

Hiperinflammációs szindrómák

(MAS, citokinvihar, szepszis)



Szekanecz Zoltán

**Debreceni Egyetem
Reumatológiai Tanszék
Debrecen**

www.rheumatology.hu



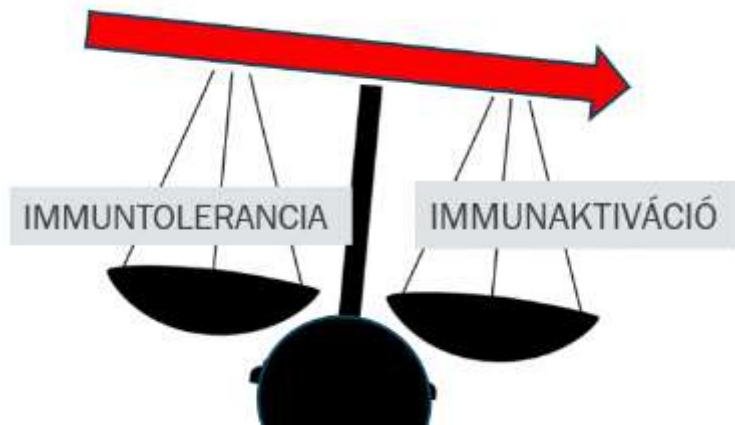
**DEBRECENI
EGYETEM**



**SE PhD kurzus
2025. november 13.**

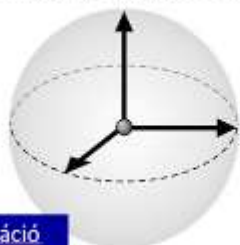
- ❖ Bevezetés: közös tulajdonságok
- ❖ Makrofágaktivációs szindróma (MAS)/HLH
- ❖ CRS (citokin felszabadulási szindróma)
- ❖ Szepszis
- ❖ Terápiás megfontolások





Immundeficienciák (IEI)

Fogékonyág fertőzésekre

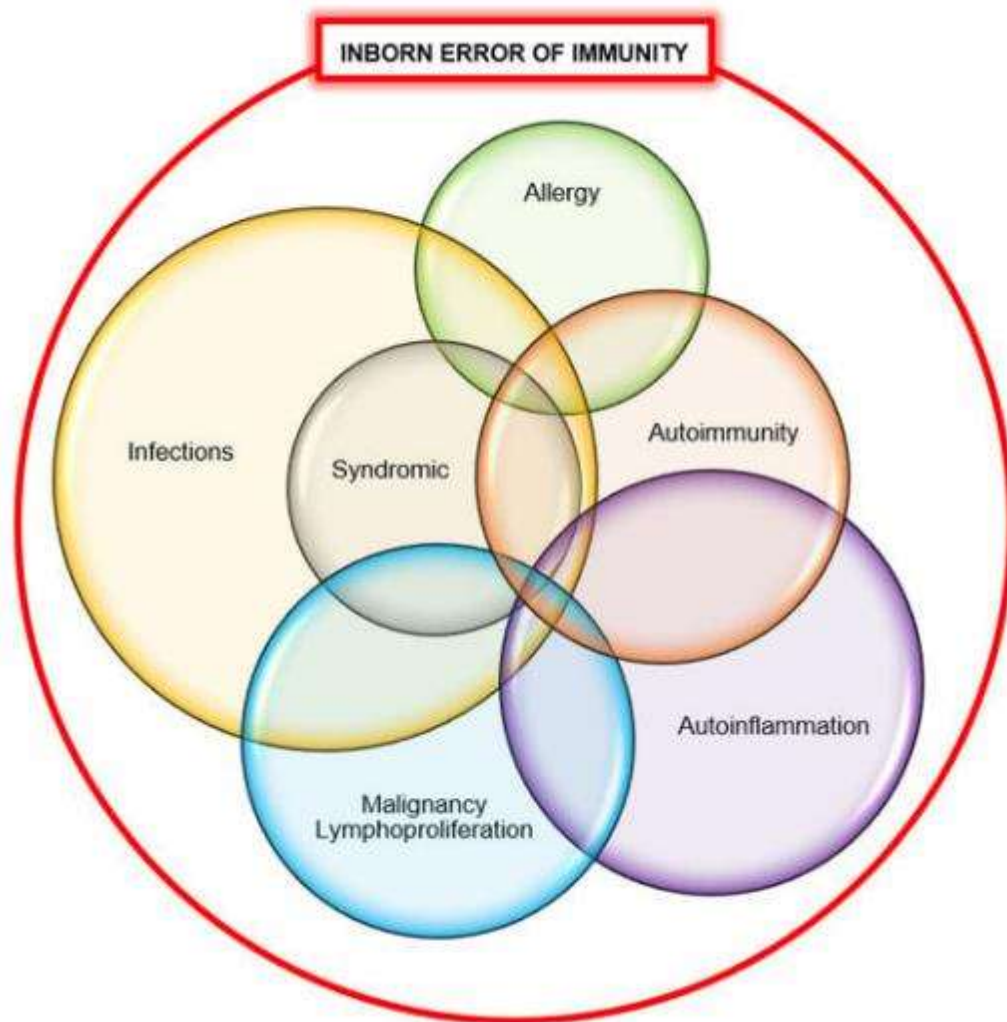


Autoimmunitás/Allergia

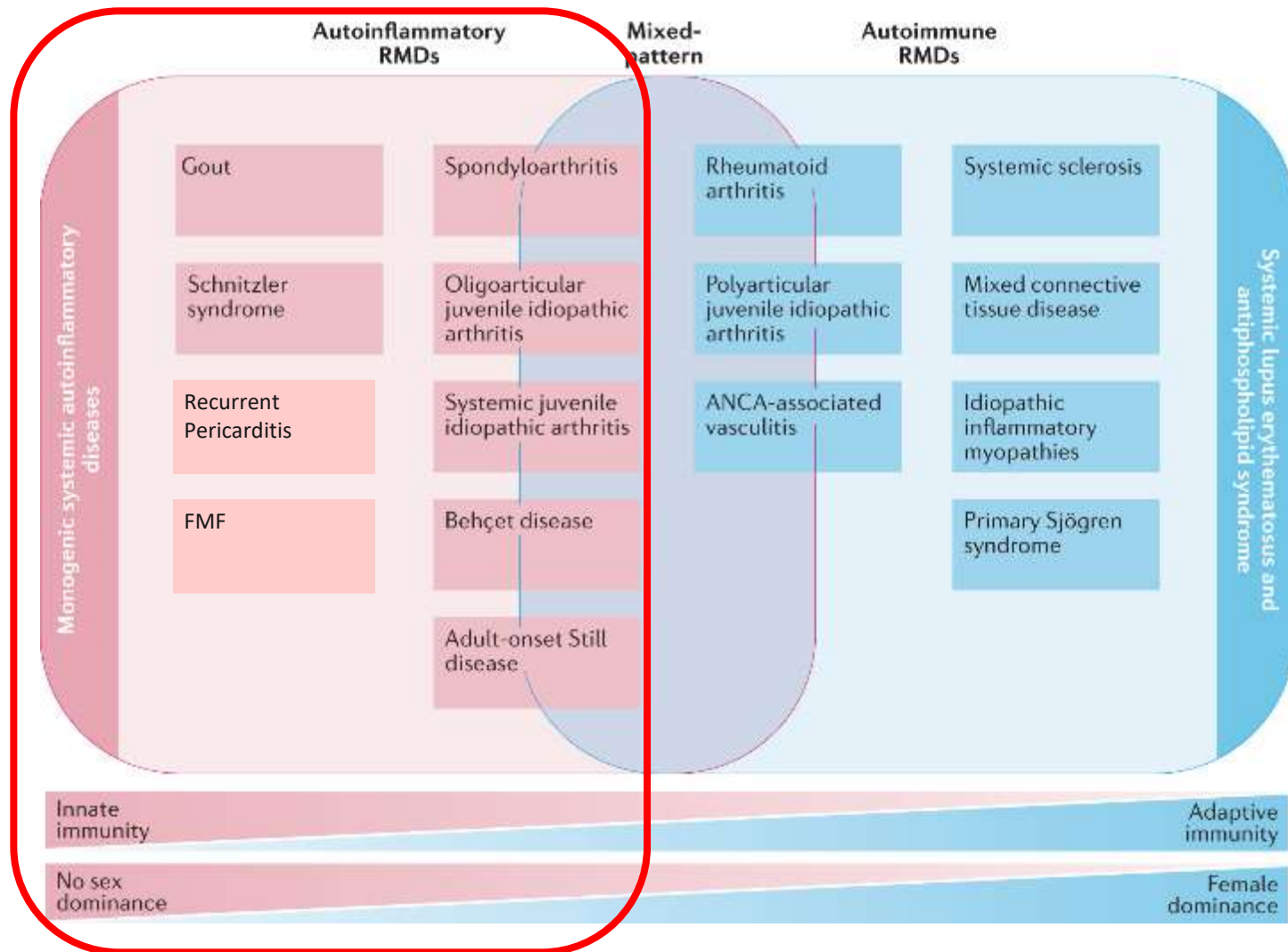
Antigén dependens gyulladás

Autoinflammáció

Antigén independens gyulladás



Autoinflammáció



Definíciók

Autoinflammáció

Innate immunitás aktivációja nyilvánvaló triggerek hiányában vagy triviális trigger hatására (pl. hideg expozíció), mely krónikus vagy rekurrens szisztémás/szöveti gyulladásához vezet

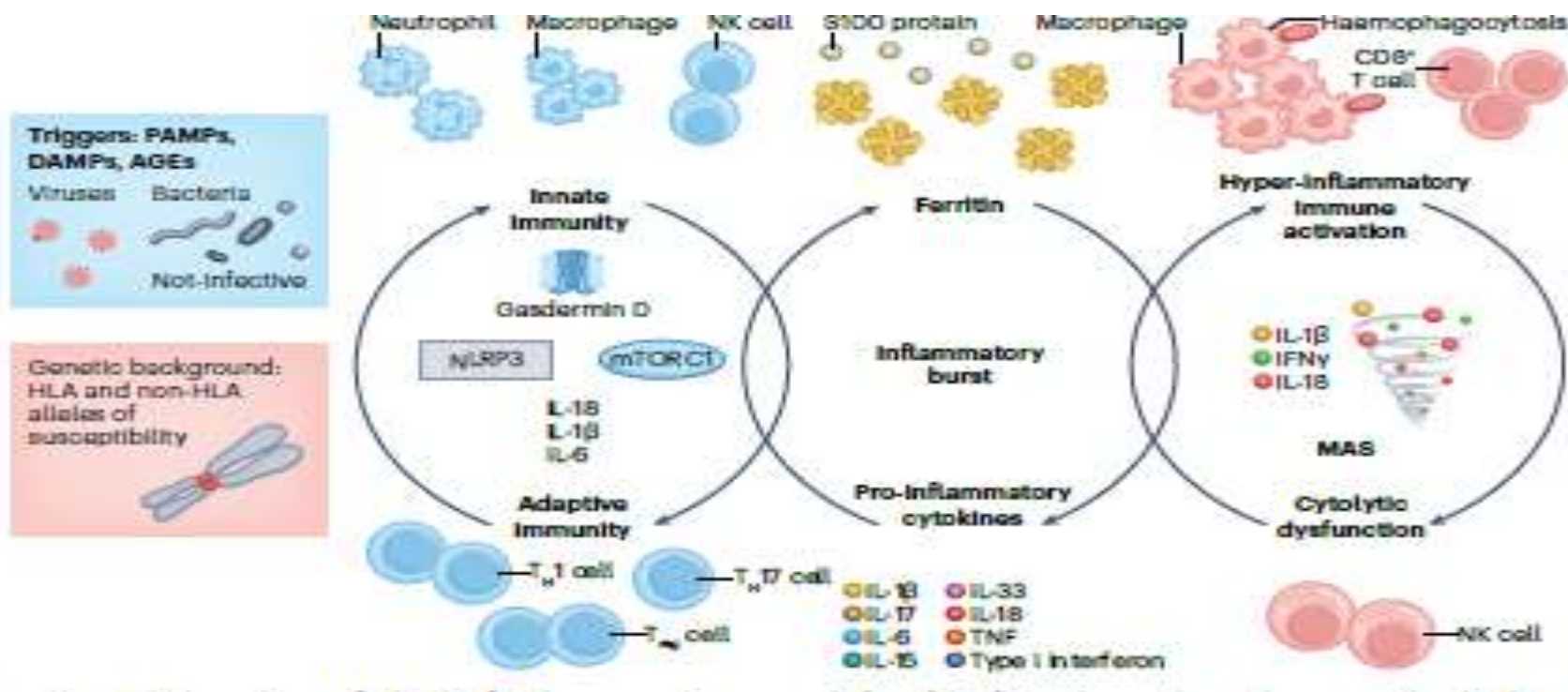
Hyperinflammáció

Innate és adaptív immunitás aktivációja nyilvánvaló trigger hatására (pl. vírusinfekció), mely **excesszív gyulladással jár** és szervi károsodáshoz vezet

Autoimmunitás

Az epitópok vagy saját antigének felismerése az **adaptív immunrendszer** sejtjeinek antigén receptorai segítségével (TCR, BCR), mely patogén válaszreakciót és szöveti károsodást okoz

Still-kór: autoinflammáció és hiperinflammáció



„Citokinvihar”

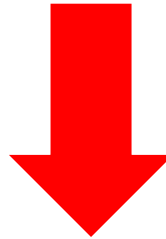
Makrofág-aktivációs szindróma (MAS)

Haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH)

Cytokine release syndrome (CRS) – immunterápia!

