

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

Ελένη Δανά

Ογκολογική Κλινική Παιδιών & Εφήβων



Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (ΑΜΣ)

- Σύνδρομο παθολογικής υπερ-άνοσης αντίδρασης με κλινικά σημεία & συμπτώματα ως επί βαρείας φλεγμονώδους αντίδρασης

FAMILIAL HAEMOPHAGOCYTIC RETICULOSIS

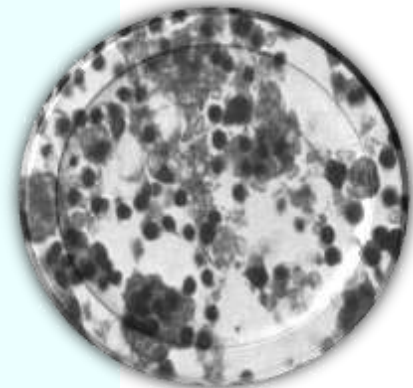
BY

JAMES W. FARQUHAR and ALBERT E. CLAIREAUX

From the Departments of Child Life and Health and Pathology, University of Edinburgh

(RECEIVED FOR PUBLICATION MAY 3, 1952)

ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD



Αιμοφαγοκυττάρωση

Ιστολογικό εύρημα

Μακροφάγα,
ιστιοκύτταρα, κύτταρα ΔΕΣ
φαγοκυτταρώνουν
ερυθροκύτταρα,
λευκοκύτταρα,
αιμοπετάλια και τα
πρόδρομα τους κύτταρα
στο μυελό των οστών και
σε άλλους ιστούς

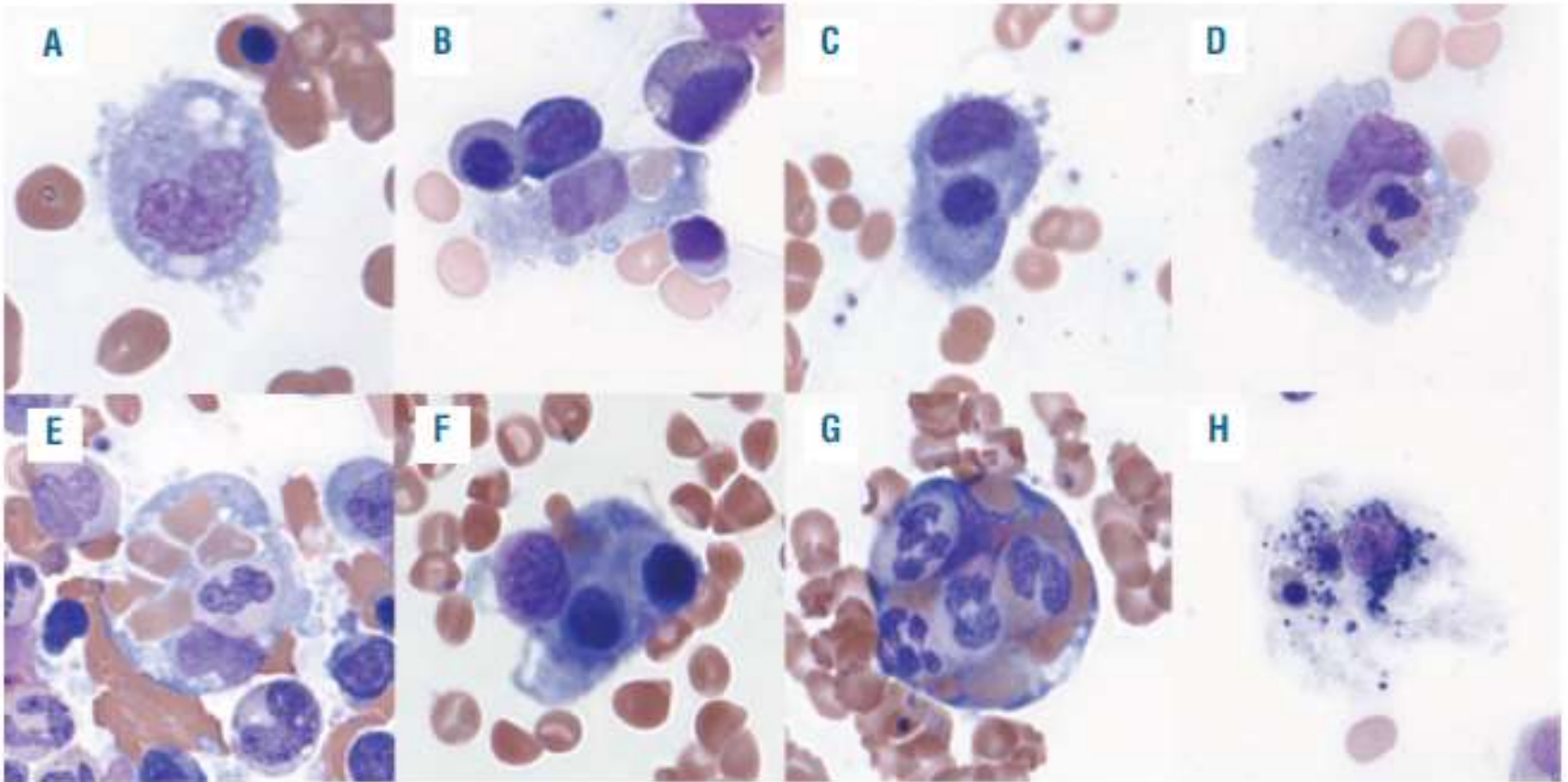


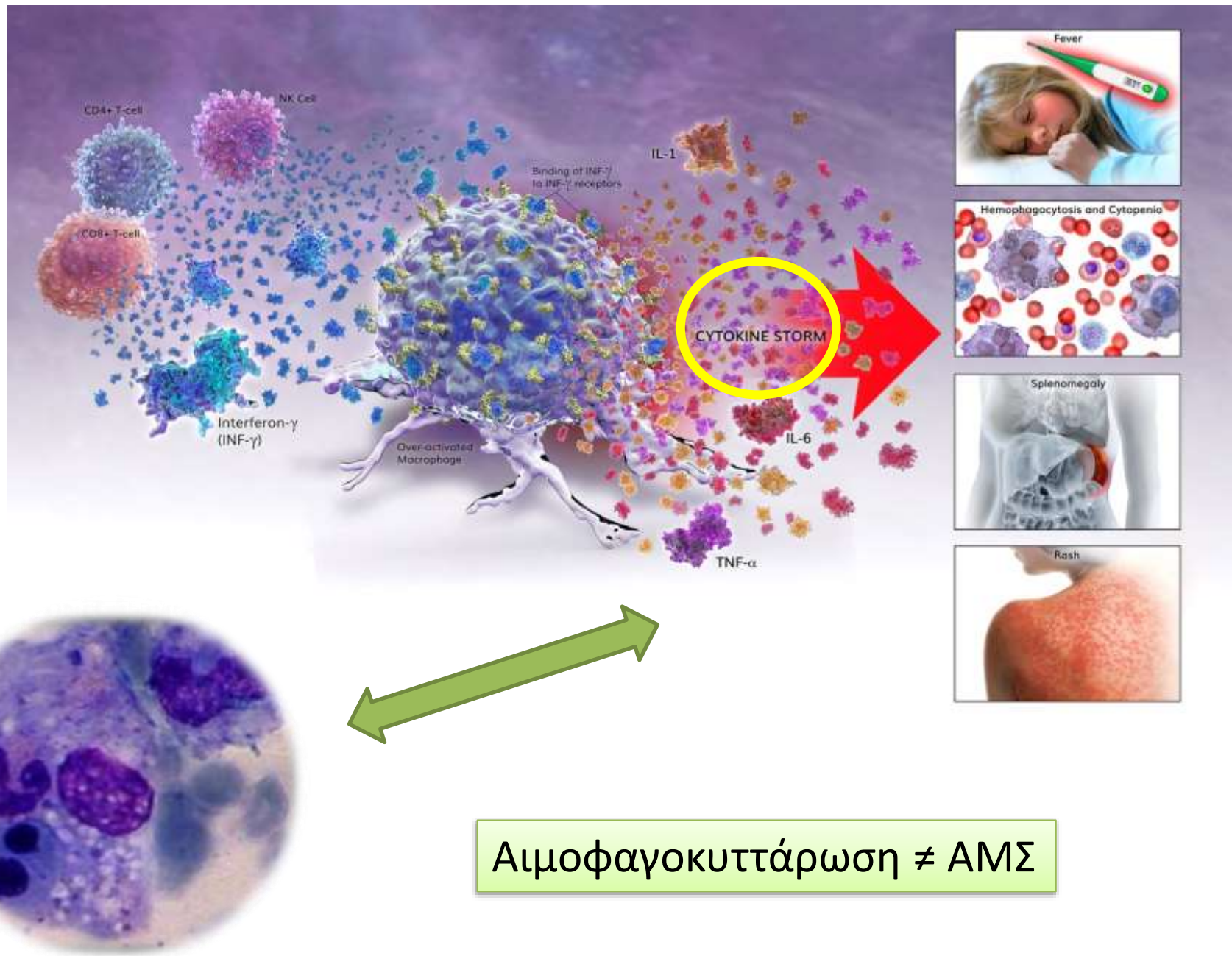
Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο - ΑΜΣ (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis –HLH)

Ασυνήθιστο, απειλητικό για
τη ζωή **κλινικό σύνδρομο**
υπερ-φλεγμονώδους
αντίδρασης

- ▶ **Υπερ-έκκριση
(καταρράκτης)
κυτταροκινών**
- ▶ Ισχυρά διεγερμένο αλλά
αναποτελεσματικό
ανοσοποιητικό σύστημα

Αιμοφαγοκυττάρωση





ΑΜΣ: σπάνιο σύνδρομο

- Ανήκει στα ιστιοκυτταρικά νοσήματα
- 1 περίπτωση ανά 3.000 εισαγωγές σε ένα τριτοβάθμιο παιδιατρικό νοσοκομείο

Jordan et al. *Blood*. 2011



Αιτιολογία

Πρωτοπαθές (κληρονομικό)

- Οικογενές HLH (PRF1, UNK130, STX11)
- Σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας (Chediak-Higashi, Griscelli-2, X-linked LPS)



