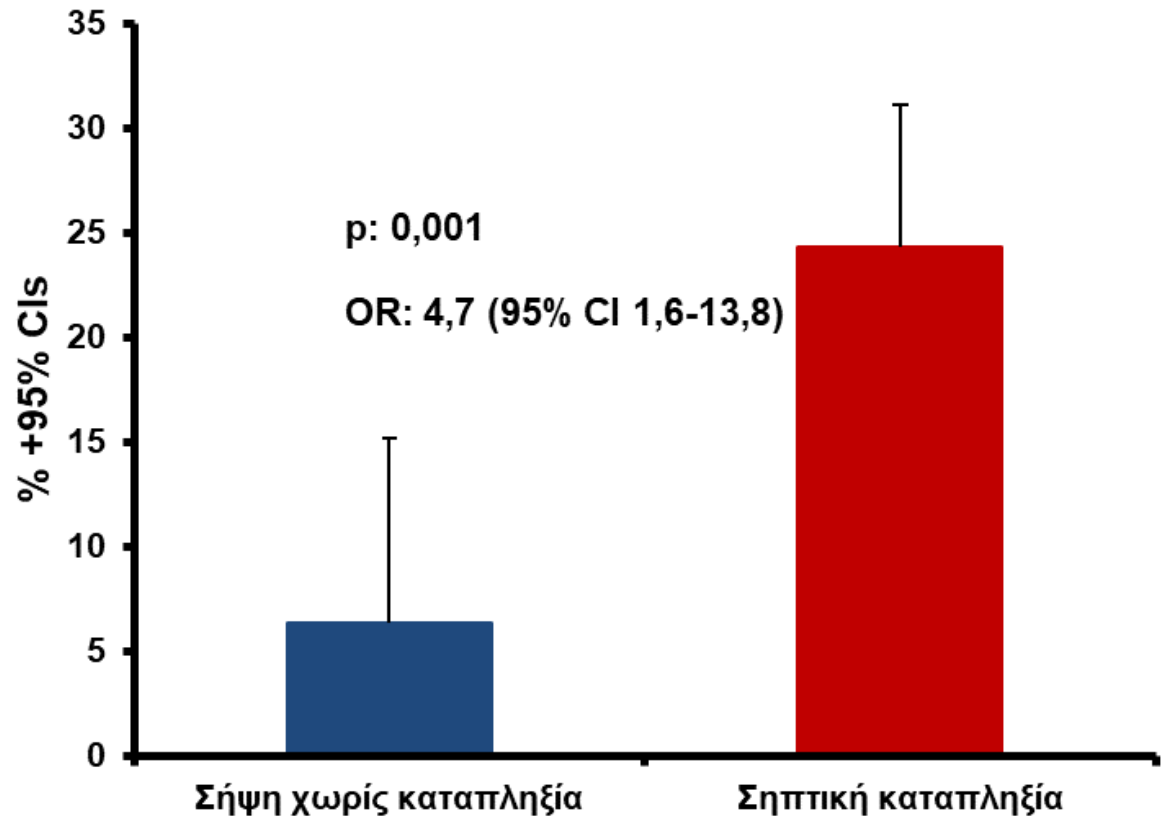
ΟΛΑ=10

**3,7- 4,2%**

**Θνητότητα στις 10 ημέρες: 48.9%**

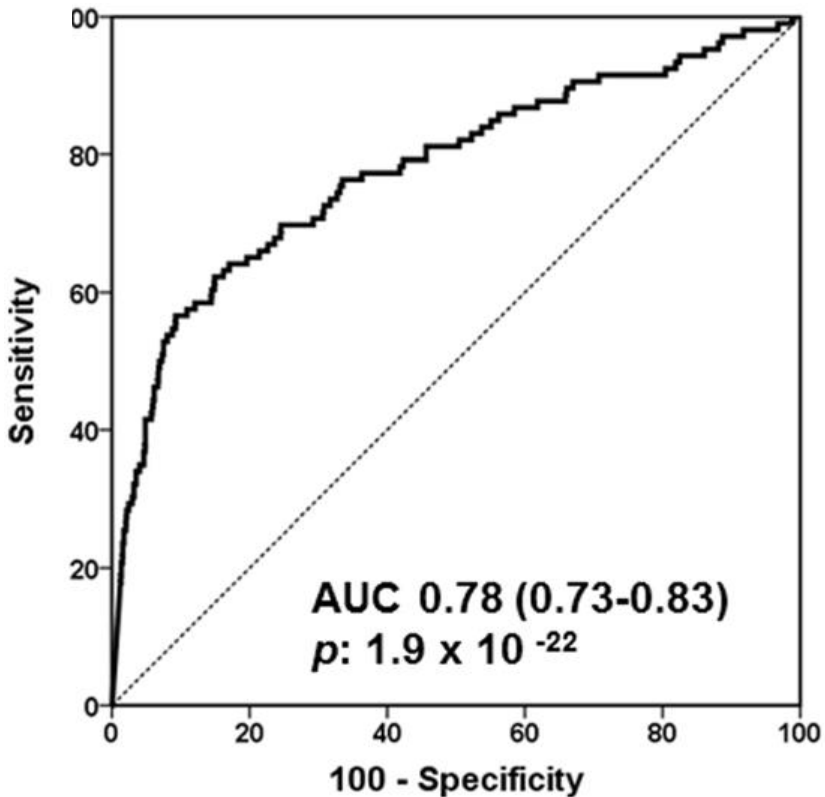
# ΣΕΜ: ΣΥΧΝΟΤΕΡΟ ΣΤΗ ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

PROVIDE: ΜΙΑ ΔΙΠΛΗ-ΤΥΦΛΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΣΤΙΣ ΣΟΒΑΡΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΗΨΗ (NCT03332225)



