

# ΦΛΕΓΜΟΝΩΣΩΜΑ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

*Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης*

Καθηγητής Παθολογίας  
Δ΄ Παθολογική Κλινική

Διευθυντής Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Λοιμωξιολογία»  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Gastprofessor, Center for Sepsis Control and Care,  
Jena University Hospital, Deutschland

President: *European Shock Society*

Chairman: *European Sepsis Alliance*



Center for Sepsis  
Control & Care



European  
Sepsis  
Alliance

# ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

## CONFLICT OF INTEREST

Παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών την τελευταία διετία:

- Angelini Italy, Biotest AG Germany, InflaRx Germany, Xbiotech Texas USA

Ομιλητής σε συνέδρια την τελευταία διετία:

- Abbott CH, MSD Ελλάς, Pfizer Ελλάς

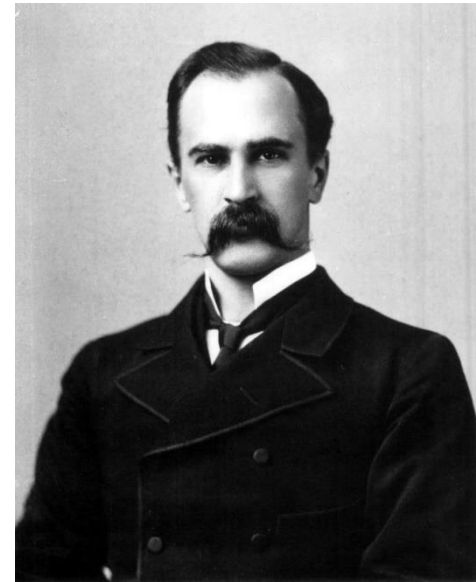
Ερευνητική χρηματοδότηση την τελευταία διετία:

- Abbvie Φαρμακευτική, Alfa Wasserman Italy, Astellas Pharma Europe, AxisShield UK, bioMérieux France, Inflammatrix SA USA, InflaRx Germany, Pfizer Hellas, ThermoFischer Scientific BRAHMS GmbH Germany, Xbiotech Texas USA
- EU FrameWork Program 7 HEMOSPEC
- Marie-Curie Horizon 2020 European Sepsis Academy

Μέλος Data Monitoring Committee NovImmune Trial NI-0101-04

*“Humanity has three great enemies: Fever, famine and wars. Of these by far the greatest, by far the most terrible is fever”*

**Sir William Osler (1849-1919)**



# ΜΕΡΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

## *Άνδρας 35 ετών με πυρετό*

- Εξάρσεις: εμπύρετο, αρθραλγίες, εξάνθημα, ακοή (+/-)
- Προ διετίας: ευρεία λαπαροτομή λόγω κοιλιακού άλγος
- PCR *FMF* (+)

## *Άνδρας 65 ετών στα ΤΕΠ με ιστορικό υπερουριχαιμίας*

- Έντονο άλγος στην 1<sup>η</sup> μετα-ταρσο φαλαγγική
- Εξάρσεις συνεχείς από έτους
- Δεν ανταποκρίνεται πλέον σε ΜΣΑΦ/κολχικίνη

## *Γυναίκα 65 ετών παχύσαρκτη με ΣΔ2*

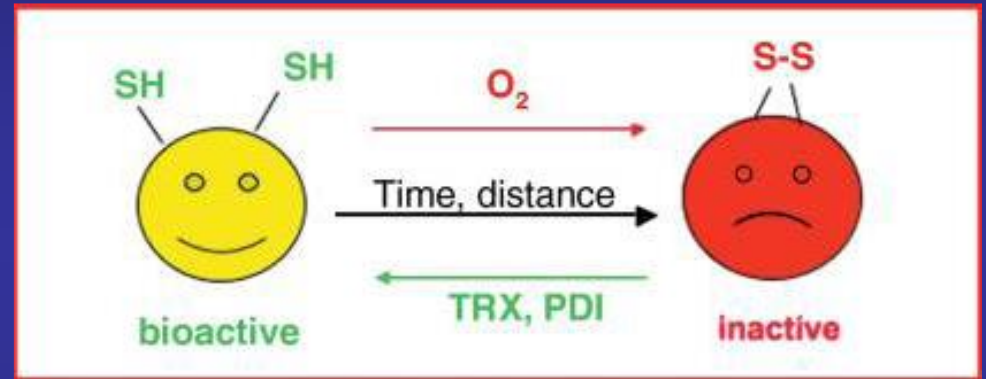
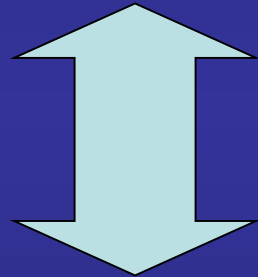
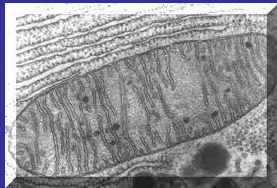
- Δύσπνοια λόγω πνευμονίας της κοινότητας
- Εξέλιξη σε πολυοργανική ανεπάρκεια
- Θάνατος μετά 5 ημέρες

# ΑΠΟ ΤΙ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ Η ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΥΤΥΧΙΑ;

(Rubartelli & Sitia. *Antiox Redox Sign* 2009, 11: 2621)

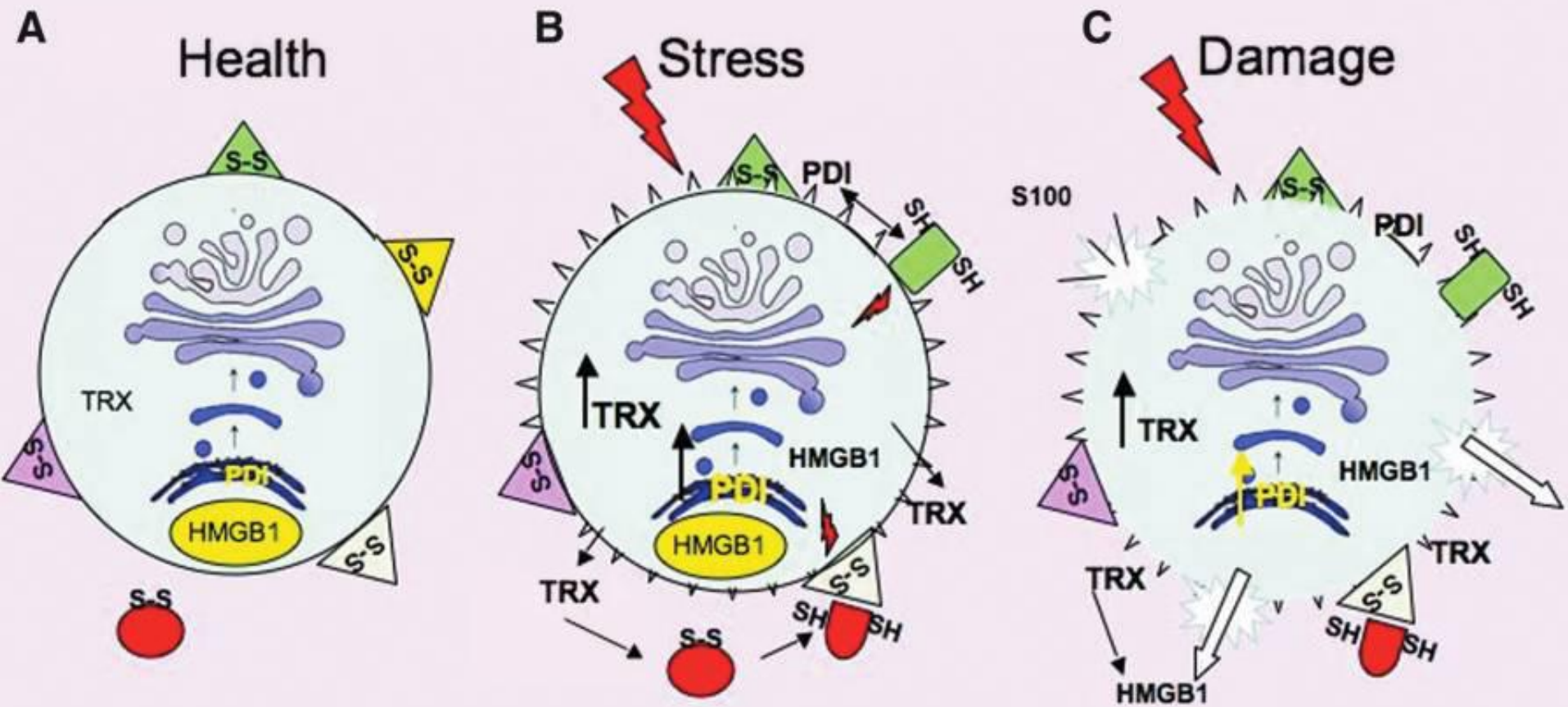
**ROS**

(Reactive-oxygen species)



## ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΑΝΤΙ-ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

- SOD
- GSx
- Καταλάση
- Συνθετάση γλουταθειόνης



# ΣΗΜΑΤΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

(Rittich D, et al. *Nature Immunol* 2008, 8: 776)

- Μικροοργανισμοί: σταθερές δομές ή pathogen-associated molecular patterns (PAMP)
- PAMP: λιποπολυσακχαρίτες, λιποτεϊχοϊκό οξύ, βακτηριακό DNA, μεβράνες ιϊκού φακέλου
- Ενδογενή συστατικά ή danger-associated molecular patterns (DAMPs)
- DAMPs: HSP70, dsDNA, HMGB1, ουρικό μονονάτριο, άσβεστος, ATP
- Stress-associated molecular patterns (SAMPs): οξειδωτικό stress

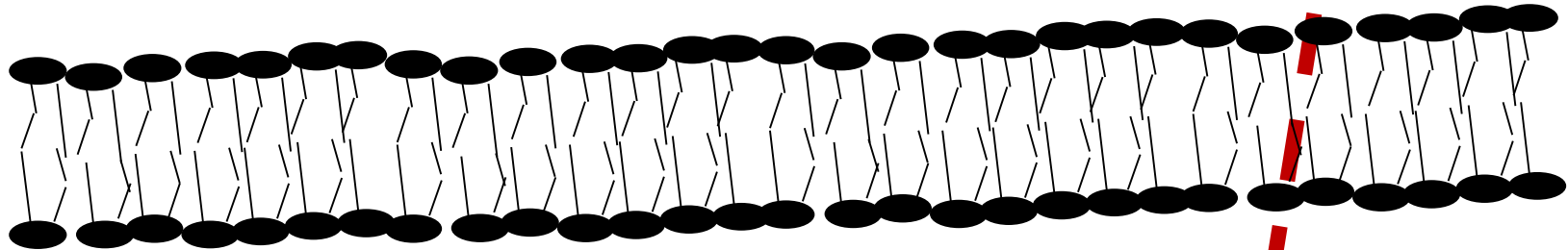
# NLRs ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

(Martinon F, et al. *Ann Rev Immunol* 2009, 27: 229)

	Όνομα	Δομή
NLRPs	NLRP1-12 NLRP3: cryopyrin	Pyrin-NACHT-NAD-LRR
IAPF	Ipaf/NAIP	CARD-NACHT-LRR
NODs	NOD1-6	CARD-NACHT-NAD-LRR

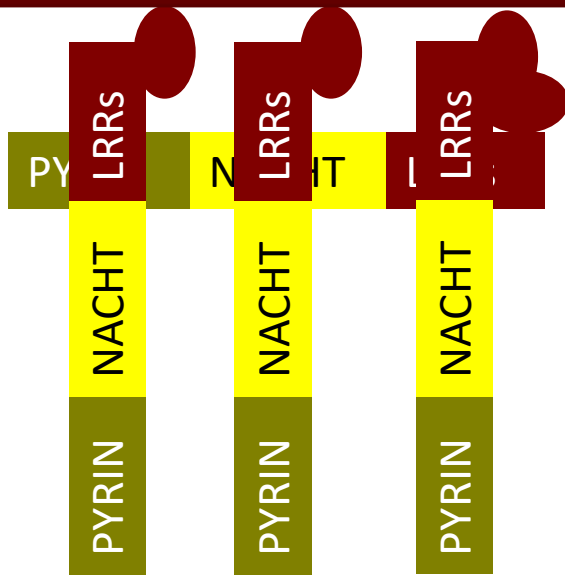


MDP (Gram+); dsDNA; ATP, ROS, monosodium urate



IL-1 $\beta$   
IL-18

# INFLAMMASOME



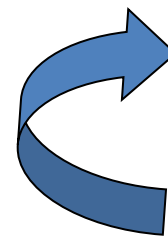
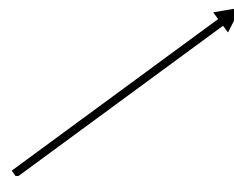
Pro-caspase-1