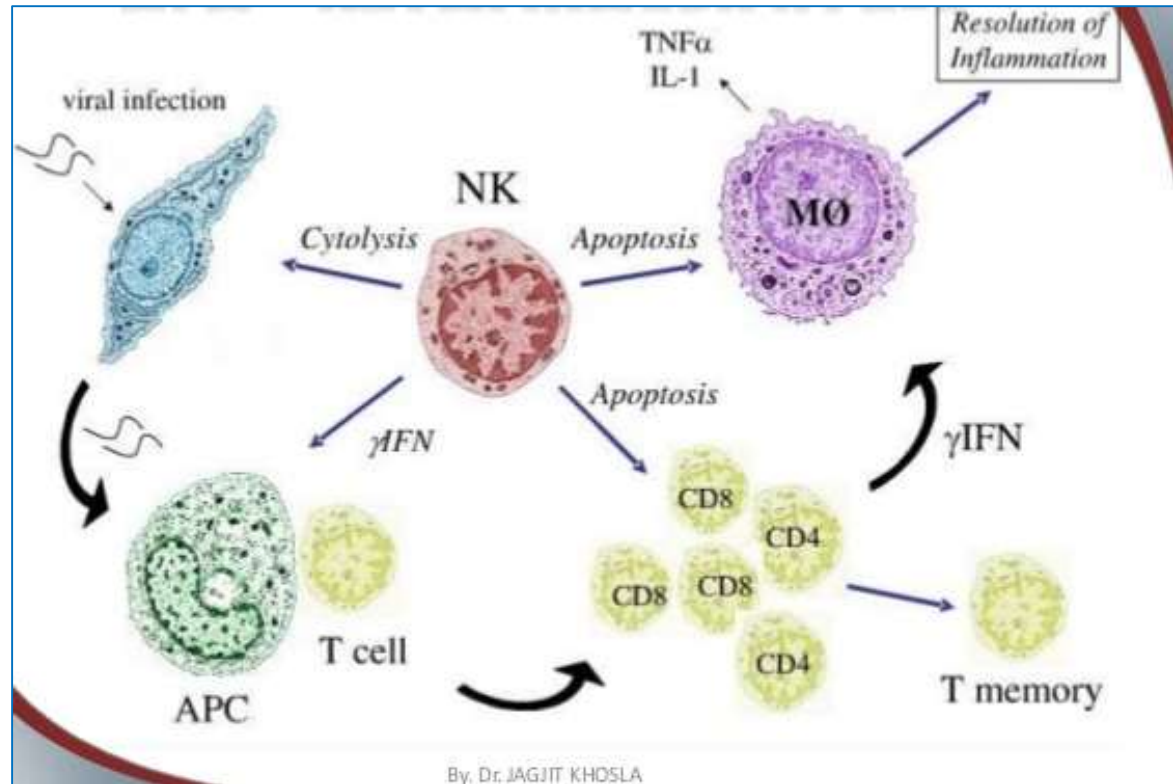
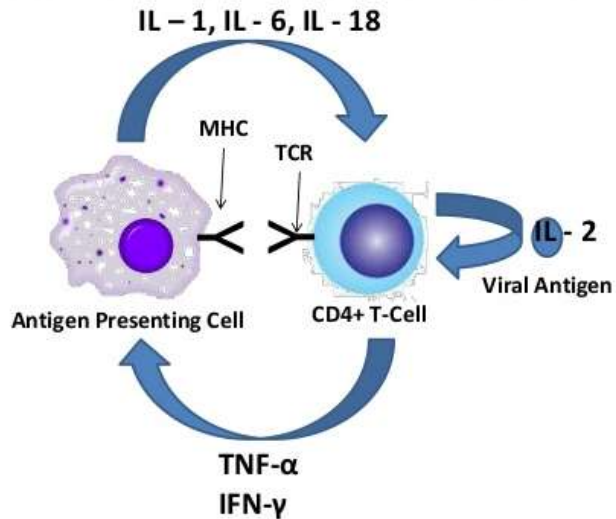
Δευτεροπαθές (επίκτητο)

- Λοιμώξεις
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Νεοπλασματικά νοσήματα
- Ανοσοκαταστολή / Μεταμόσχευση

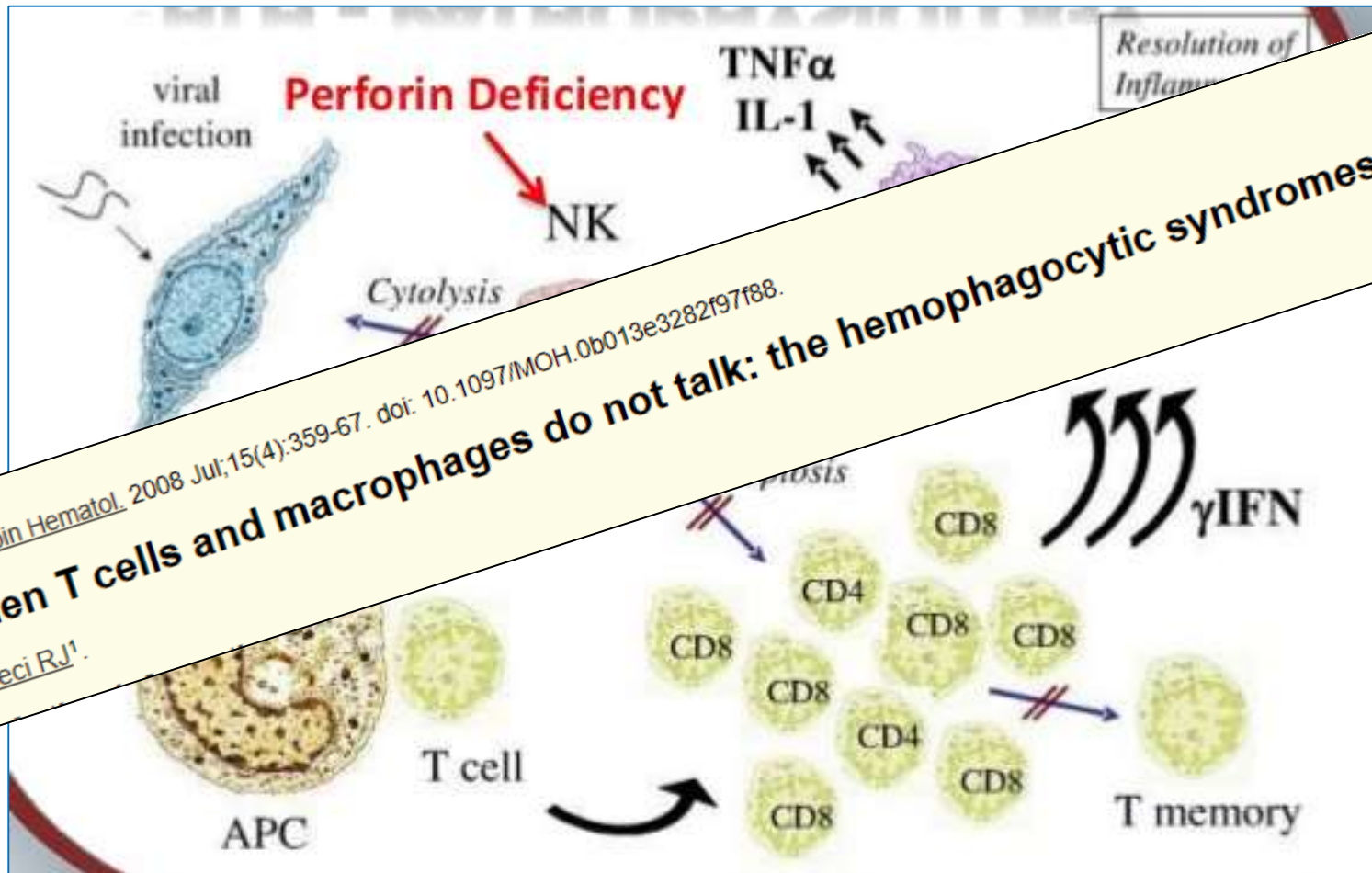
Παθοφυσιολογία

- Παθοφυσιολογικό αίτιο:
 - **όχι** η αιμοφαγοκυττάρωση
 - αλλά η ανεπαρκής κυτταρολυτική ικανότητα των **NK** και των **T-κυτταροτοξικών** λεμφοκυττάρων