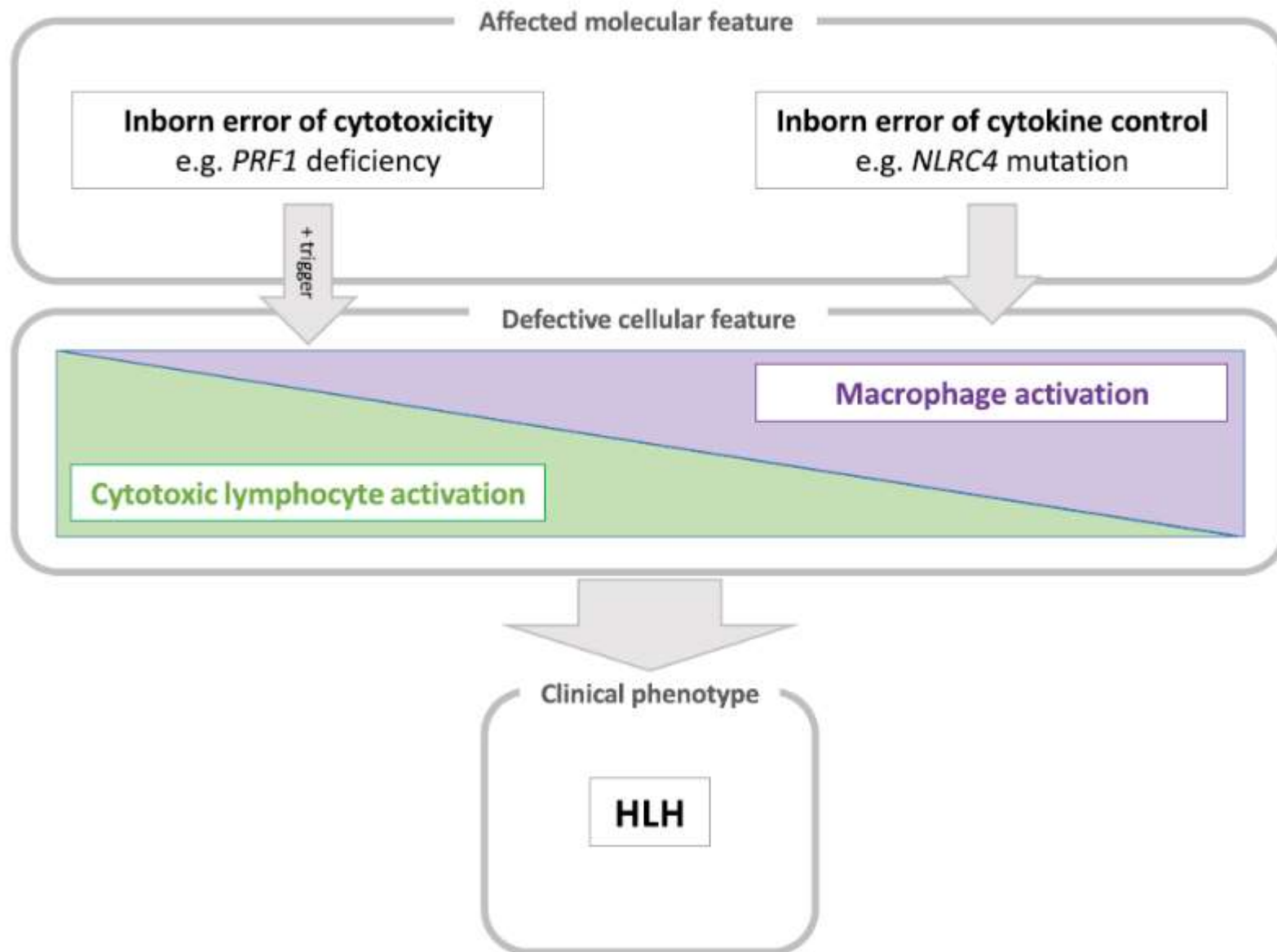
Multisystemic inflammatory syndrome (MIS)

Hasonló: szepszis - SIRS (syst. inflammatory response sy.)

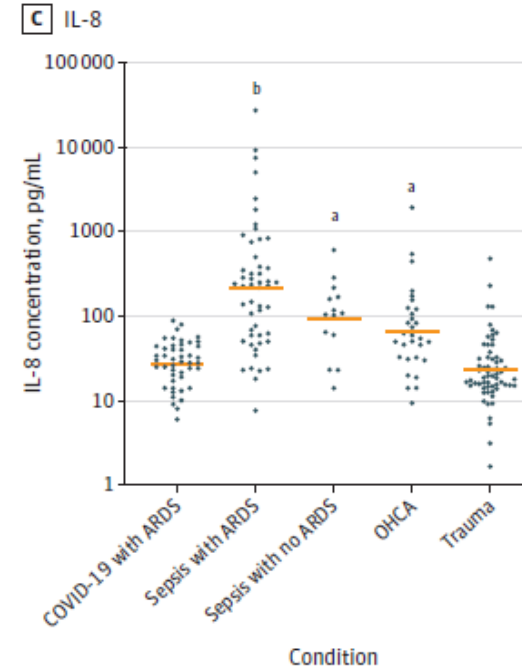
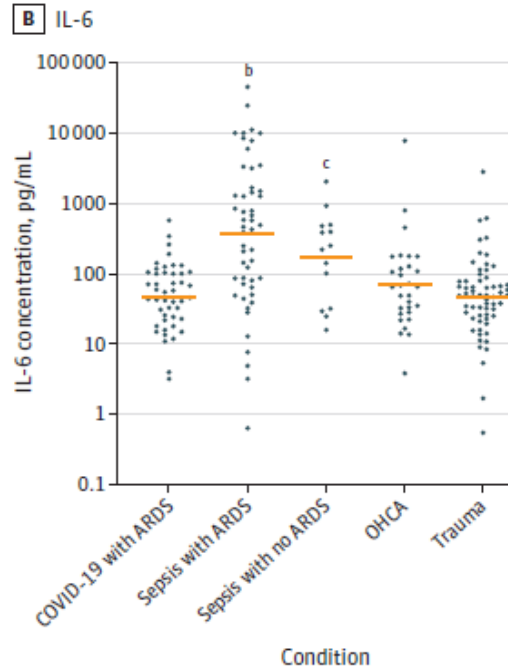
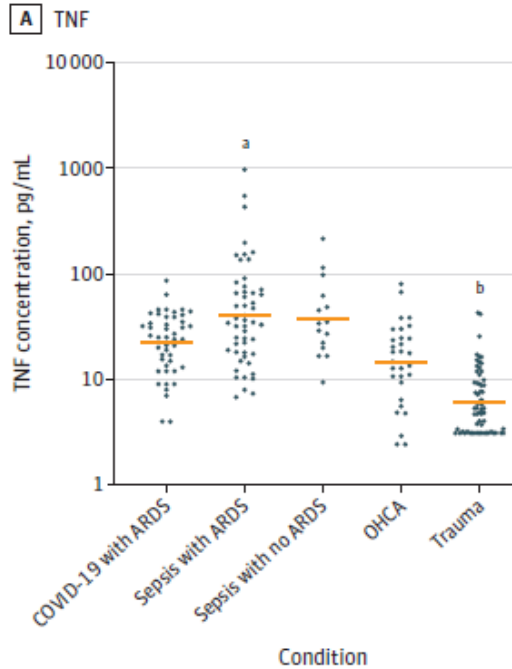


MOF (multiorgan failure)

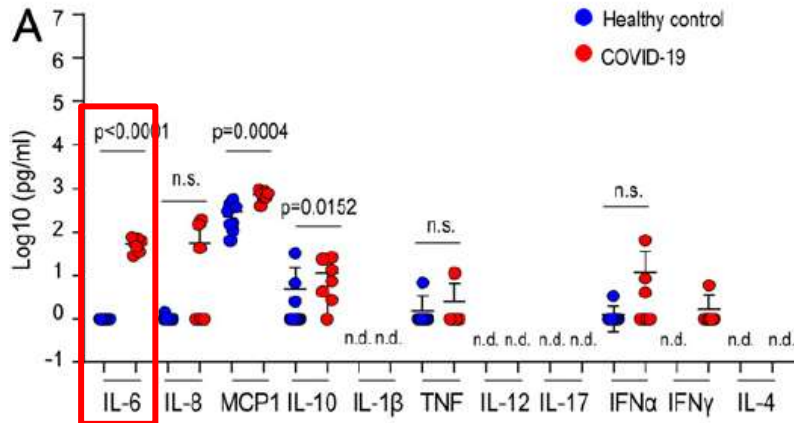
A hiperinflammációs spektrum



Van-e egyáltalán citokin vihar?