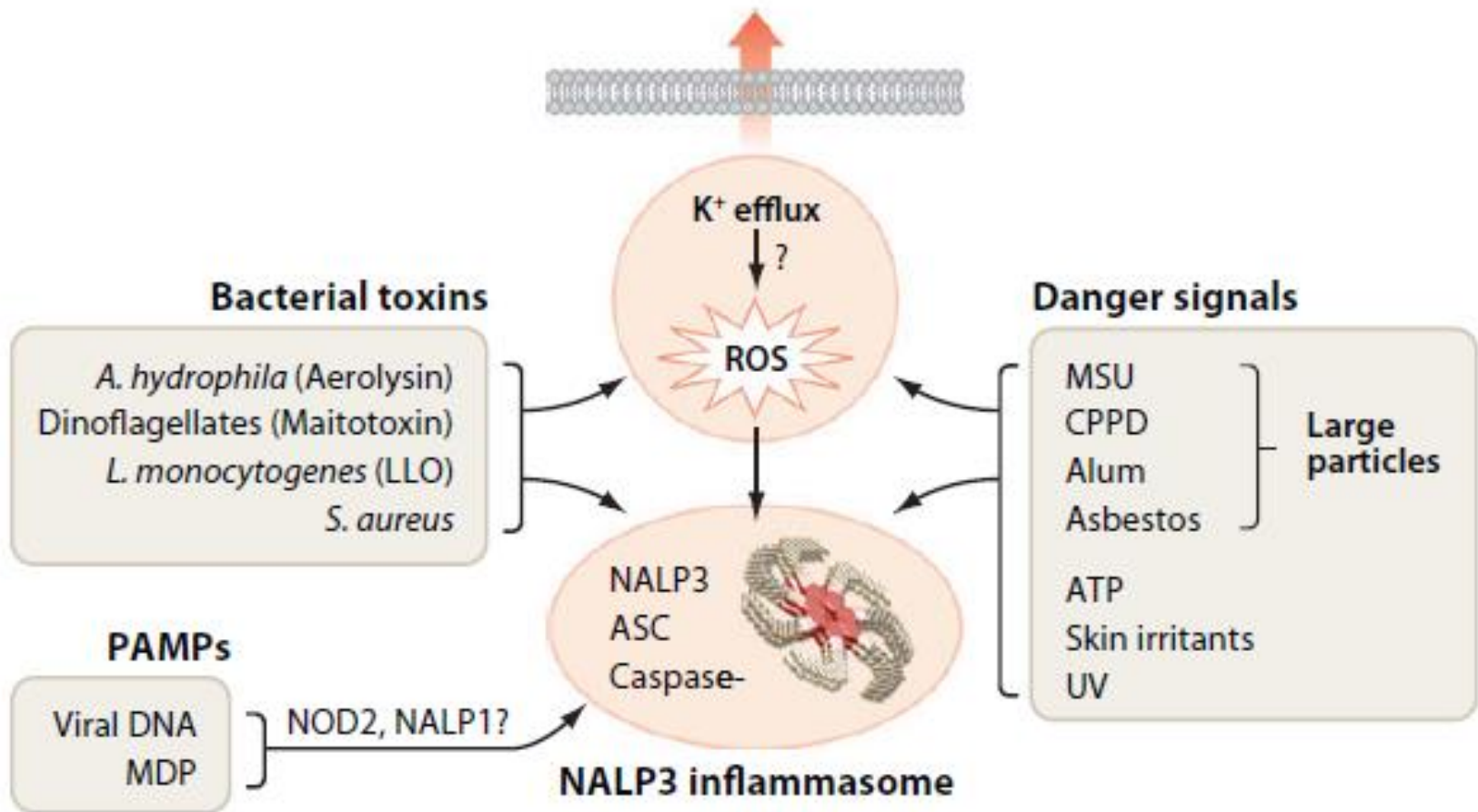
Caspase-1

IL-1 $\beta$   
IL-18

<20%

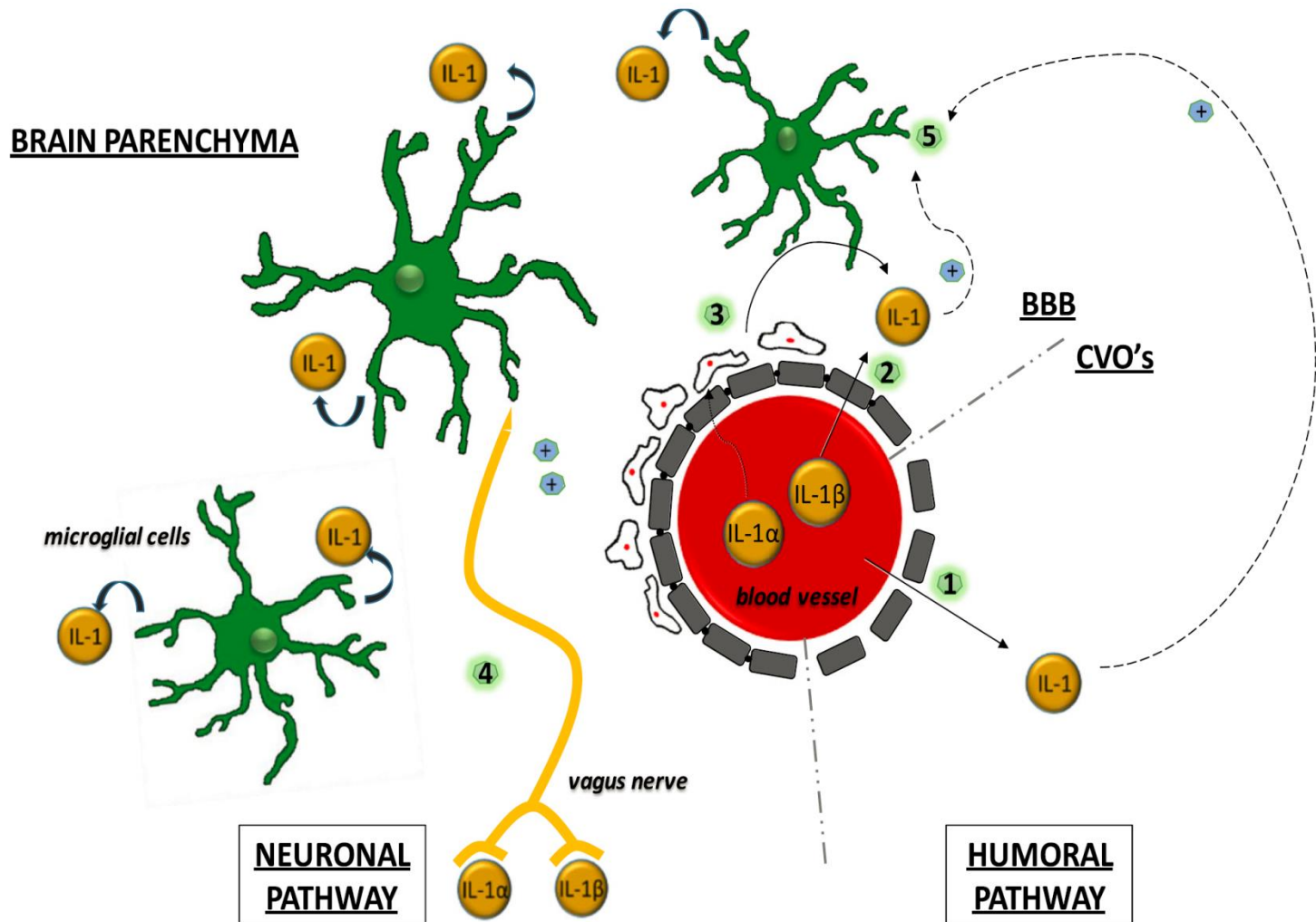
pro-IL-1 $\beta$   
pro-IL-18





# FEVER AS AN IL-1 $\beta$ MEDIATED DISEASE

(Roerink ME, et al. *J Neuroinflammation* 2017; 14:16)



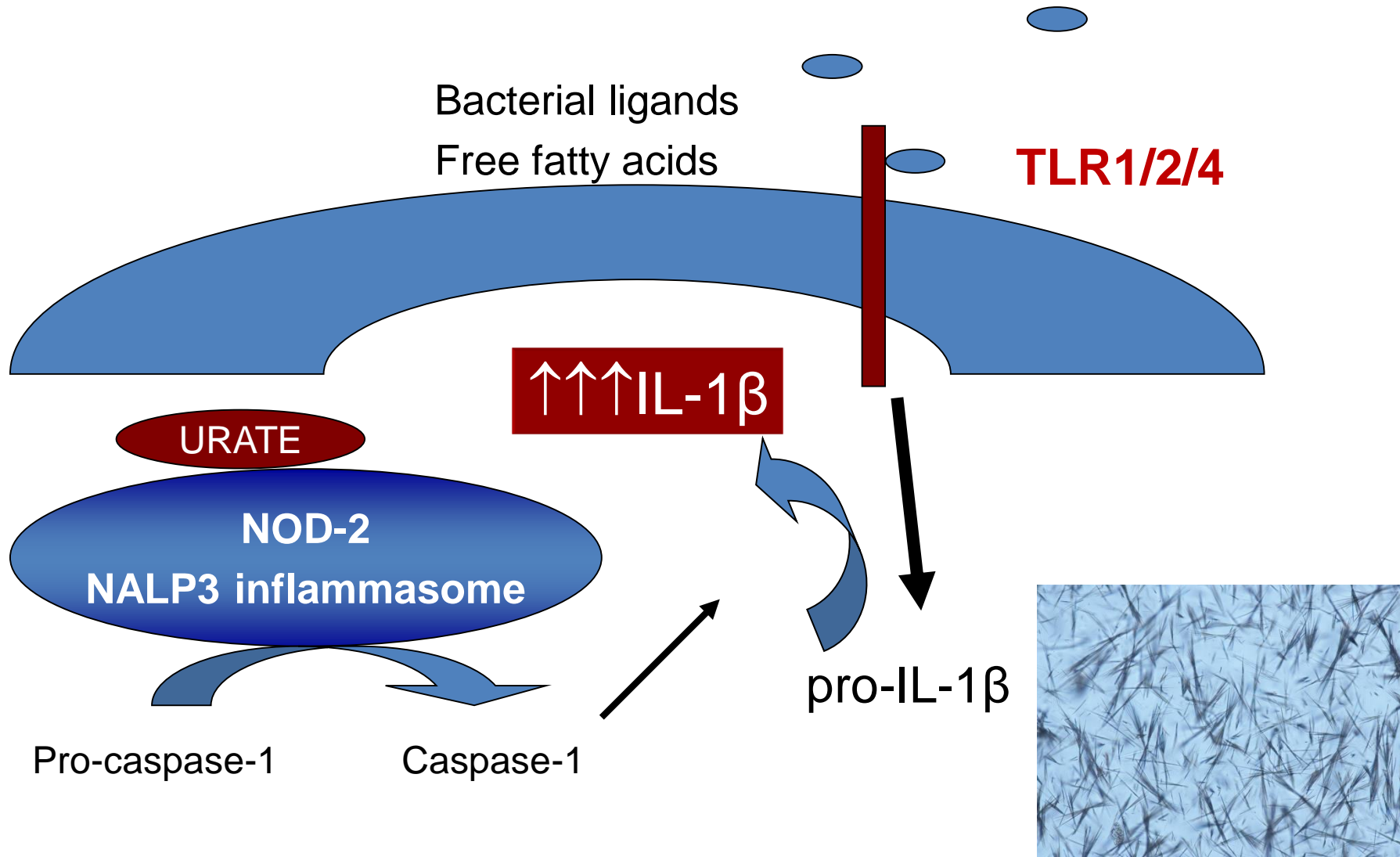
# MAIN CAUSES OF FUO IN THE DIAGNOSTIC ALGORITHM

(Beresford & Gosbell. Intern Med J 2016; 46: 1011)

- Infections (17-35%)
- Malignancies (10-20%)
- Non-infectious inflammatory diseases (autoimmune and rheumatic diseases, vasculitis syndromes and granulomatous disorders) (24-36%)
- Miscellaneous causes (3-15%)
- No diagnosis (16-39%)

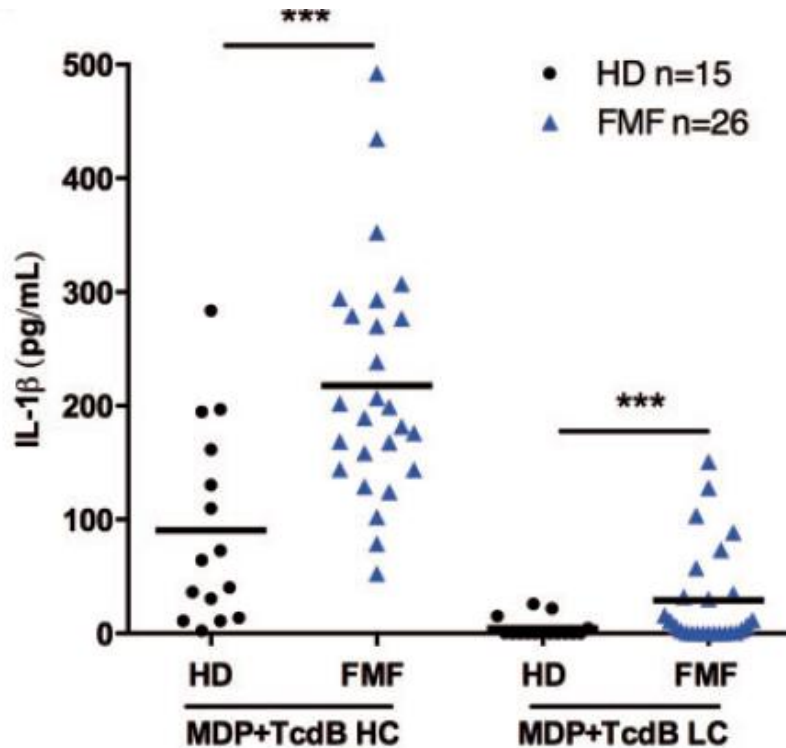
# OVER-PRODUCTION OF IL-1 $\beta$ MANDATES PRIMING

(Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 273  
Mylona EE, et al. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R158)

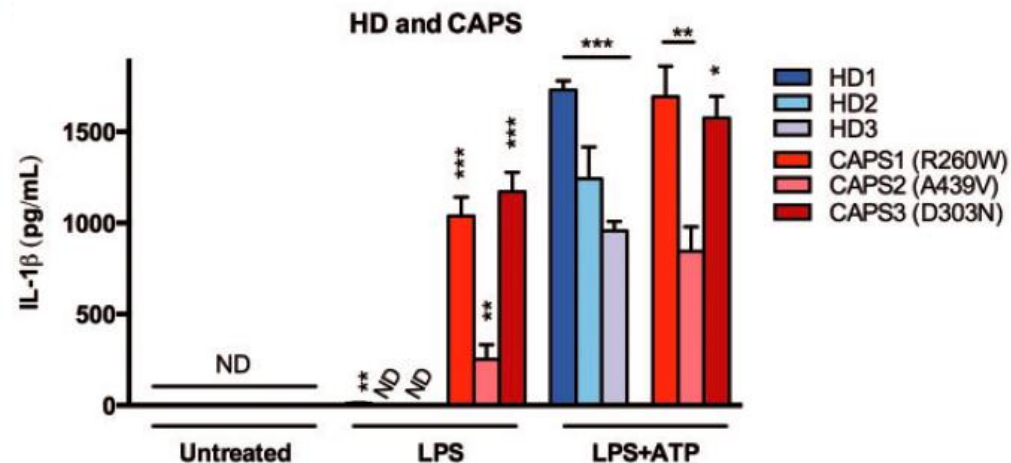


# IL-1 $\beta$ OVER-PRODUCTION AND GENETIC MODULATION OF NLRP3 SENSITIVITY

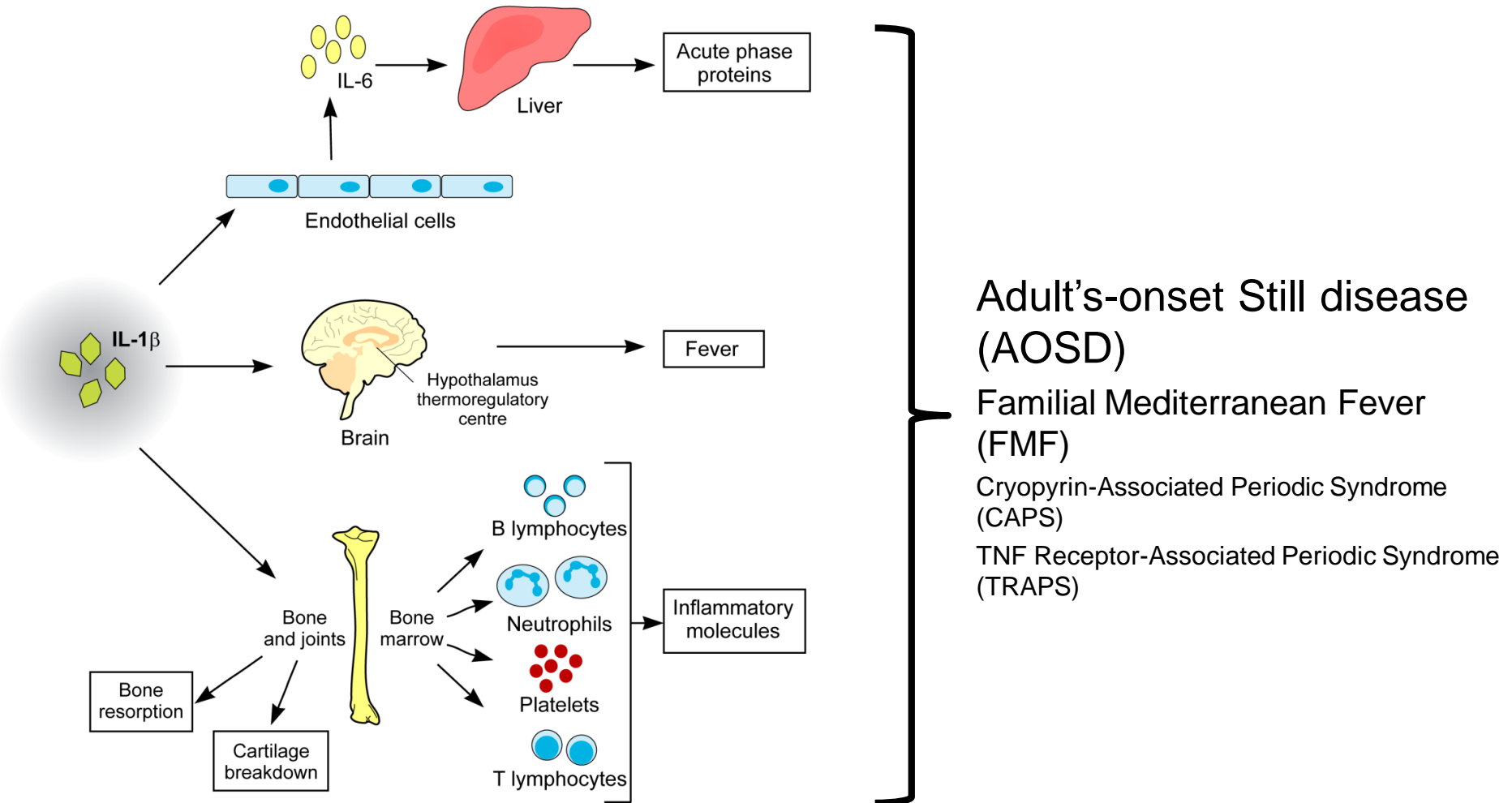
(Jamilloux Y, et al. *Rheumatology* 2018; 57: 100)



HD: healthy donors  
 CAPS: cryopyrin-associated periodic syndrome  
 FMF: Familial Mediterranean Fever  
 MDP: muramyl dipeptide  
 TcdB: *C. difficile* toxin B



# INCREASED AUTOGENOUS PRODUCTION OF IL-1 $\beta$ AT FLARE-UPS (PRIMING & SUSCEPTIBILITY)

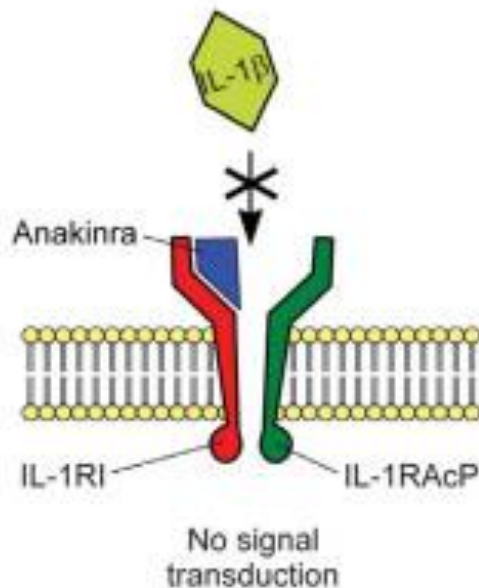


# BIOLOGICAL DISEASE MODIFYING DRUGS THAT BLOCK IL-1 $\beta$

(Lachmann HJ, et al. *Arthritis Rheum* 2011 63: 314)

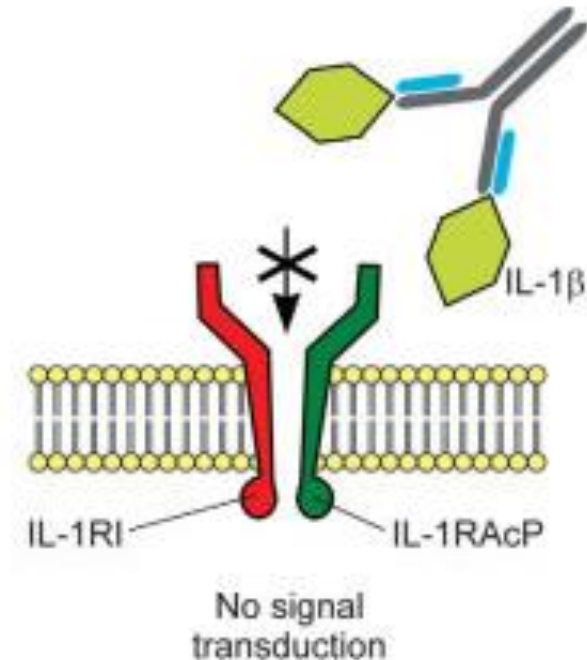
## ANAKINRA

- Recombinant human receptor
- Binds to both IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$
- Half-life 5-6 hours
- Pain at injection sites



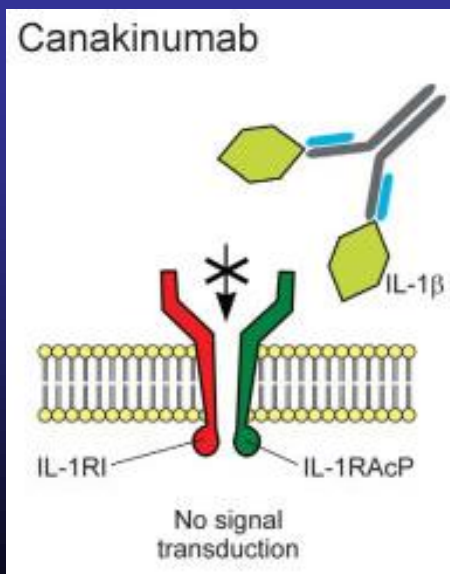
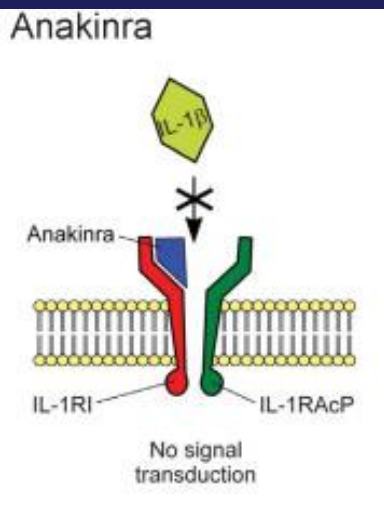
## CAMAKINUMAB

- Fully humanized antibody
- Binds to IL-1 $\beta$
- Half-life 21-28 days





# ΠΩΣ ΝΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΩ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ; (Lachmann HJ, et al. *Arthritis Rheum* 2011, 63: 314)



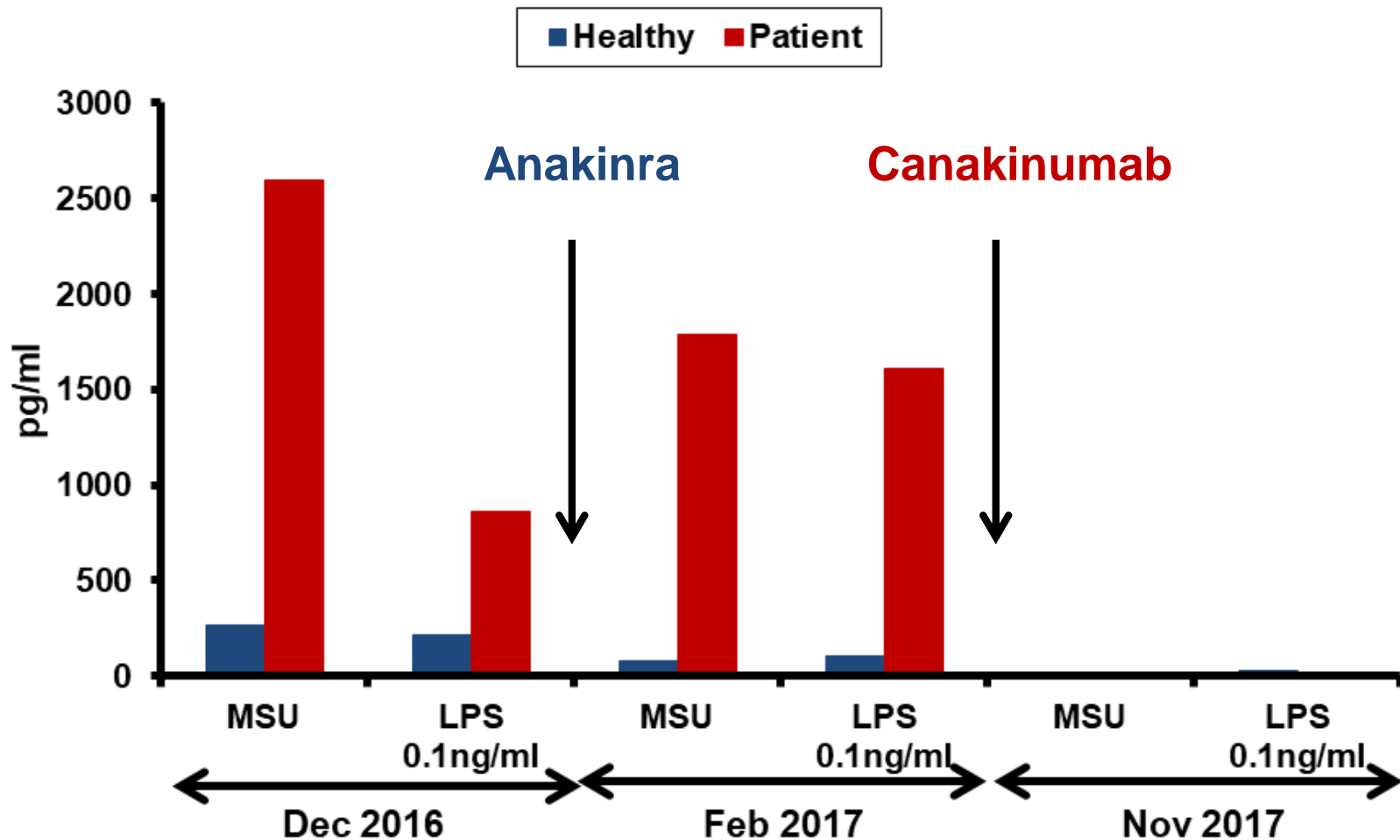
Σύνδρομο	Διαταραχή	Απάντηση Anakinra
Muckle-Wells	NALP3	+
Οικογενές αυτοφλεγμονής	NALP3	+
Μεσογειακός πυρετός	Pyrin	+/-
Νόσος Still	?	+
Ουρική αρθρίτιδα	Ουρικό	+
Ψευδοουρική	CPPD	+