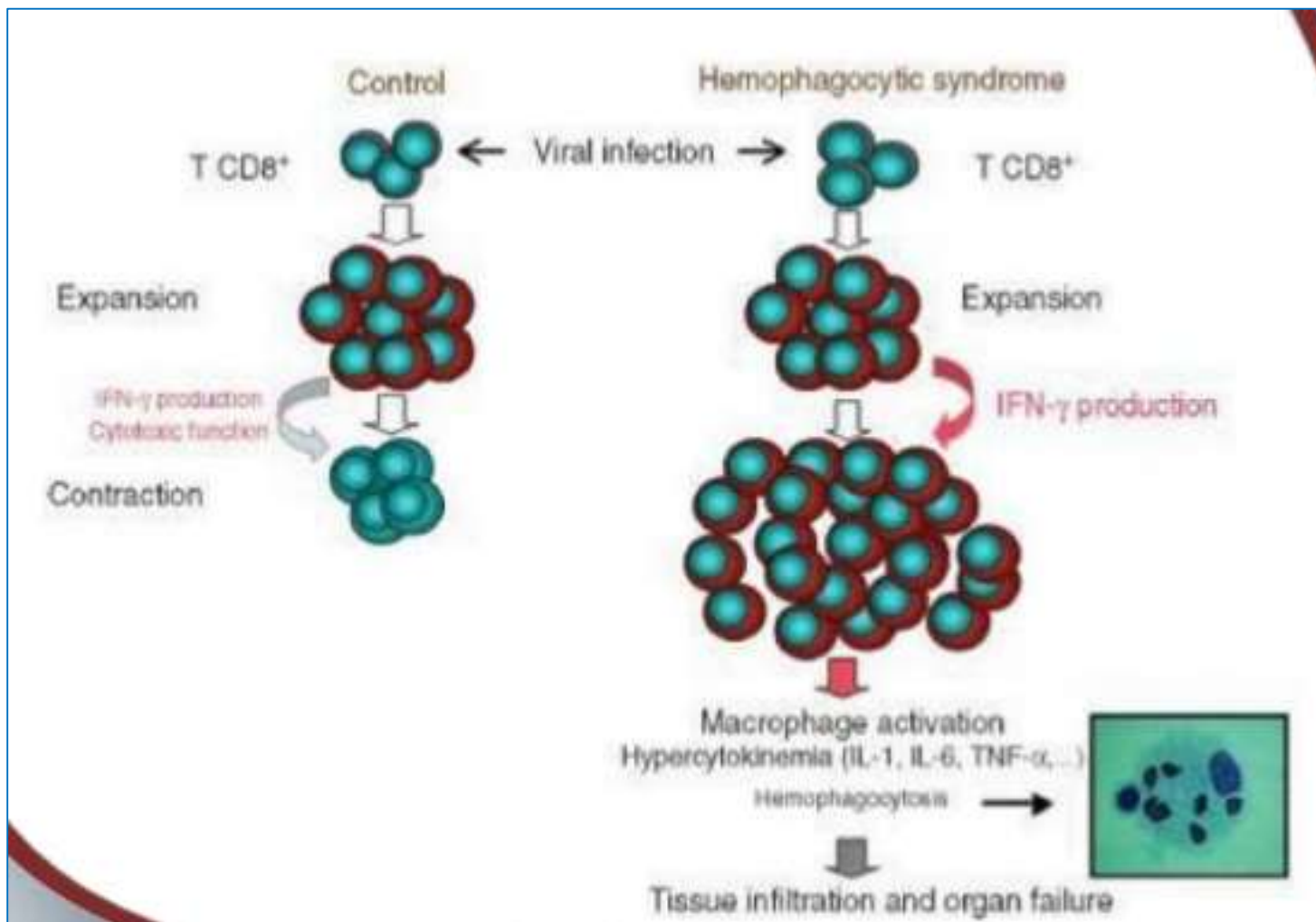
Παθοφυσιολογία



Παθοφυσιολογία



Παθοφυσιολογία



Περφορίνη και σεράσες της περφορίνης (Perforin granzymes)

- 1999: η πρώτη «γενετική» ερμηνεία
 - ανακάλυψη των μεταλλάξεων της περφορίνης σε ασθενείς με ΑΜΣ

**The Journal of
Immunology**

Search 

Advanced Search

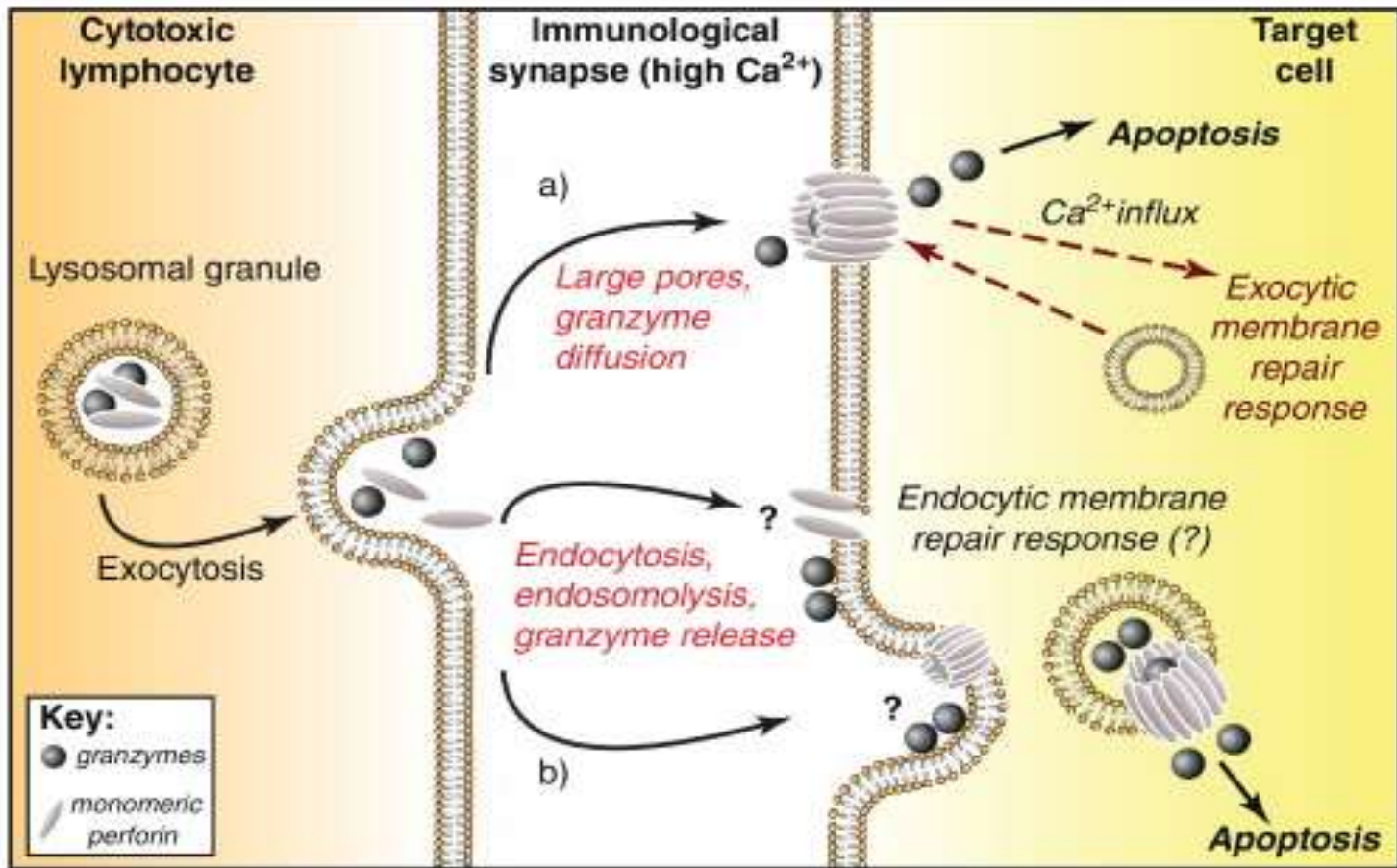
Home Articles ▾ Info ▾ Editors Submit ▾ Subscribe ▾ More ▾  

Pillars Article: Perforin Gene Defects in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.
***Science*. 1999. 286: 1957–1959**

Susan E. Stepp, Rémi Dufourcq-Lagelouse, Françoise Le Deist, Sadhna Bhawan, Stéphanie Certain, Porunelloor A. Mathew, Jan-Inge Henter, Michael Bennett, Alain Fischer, Geneviève de Saint Basile and Vinay Kumar

J Immunol June 1, 2015, 194 (11) 5044-5046;

Perforin granzymes: “serial killers”



TRENDS in Immunology

Α'παθές ΑΜΣ

(Οικογενές – Α'παθείς ανοσοανεπάρκειες)

- 1,2 / 1.000.000 παιδιά / έτος
- 5 γενετικοί υπότυποι για το οικογενές (FHL1-5)
- Σήμερα > 20 γνωστές μεταλλάξεις
- 10% των μεταλλάξεων άγνωστες
- **Μέση επιβίωση χωρίς θεραπεία < 2μήνες**
- **Εκλυτικός παράγοντας για την εκδήλωσή του: συνήθως η λοίμωξη**

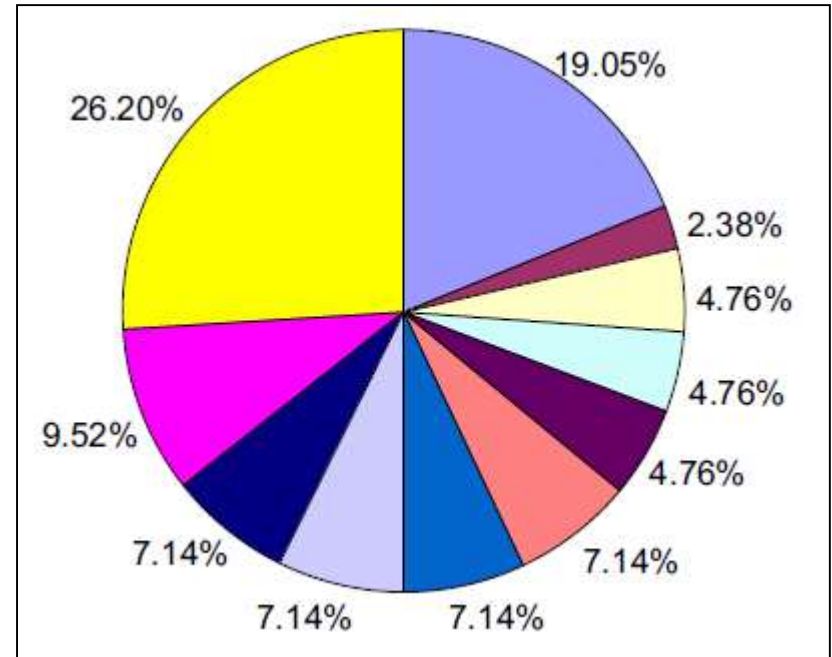
Table 3. HLH-associated gene mutations

Gene	Location	Disease
PRF1	10q21-22	FHL2
UNC13D	17q25	FHL3
STX11	6q24	FHL4
RAB27A	15q21	Griscelli syndrome
STXBP2	19p13	FHL5
Unknown	9q21.3-22	FHL1
SH2D1A	Xq24-26	XLP1
XIAP	Xq25	XLP2/X-linked HLH
LYST	1q42.1-42.2	Chediak-Higashi syndrome

Β'παθές ΑΜΣ

- Λοιμώξεις

- Ιοί (EBV, CMV, Parvo, HSV, VZV, HHV-8, measles, HIV)
- Βακτήρια: Brucella, Gram (-), TBC
- Παράσιτα: Leishmaniasis
- Μύκητες



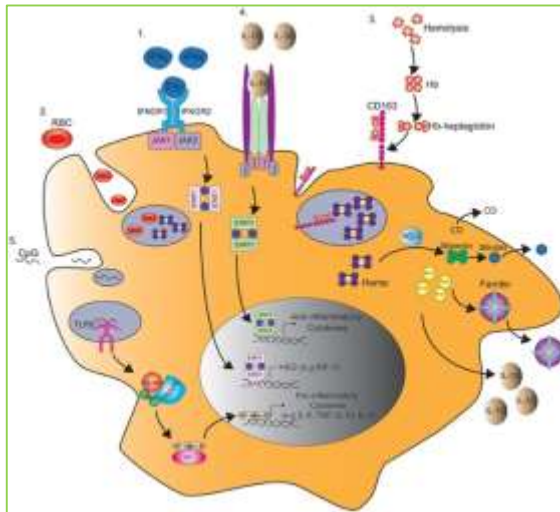
EBV
CMV
Myelodysplastic syndrome
B19 virus
CP
Fungi
MP
Staphylococcus aureus rosenbach
HSV
Malignant lymphoma
Unknown origin of diseases