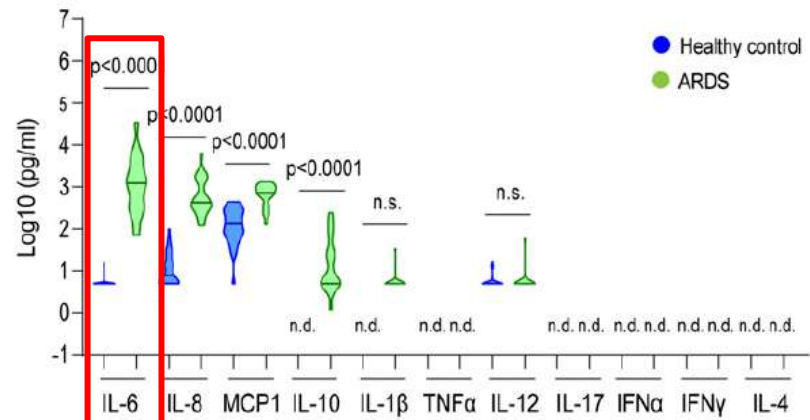


COVID-19



B

CRS/ARDS

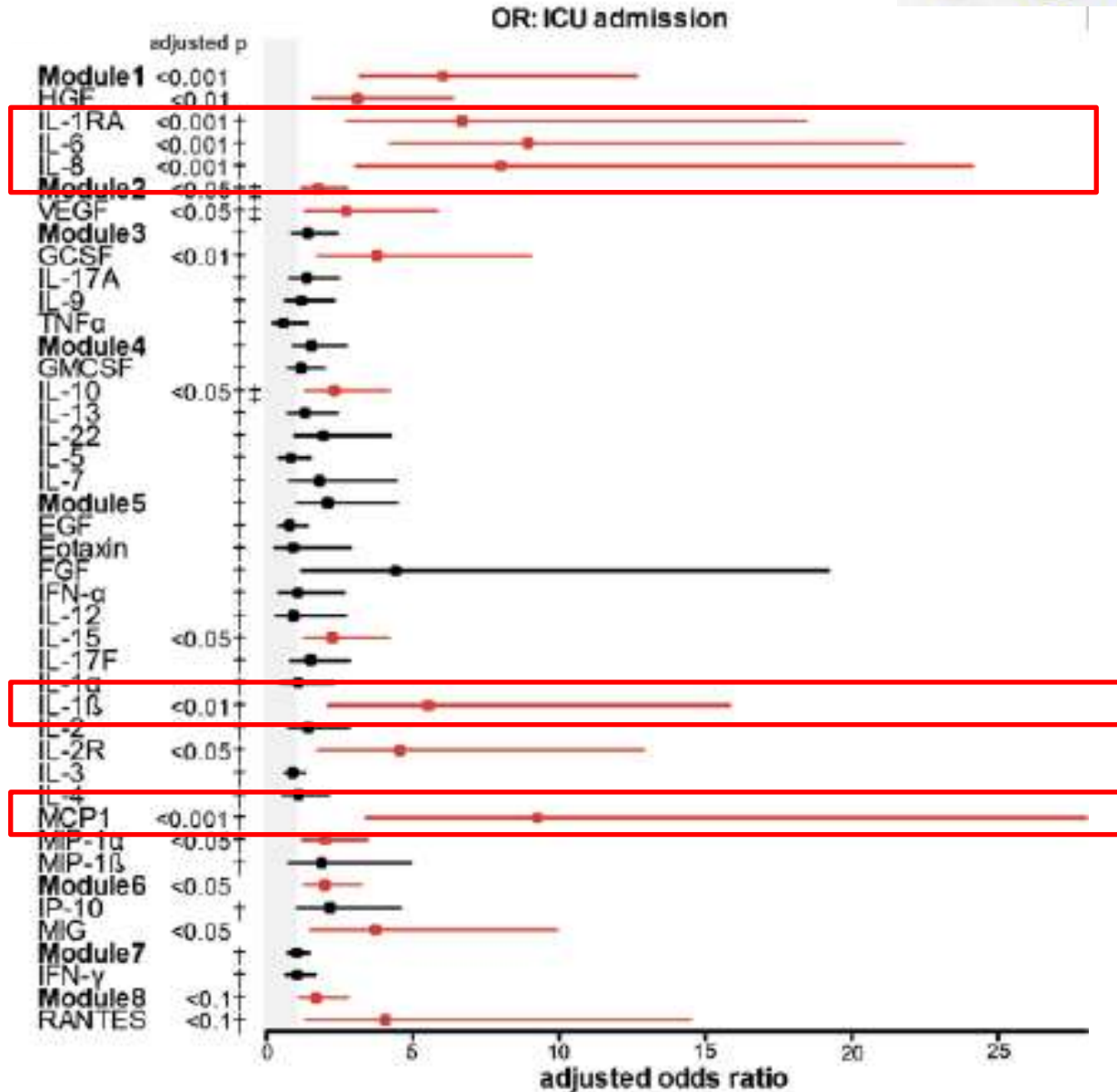


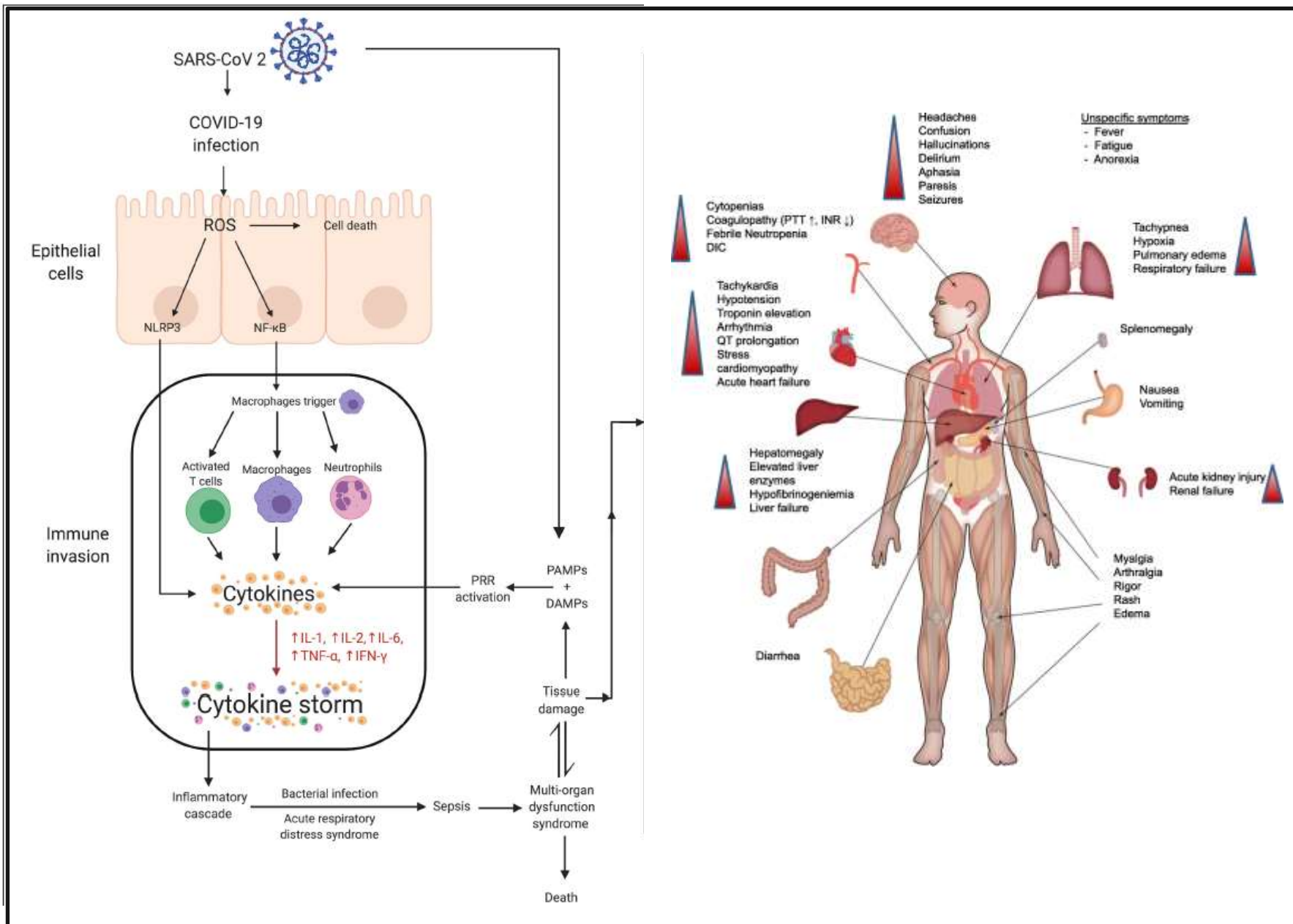
Prognózis – ITO kezelés szükségessége



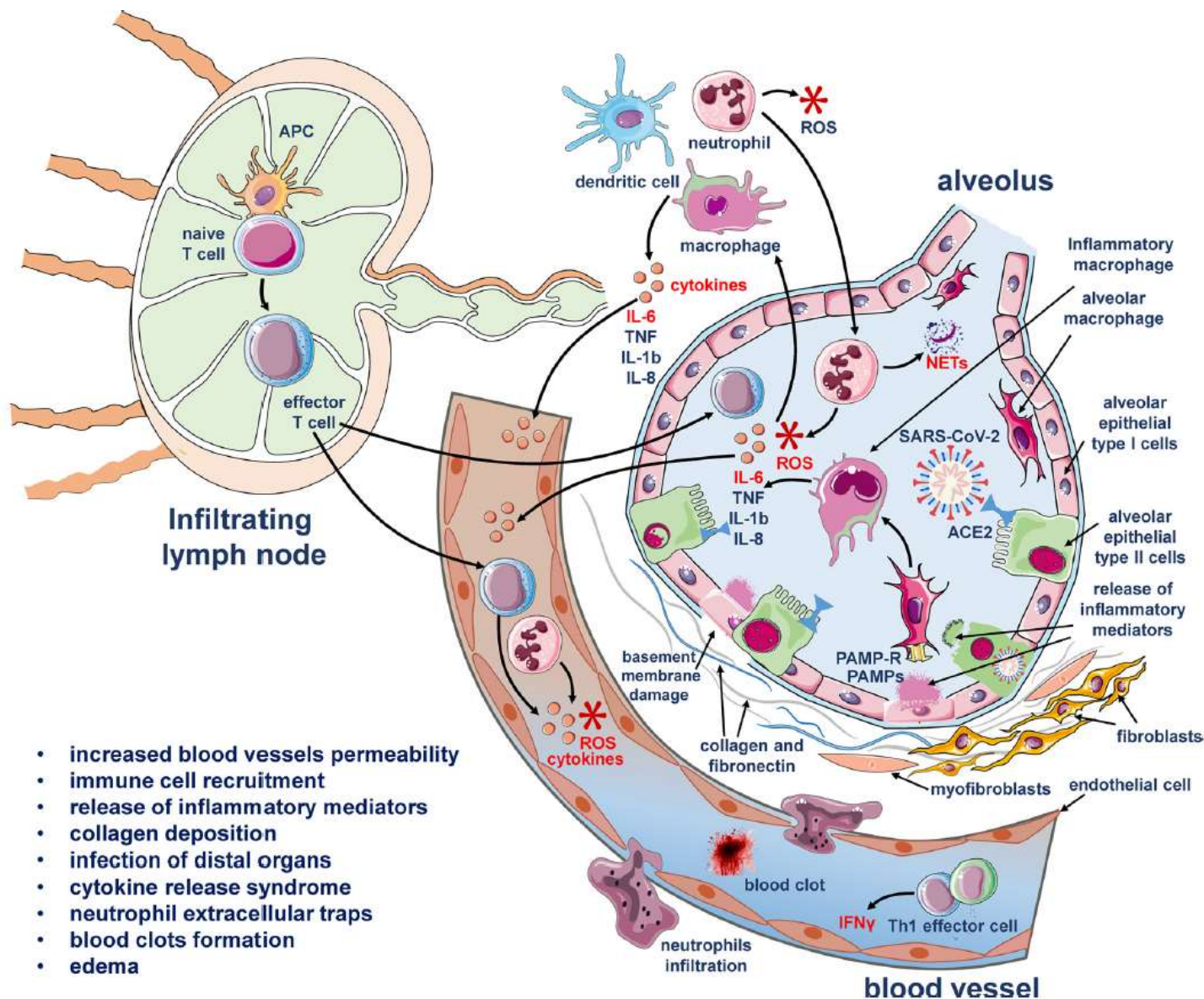
SARS-CoV-2

- ↑ IL-2
- ↑ IL-4
- ↑ IL-6
- ↑ IL-7
- ↑ IL-10
- ↑ G-SCF
- ↑ IP-10
- ↑ MCP-1
- ↑ MIP1A
- ↑ TNF- α
- ↑ IFN- γ





Célszervek károsodása (MOF)



CITOKINVIHAR MINDEGYIKBEN VAN

Familiáris/monogéns HLH

Szekunder HLH

Infekcióhoz társuló HLH

Citokin release szindróma
(CRS: CAR-T terápia)

A felismerhető mintázat:

- Perzisztáló láz
- Splenomegalia
- Alacsony Hgb, Thr szám és/vagy fvs szám (neutrophil és lymphocyta)
- Máj diszfunkció (emelkedett GOT, GPT, bi)
- Koagulopathia (alacsony fibrinogén, megnyúlt INR, magas D-dimer)
- CNS diszfunkció
- Emelkedett/emelkedő ferritin
- Magas gyulladásos/szervi károsodásra utaló értékek (CRP, LDH)

Makrofág aktivációs szindróma
(MAS)

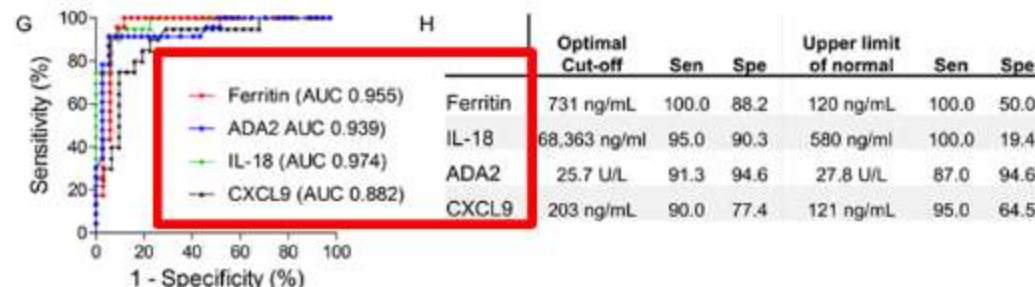
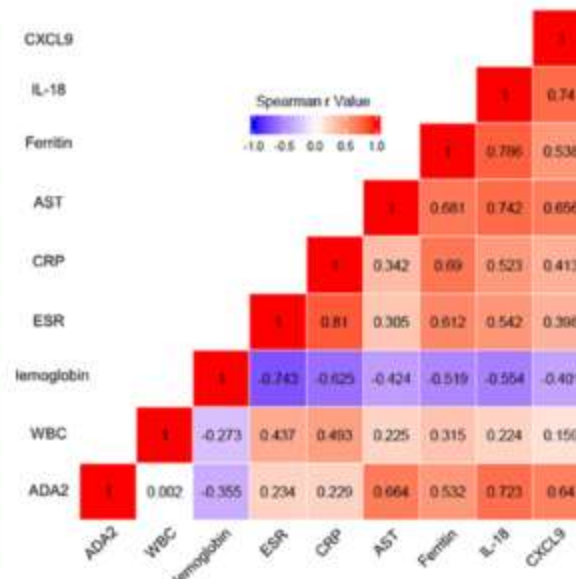
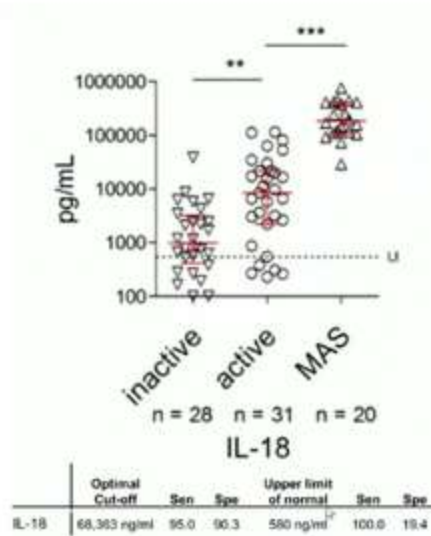
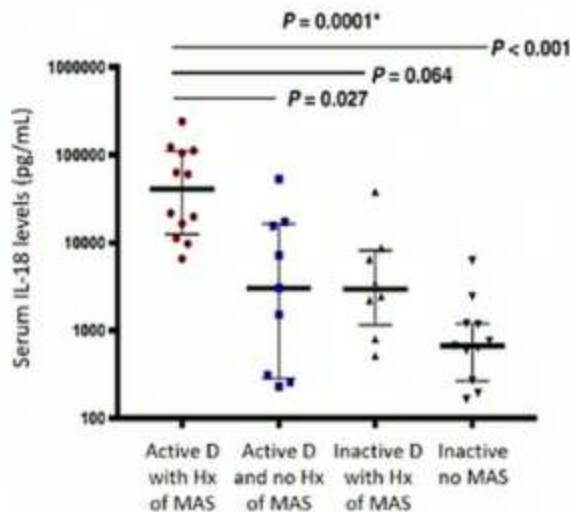
Hyperferritinaemias sepsis

Multiszisztémás
inflammatorikus szindróma
gyermekekben (MIS-C)

EBV-HLH

A klinikai és laboratóriumi eredmények nem specifikusak
Ezeket együttesen és longitudinálisan kell értékelni!

Aktivált CD8⁺ sejtek
IL-18
ADA2
CXCL9



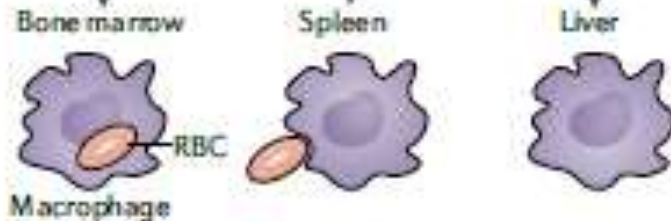


Átfedő szindrómák - MAS spektrum?