unpublished data

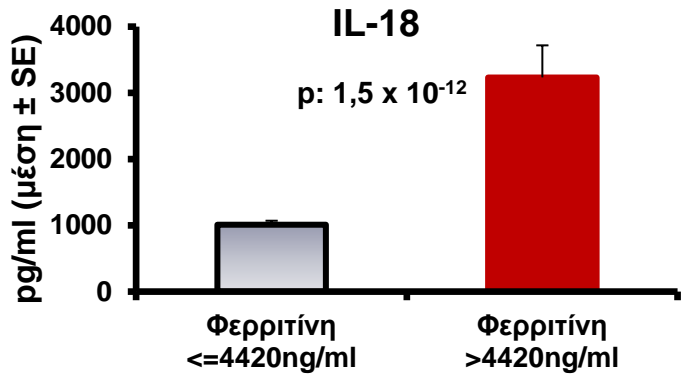
# Η ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ ΣΤΟ ΣοΕΜ



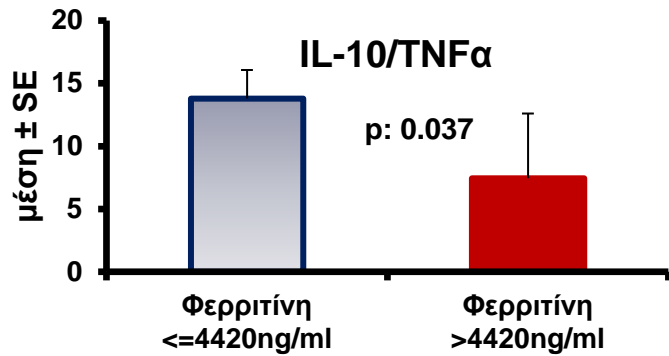
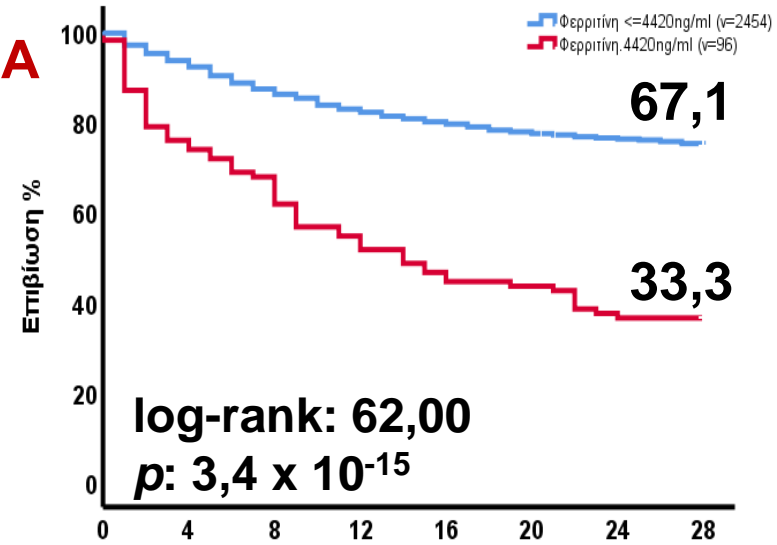
	ΣΕΜ (+) (n ασθενών)	ΣΕΜ (-) (n ασθενών)	Σύνολο
>4420 ng/ml	30 Ευαισθησία: 29,7% ΘΠΑ: 26,1%	71	287
≤4420 ng/ml	85	3231 Ειδικότητα: 97,4% ΑΠΑ: 97,8%	3130
	115	3302	3417