Β'παθές HLH

- Αυτοάνοσα νοσήματα:

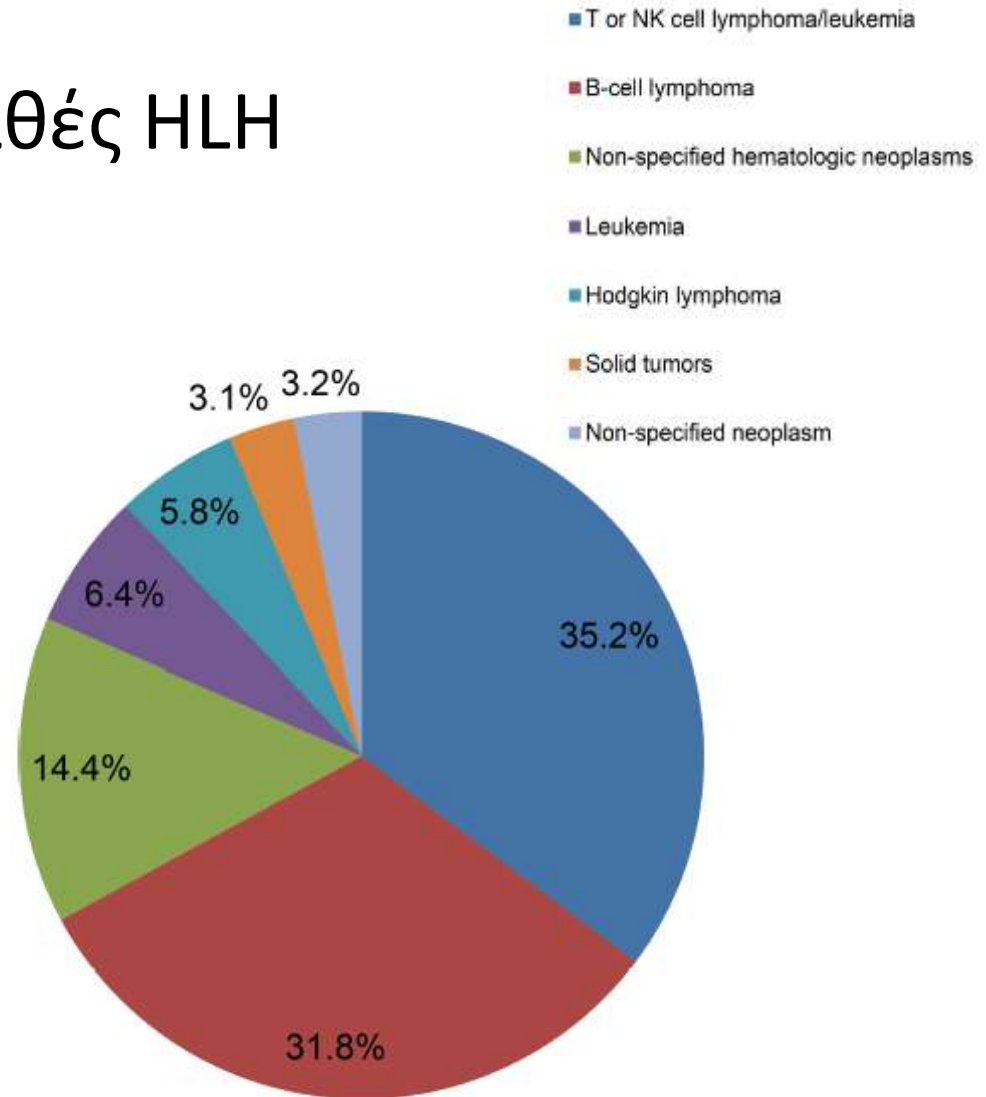
- Νεανική PA
- ΣΕΛ
- Οζώδης πολυαρθρίτιδα
- Πνευμονική σαρκοείδωση
- Σ. Sjorgen's

- Macrophage activating syndrome (MAS)
 - μείζων, δυνητικά θανατηφόρος επιπλοκή της συστηματικής μορφής της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας στα παιδιά



Β'παθές HLH

- **Νεοπλασματικά νοσήματα**
 - Λεμφώματα (NHL)
 - Λευχαιμίες
 - Όγκοι μεσοθωρακίου από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα
- **Ανοσοκαταστολή – ΧΜΘ - Μεταμόσχευση**

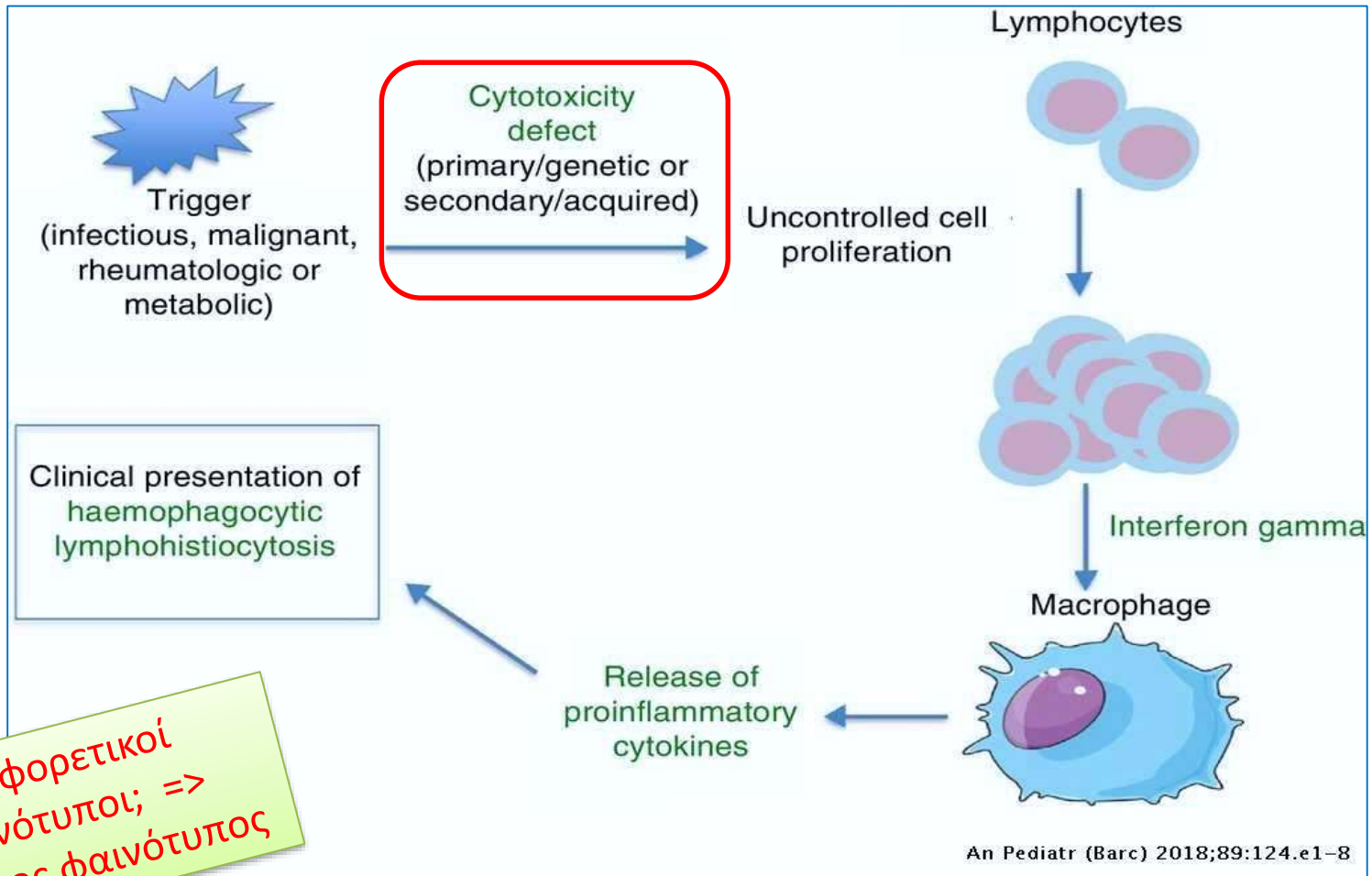


The tumor types of malignancy-associated HLH.

Α'παθές vs. Β'παθές ΑΜΣ

- **Δεν** υπάρχουν δ/δ κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα
- Η φυσική πορεία της νόσου είναι ταυτόσημη και στις δύο οντότητες
- Η δ/δ δεν είναι το μείζον κλινικό μέλημα, **η έγκαιρη διάγνωση είναι!**
- Η ηλικία μπορεί να κατευθύνει τη διάγνωση
 - (>80% του HLH σε παιδιά κάτω του έτους είναι α'παθές)
- Ωστόσο, αναφορές για αποδεδειγμένες **μεταλλάξεις** της περφορίνης ή άλλων σχετιζόμενων με HLH γονιδίων υπάρχουν και σε **ενήλικες έως και 62 ετών**

Α'παθές και Β'παθές ΑΜΣ: Όψεις του ίδιου νοσήματος;