# A PATIENT WITH FMF

- First visit November 2016
- Male, 51 years old
- Diagnosis of FMF since 2005 (E148Q/E148Q exon 2 *MEFV*)
- On colchicine 2mg/day
- Fever up to 39.4<sup>0</sup>C since one month
- Conjunctivitis, arthritis of the right wrist, intense lower arms skin color

- Single shots of 100mg anakinra
- Transient relief followed by relapse of fever
- February 2017: canakinumab every month
- Complete response end of March 2017 (after 2<sup>nd</sup> injection)

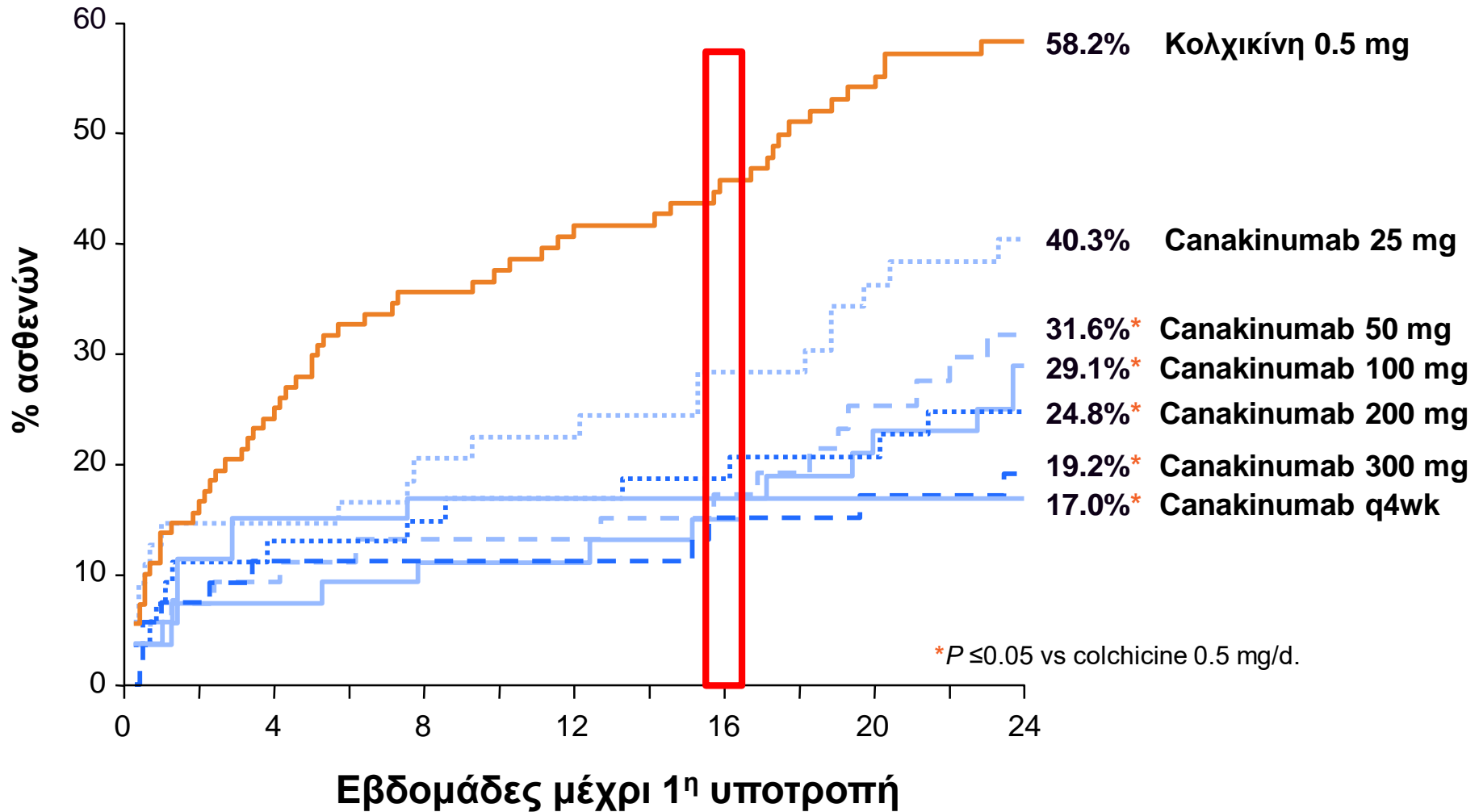
# PRODUCTION OF IL-1 $\beta$ BY CIRCULATING MONOCYTES AFTER STIMULATION



LPS: lipopolysaccharide of *E.coli* O55:B5  
MSU: purified monosodium urate

# CANAKINUMAB VS ΚΟΛΧΙΚΙΝΗ ΚΑΙ ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ

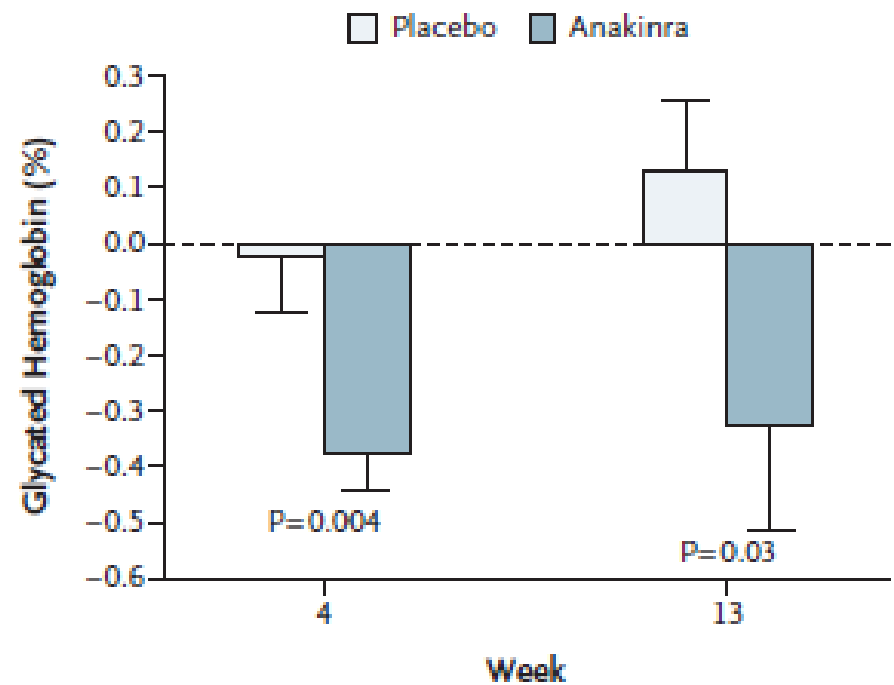
(Schlesinger N, et al. *Arthritis Rheum* 2011, 70: 1264)



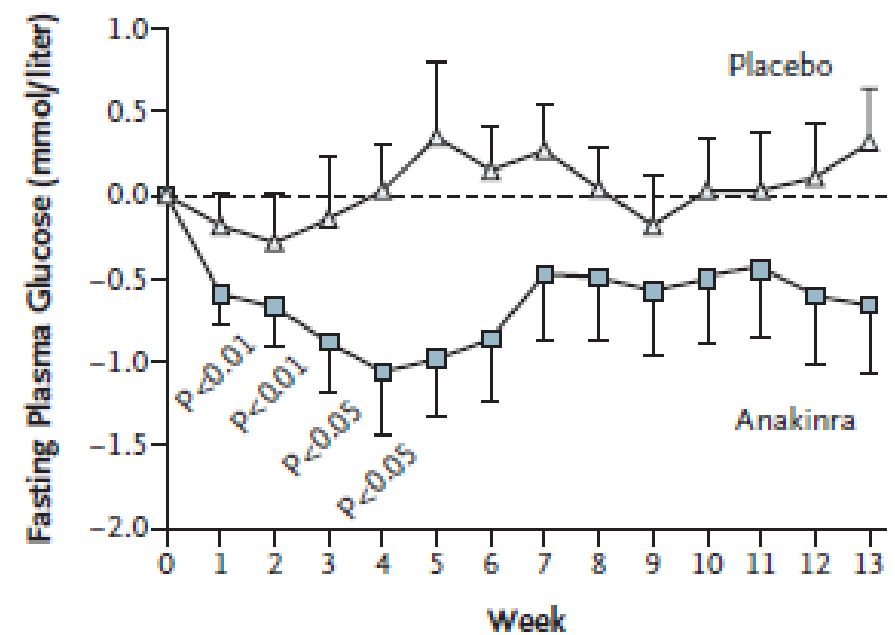
# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΔ2 ΜΕ ΑΝΑΚΙΝΡΑ

(Larsen CM, et al. *New Engl J Med* 2007, 356: 1157)

A



B

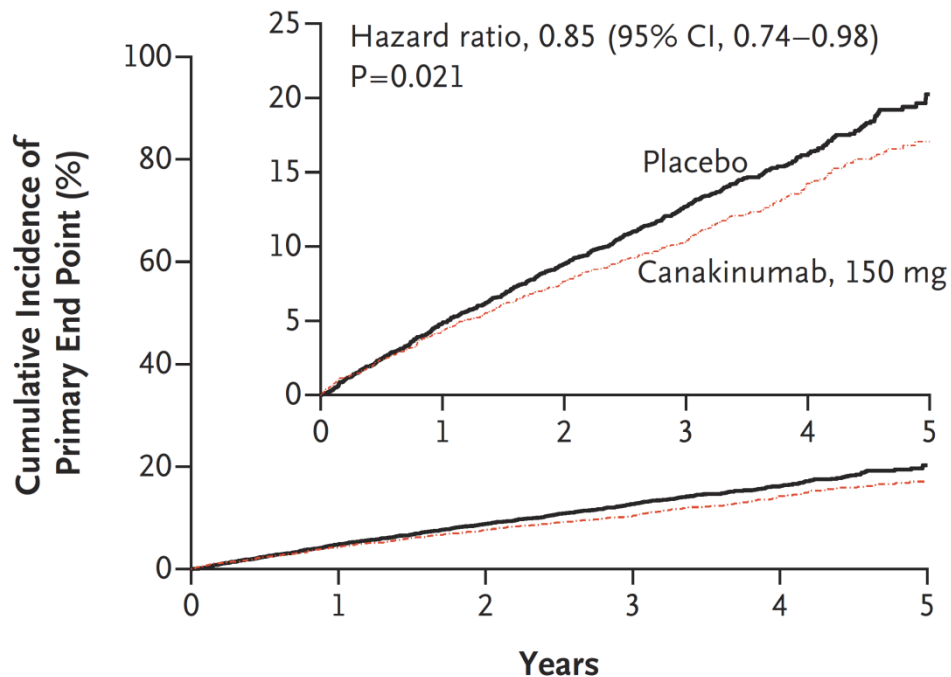


# ΧΡΟΝΙΑ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ & ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

(Ridker PM, et al. *N Engl J Med* 2017, 377: 1119)

- Canakinumab  
Antiinflammatory  
Thrombosis Outcome  
Study (CANTOS)
- Ιστορικό εμφράγματος  
μυοκαρδίου +  
CRP>2mg/l

Primary End Point with Canakinumab, 150 mg, vs. Placebo



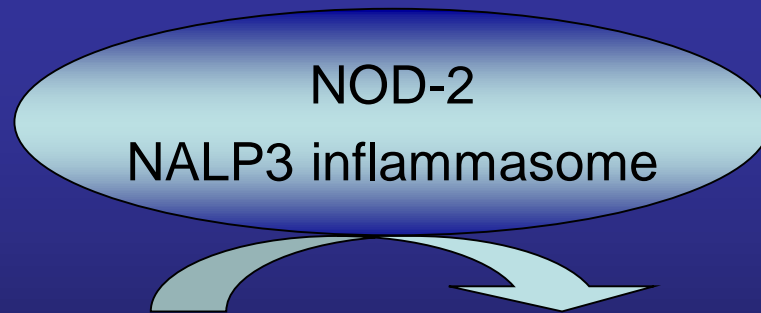
## No. at Risk

Placebo	3344	3141	2973	2632	1266	210
Canakinumab	2284	2151	2057	1849	907	207

# ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑ ΚΑΙ ΣΔ2

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ  
↓ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΝΗΣΙΔΙΩΝ