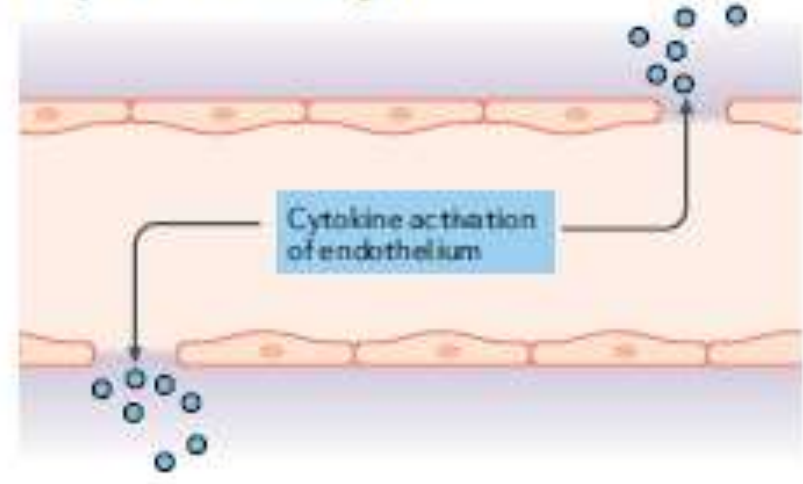
a Classical MAS with haemophagocytosis (in liver, spleen, marrow and elsewhere) and coagulopathy

Exogenous cytokines activate haemophagocytosis

- IFN γ
- GM-CSF
- Other cytokines

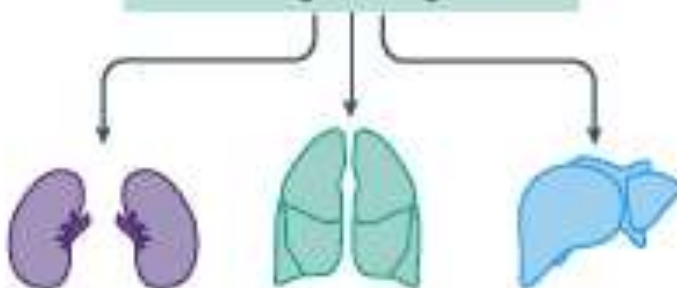


b Cytokine storm leading to CLS



c Multi-organ dysfunction syndrome

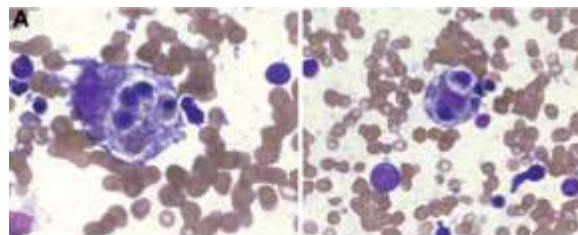
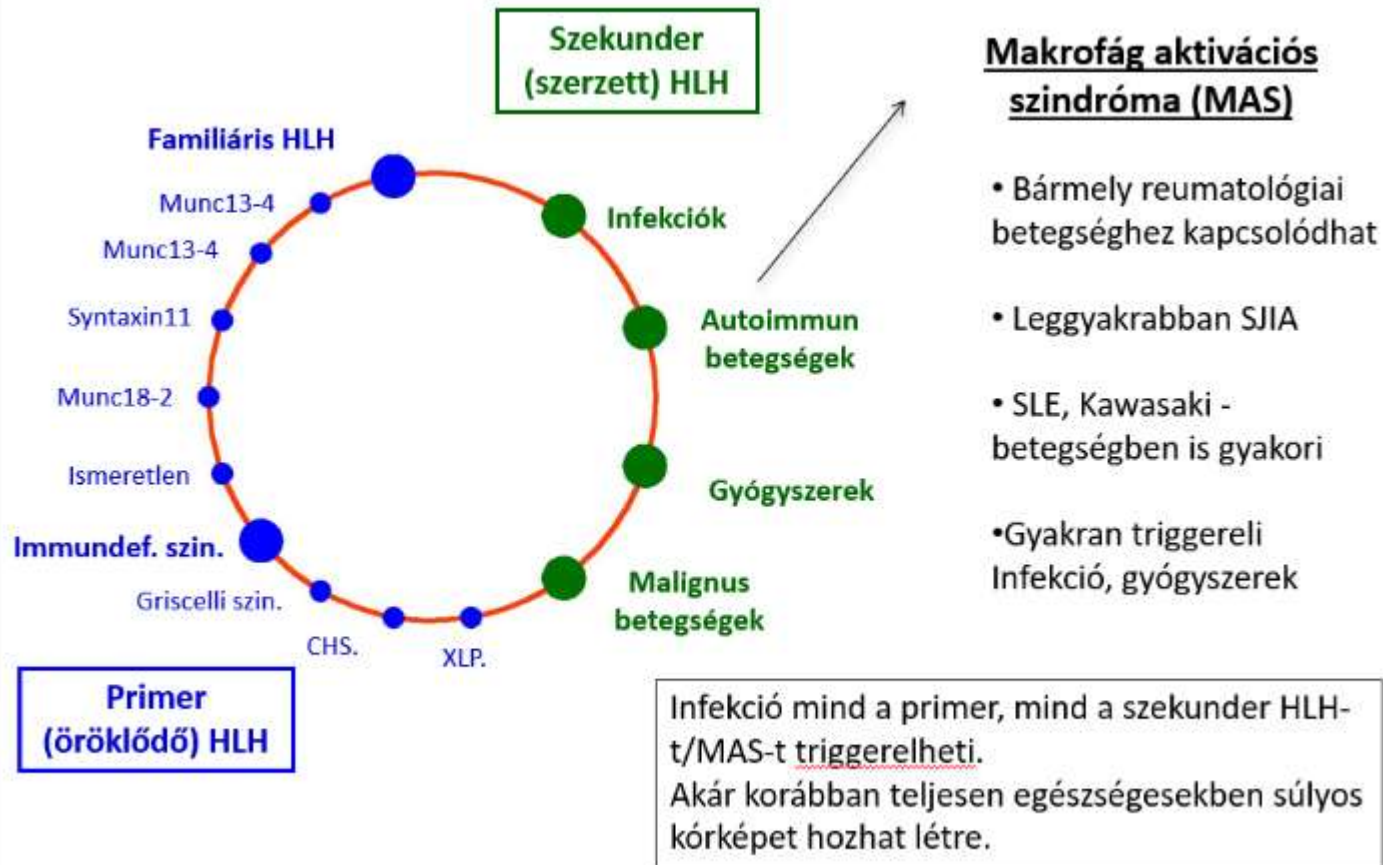
Sepsis with adjuvant and cytokine-associated organ damage



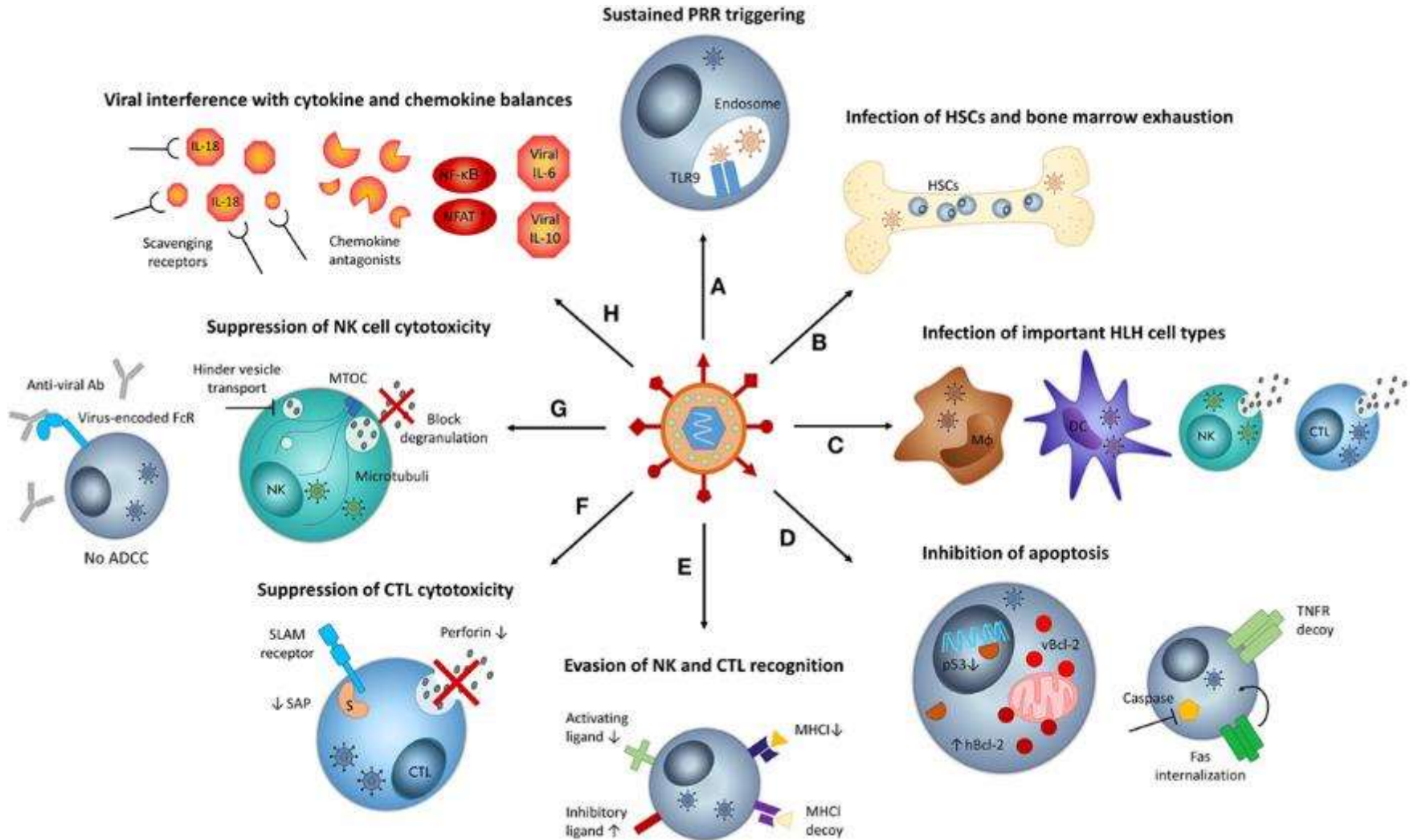
d Viral infection of macrophages with coagulopathy and diffuse bleeding



Hemofagocitás szindrómák – primer HLH és szekunder HLH/MAS



MAS/HLH patogenezis



MAS/HLH: primer és szekunder

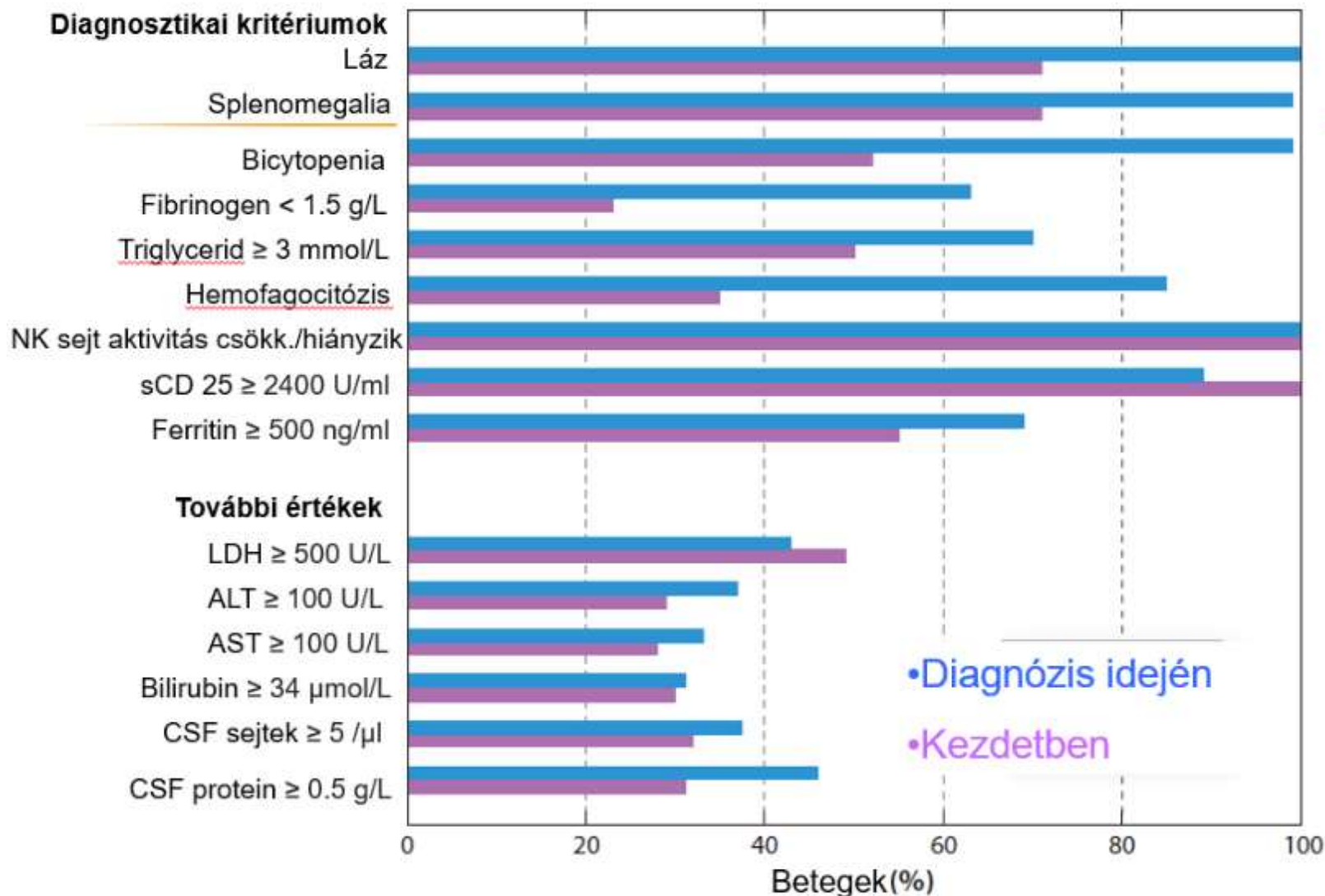
	PRIMER HLH-RA JELLEMZŐ ELTÉRÉSEK	SZEKUNDER HLH-RA JELLEMZŐ ELTÉRÉSEK
▶ Immunstátusz	Vírus-indukálta immundeficiencia	Normál immunválasz/hiperszenzitivitás
▶ Virális terhelés	Sokkal valószínűbb egy állandó fogékonyság	Viraemia csak a kezdeti szakaszban, majd fokozott T-sejt-válasz kapcsán eltűnik a fogékonyság
▶ Progresszió mértéke	Nem tisztázott	Nem tisztázott/rapid romlás a 2. héten?
▶ Gyógyulás mértéke	Lassú javulás	A vírusterhelés csökkenésével gyors javulás?
▶ C-reaktív protein	Emelkedett: ++	Emelkedett: +++
▶ Ferritin	Emelkedett: ++	Emelkedett: ++ (rapid emelkedés)
▶ Antivirális kezelés	Megfontolandó/szükséges?	??
▶ Kortikoszteroid	Óvatosság/inkább nem (növelheti a viraemiát)	Megfontolandó a viraemia lezajlását követően
▶ Anti-IL6R és biológiai terápia	Kevésbé valószínű a jótékony hatása (ártalmas lehet)	Valószínű a jótékony hatása
▶ Gyakoriság	Nagyon gyakori	Kevésbé gyakori