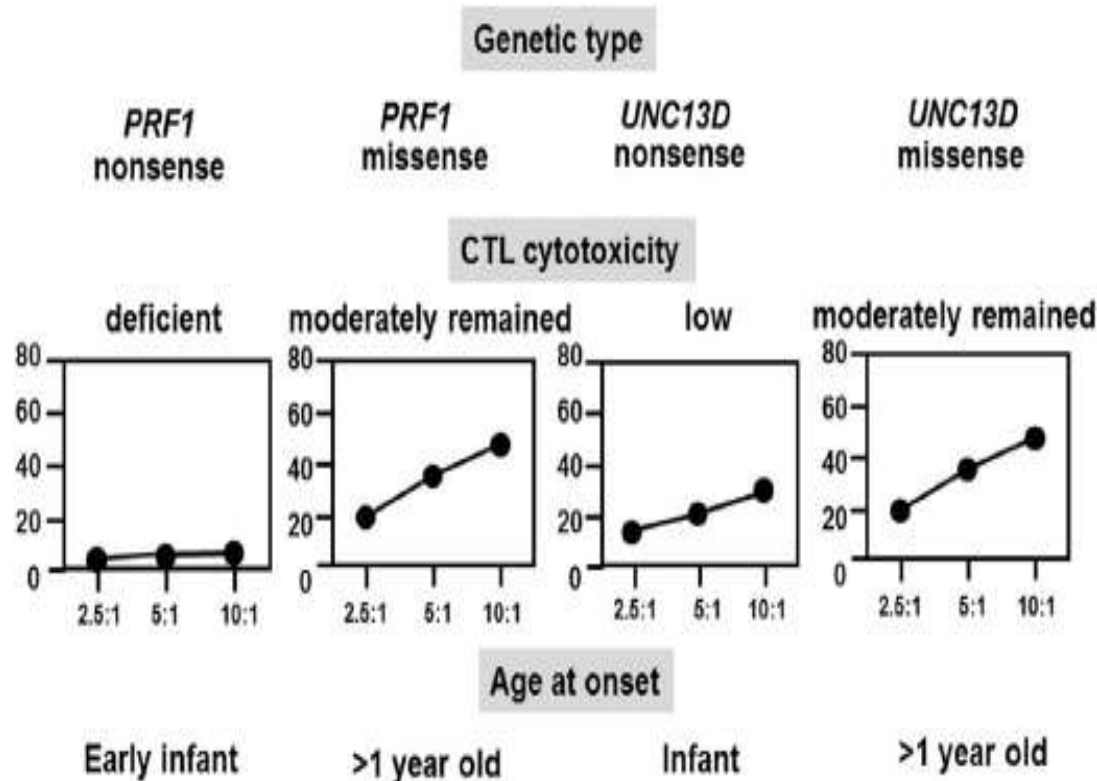
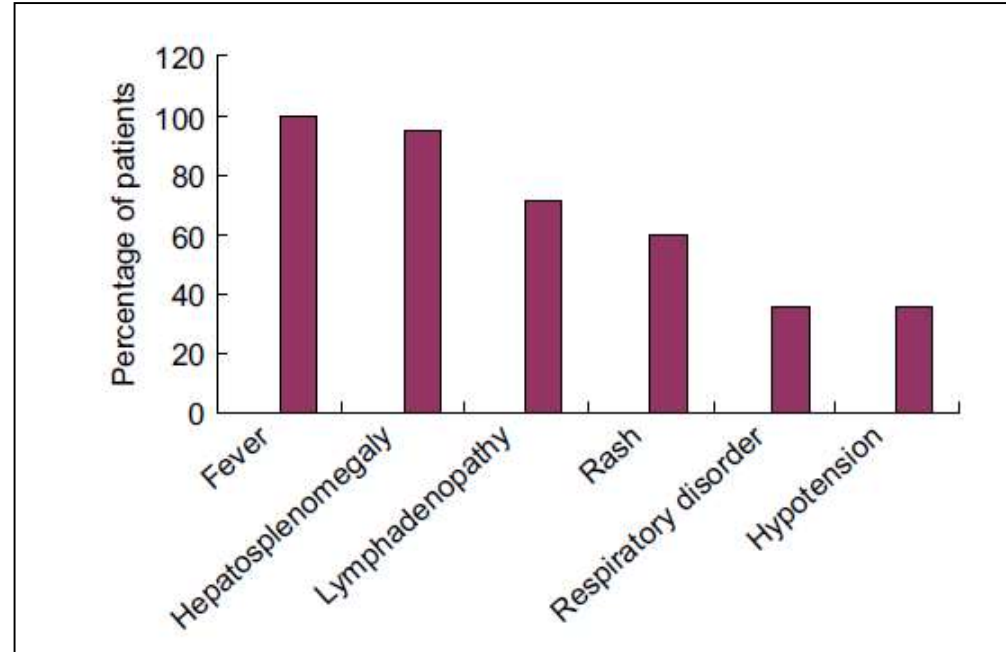


FIGURE 3 | Correlation among genetic subtype, CTL activity, and age at onset of FHL. The cytotoxicity of CD8⁺ T-cell lines that were generated from patients with different FHL subtypes was determined. Cytotoxicity was deficient in patients with FHL2 having *PRF1* nonsense mutations and was very low in patients with FHL3 having *UNC13D* nonsense mutations but was moderate in those with missense mutations.

Κλινική Εικόνα

- Πυρετός
- Σπληνομεγαλία / ηπατομεγαλία
- Λεμφαδενική διόγκωση
- Ίκτερος
- Εξάνθημα
- Νευρολογικά συμπτώματα (σπασμοί, προσβολή εγκεφαλικών συζυγιών, μηνιγγισμός, περιφερική νευροπάθεια)
- Αναπνευστική ανεπάρκεια, αιμοδυναμική αστάθεια



Wang et al. *J Blood Med.* 2016

Εργαστηριακά ευρήματα

- ΚΥΤΤΑΡΟΠΕΝΙΕΣ

- Πιο συχνά: αναιμία, θρομβοπενία
- Μηχανισμός:
 - Καταστολή από TNF-α & INF-γ
 - Κατανάλωση στην αιμοφαγοκυττάρωση

- ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

- Μυελός των οστών
- Υλικό βιοψίας (ήπαρ, λ/α)
- ΕΝΥ
- ❖ Μπορεί να απαιτηθούν επανειλημμένες λήψεις

Εργαστηριακά ευρήματα

- ↑ ΦΕΡΙΤΤΙΝΗ

- Μπορεί να αυξηθεί (>10,000 mg/dl) μέσα σε λίγες ώρες από την εκδήλωση του HLH

- > 500 mg/dl => Ευαισθησία 82%, Ειδικότητα 42%
- > 10.000 mg/ml => Ευαισθησία 90%, Ειδικότητα 96%

- ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ:

- Παθητική έκλυση λόγω κυτταρικής καταστροφής
- Αυξημένη έκκριση από τα μακροφάγα και έκλυση κατά τη διάρκεια της φαγοκυττάρωσης
- Γονιδιακή ενεργοποίηση από τον TNF-α
- Μειωμένη κάθαρση

Εργαστηριακά ευρήματα

- ↑ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ

- Μηχανισμός:
 - Καταστολή της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης από τον TNF-α

- ↓ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ

- Μηχανισμός:
 - Διέγερση του πλασμινογόνου από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα

- ↑ Τρανσαμινάσες ή/και χολερυθρίνη, ↓ λευκώματα

- Μηχανισμός:
 - Αιμοφαγοκυττάρωση ήπατος

- Ευρήματα από το ΕΝΥ

- Πλειοκύττωση
- Αιμοφαγοκυττάρωση
- MRI εύρηματα

Διαγνωστικά κριτήρια

Μοριακή διάγνωση συμβατή με HLH

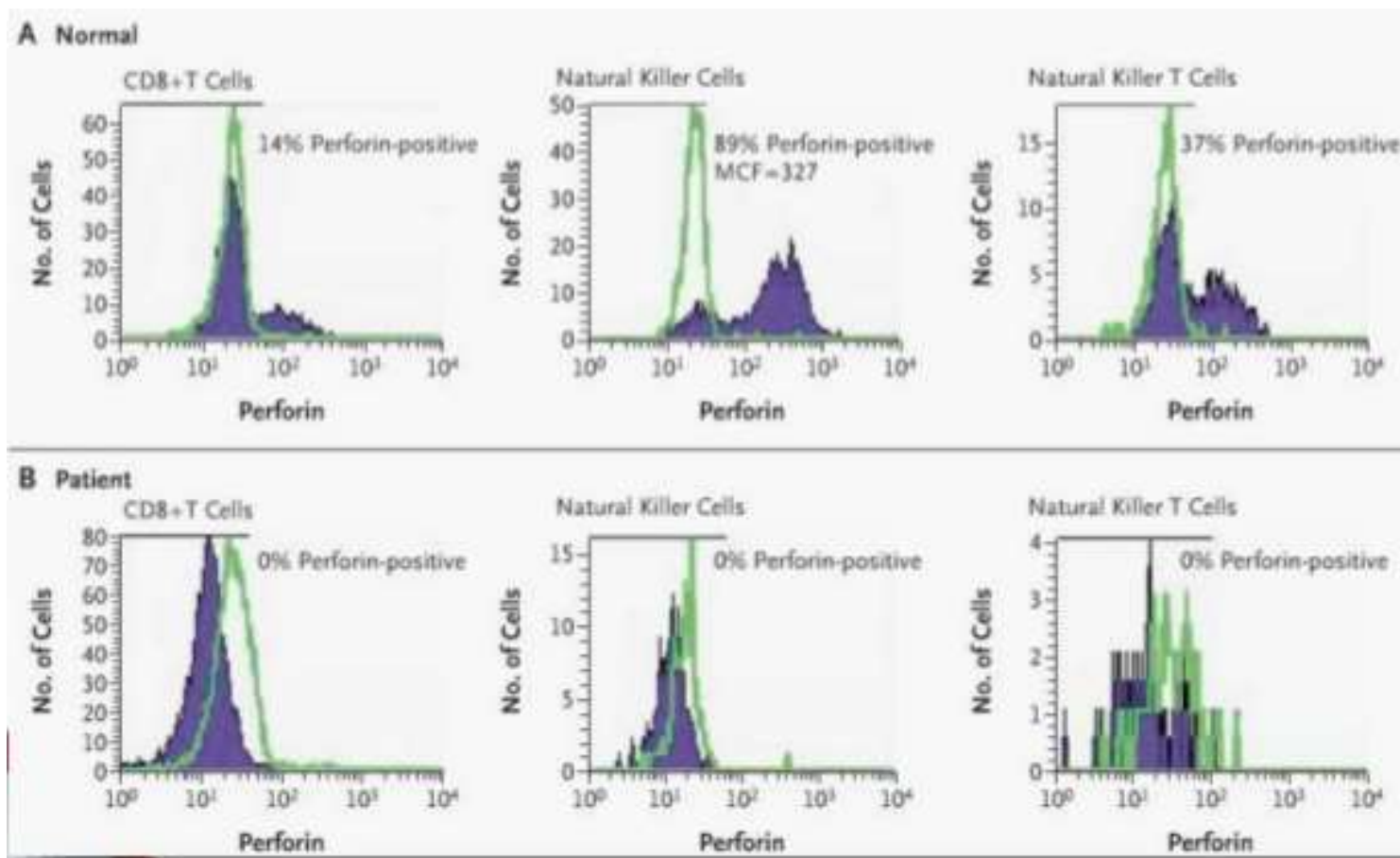
Τουλάχιστον 5/8 κλινικο-εργαστηριακά κριτήρια

