



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ

Ευδοξία Κυριαζοπούλου, MD, MSc, PhD

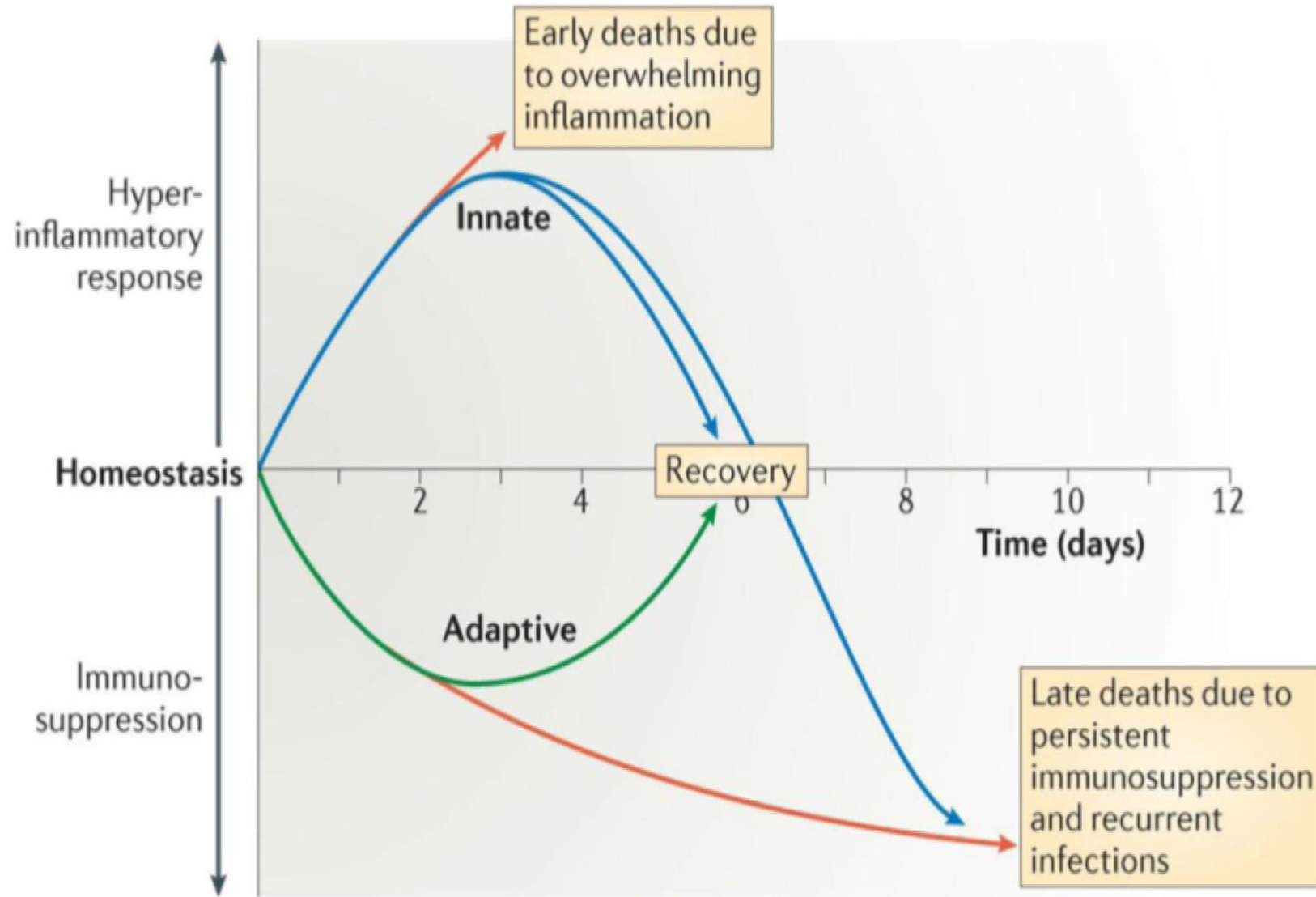
Παθολόγος

Επιμελήτρια Β΄, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

Μεταδιδακτορική ερευνητής, Δ΄ Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

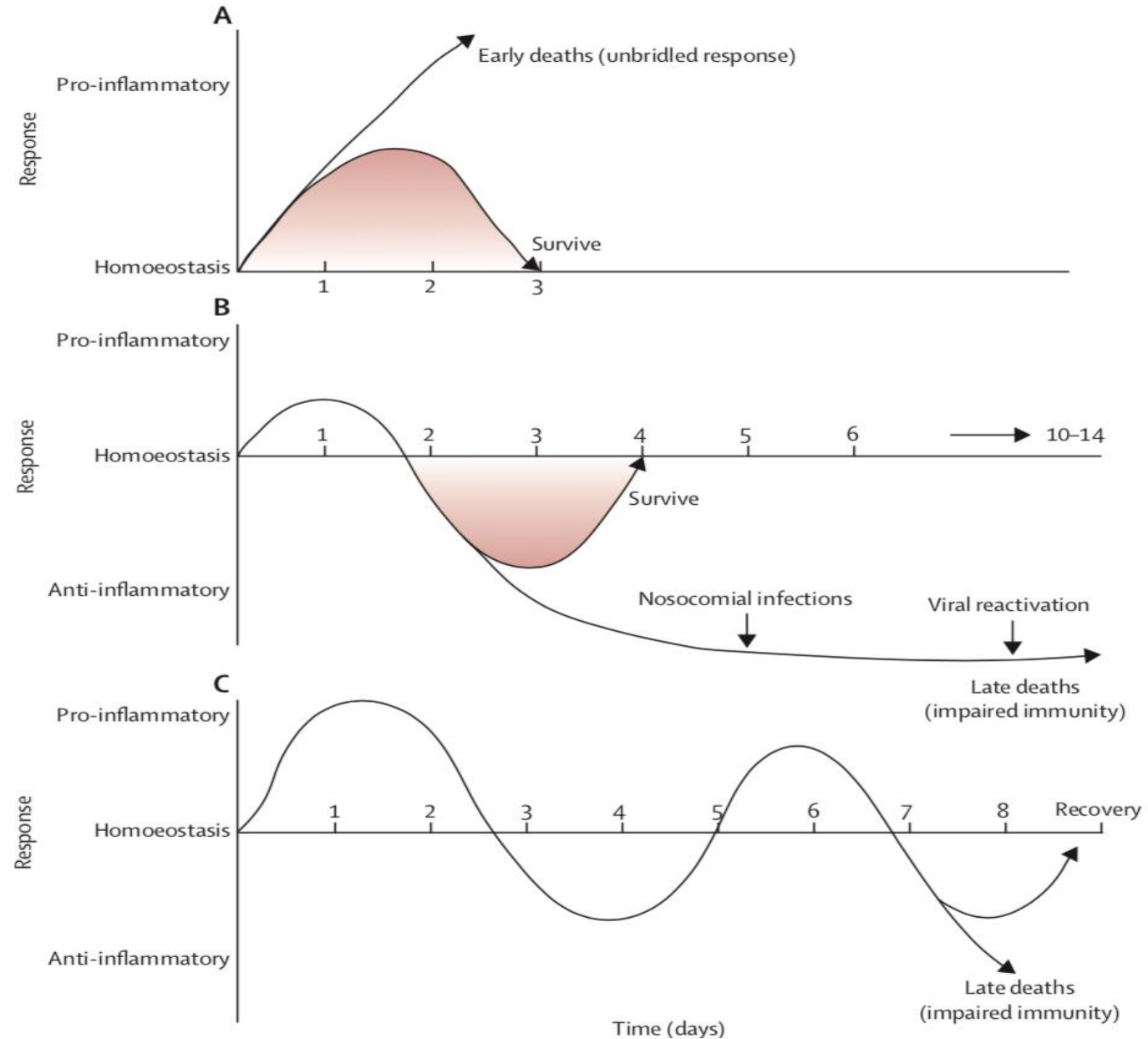
ΥΠΕΡΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΑΡΑΛΥΣΗ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