ΑΦΡΩΔΗ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ  
ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

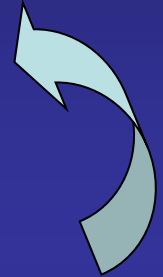


Προ-κασπάση-1

Κασπάση-1

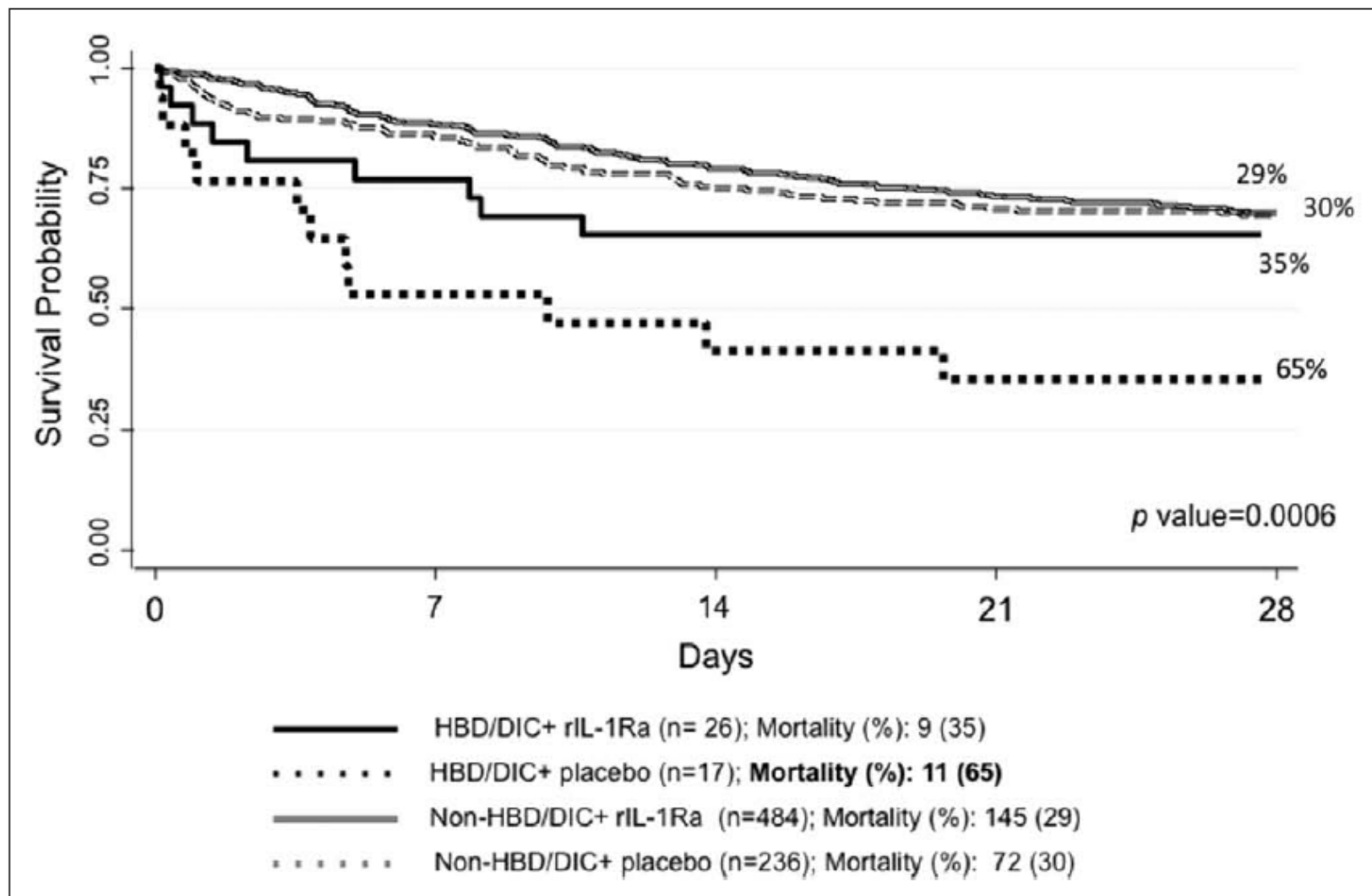
pro-IL-1 $\beta$

↑↑↑IL-1 $\beta$

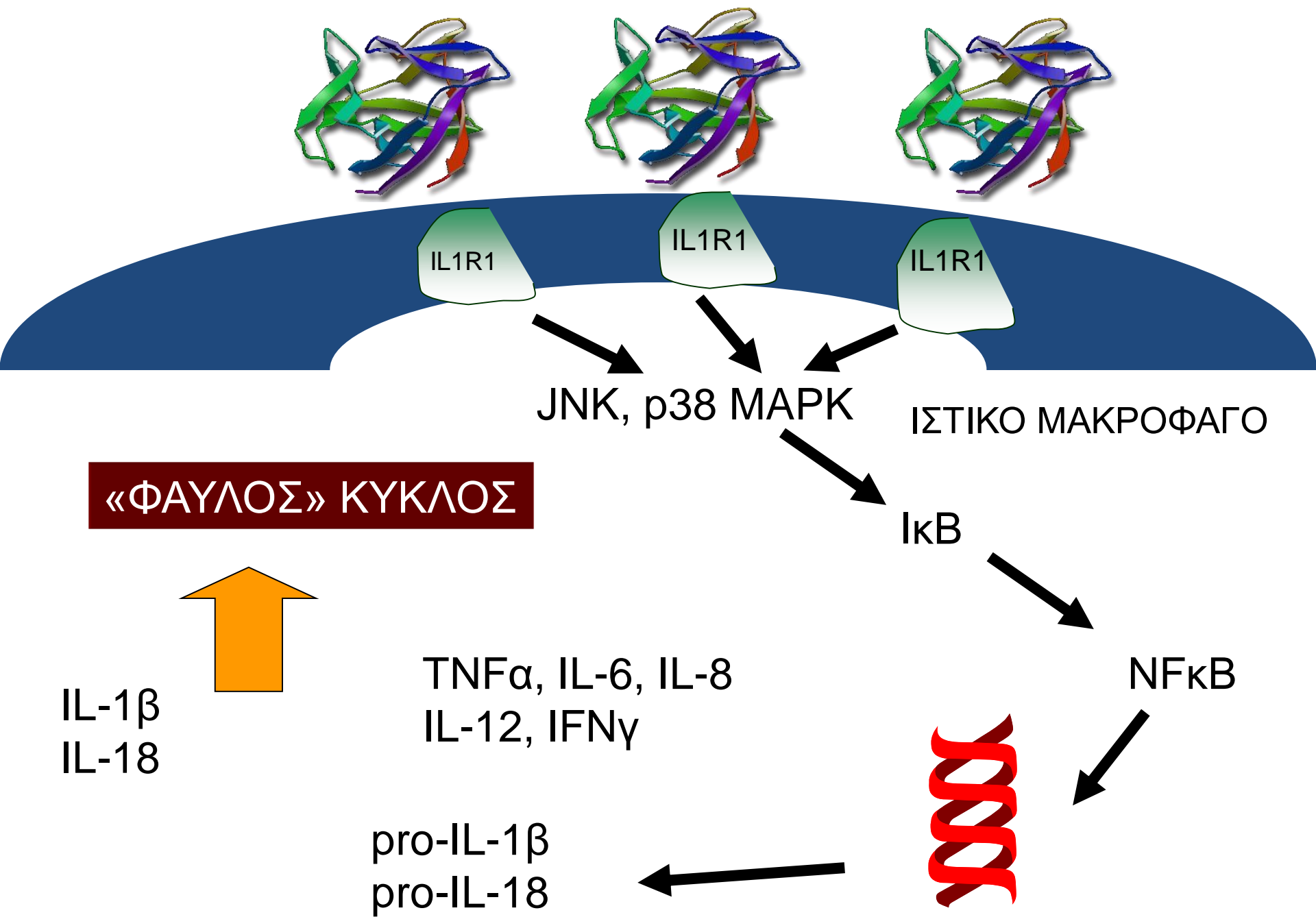


# ΘΕΤΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟ ΑΝΑΚΙΝΡΑ

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







# ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ

(Schulert GS, et al. *Annu Rev Med* 2015; 66: 145)

- Χαρακτηρίζεται από θανατηφόρο οργανική ανεπάρκεια
- Παγκυτταροπενία, αιμοφαγοκυττάρωση, ηπατική δυσπραγία, διαταραχή πήξης και/ή δυσπραγεία ΚΝΣ
- Επιπλοκή λοιμώξεων, κακοηθειών ή αυτοανόσων συνδρόμων

Ασθενείς  $\geq 2$  κριτήρια και τεκμηριωμένη λοίμωξη= 5.724

ΠΛΗΡΗ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ= 5.121

**Κοορτή A= 3.417**

Οξεία πυελονεφρίτιδα= 981 (28,7%)  
Πνευμονία κοινότητας= 772 (22,6%)  
Ενδοκοιλιακή λοίμωξη= 594 (17,6%)  
Πρωτοπαθής βακτηριαιμία= 314 (9,2%)  
Πνευμονία του αναπνευστήρα= 405 (11,9%)  
Άλλη= 351 (10,3%)

**Κοορτή B= 1.704**

Οξεία πυελονεφρίτιδα= 487 (29,2%)  
Πνευμονία της κοινότητας= 356 (20,9%)  
Ενδοκοιλιακή λοίμωξη= 309 (18,1%)  
Πρωτοπαθής βακτηριαιμία= 139 (8,2%)  
Πνευμονία του αναπνευστήρα = 206 (12,1%)  
Άλλη= 207 (12,1%)

**N= 3.417**

Δείγμα αίματος <24 ώρες  
από την εκδήλωση του SIRS= 5.121

**N= 1.704**

**N= 2.550**

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ  
ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ**

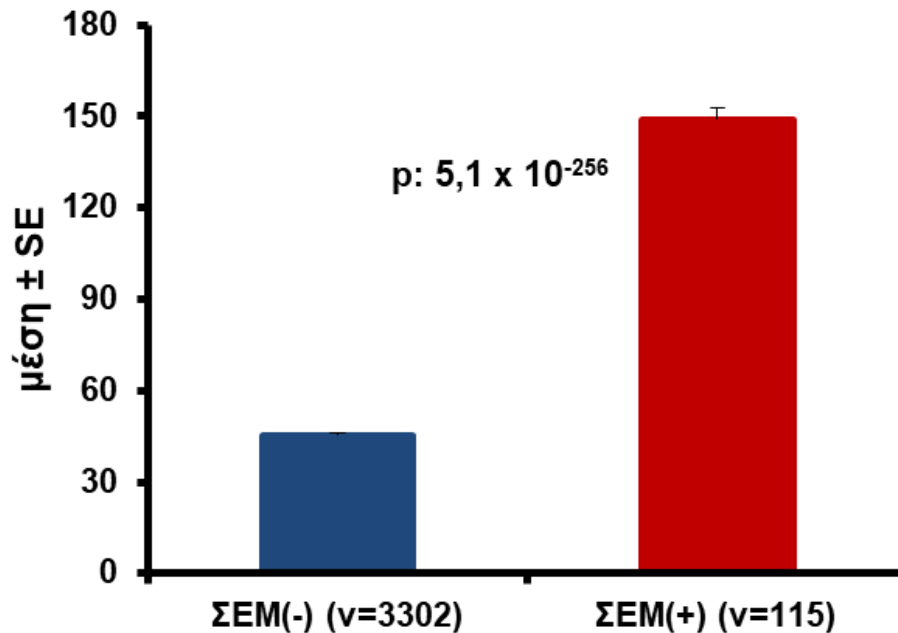
**N= 1.279**

**ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ**

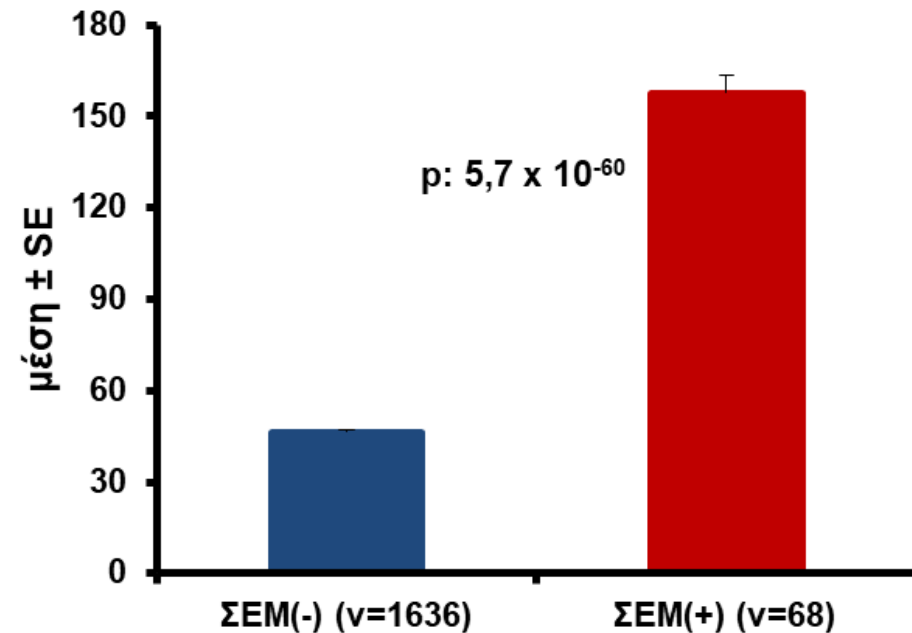
- Επανάληψη δειγματοληψίας μετά 48 ώρες= 747
- Μέτρηση IL-6, IL-10/TNF $\alpha$ , IL-18, IFN $\gamma$ , sCD163

# ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΣΤΗ ΣΗΨΗ (Kyriazopoulou E, et al. *BMC Med* 2017; 15: 172)

Κοορτή Α: Βαθμολογία HS



Κοορτή Β: Βαθμολογία HS



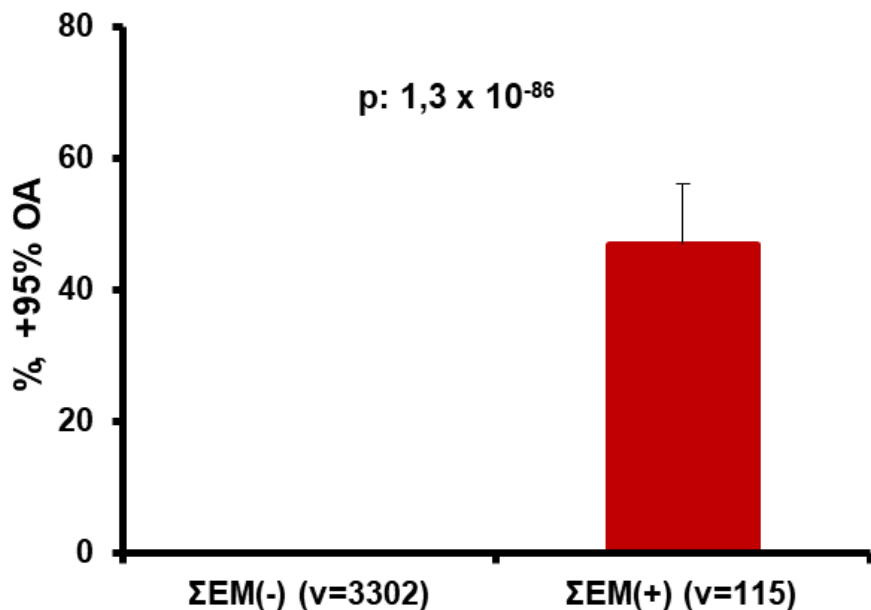
HS: αιμοφαγοκυττάρωση

ΣΕΜ: σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων

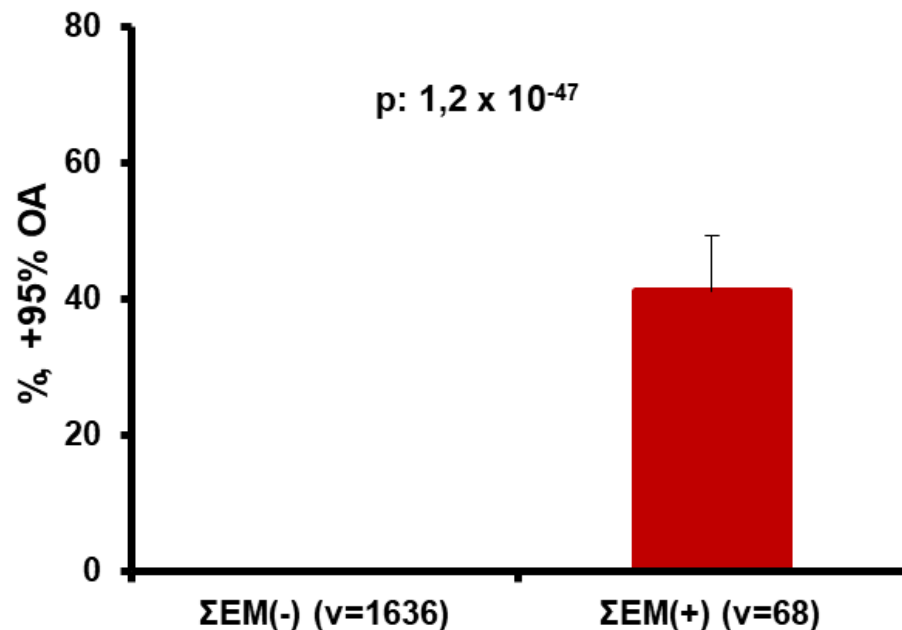
# ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΗΞΗΣ

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

Κοορτή Α: Παρουσία ΔΕΠ/ΗΚΔ



Κοορτή Β: Παρουσία ΔΕΠ/ΗΚΔ



ΔΕΠ: διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

ΗΚΔ: ηπατοκυτταρική δυσπραγία

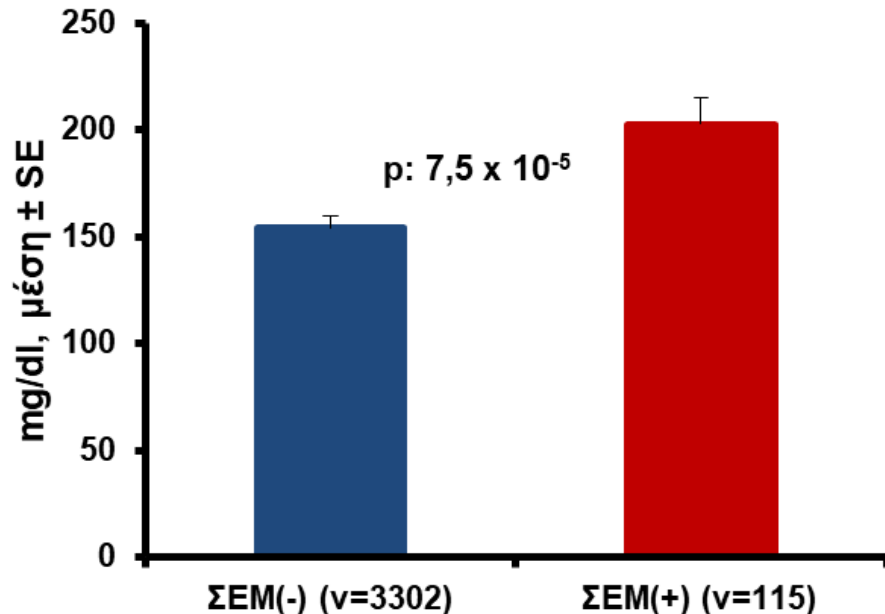
ΟΑ: όρια αξιοπιστίας

ΣΕΜ: σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων

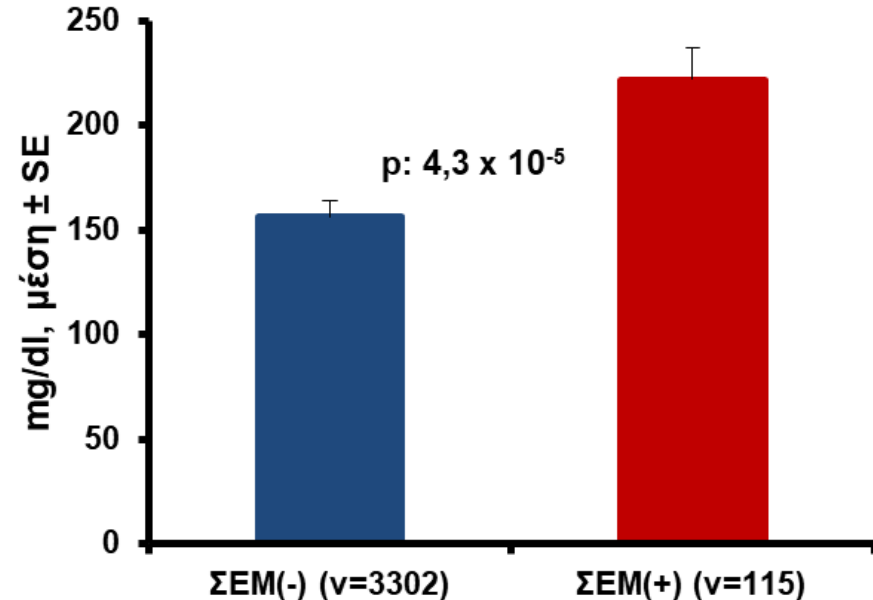
# ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΚΑΙ ΥΠΕΡ-ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ

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

Κοορτή Α: Τριγλυκερίδια



Κοορτή Β: Τριγλυκερίδια



ΣΕΜ: σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων

# ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ 10 ΗΜΕΡΩΝ

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

	Κοορτή A		Κοορτή B	
	ΣΚ	ρ	ΣΚ	ρ

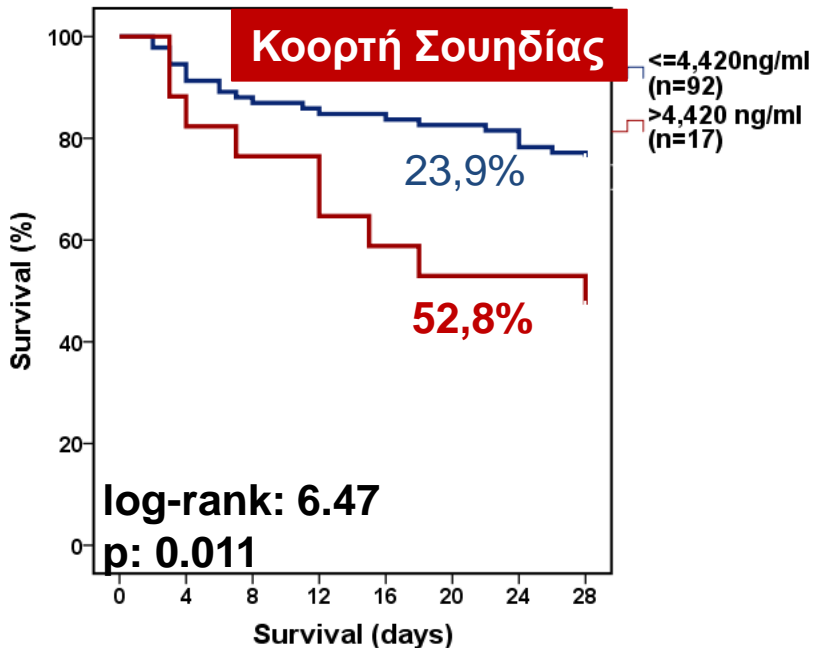
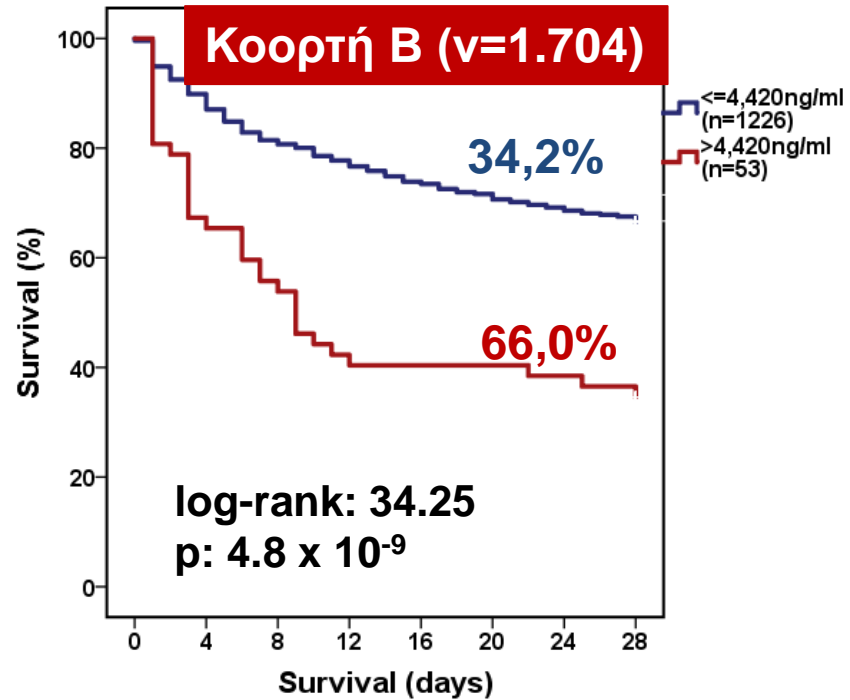
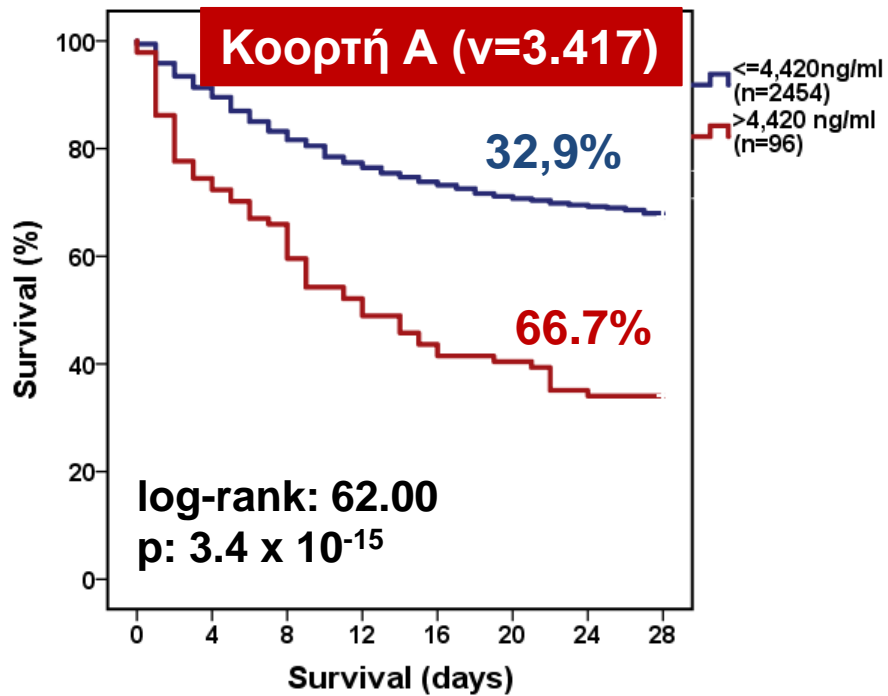
<b>ΣΕΜ</b>	<b>1.86</b>	<b>0.003</b>	<b>2.81</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>ARDS</b>	<b>1.72</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>1.81</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>ΟΝΒ</b>	<b>3.12</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>3.79</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Καταπληξία</b>	<b>3.45</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>4.16</b>	<b>&lt;0.0001</b>