- Πυρετός
- Σπληνομεγαλία
- Κυτταροπενία (> 2 σειρές)
 - Hb < 9 gr/dl (ή 10 gr/dl στα νεογέννητα)
 - PLT'S < 100,000/μl
 - PMN < 1,000/μl
- Υπερ-τριγλυκεριδαιμία (>265 mg/dl) ή υπο-ινωδογοναιμία (<150 mg/dl)
- Αιμοφαγοκυττάρωση στο μυελό ή σε βιοψία ήπατος ή λ/α
- ↓ δραστηριότητα των N-K κυττάρων
- Φεριττίνη > 500 μg/l
- Διαλυτός υποδοχέας της IL-2 (SCD25) > 2400 U/ml

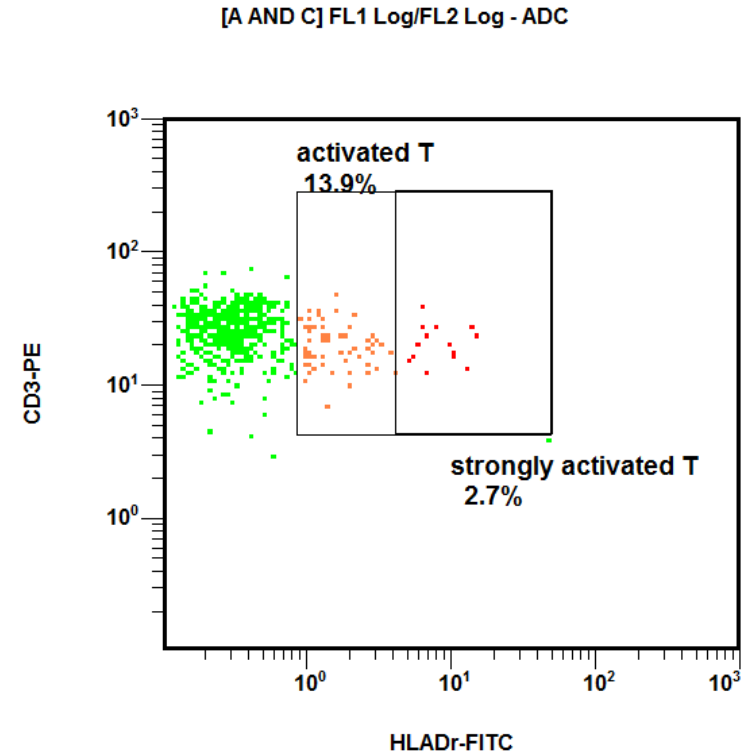
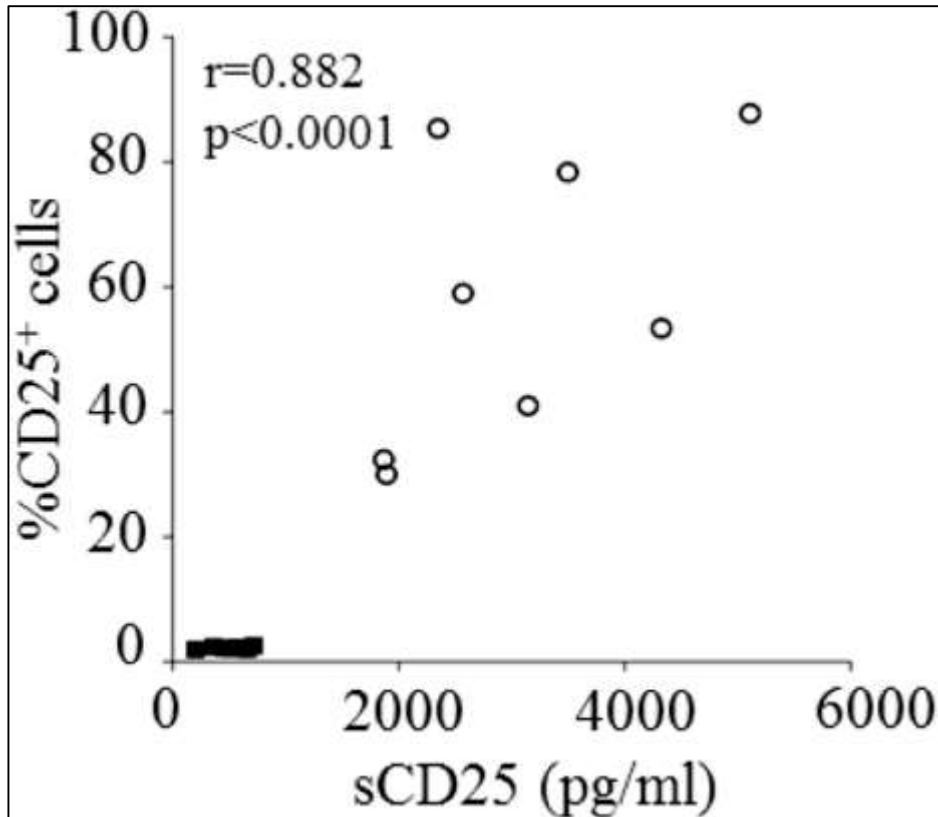
Διαγνωστικά κριτήρια

- **Σημασία έχει η έγκαιρη κλινική υποψία & η έγκαιρη έναρξη θεραπείας**
- Δ/δ από άλλες νοσολογικές οντότητες / σύνδρομα
 - Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας
 - Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
 - Σηψαιμία
 - Kawasaki-like
 - Νευρολογικά σύνδρομα, λοιμώξεις ΚΝΣ
- Τα διαγνωστικά κριτήρια μπορεί να μην πληρούνται όλα από τη διάγνωση
- Έλεγχος ήπατος και ΚΝΣ (αν και δεν εντάσσονται στα κριτήρια)
- Ο γονιδιακός έλεγχος είναι χρήσιμος για την ταυτοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου αλλά όχι απαραίτητος για τη διάγνωση και την έναρξη της θεραπείας
- Βοηθητικός ο ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος

Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος



Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος



Strongly activated T > 60%

Απαραίτητα κλινικά – εργαστηριακά «εργαλεία»

- **Για τη διάγνωση & παρακολούθηση**

- A/E, ζωτικά σημεία
- Γενική αίματος + πλακάκι
- B/X ήπατος
- Φεριττίνη, τριγλυκερίδια, ινωδογόνο
- Μυελόγραμμα
- sCD25, sCD163, δραστηριότητα NK κυττάρων, ανοσοφαινότυπος μυελού
- Ανοσοσφαιρίνες
- US κοιλίας, Ro θώρακος
- ΟΝΠ (& MRI εγκεφάλου;)

- **Έλεγχος συνοσηρότητας – εκλυτικού αιτίου – αιτιολογικού παράγοντα**

- Ιολογικός έλεγχος
- Ρευματολογικός έλεγχος
- Ογκολογικός έλεγχος

- **Γενετικός έλεγχος ΑΜΣ**

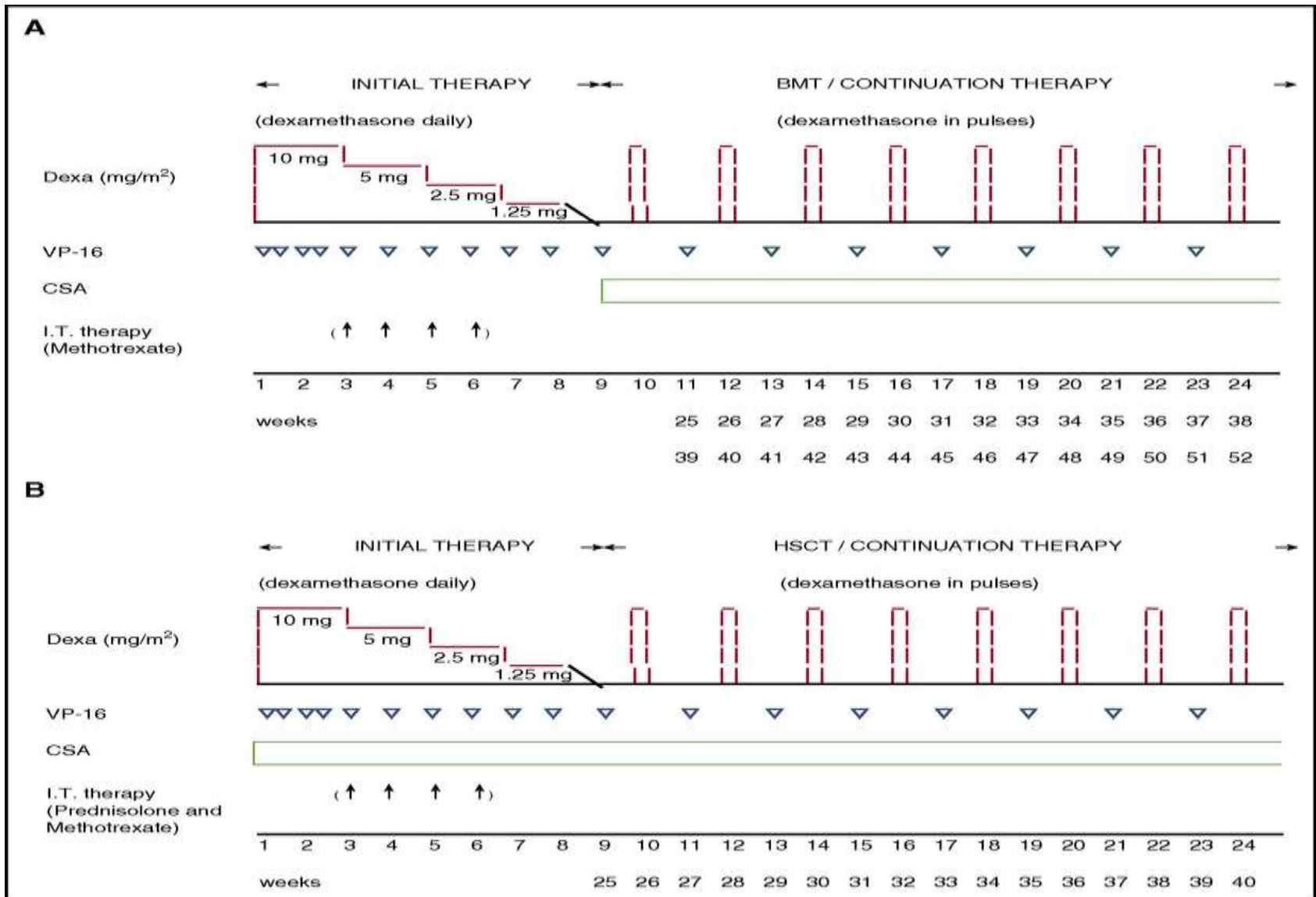
- **HLA τυποποίηση πριν την έναρξη θεραπείας**