(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

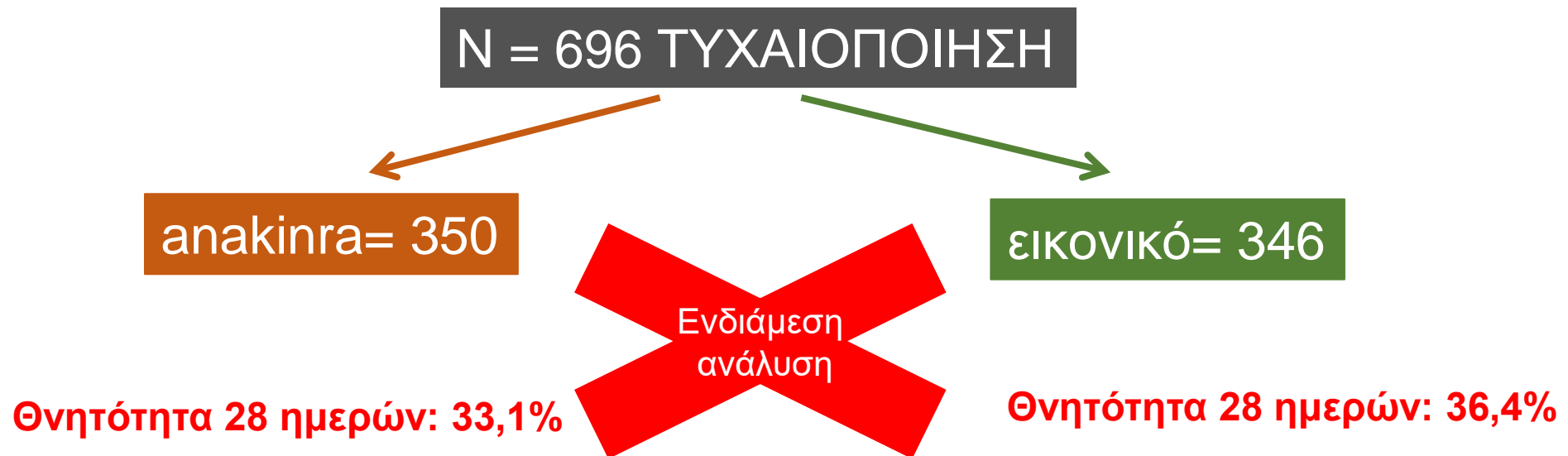
(Opal SM, et al. *Crit Care Med* 1997; 7: 1115-24)

Φάσης III πολυκεντρική μελέτη

Ασθενείς με σοβαρή σήψη ή/και σηπτική καταπληξία

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

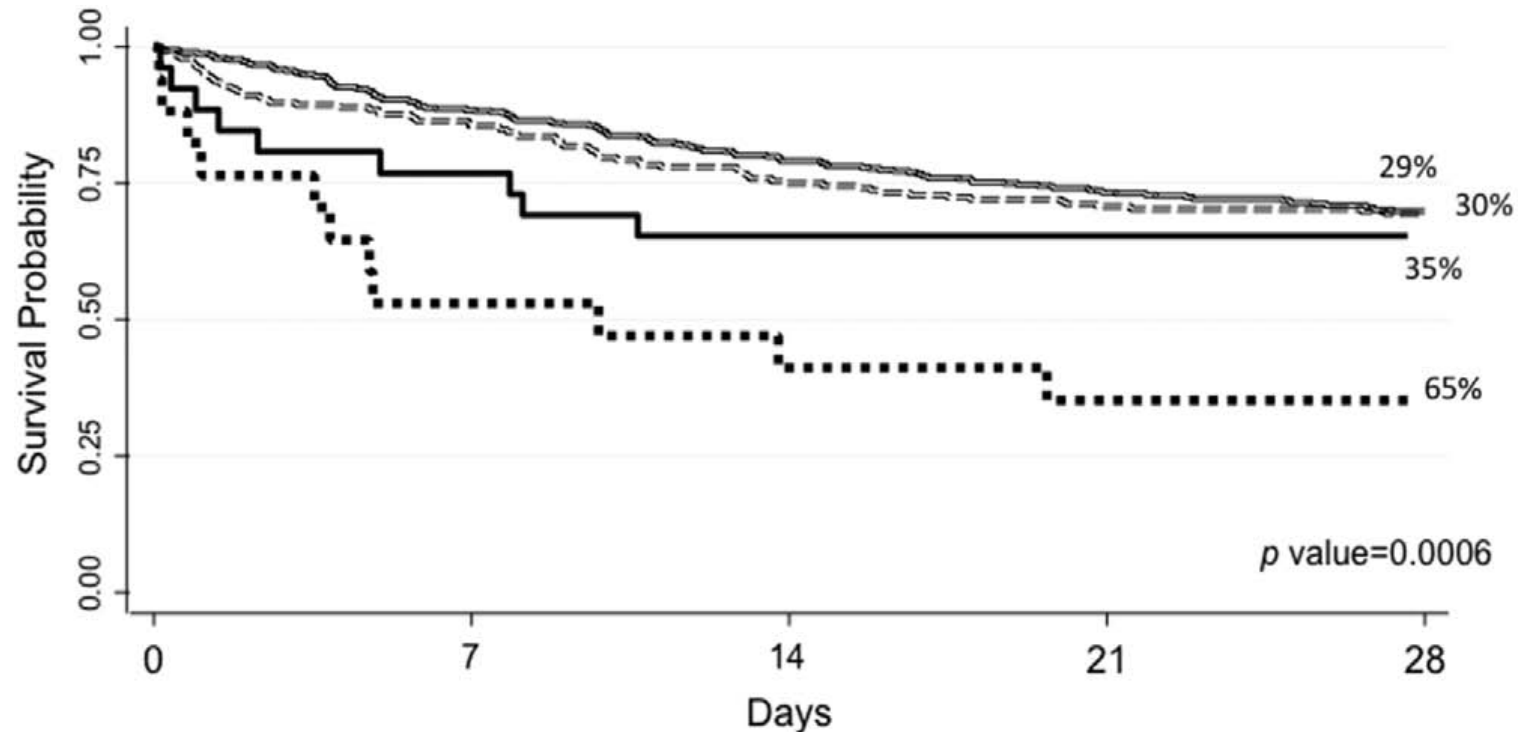
Εικονικό ή anakinra IV 2mg/kg/hr σε συνεχή έγχυση 72 ωρών