ARDS: σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

ΟΝΒ: οξεία νεφρική βλάβη

ΣΕΜ: σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων

ΣΚ: σχετικός κίνδυνος



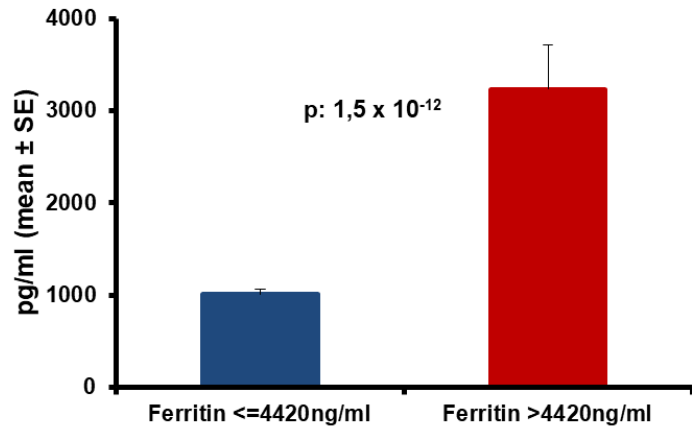
**Φερριτίνη > 4.420 ng/ml**  
**Ειδικότητα 97,1%**  
**Αρνητική προγνωστική αξία 98%**



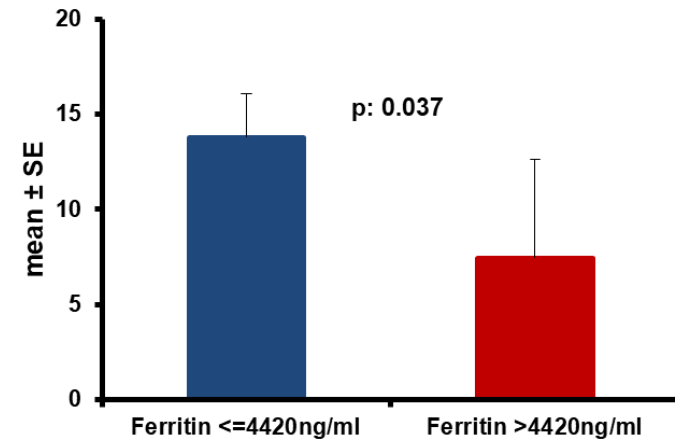
# ΥΠΕΡ-ΦΕΡΡΙΤΙΝΙΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡ-ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΑΙΜΙΑ

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

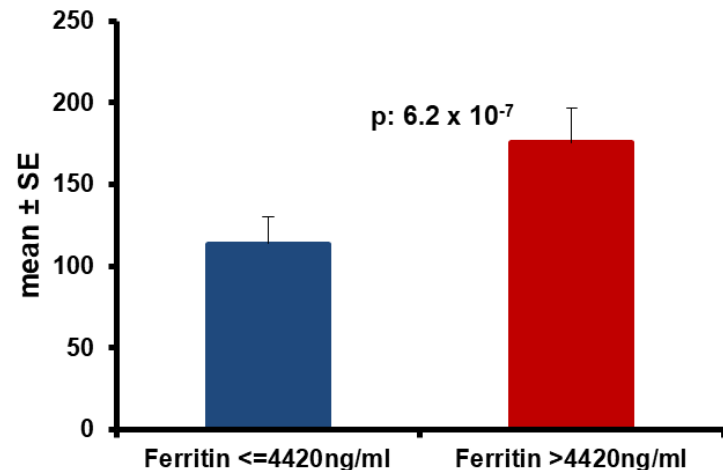
IL-18



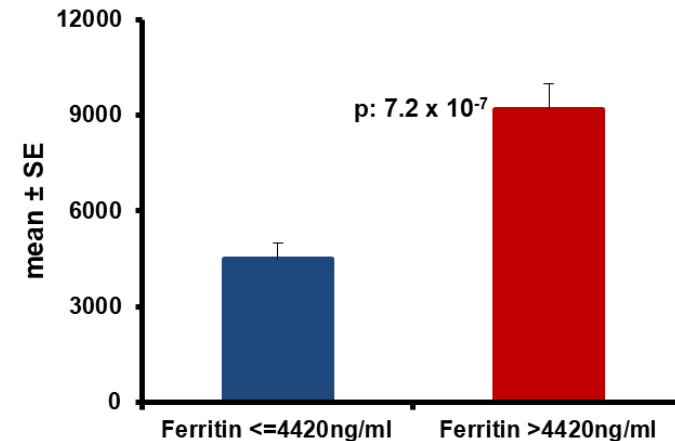
IL-10/TNF $\alpha$



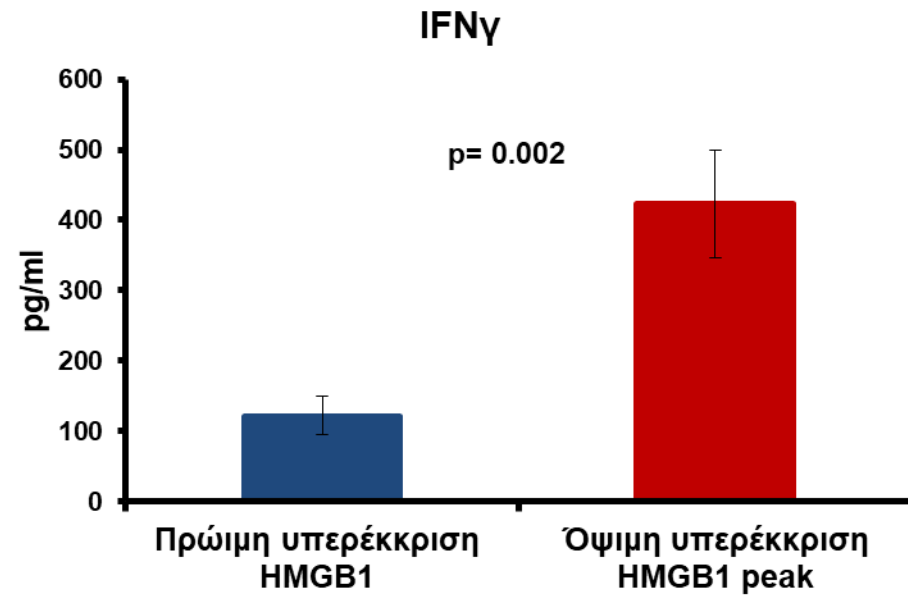
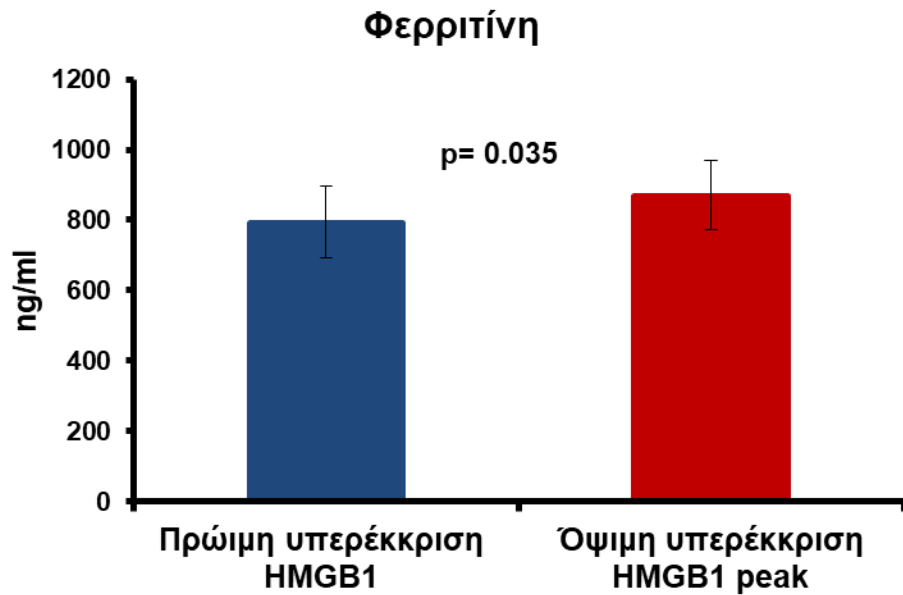
IFN $\gamma$



sCD163

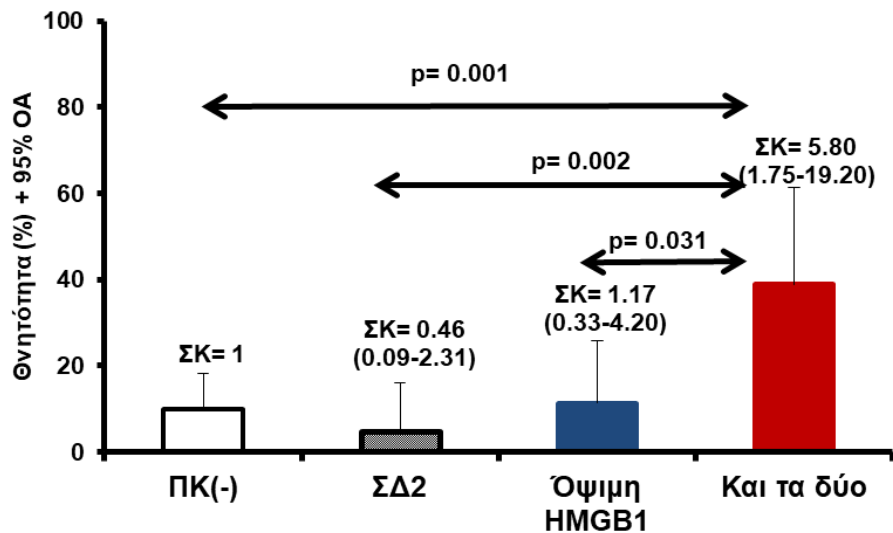


# «ΑΣΗΠΤΗ» ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ (Karakike E, et al. *Shock* 2019; 52: 334-339)

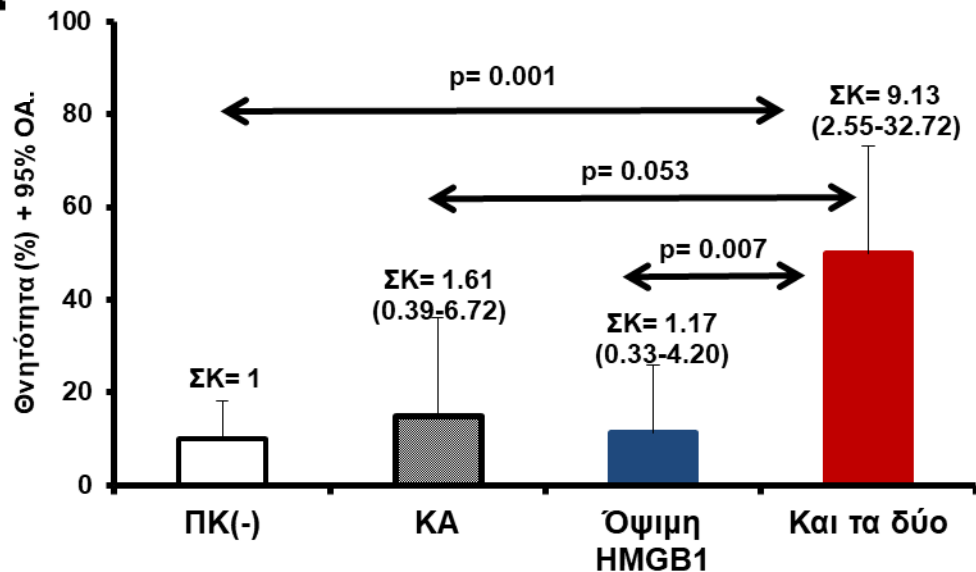


# ΣΥΝΕΡΓΕΙΑ ΣΕ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ (Karakike E, et al. *Shock* 2019; 52: 334-339)

## ΣΥΝΕΡΓΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ2



## ΣΥΝΕΡΓΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑ



ΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια  
 ΟΑ: όρια αξιοπιστίας  
 ΠΚ: παράγοντας κινδύνου  
 ΣΔ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2  
 ΣΚ: σχετικός κίνδυνος