Στόχοι της θεραπείας

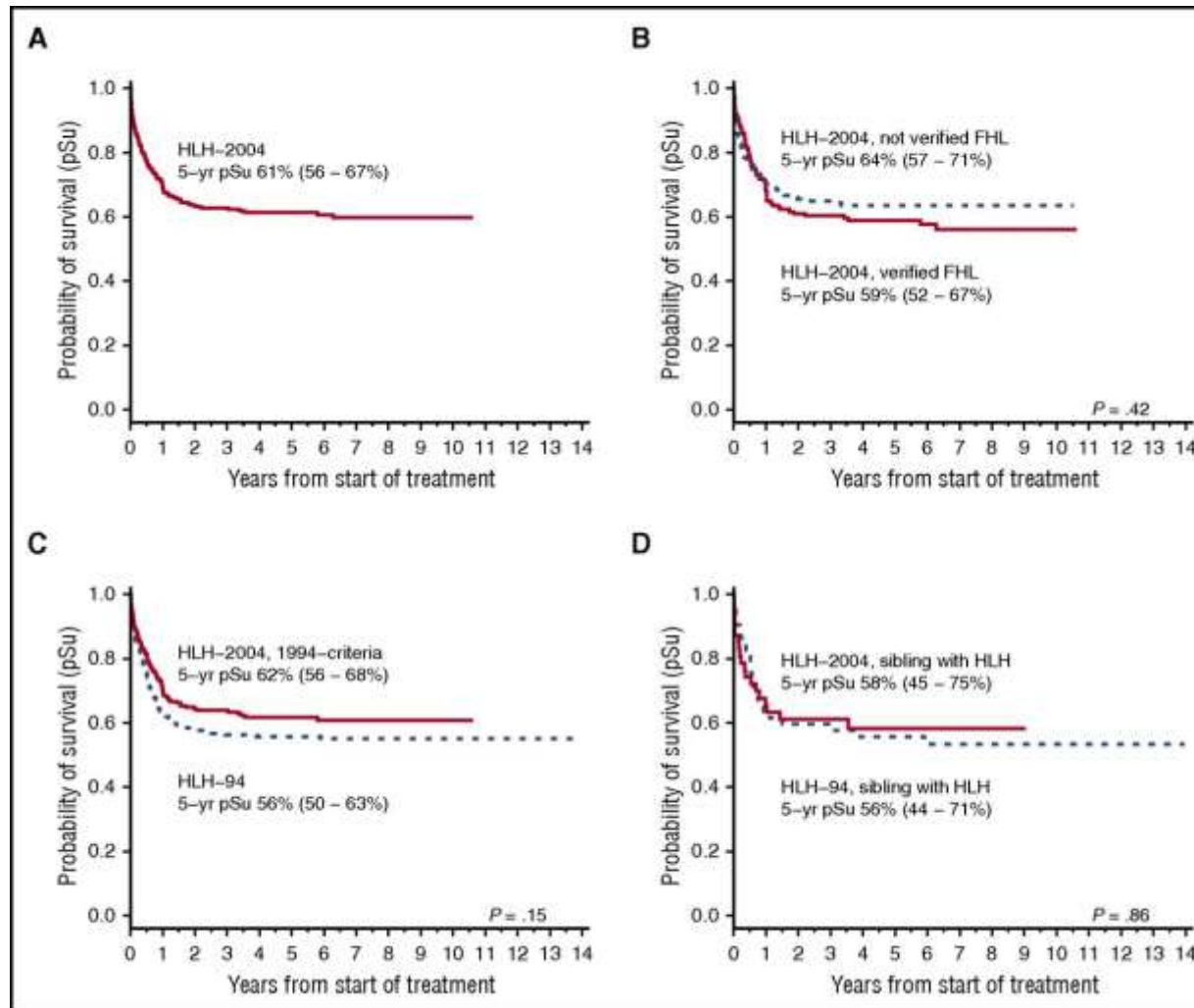


- Η αντιμετώπιση του εκλυτικού αιτίου / αιτιολογικού παράγοντα
- Η καταστολή της υπεράνοσης φλεγμονώδους αντίδρασης
- Η διακοπή του πολλαπλασιασμού των παθολογικών λεμφοκυττάρων
- Η υποκατάσταση του γενετικά πάσχοντος μυελού
- Υποστηρικτική αγωγή

Θεραπευτικό πρωτόκολλο (HLH 1996 - 2004)



Overall survival in HLH-2004. pSu for all patients and for different subgroups in the HLH-2004 study.



Elisabet Bergsten et al. Blood 2017;130:2728-2738

Στόχοι της θεραπείας



1. Καταστολή της υπεράνωσης αντίδρασης:

- Δεξαμεθαζόνη
- γ-σφαιρίνη
- Κυκλοσπορίνη
- ΕΡ μεθοτρεξάτη & υδροκορτιζόνη (νόσος ΚΝΣ)

2. Θανάτωση των παθολογικά πολλαπλασιαζόμενων λ/κυττάρων

- Ετοποσίδη

Στόχοι της θεραπείας



3. Θεραπεία του υποκείμενου νοσήματος / εκλυτικού παράγοντα:

- Λοίμωξη
- Νεοπλασματική νόσος
- Αυτοάνοσο νόσημα

4. Προφυλακτική / υποστηρικτική αγωγή

- Από λοιμώξεις (κοτριμοξαζόλη pos, τοπικά αντιμυκητιασικά)
- Από αιμορραγία (γαστροπροφύλαξη, μετάγγιση παραγώγων αίματος)
- Αιμοδυναμική υποστήριξη (Cytosine Release Syndrome)

Στόχοι της θεραπείας



5. Υποκατάσταση του πάσχοντος ανοσοποιητικού συστήματος:
Ετερόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

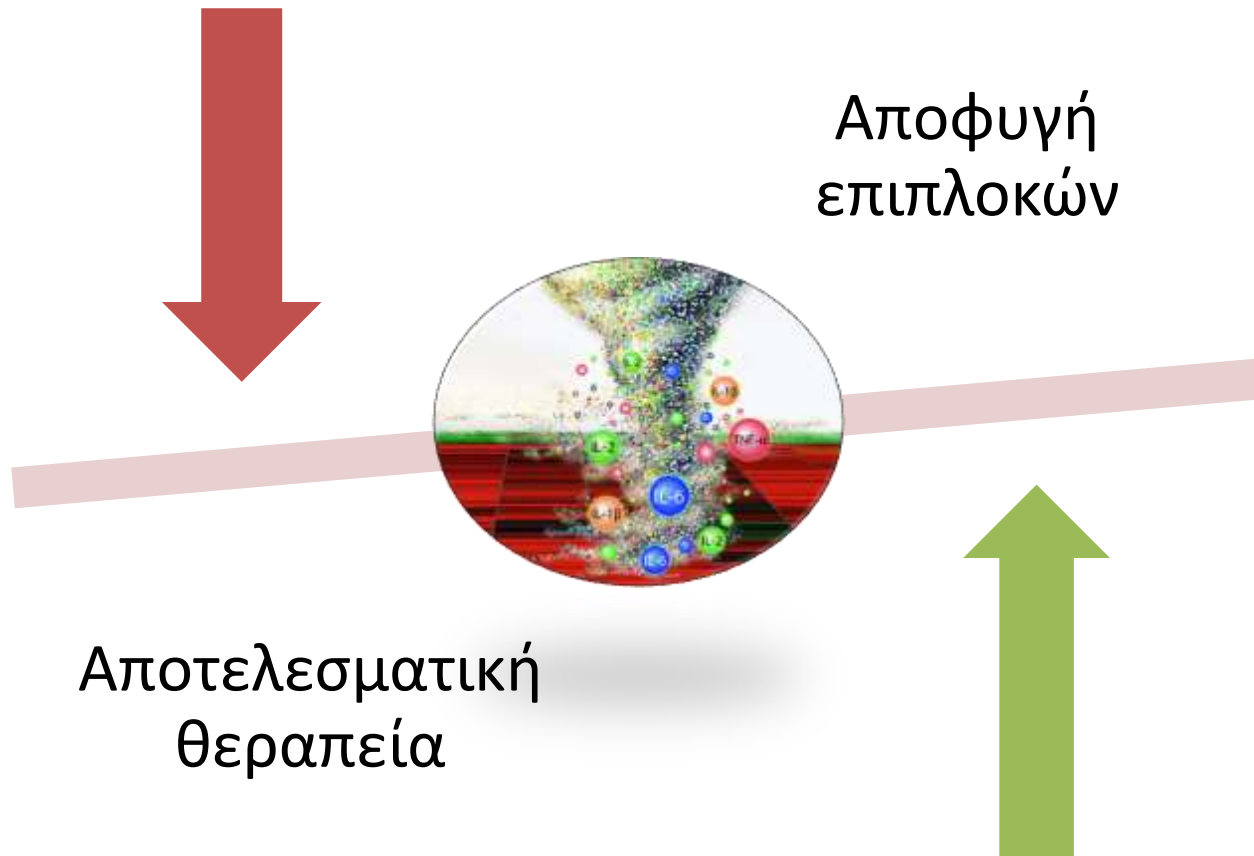
Ενδείξεις

- Οικογενές ΑΜΣ
- Ανθεκτικό ΑΜΣ ή υποτροπιάζον ΑΜΣ
- ΑΜΣ με προσβολή ΚΝΣ

Προσοχή

- Επιλογή δότη
- Τοξικότητα από ΜΜΟ (Reduced Intensity Conditioning - RIC)