HLH: haemophagocytás lymphohistiocytosis

Az sHLH 2004-es és 2016-os Ravelli-féle klasszifikációs kritériumai

HLH-2004 KLASSZIFIKÁCIÓ		SJIA-MAS KLASSZIFIKÁCIÓ (RAVELLI ET AL.)
▶ Láz: legalább 38,5 °C ▶ Splenomegalia ▶ Cytopenia (legalább 2 a következőkből: hemoglobín <9 g/dl, trombocita <100×10⁹/G/l, abszolút neutrofilszám <1000/μl) ▶ Hypertriglyceridaemia (>265 mg/dl) és/vagy hypofibrinogenaemia (<150 mg/dl) ▶ Csontvelői haemophagocytosis ▶ Hyperferritinaemia (>500 ng/mL) ▶ Alacsony vagy hiányzó NK-sejt-aktivitás ▶ Emelkedett s-IL2Rα-szint (kor szerint illesztett normálérték +2SD)	8-ból 5 kritérium jelenléte szükséges	- Hyperferritinaemia (684 ng/ml fölött) - Thrombocytopenia (≤181×10⁹/l) - GOT >48 U/L - Hypertriglyceridaemia (>156 mg/dl) - Hypofibrinogenaemia (≤360 mg/dl)
HLH: haemophagocytás lymphohistiocytosis; sJIA: szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis; MAS: makrofágaktivációs szindróma; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz, SD: standard deviáció		A ferritin-emelkedés abszolút kritérium és még legalább 2 kritérium jelenléte szükséges

MAS/HLH: biomarkerek



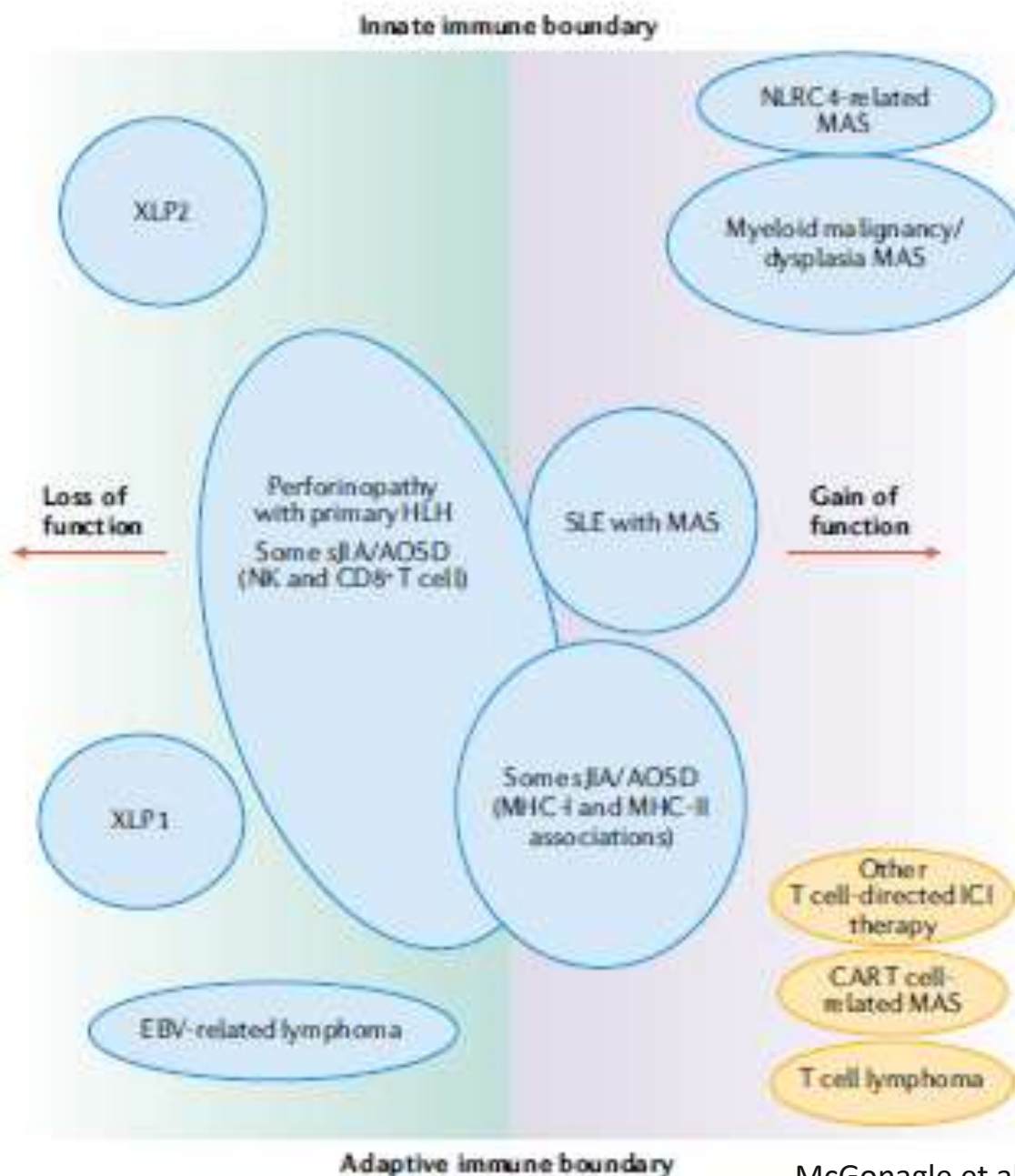
HLH – Hscore (>169) és kimeneteli kritériumok

	Number of points
Temperature	
<38.4°C	0
38.4–39.4°C	33
>39.4°C	49
Organomegaly	
None	0
Hepatomegaly or splenomegaly	23
Hepatomegaly and splenomegaly	38
Number of cytopenias*	
One lineage	0
Two lineages	24
Three lineages	34
Triglycerides (mmol/L)	
<1.5 mmol/L	0
1.5–4.0 mmol/L	44
>4.0 mmol/L	64
Fibrinogen (g/L)	
>2.5 g/L	0
≤2.5 g/L	30
Ferritin ng/ml	
<2000 ng/ml	0
2000–6000 ng/ml	35
>6000 ng/ml	50
Serum aspartate aminotransferase	
<30 IU/L	0
≥30 IU/L	19
Haemophagocytosis on bone marrow aspirate	
No	0
Yes	35
Known immunosuppression†	
No	0
Yes	18

1. táblázat. Javasolt cHLIS kritériumok [15]

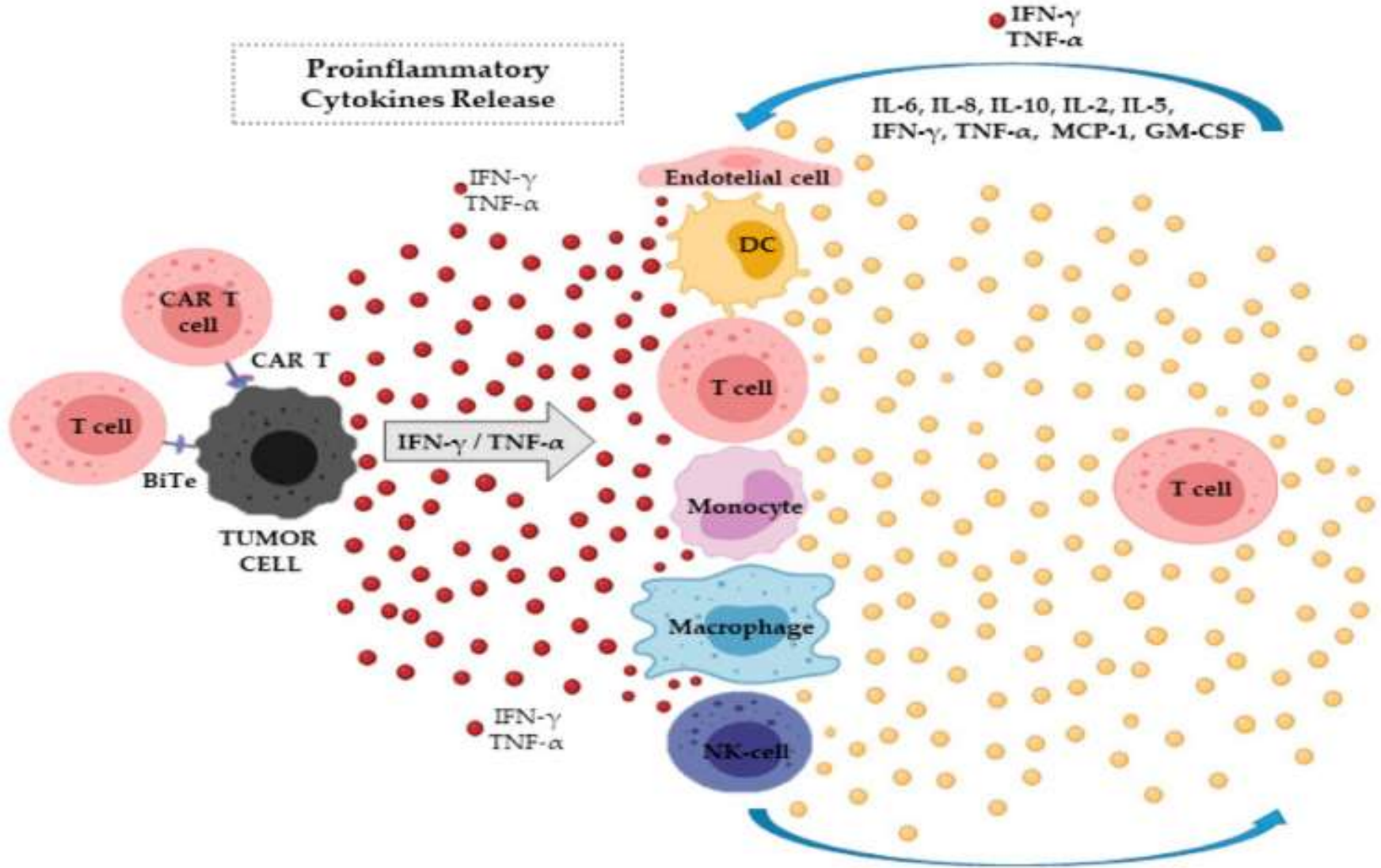
Láz	≥38 °C
Ferritin (makrofágaktiváció)	≥700 µg/l
Hematológiai diszfunkció	Neutrophil granulocyta/lymphocyta arány ≥10 vagy a szérumhemoglobin ≤92 g/l és a thrombocytaszám ≤110 G/l
Coagulopathia	D-dimer ≥1,5 µg/ml
Májkárosodás	LDH ≥400 U/l és a GOT ≥100 U/l
„Cytokinaemia”	IL-6 ≥15 pg/ml vagy triglicerid ≥150 mg/dl vagy CRP ≥150 mg/l