# A RECENTLY DISCOVERED AUTO-INFLAMMATORY ENTITY WITH FUO

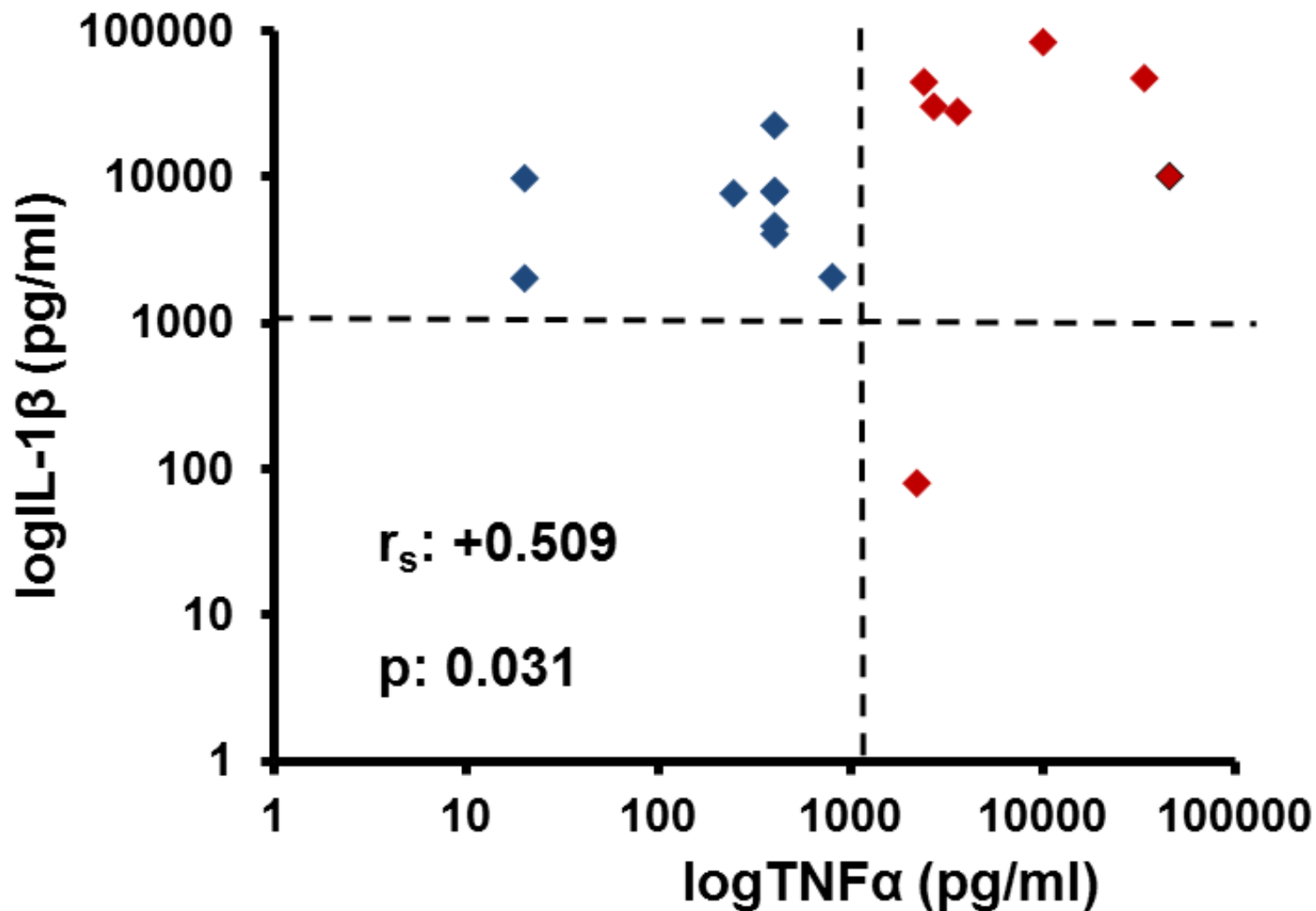


0.97% point-prevalence in France



# ALL SEVERE PATIENTS ARE HYPER-IL-1 $\beta$ PRODUCERS

(Kanni T, et al. *PLoS ONE* 2015; 10: e0130522)



# CLINICAL EFFICACY OF ANAKINRA

(Tzanetakou V, et al. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 52)

Placebo (n= 10)

Anakinra\* 100 mg/day sc (n= 9)

**WEEKS 0-12**  
**DOUBLE-BLIND RANDOMIZED**

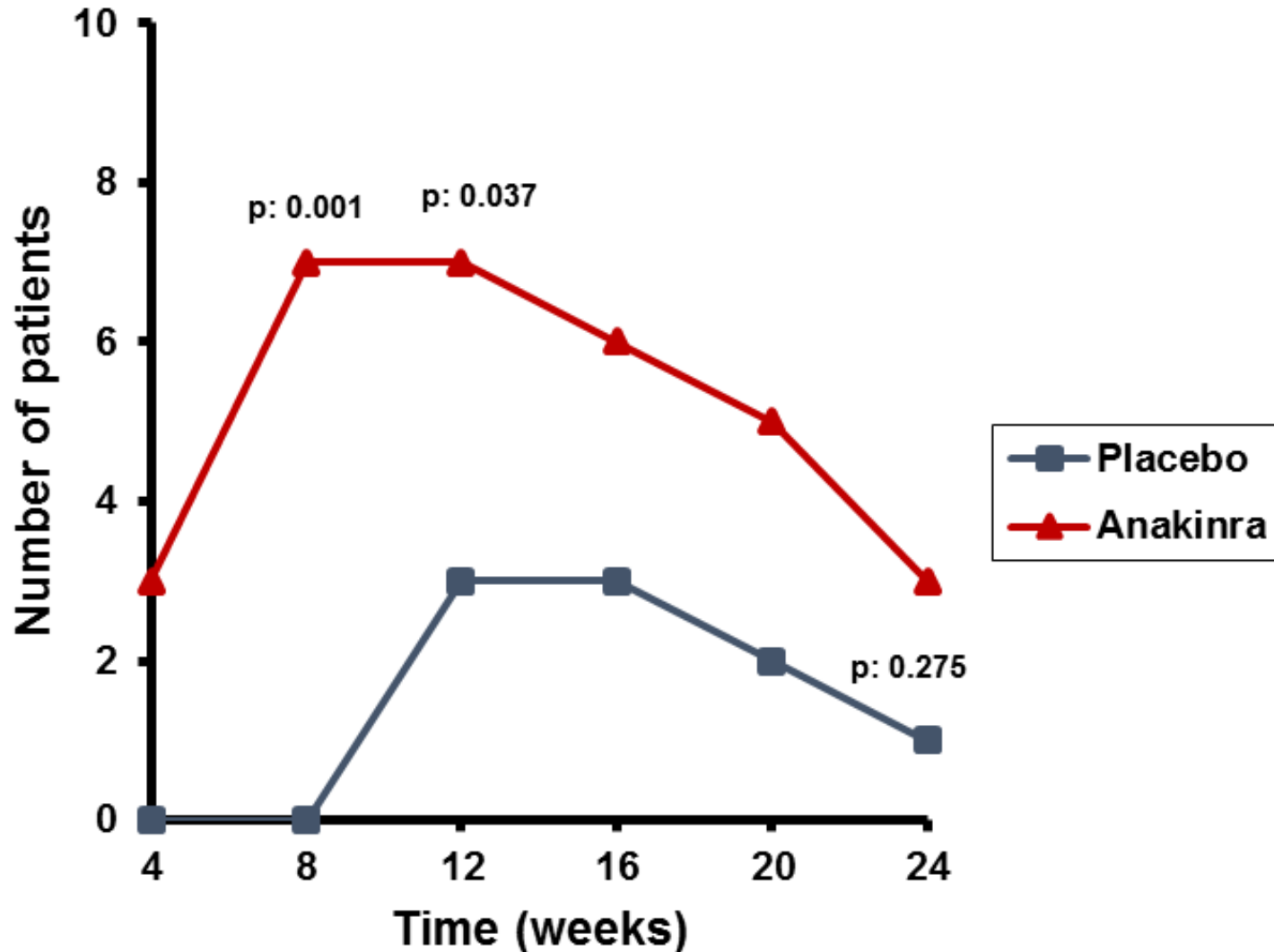
**WEEKS 13-24**  
**FOLLOW-UP**

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT01558375  
EudraCT2011-005145-12

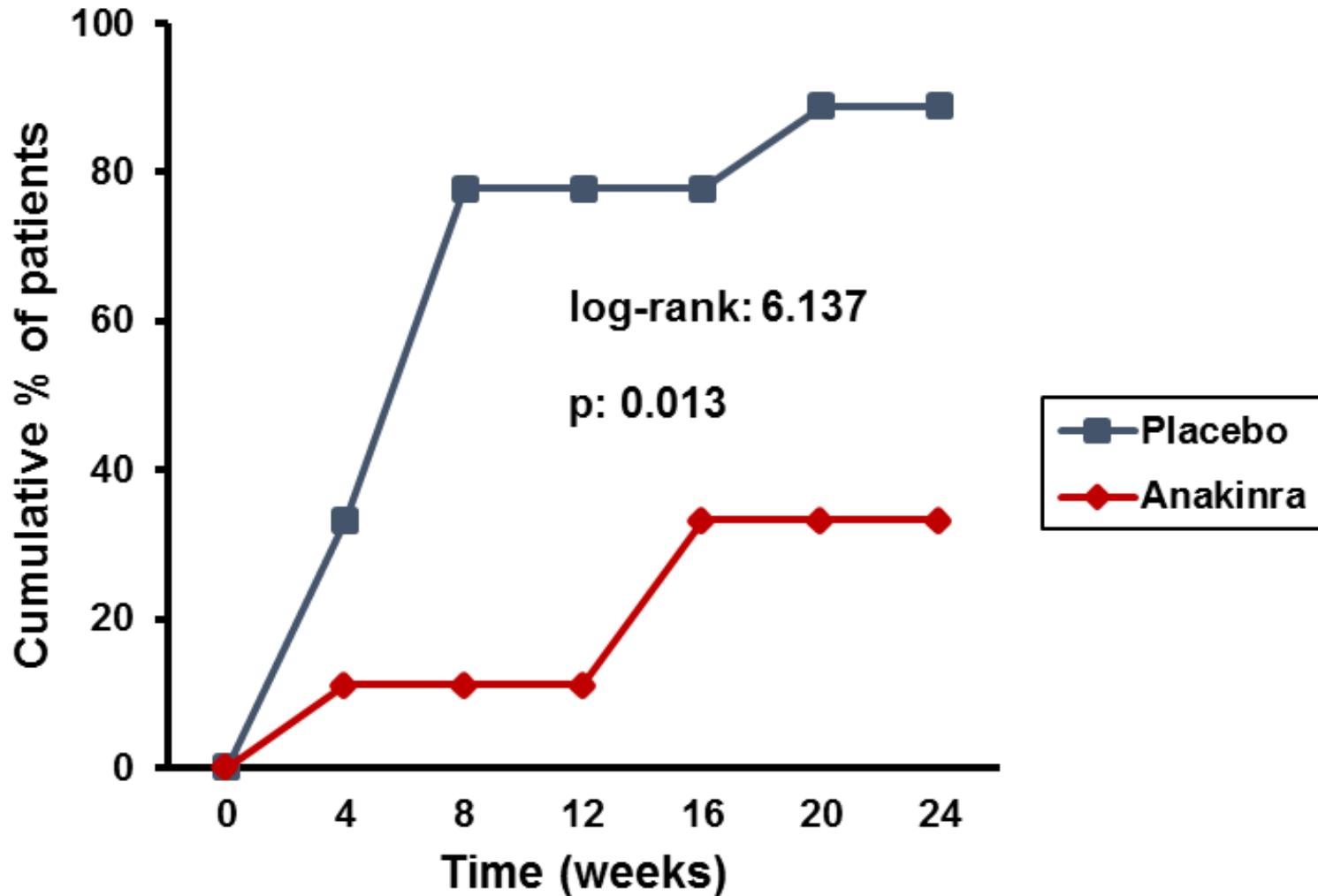
\*Recombinant IL-1 receptor blocking both IL-1 $\beta$  and IL-1 $\alpha$

# OVER-TIME CHANGE OF HiSCR

(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response Score)



# TIME TO NEW DISEASE FLARE-UP





# ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ...ΟΠΩΣ ΟΡΙΣΤΗΚΕ ΤΟ 2011 ΕΙΝΑΙ ΠΙΑ ΕΔΩ...

(Leemans JC, et al. *Immunol Rev* 2011, 243: 152)