# Η ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ ΣΤΟ ΣοΕΜ

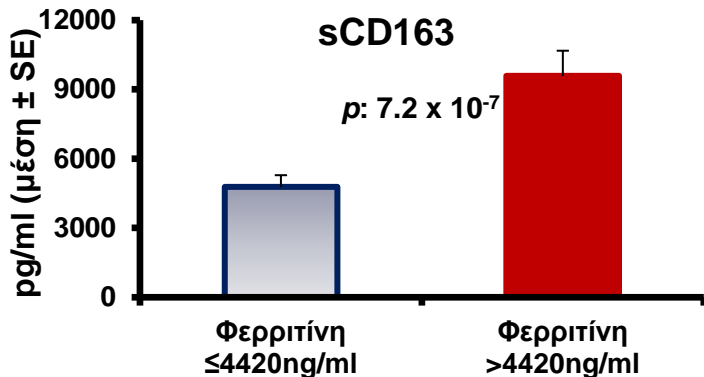
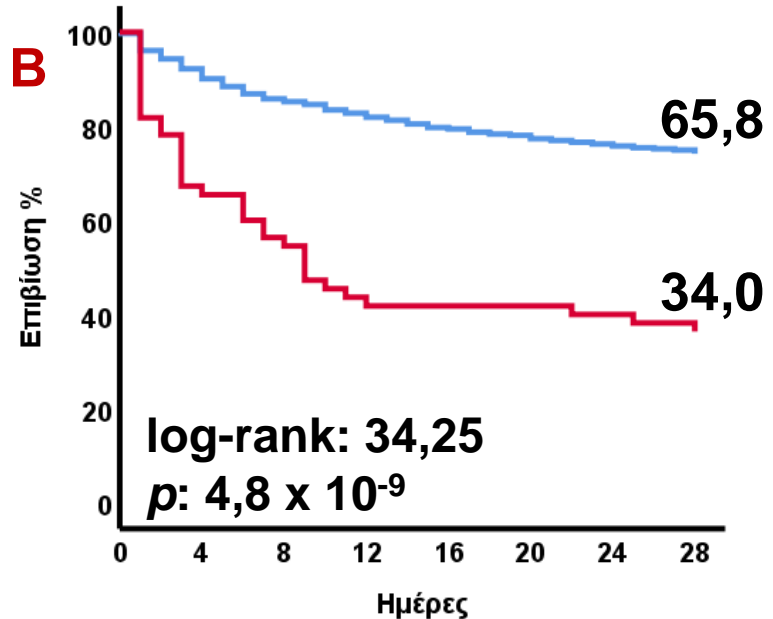
(Kyriazopoulou E, et al. *BMC Med* 2017, 15: 172)



## ΚΟΟΡΤΗ Α



## ΚΟΟΡΤΗ Β





# Η ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ ΣΤΟ ΣΕΜ

**Table 1.** Performance of serum ferritin for the diagnosis of macrophage activation syndrome.

Ref.	Number of patients	Serum ferritin concentration	Proposed cutoff value	Reported performance
[10]	<ul style="list-style-type: none"> <li>MAS n = 128</li> <li>Non-MAS n = 3,289</li> </ul>	Mean, ng/ml ( $\pm$ SD): 4,295 ( $\pm$ 5,776) in MAS vs 1,334 ( $\pm$ 2,728)	4,420 ng/mL	Sensitivity:
[16]	<ul style="list-style-type: none"> <li>MAS n = 96</li> <li>Non-MAS n = 296</li> </ul>	Median, ng/mL (IQR): 9,094 (2,000–19,767) in MAS vs 268 (62–938) in non-MAS classification: >999.999, p < 0.0001	684 ng/mL	Sensitivity: 100% Specificity: 76%
[17]	<ul style="list-style-type: none"> <li>MAS n = 18</li> <li>Non-MAS n = 40</li> </ul>	Median, ng/mL (IQR): 1,798.5 (1,200–10,600) in MAS vs 143 (117–400) in non-MAS	400 ng/mL	Sensitivity: 100% Specificity: 76%
[18]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Familial HLH n = 123</li> <li>Secondary HLH n = 320</li> </ul>	Median, ng/mL (IQR): 4,123 (1,584–11,210) in fHLH vs 1,341 (796–2,662) in sHLH	2,000 ng/mL	Sensitivity: 100% Specificity: 76%
[19]	<ul style="list-style-type: none"> <li>MAS n = 17</li> <li>Non-MAS n = 53</li> </ul>	Mean, ng/ml ( $\pm$ SD): 60,590 ( $\pm$ 73,343) in MAS vs 5,253 ( $\pm$ 5,505) in non-MAS	5,277 ng/mL	Sensitivity: 92% Specificity: 73%