A MAS spektrum - klasszifikáció





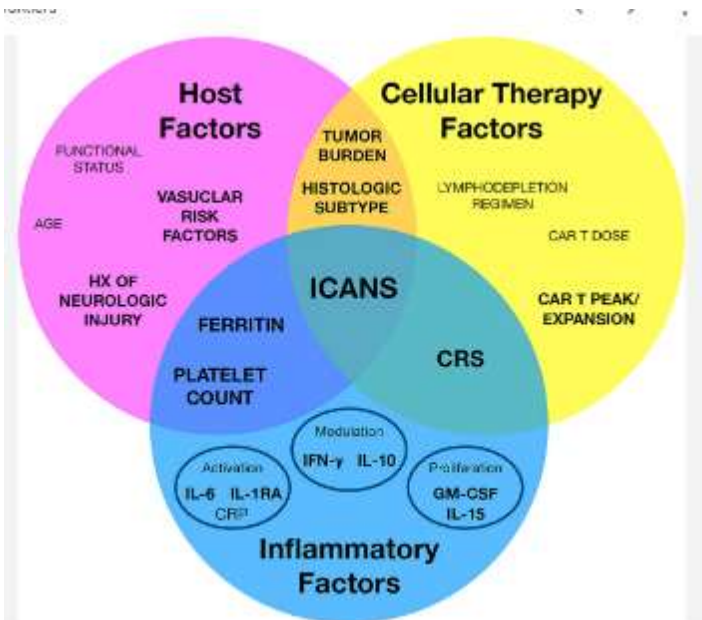
CRS mechanizmus



1. táblázat. A citokin felszabadulási szindróma (CRS) súlyossági fokozatai

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Tünetek	Láz, izomfájdalom, hányinger, fejfájás	Láz, izomfájdalom, hányinger, fejfájás	Súlyos, elesett beteg. Intenzív osztályos kezelést igényel	Elesett, súlyos beteg
Oxigénszaturáció	Normális	Nazális oxigént igényel	40% feletti oxigénigény	Intubációs és gépi lélegeztetést igényel
Vérnyomás	Normális	Mérsékelt csökkenés, intravénás folyadékpótlást igényel	A vérnyomás folyadék-pótlásra nem ragál, kombinált vazopresszor adagolása szükséges	Kombinált vazopresszor támogatás mellett is nehezen tartható vérnyomás
Szervi elégtelenség	Nincs	Nincs	Kóros laborértékek jelennek meg. A tüdőben már alvaeolo-kapilláris működési zavar jelenik meg	Sokszervi elégtelenség tünetei jelentkeznek (vese, máj, tüdő, kp.-i idegrendszer, vérárvadási kaszkád)
Tudatzavar	Nincs	Nincs	Enyhe aluszékonyság	Súlyos tudatzavar lehet, sokszor altatni kell a beteget

(immun-effektorsejt-indukált neurotoxicitás)



CRS grading and management approaches

ICANS grade 1	- awakens spontaneously - fatigue - ICE: 7-9 points	- supportive care - IV hydration - neurology consultation - EEG/MRI - consider antiepileptic drug
ICANS grade 2	- awakens to voice - delirius/somnolent - ICE: 3-6 points	- supportive care as grade 1 - consider ICU transfer - consider antiepileptic drug, if not started - low dose corticosteroids (i.e. dexamethasone 10mg)
ICANS grade 3	- awakens to tactile stimulus - ICE: 0-2 points - local edema on imaging - seizure, that resolves with intervention	- Supportive care as grade 2 • ICU transfer - continous corticosteroids (i.e. dexamethasone 10mg every 6 hours) and antiepileptic drugs - repeat MRI
ICANS grade 4	- comatose - ICE: 0 - cerebral edema - life-threatening (>5min) seizure - motor weakness	- supportive care as grade 3 - high dose corticosteroids specific neurointensive treatment (status epilepticus, brain edema) - consider further individual treatment

Szepszis



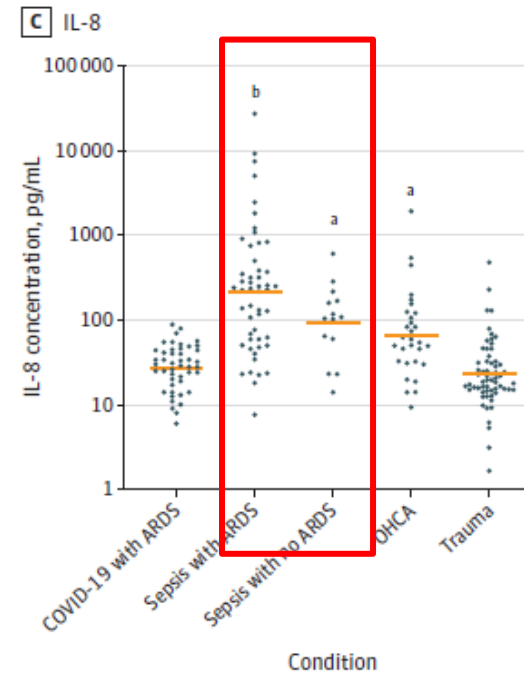
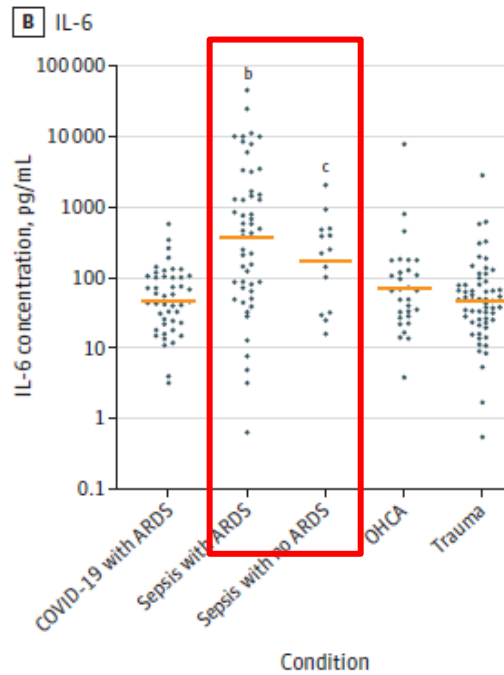
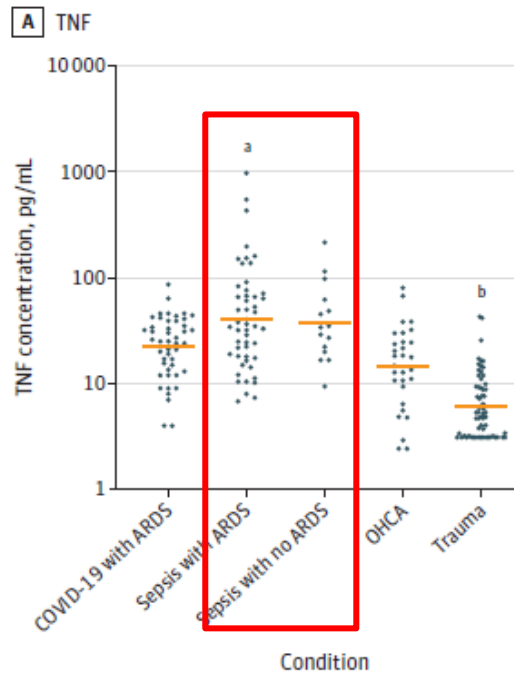
Szepszis/SIRS eset

Table 1. Cytokine and adenosine levels in plasma

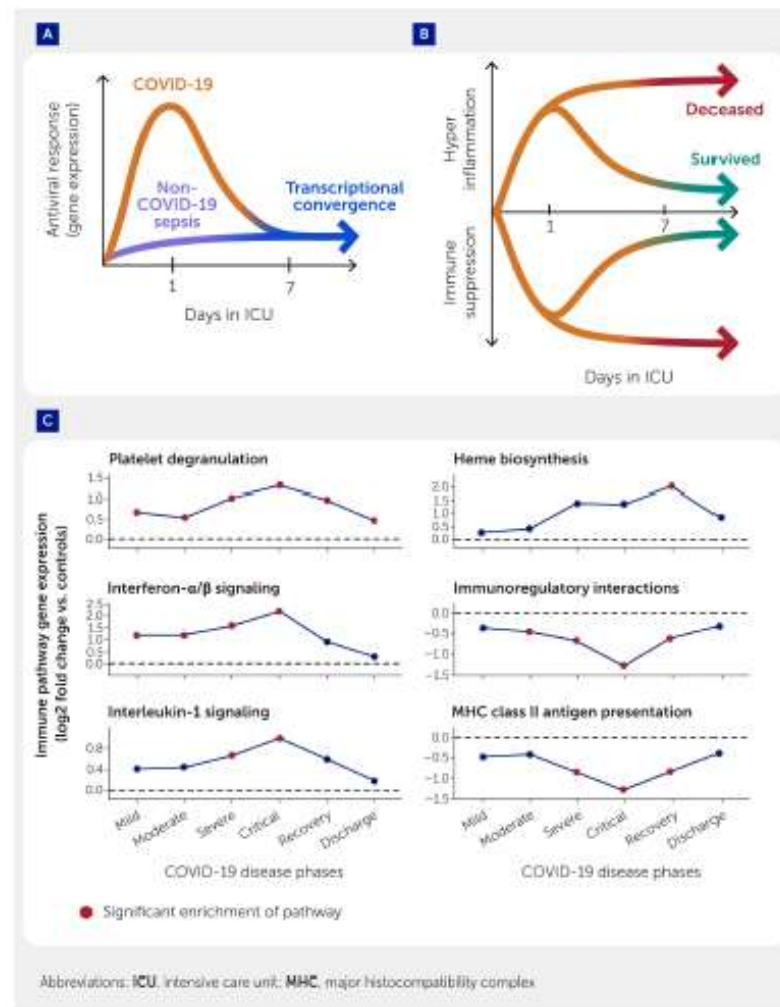
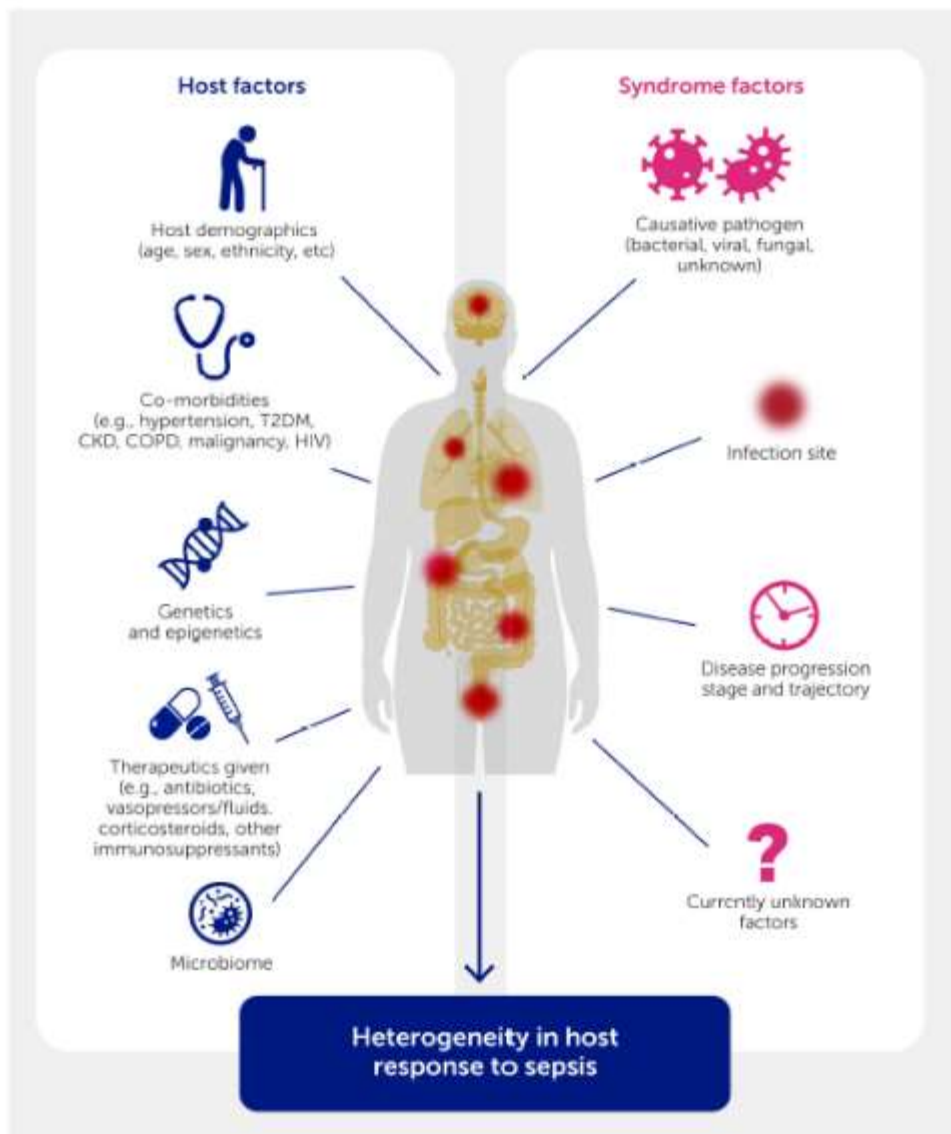
	Sample	Reference
TNF- α	126 pg/ml	< 15.7 pg/ml
IL-2	N.D.*	< 31.3 pg/ml
IL-10	250 pg/ml	< 15.6 pg/ml
Adenosine	0.75 μ mol/l	< 0.12 μ mol/l
Endotoxin	3.85 IU/ml	< 1 IU/ml

*N.D. = Non-detectable.