*ΧΜΘ για όλους;;;
Είναι το ΑΜΣ νεοπλασματικό νόσημα;;;*



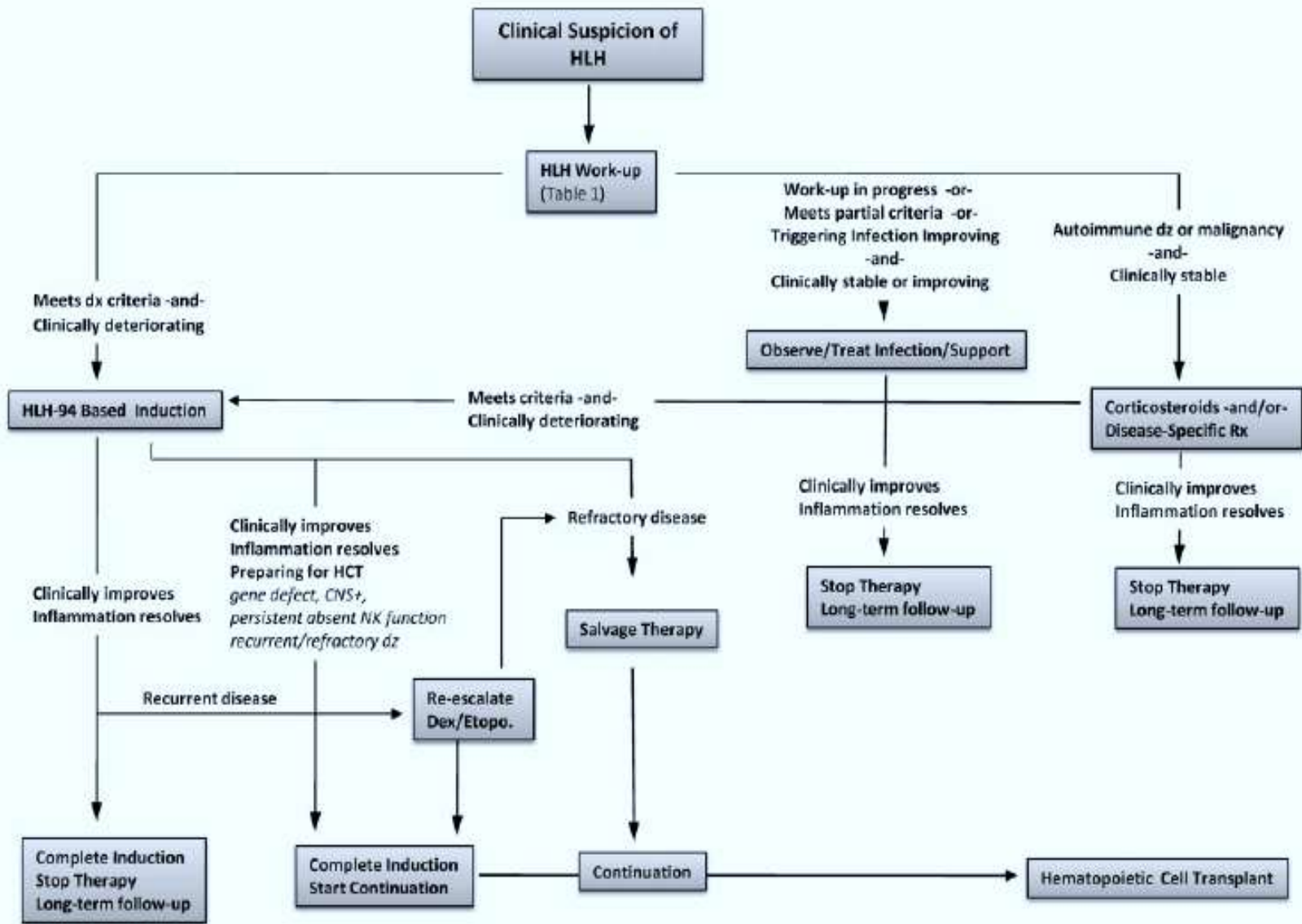


Figure 6. Treatment strategy for HLH. An algorithm for HLH treatment strategies in various clinical contexts.

Αποφυγή εντατικοποιημένης θεραπείας... με επιφύλαξη

- Σε ασθενείς σε καλή γενική κατάσταση, αιμοδυναμικά σταθερούς
- Με σαφή αιτιολογικό / εκλυτικό παράγοντα (πχ ρευματικό ή νεοπλασματικό νόσημα)

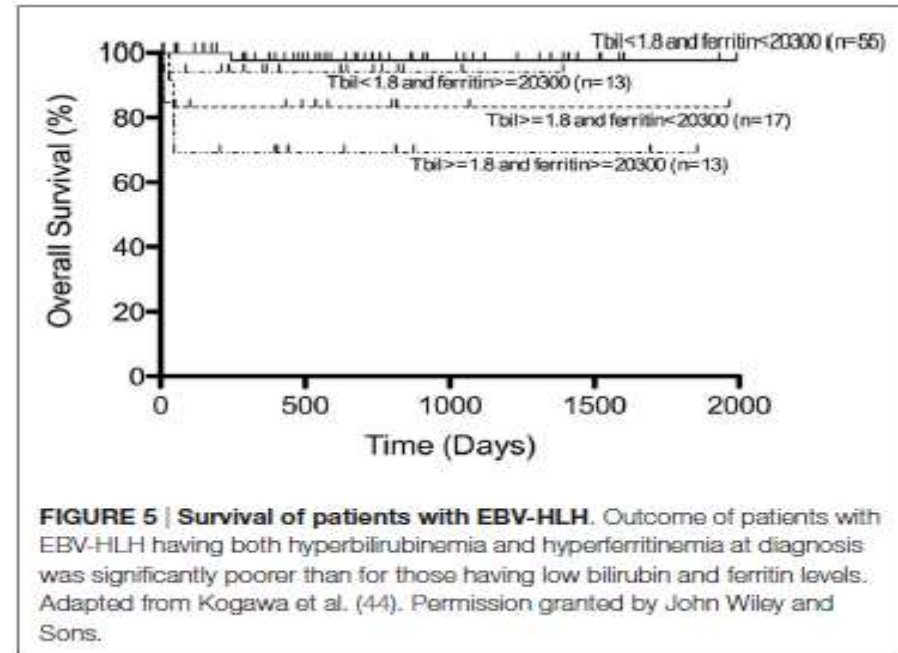
- Στενή κλινική παρακολούθηση
- Οι περισσότεροι ασθενείς θα χρειαστούν εντατικοποιημένη θεραπεία

- Αντιμετώπιση του εκλυτικού παράγοντα +/- δεξαμεθαζόνη
 - Αντιρευματική αγωγή
 - Αντινεοπλασματική αγωγή
 - γ-σφαιρίνη για ιογενείς λοιμώξεις, rituximab για EBV

Είδος θεραπείας & πρόγνωση

- 50% θεραπεία με HLH-2004
- 30% θεραπεία με στεροειδή
- 10% μόνο υποστηρικτική θεραπεία
- Πλήρης ύφεση στο 90% ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας

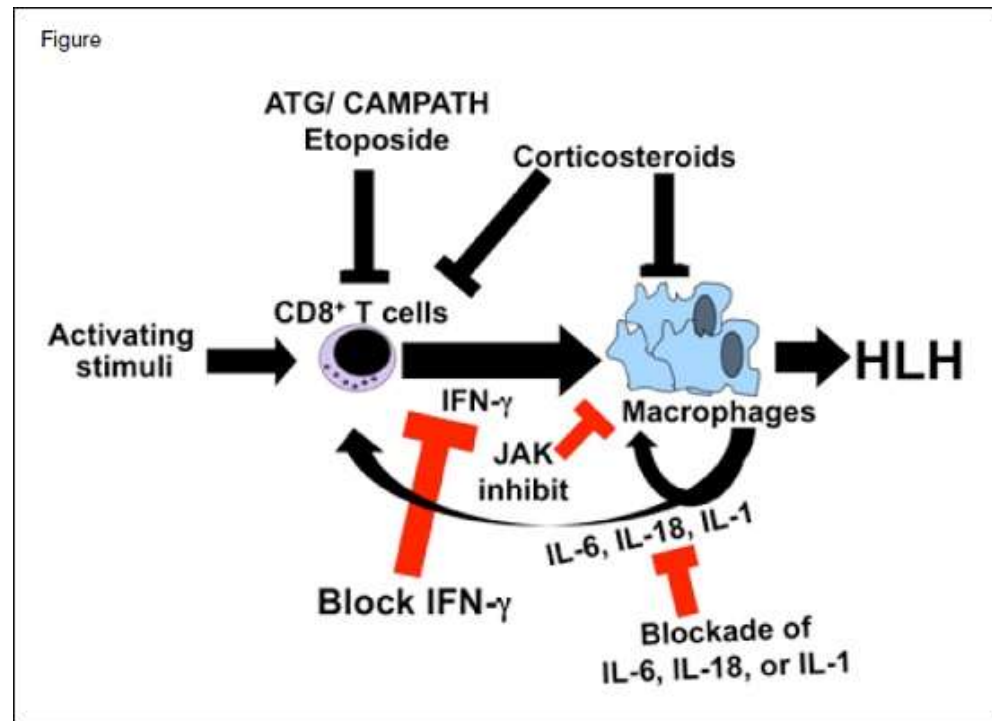
- Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες:
 - χολερυθρίνη > 1,8 mg/ml
 - Φερίτίνη >20.000 ng/ml



Kogawa et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2014

Νέες θεραπείες

- Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (αντί για ετοποσίδη ή ως «γέφυρα» για τη μεταμόσχευση)
- **“Στοχεύοντας” τις κυτταροκίνες:**
 - IFN γ : Emapalumab
 - JAK: Ruxolitinib
 - CD52: Alemtuzumab
 - IL-6: Tocilizumab
 - IL-1: Anakinra
 - IL-8





THE

TAKE-HOME MESSAGE

- ΑΜΣ: απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο με πολυ-συστηματική προσβολή λόγω υπερέκκρισης κυτταροκινών
- Αιμοφαγοκυττάρωση $\neq$ ΑΜΣ
- Σημαντική για την επιβίωση: η έγκαιρη διάγνωση
- Κλινική υποψία: ενίστε πιο ισχυρή από τα διαγνωστικά κριτήρια
- Θεραπεία με δύο στόχους:
 - α) τον εκλυτικό παράγοντα και
 - β) την ανοσοτροποποίηση
- Οι περισσότεροι ασθενείς θα χρειαστούν εντατική θεραπεία

THANK YOU