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)**



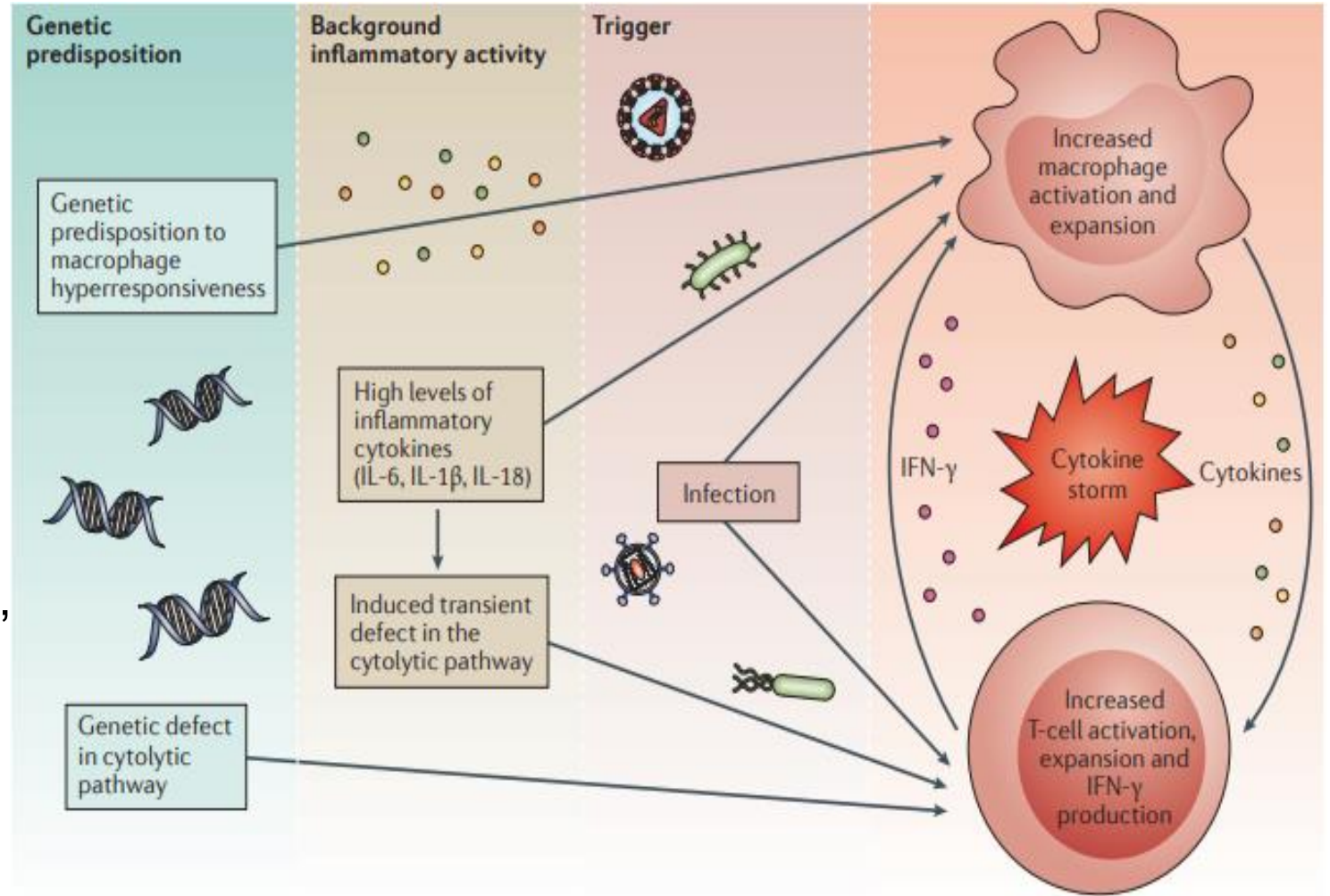
HLH

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

Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής (=ΣΕΜ)

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ (ΣΕΜ)

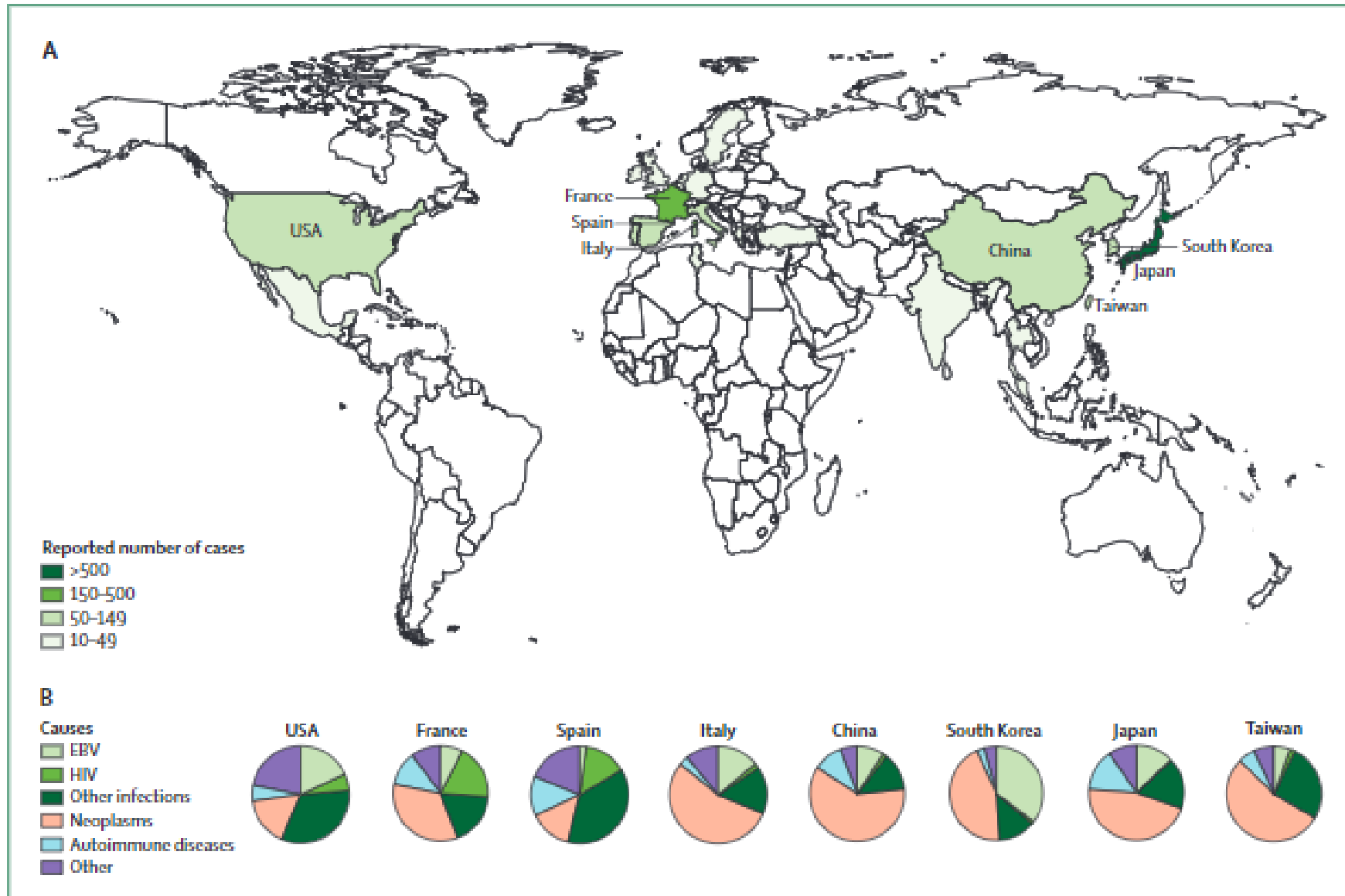
- Πυροδοτείται από λοιμώξεις, αιματολογικές κακοήθειες, αυτοάνοσα, μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και μυελού οστών
- Συχνότερα σε SJIA, SLE, Kawasaki, JDM
- Εμπύρετο, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, κυτταροπενίες, διαταραχή πήξης, αιμορραγική διάθεση, υψηλή φερριτίνη
- Συχνότητα 0.9% ως 10% ανάλογα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