Citokinvihar szepszisben

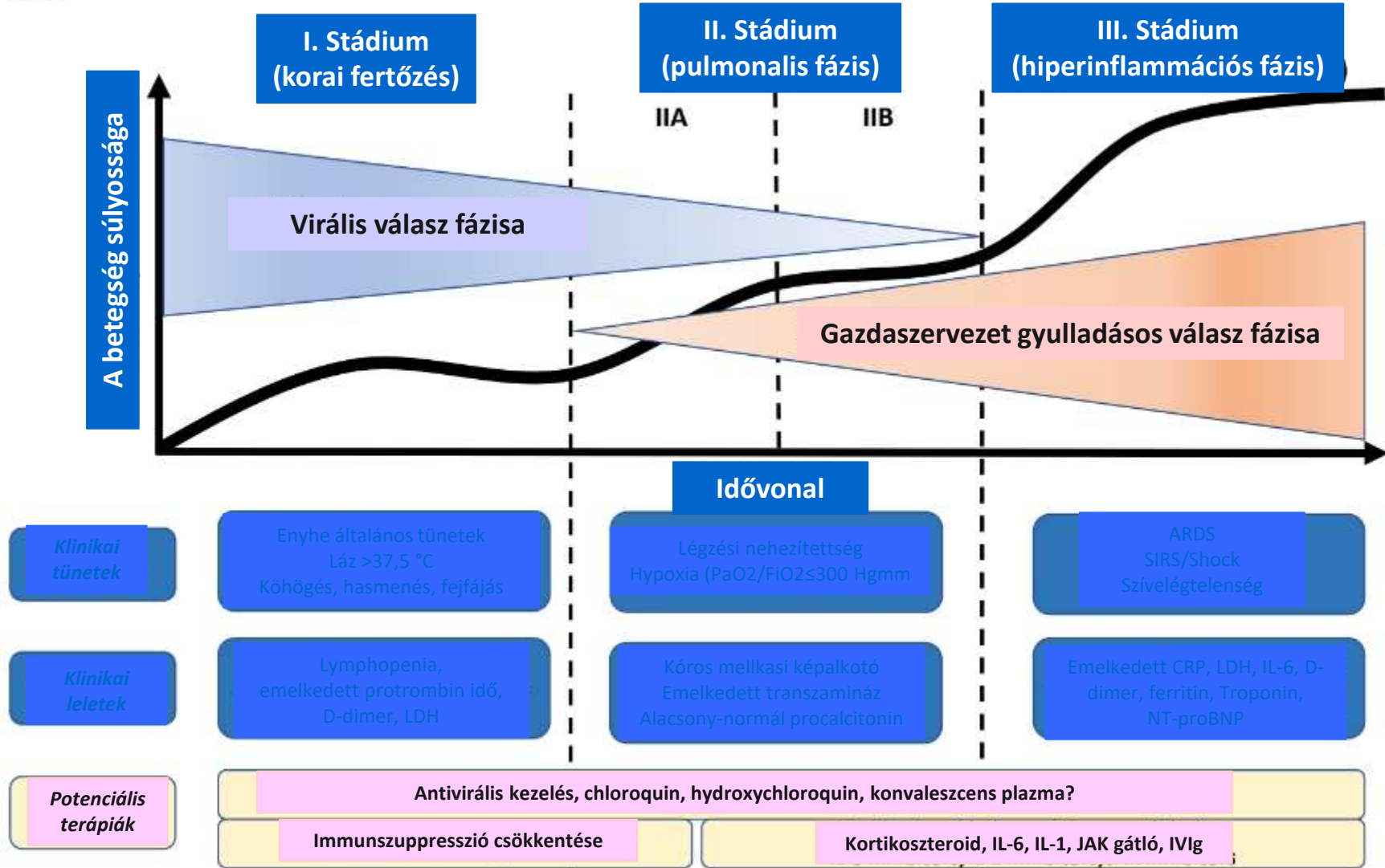


Szepszis – systems biology

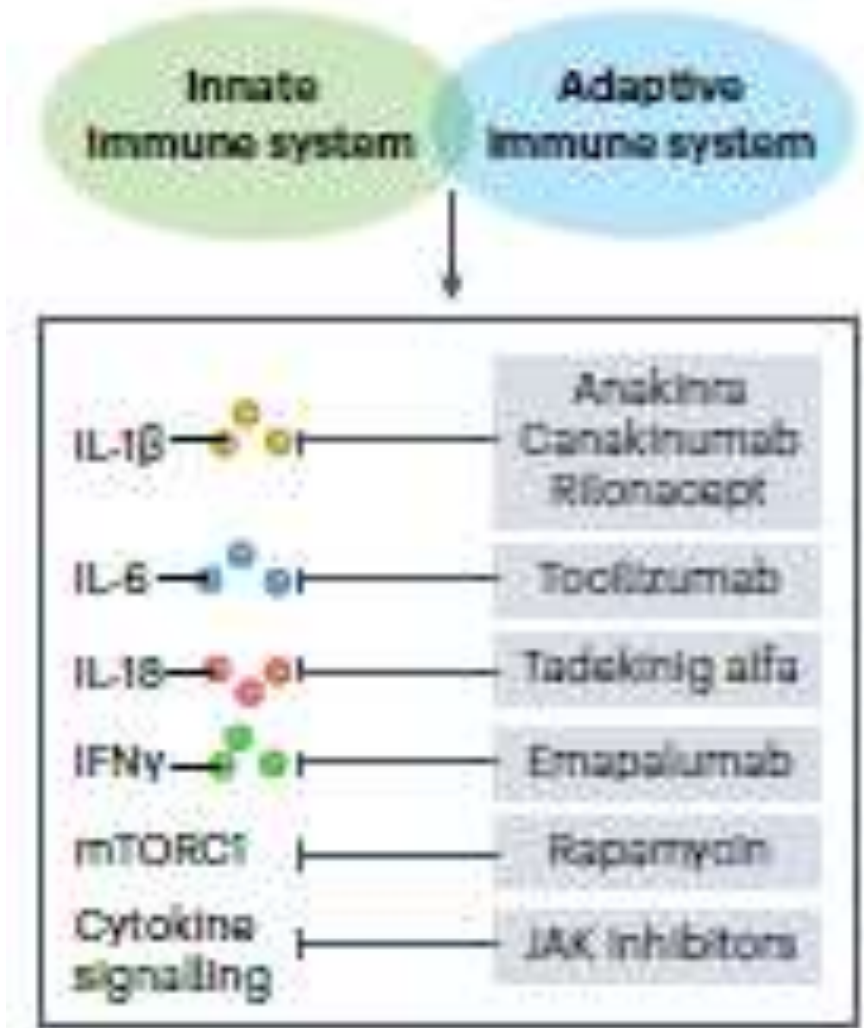
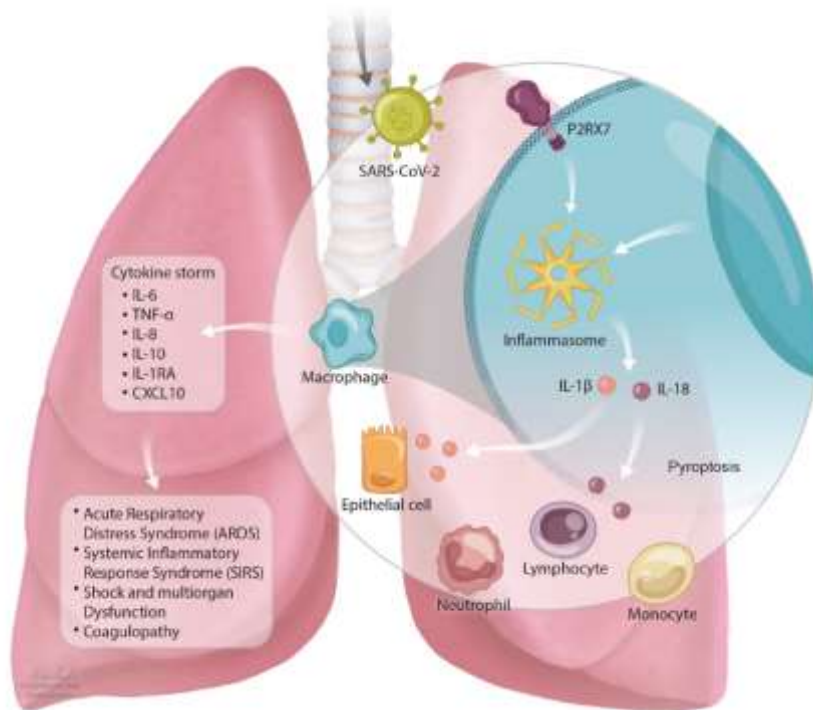




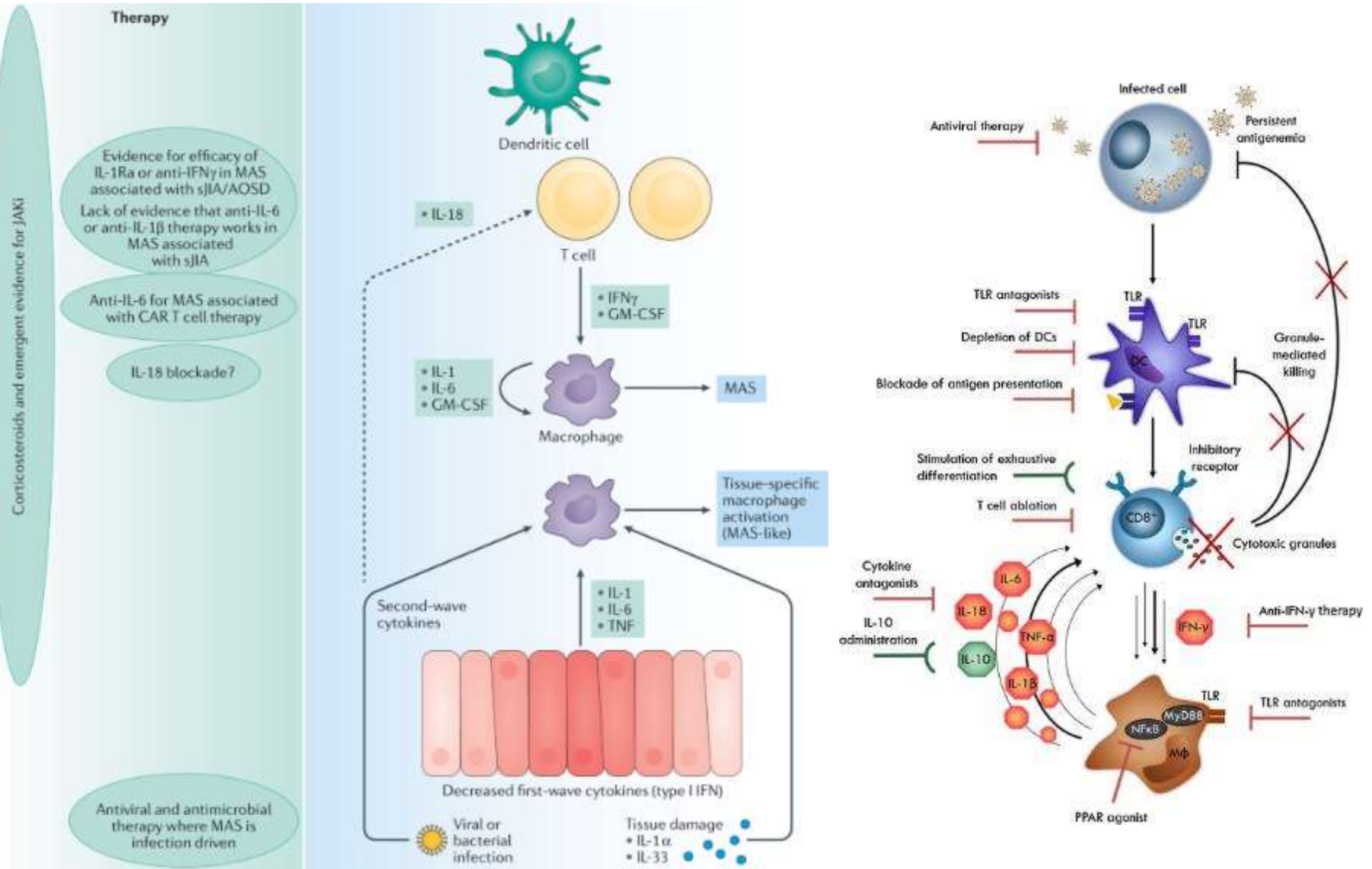
Kezelési elvek – korán és későn



Citokinvihar/MAS/HLH kezelése



MAS/HLH – patogenezis-vezérelt terápia



Egy példa: IL-1 gátlás sepszis + MAS-ban

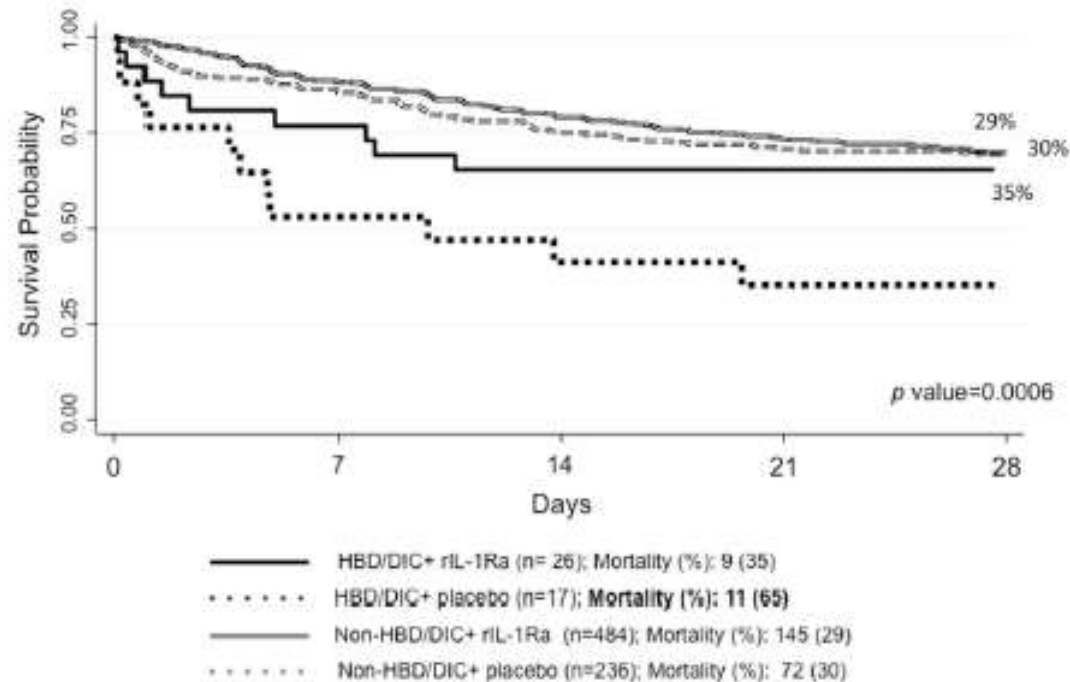


Figure 1.