↑: Φλεγμονή, αυτοάνοσα, κακοήθειες, αιμοχρωμάτωση, εγκυμοσύνη, μεταβολικό σύνδρομο, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, πολυμεταγγιζόμενοι

↑↑: Still, ΣΕΜ, καταστροφικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, σηπτική καταπληξία

# Η ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΩΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ;

(Kernan KF, et al. *Genes Immun* 2018 doi:10.1038/s41435-018-0030-3)

6/1340 ασθενείς από τη μελέτη ProCESS (protocolized early goal directed therapy for adult septic shock)  
Whole exome sequencing

Table 1 Clinical phenotypes of subjects enrolled in the study

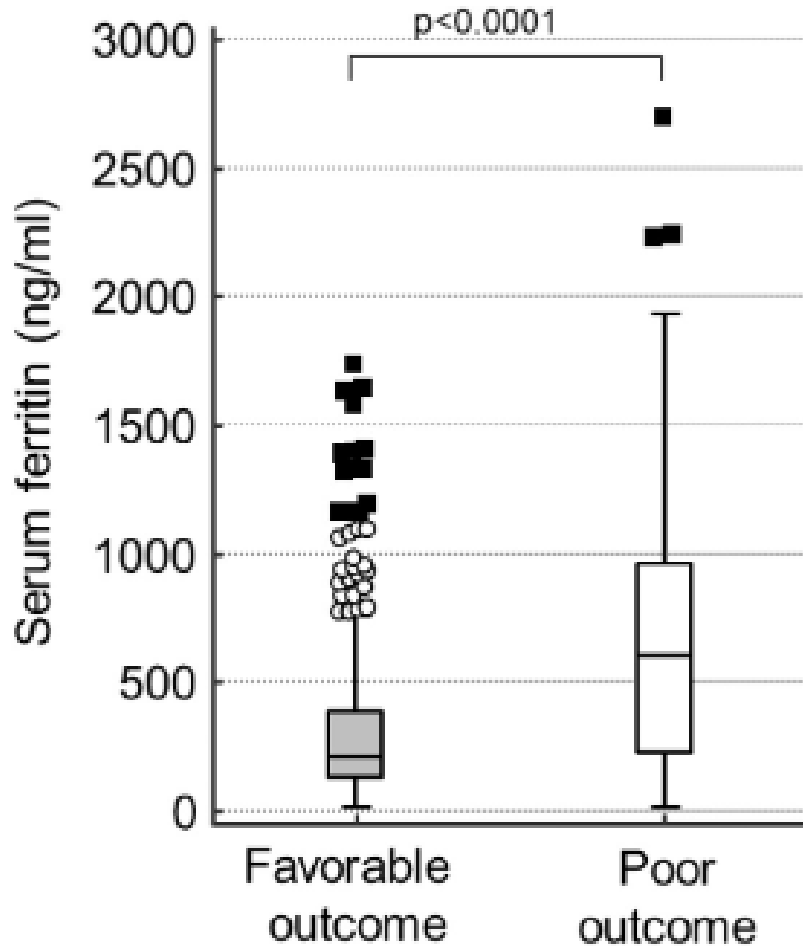
Subject	Age	Sex	SBP (mmHg)	Lactate (mmol/L)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	Hgb (g/dL)	Plt ( $\times 10^9/L$ )	INR	PTT (s)	Tbili (mg/dL)	Cr (g/dL)	Ferritin (ng/mL)	Infection	APACHE II	Dead at 30d
1	32	M	80	3.9	2.9	8.4	44	1.5		2.5	3.1	14,949	Culture negative	24	Yes
2	73	M	83	16	10.5	17.4	57	1.2	26.0	1.5	2.7	36,240	UTI/BSI	42	Yes
3	64	F	91	7.4	2.9	14.8	33			1.7	3.3	7,259	BSI	18	No
4	44	F	140	9.5	6.4	9.1	25	1.8		6.2	0.8	8,329	PNA/BSI	20	Yes
5	51	M	70	6.3	4.5	13.9	50		47.1	1.8	3.5	55,314	PNA/BSI	37	Yes
6	70	F	102	3.9	8.4	5.1	88	3.2	48.0	6.4	5.1	11,850	Culture negative	22	Yes
MEAN	56		94	7.8	5.9	11.5	50	1.9	40.4	3.4	3.1	24,031		27	
$\pm$ SEM	6.6		10	1.9	1.3	1.9	9	0.4	0.9	0.9	0.6	7,411		4	