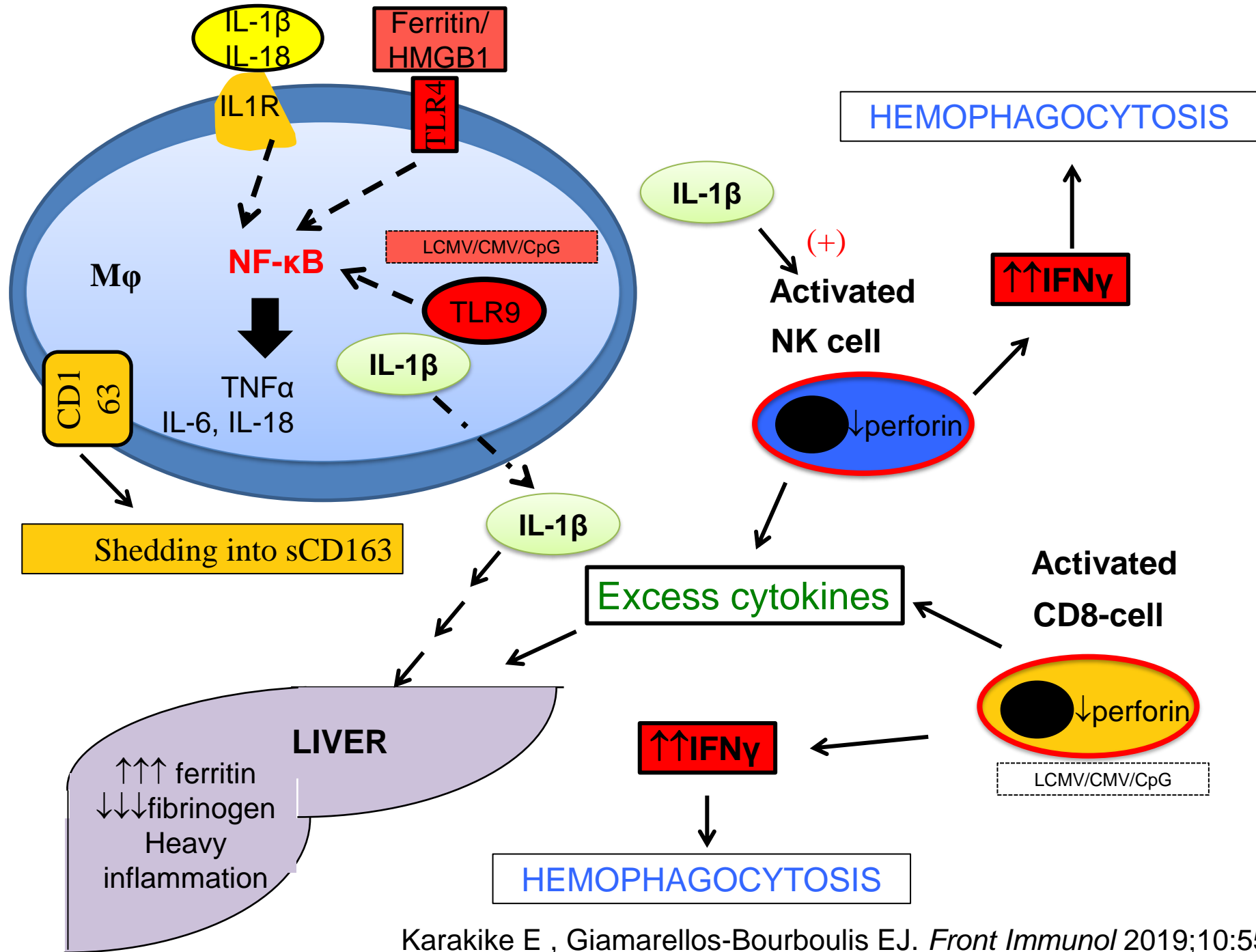


Grom AA, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12: 259-68

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

ΑΙΤΙΑ ΣΕΜ ΕΝΗΛΙΚΩΝ (n=2197)

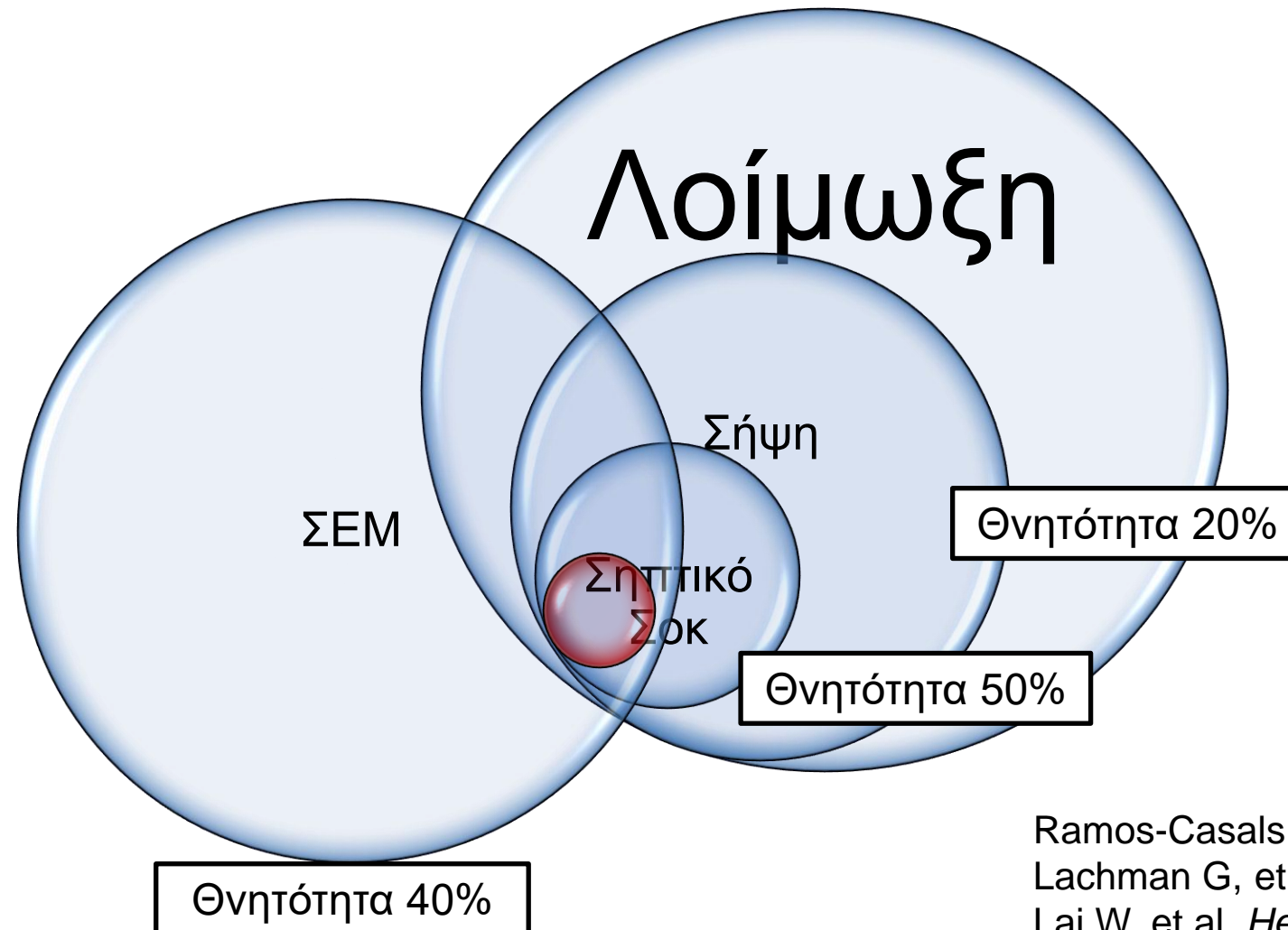




ΣΕΜ - ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

Κριτήρια	HLH-2004	HScore	Ravelli 16	Ravelli 05	Tamamyan
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 ₂ 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 (≥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 ≥ 5