Treatment with IL-1Ra significantly improves 28-day survival in HBD/DIC sepsis, but does not change the outcome in non-HBD/DIC sepsis.

HBD: hepatobiliary dysfunction

DIC: disseminated intravascular coagulation

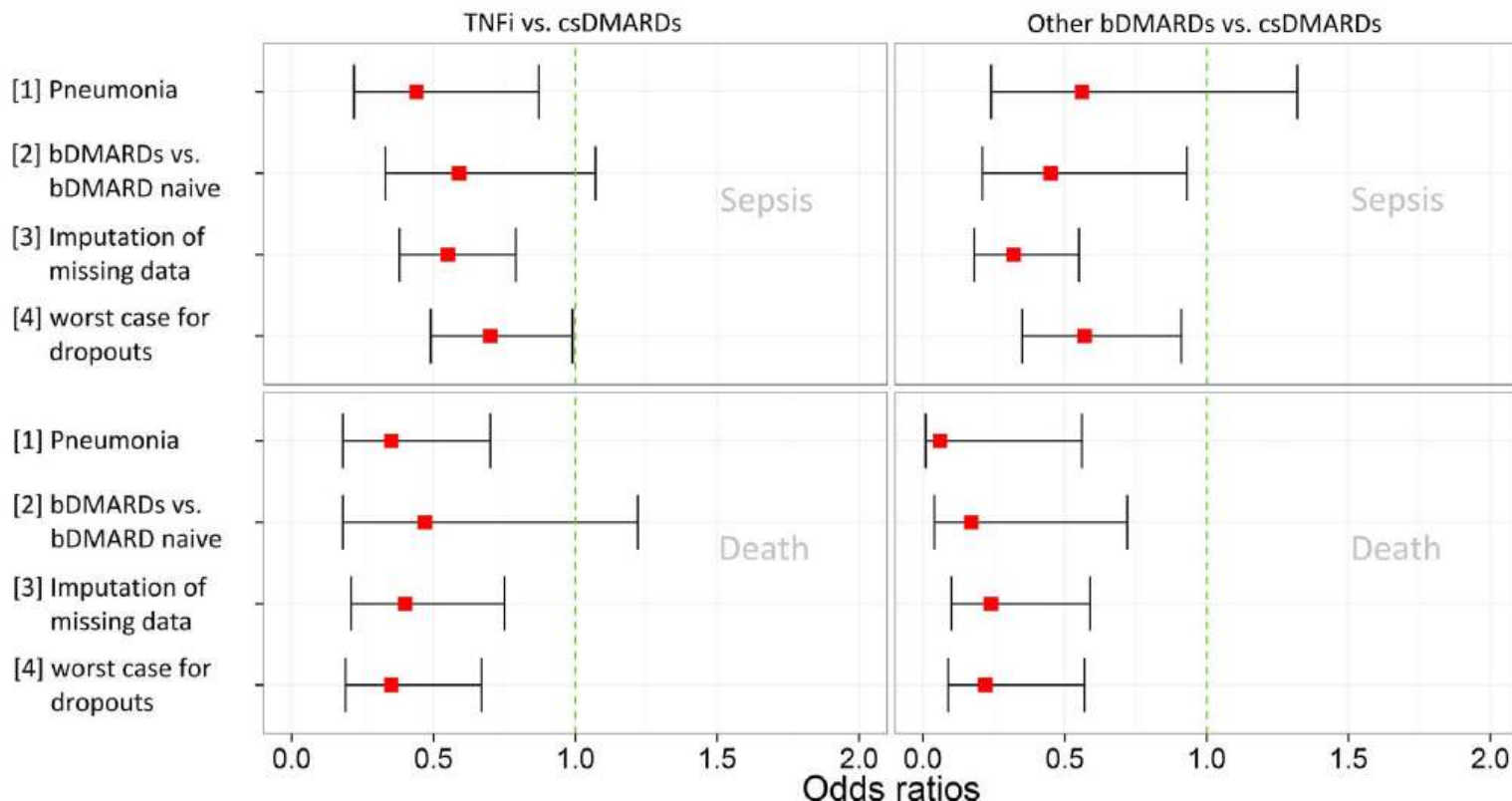
rIL-1Ra: anakinra (abbreviation for recombinant interleukin-1 receptor antagonist)

HBD/DIC group: patients with severe sepsis who demonstrate BOTH HBD and DIC features

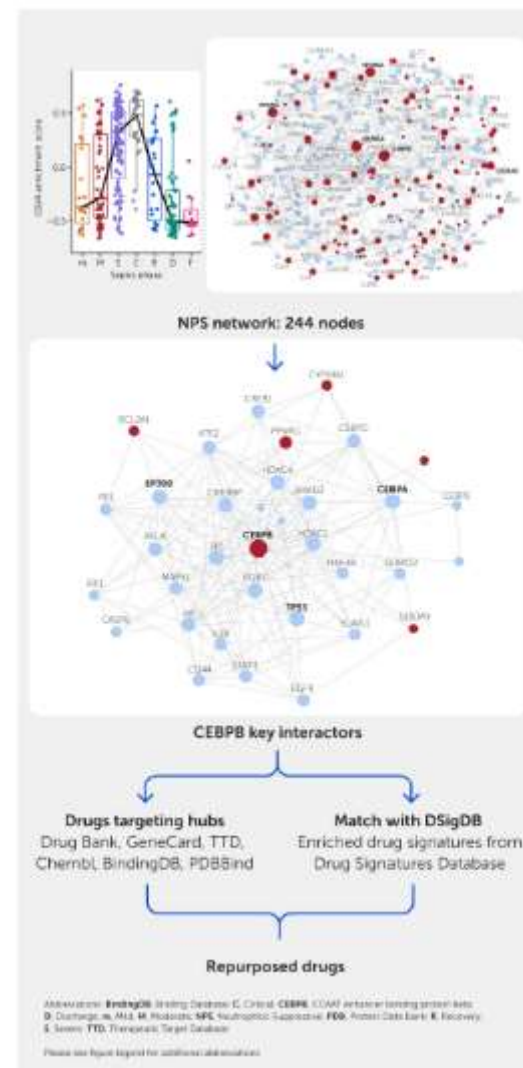
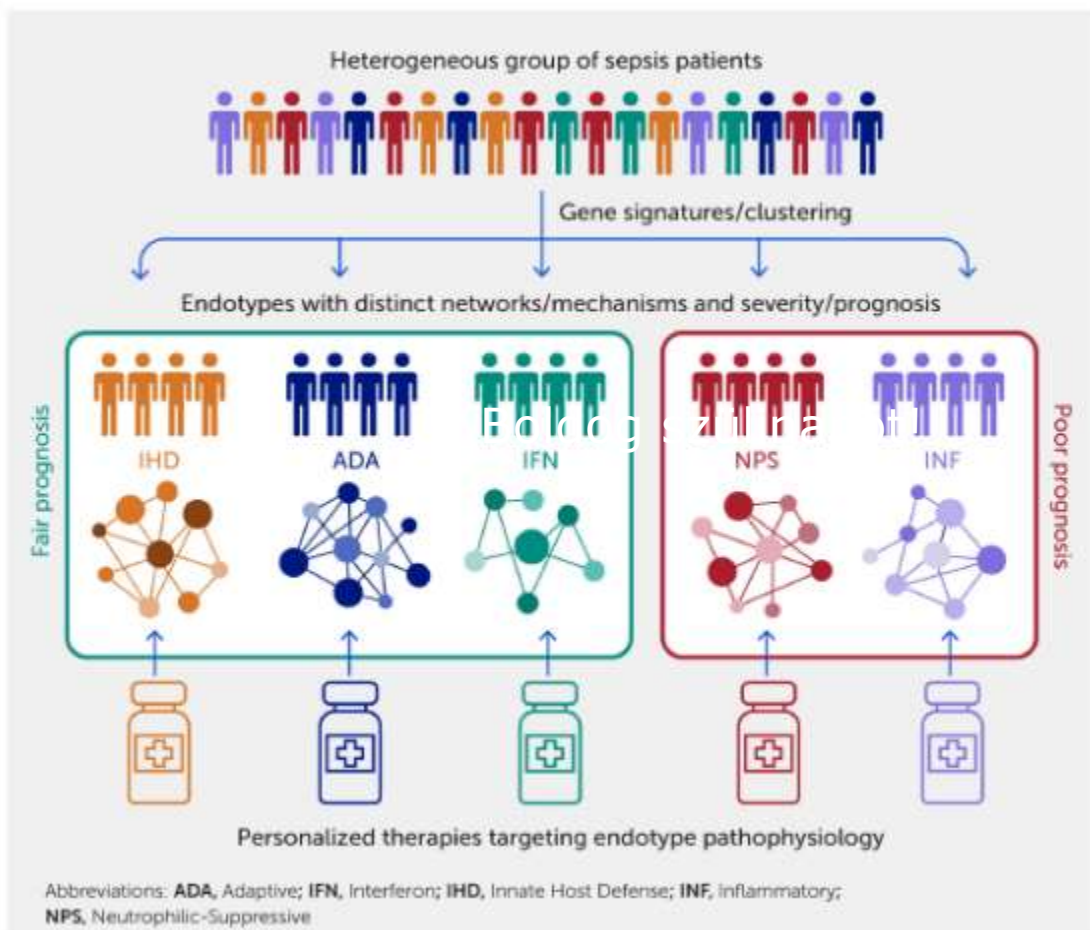
Non-HBD/DIC group: patients with either HBD alone (no DIC), DIC alone (no HBD), or neither.

Statistically significant *p* value is set at 0.05.

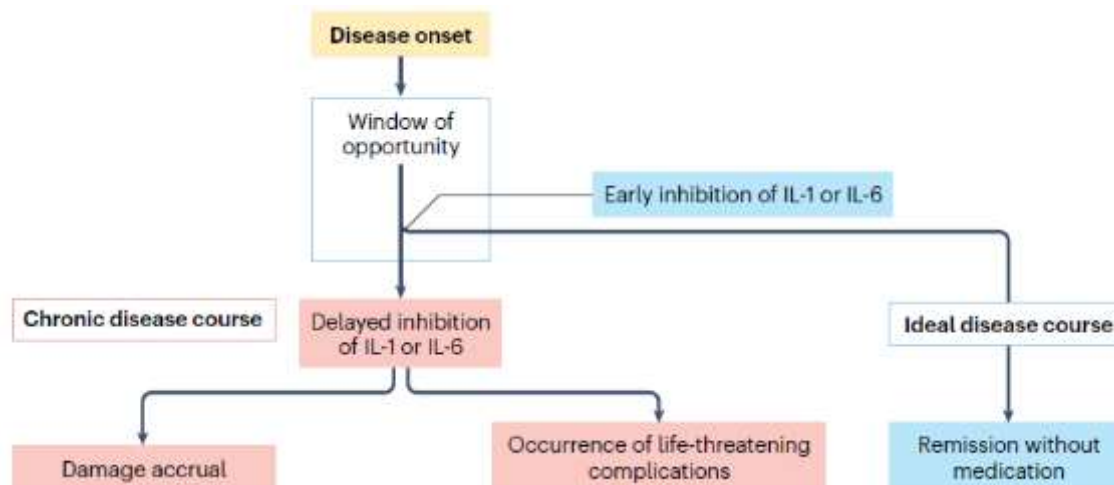
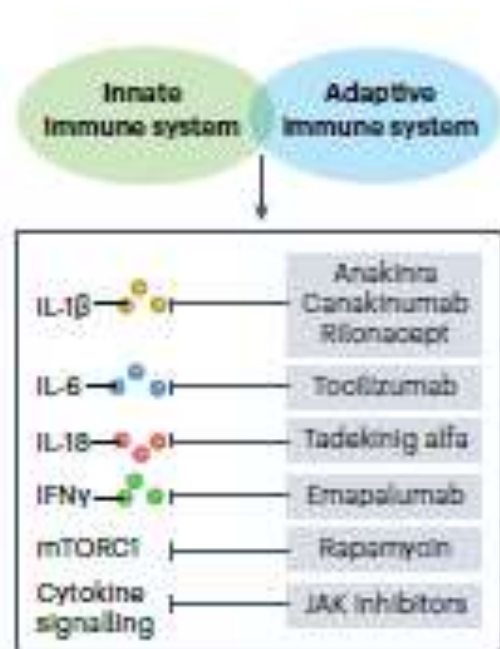
RA + szepszis – súlyos fertőzésben a célzott terápia csökkenti a MOF-t



Sepszis terápia – endotípusok



Összegzés – take-home-message



Köszönöm a figyelmet!