# Η ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΩΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ;

(Kernan KF, et al. *Genes Immun* 2018 doi:10.1038/s41435-018-0030-3)

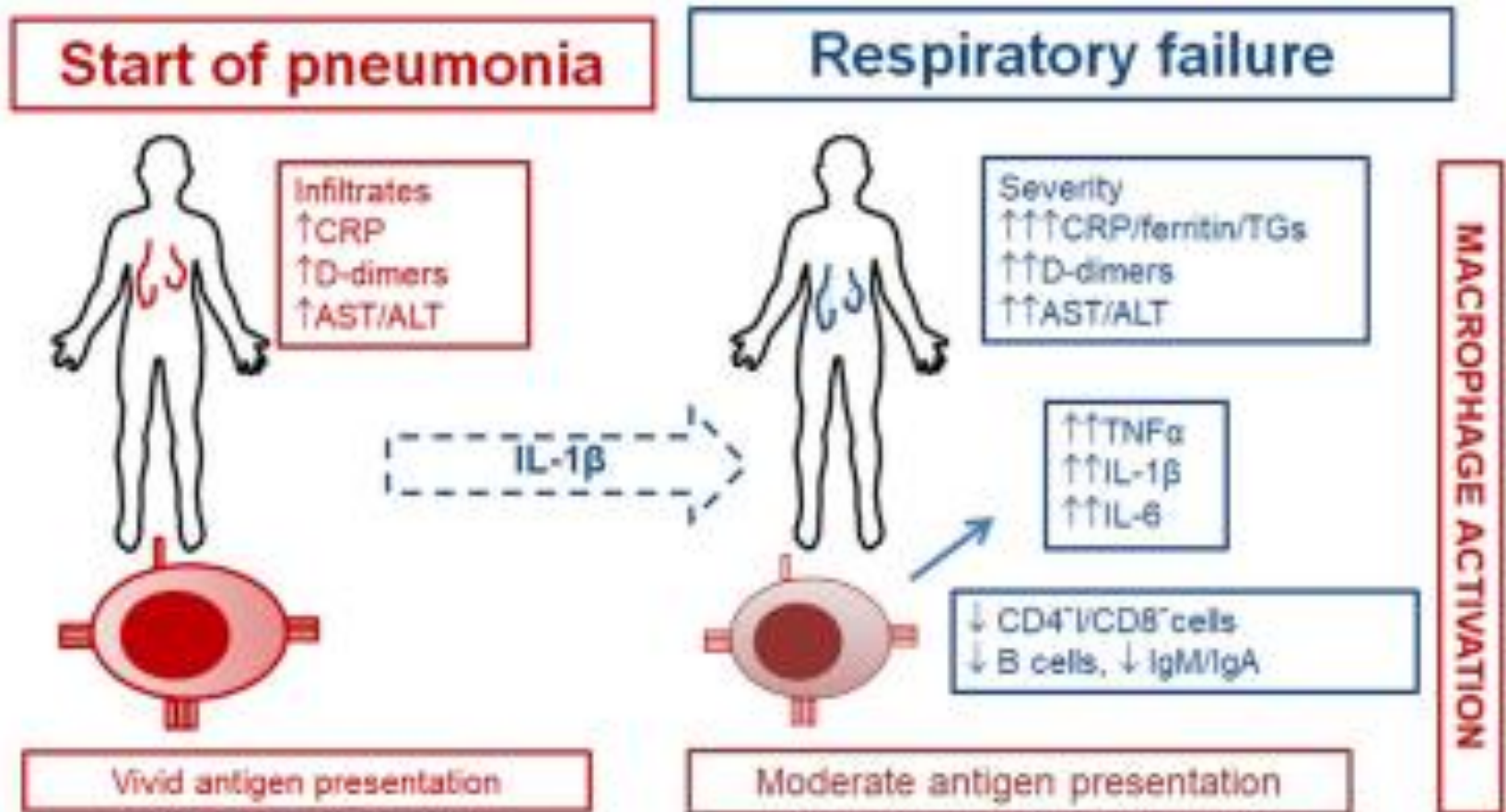
Subject	Gene	Variant	Amino acid change	Disease	MAF	PhyloP Score	SIFT score	Putative therapy
1	<i>C3</i>	c.1407G>C [52] NM_000064.2	p.Glu469Asp	aHUS	0.00394	-0.9	1	Anti-C5 ab [53–55]
	<i>UNC13D</i>	c.1579C>T [25, 26] NM_199242.2	p.Arg527Trp	HLH	0.00523	0.45	0.02	IL1-RA [17, 56]
2	<i>CD46</i>	c.1058C>T [57] NM_172359.2	p.Ala353Val	aHUS	0.01532	-3.19	0.47	Anti-C5 ab [53–55]
	<i>CFHR5</i>	c.832G>A [58] NM_030787	p.Gly278Ser		0.00729	1.39	0.03	
3	<i>UNC13D</i>	c.2782C>T [27, 28] NM199242.2	p.Arg928Cys	HLH	0.02986	0.65	0.13	IL1RA [17, 56]
4	<i>NLRP3</i>	c.2113C>A [35] NM_004895.4	p.Gln705Lys	CAPS	0.0495	-0.17	0.22	IL1RA [15]
	<i>MEFV</i>	c.250G>A [37] NM_000243.2	p.Glu84Lys	FMF	0.00012	1.48	0	IL1RA [59]
5	<i>UNC13D</i>	c.2983G>C [27] NM_199242.2	p.Ala995Pro	HLH	0.00096	1.52	0.22	IL1RA [17, 56]
		c.2542A>C [27] NM_199242.2	p.Ile848Leu		0.00090	-0.72	0.10	
6	<i>CD46</i>	c.1058C>T [57] NM_172359.2	p.Ala353Val	aHUS	0.01532	-3.19	0.47	Anti-C5 ab [53–55]
	<i>MEFV</i>	c.2084A>G [60] NM_000243.2	p.Lys695Arg	FMF	0.00550	-0.05	0.13	IL1RA [59]