+

ΗΠΑΤΙΚΗ ΔΥΣΠΡΑΓΙΑ

Χολερυθρίνη > 2,5mg/dl

AST > x2 ΑΦΤ

INR > 1,5

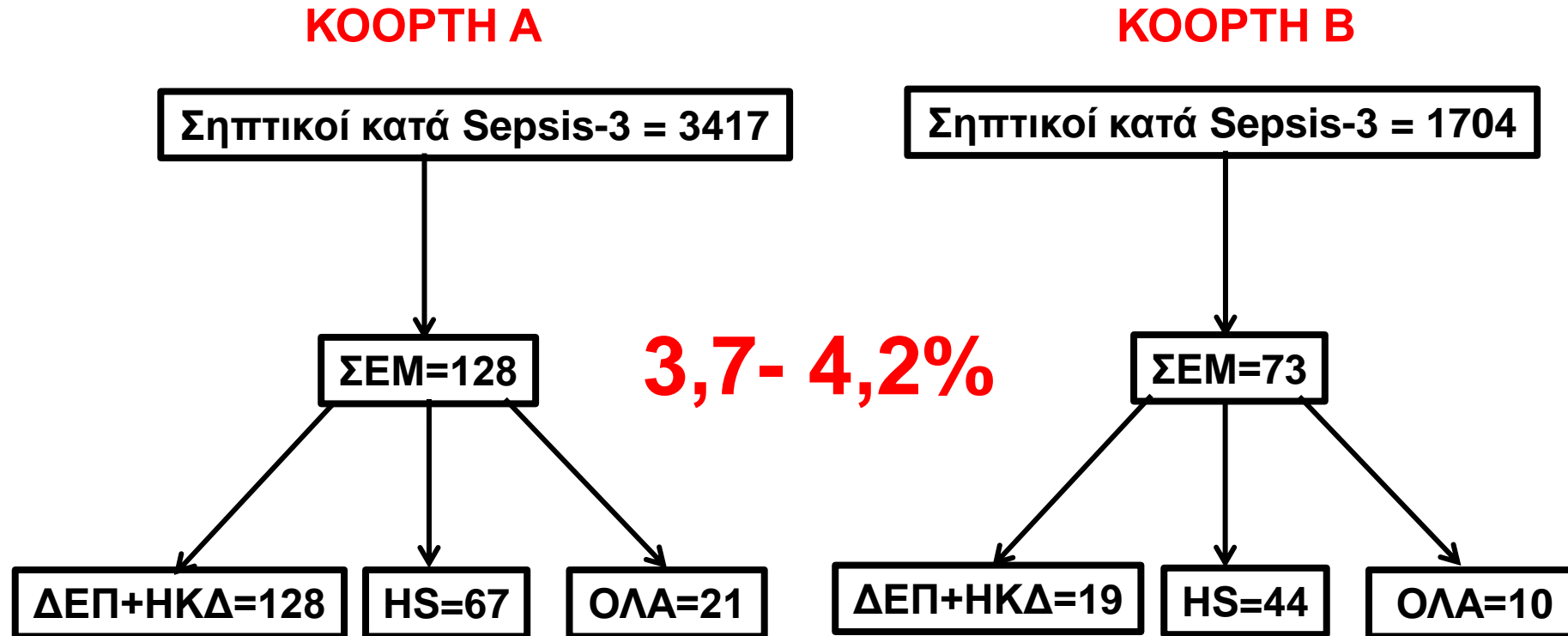
5121 ασθενείς
της Ελληνικής
Ομάδας
μελέτης της
Σήψης
χωρισμένοι
τυχαία σε δύο
κοορτές

Σουηδική
κοορτή 109
ασθενών

ΕΠΙΠΤΩΣΗ Σ(ΟΜΟΙΑΖΟΝΤΟΣ)ΕΜ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

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

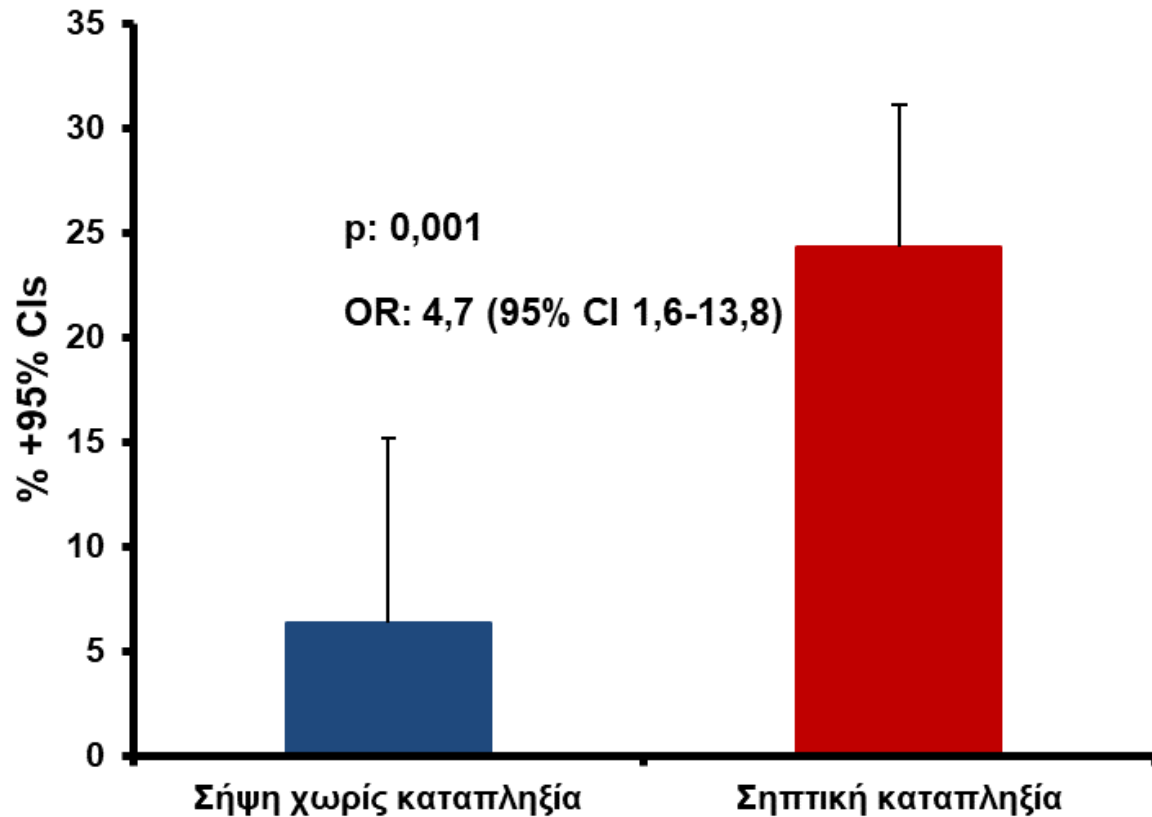
- N= 5121 ασθενείς της Ελληνικής Ομάδας μελέτης της Σήψης
- Ανεξάρτητη κοορτή N= 109 ασθενών σε διαφορετική γεωγραφική περιοχή



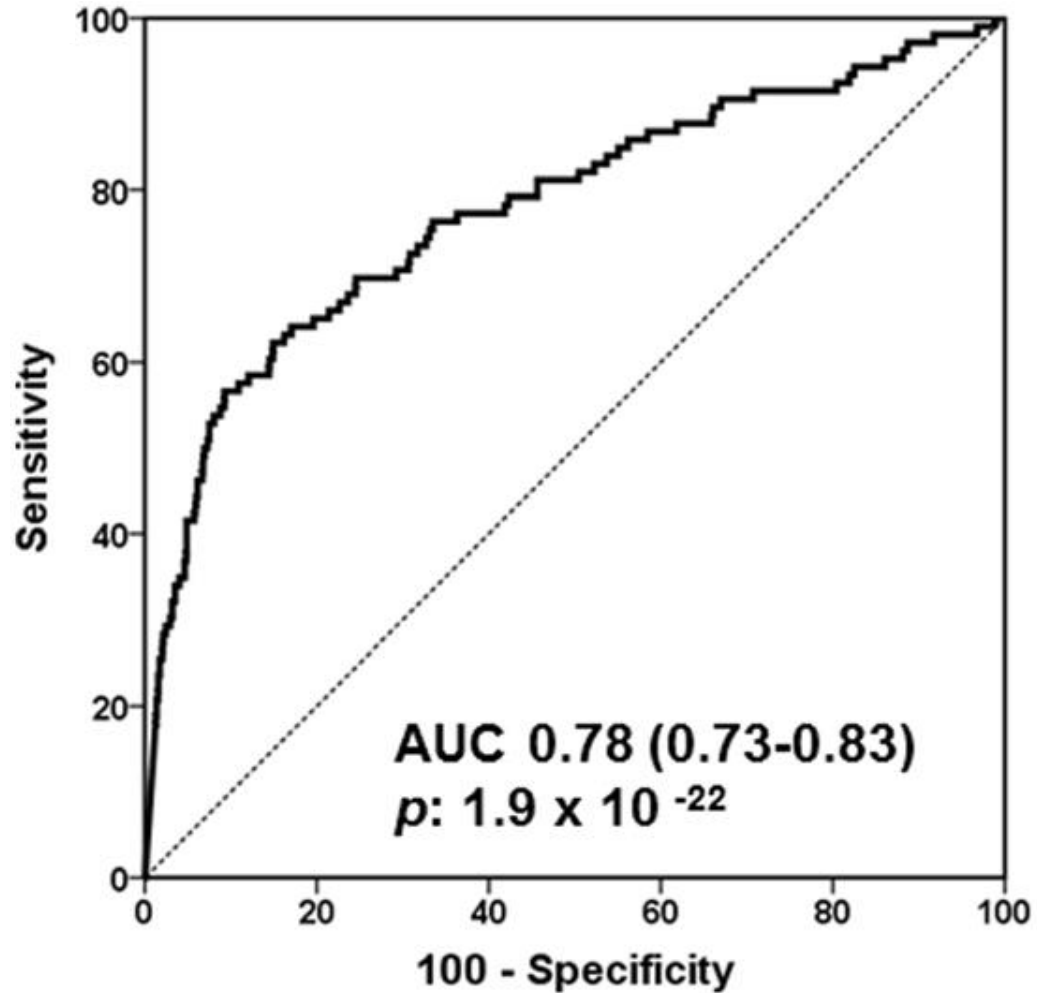
Θνητότητα στις 10 ημέρες: 48.9%

ΣΕΜ: ΣΥΧΝΟΤΕΡΟ ΣΤΗ ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

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



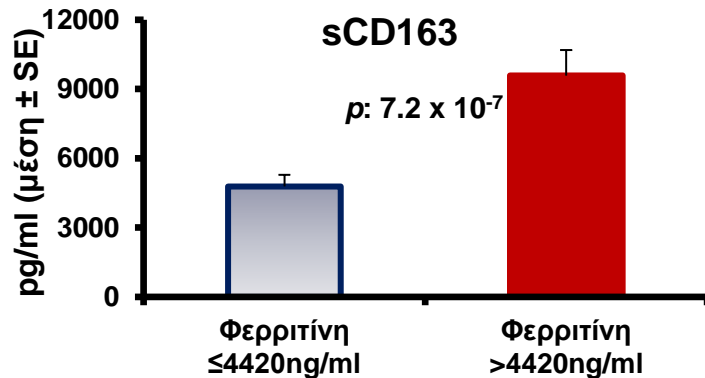
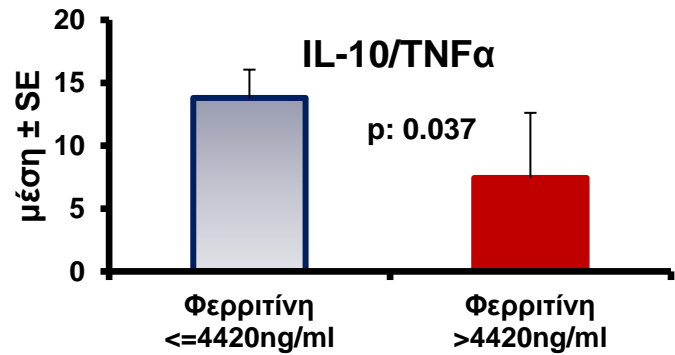
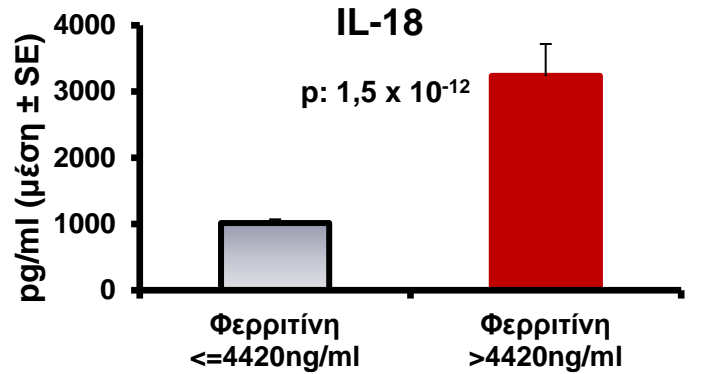
Η ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ ΣΤΟ ΣοΕΜ