# ΣΕΜ ΚΑΙ ΙΟΓΕΝΗΣ ΣΗΨΗ: ΓΡΙΠΗ



- Προοπτική μελέτη παρατήρησης 494 ασθενών με επιβεβαιωμένη γρίπη Α (rRT-PCR) δυο διαδοχικές περιόδους γρίπης (2016-17 και 2017-18).
- Συσχέτιση υπερφερριτιναιμίας με κακή έκβαση.
- Κακή έκβαση=αναπνευστική ανεπάρκεια, εισαγωγή στη ΜΕΘ, ενδονοσοκομειακή θνητότητα.
- 23% εμφάνισε υπερφερριτιναιμία.
- Φερριτίνη: ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κακής έκβασης.

# ΣΕΜ ΚΑΙ ΙΟΓΕΝΗΣ ΣΗΨΗ: COVID-19



# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ΣΕΜ αποτελεί δευτεροπαθή μορφή ΗΛΗ. Συχνά πυροδοτείται από λοιμώξεις, αιματολογικές κακοήθειες, αυτοάνοσα, μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγών οργάνων.

ΣΕΜ συχνότερο στα παιδιά σε σχέση με ενήλικες.

ΣΕΜ και ανοσοπαράλυση συνυπάρχουν στη βακτηριακή σήψη.

**Συχνότητα ΣΕΜ στη βακτηριακή σήψη περίπου 4% ενώ στη σηπτική καταπληξία εκτινάσσεται στο 25%.**

ΣΕΜ επιπλέκει και την ιογενή σήψη.

**Φερριτίνη χρήσιμη για τη διάγνωση επί αδυναμίας διενέργειας οστεομυελικής βιοψίας.**

Πιθανά οφέλη από στοχευμένη ανοσοθεραπεία.

# ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014;383:1503-1516.
- Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:55. \*\*
- Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:259-68. \*\*
- Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:2613–20.
- Henter JI, Horne AC, Aricó M, et al. HLH-2004 diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–31.