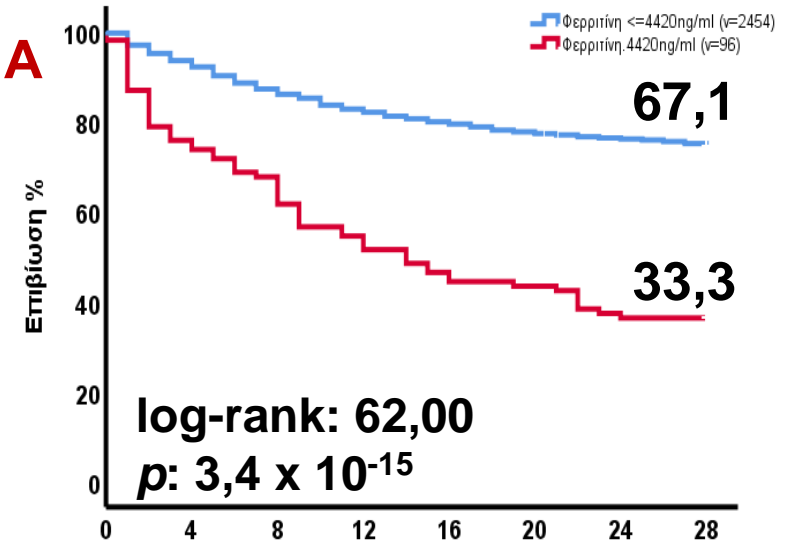
	ΣΕΜ (+) (n ασθενών)	ΣΕΜ (-) (n ασθενών)	Σύνολο
>4420 ng/ml	30 Ευαισθησία: 29,7% ΘΠΑ: 26,1%	71	287
≤4420 ng/ml	85	3231 Ειδικότητα: 97,4% ΑΠΑ: 97,8%	3130
	115	3302	3417

Η ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ ΣΤΟ ΣοΕΜ

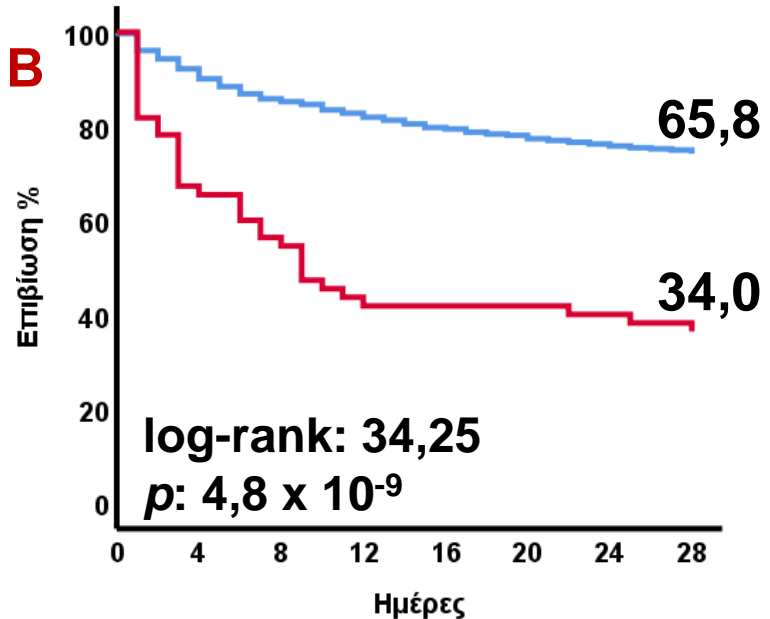
(Kyriazopoulou E, et al. *BMC Med* 2017, 15: 172)



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"> MAS n = 128 Non-MAS n = 3,289 	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"> MAS n = 96 Non-MAS n = 296 	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	
[17]	<ul style="list-style-type: none"> MAS n = 18 Non-MAS n = 40 	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"> Familial HLH n = 123 Secondary HLH n = 320 	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:
[19]	<ul style="list-style-type: none"> MAS n = 17 Non-MAS n = 53 	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

ΣΕΜ ΣΤΗ ΣΟΒΑΡΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

(Brands X, et al. *Crit Care Med* 2021, 49: 1901-1911.)

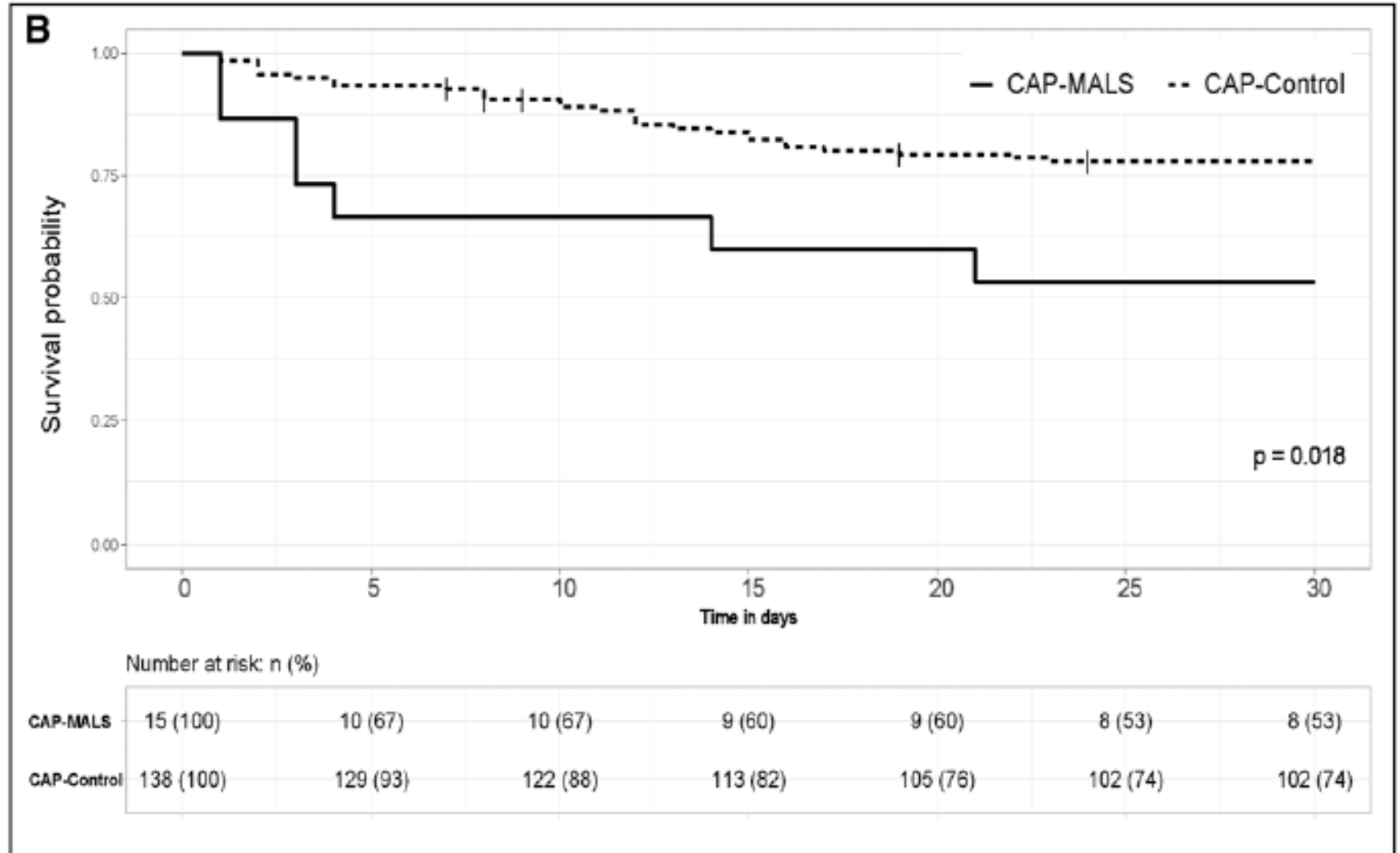
CAP-MALS n=15 vs CAP-CONTROL n=138

Hematologic malignancy:

33.3% vs 5.1% p: 0.001

↑ SOFA ↑ APACHE

↑ shock, ↑ AKI



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

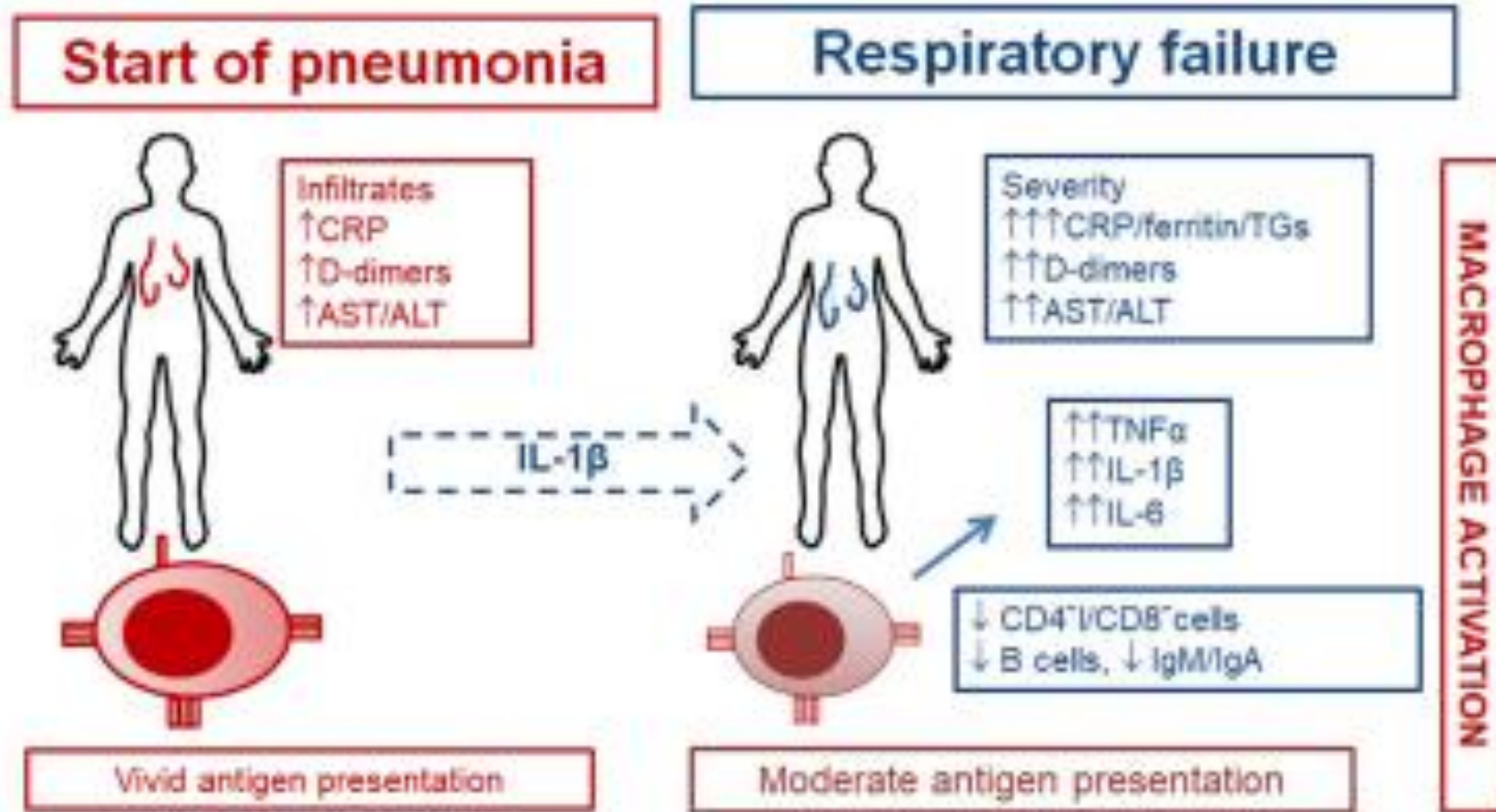
Subject	Age	Sex	SBP (mmHg)	Lactate (mmol/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	Hgb (g/dL)	Plt ($\times 10^9/L$)	INR	PTT (s)	Tbili (mg/dL)	Cr (g/dL)	Ferritin (ng/mL)	Infection	APACHE II	Dead at 30d
1	32	M	80	3.9	2.9	8.4	44	1.5		2.5	3.1	14,949	Culture negative	24	Yes
2	73	M	83	16	10.5	17.4	57	1.2	26.0	1.5	2.7	36,240	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;

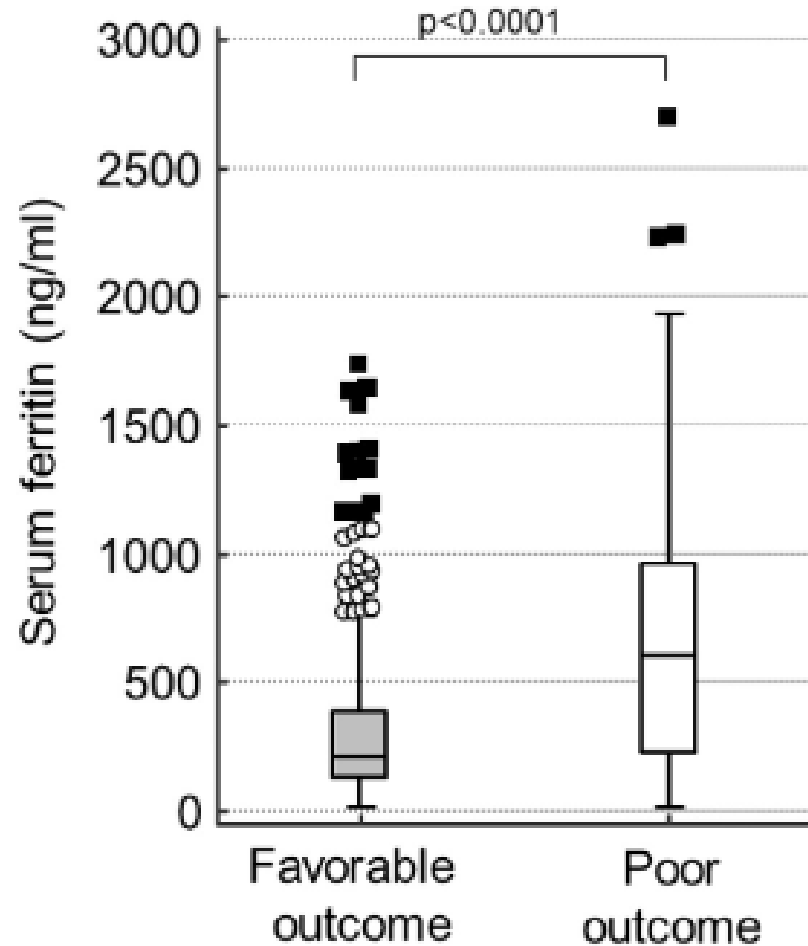
(Kernan KF, et al. *Genes Immun* 2018 doi:10.1038/s41435-018-0030-3)

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: COVID-19



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.

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.

