

Κοργιαλένειο- Μπενάκειο Νοσοκομείο ΕΕΣ, Αθήνα  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

## Η C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη στη Διάγνωση της Πνευμονίας της Κοινότητας

ΙΡΙΣ Γ. ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΥ, ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ Π. ΚΡΟΜΠΑ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Χ. ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΗΣ,  
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ

*Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι πρωτεΐνη οξείας φάσεως που αυξάνει στην πνευμονία. Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε κατά πόσο η CRP είναι ευαίσθητος δείκτης στην πνευμονία της κοινότητας και εκτιμήθηκε η σημασία που μπορεί να έχει ως δείκτης στη θεραπευτική ανταπόκριση. Στη μελέτη περιελήφθησαν 212 ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας. Τα επίπεδα της CRP του ορού μετριοούνταν κατά την εισαγωγή, την 3<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> ημέρα από της έναρξης της θεραπείας. Η μέση τιμή της CRP του ορού ήταν  $63,4 \pm 13,1$  mg/L. Πλέον των 75% των ασθενών είχαν τιμές CRP του ορού  $>50$  mg/L. Η θεραπευτική ανταπόκριση συνοδεύονταν με σημαντική ελάττωση της CRP του ορού. Ως συμπέρασμα μπορεί να τονιστεί ότι η CRP του ορού είναι χρήσιμη βοηθητική εξέταση στη διάγνωση της πνευμονίας της κοινότητας.*

### Εισαγωγή

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι πρωτεΐνη οξείας φάσεως, συντιθέμενη στο ήπαρ, ως απάντηση διαφόρων ερεθισμάτων τα οποία συμπεριλαμβάνονται στην πρόκληση ιστικής βλάβης<sup>1</sup>. Στις περιπτώσεις λοιμώξεως ή φλεγμονής, η παραγωγή της CRP ταχέως διεγείρεται από τις κυτοκίνες, ιδιαιτέρως της ιντερλευκίνης IL - 6 και IL-1 και από τον παράγοντα νεκρώσεως του όγκου<sup>2</sup>.

Στην κλινική πράξη έχουν μελετηθεί διαφορετικές χρήσεις της CRP. Πρώτον, είναι ένα διαγνωστικό εργαλείο στη διάκριση μεταξύ μη λοιμωδών και λοιμωδών καταστάσεων και μεταξύ των ιογενών και βακτηριακών ή επιφανειακών και εν τω βάθει λοιμώξεων. Τα επίπεδα της CRP είναι συνήθως χαμηλότερα στις ιογενείς και επιφανειακές βακτηριακές λοιμώξεις παρά στις εν τω βάθει βακτηριακές λοιμώξεις. Δεύτερον, ως προγνωστική και για συνεχή παρακολούθηση εξέταση, σε εν σειρά μετρήσεις μπορεί να είναι χρήσιμη για την εκτίμηση ως απάντηση στην αντιβιοτική θεραπεία και τη διαπίστωση των επιπλοκών στους ασθενείς με λοιμώξεις<sup>3</sup>.

Η διαφορετική διάγνωση μεταξύ βακτηριακής και ιογενούς πνευμονίας εφ' όσον είναι πιθανή, μπορεί να αποτελέσει πολύ σημαντικό βήμα στην κλινική εξέταση. Παρ' ότι η αξιολογική για την ειδική μικροβιακή αιτιολογία της πνευμονίας είναι δύσκολη, προς την κατεύθυνση η χρήση, σε ευρεία κλίμακα, μη ειδικών φλεγμονωδών παραμέτρων και των ακτινογραφιών του θώρακος<sup>4</sup>.

Σκοπός της μελέτης μας, ήταν η διαγνωστική αξιολόγηση των CRP επιπέδων του ορού κατά την εισαγωγή, σε ενήλικες ασθενείς με κλινικές εκδηλώσεις πνευμονίας της κοινότητας.

### Υλικό και Μέθοδος

Στην μελέτη περιελήφθησαν 212 ασθενείς, ηλικίας  $>18$  έτη, με οξεία συμπτώματα συμβατά με πνευμονία της κοινότητας. Η πνευμονία ορίζεται ως η παρουσία νέας πυκνωτικής σκιάς στην ακτινογραφία του θώρακος σε συνδυασμό με το κατάλληλο κλινικό ιστορικό και φυσικά σημεία συμβατά με τη νόσο και για τα οποία δεν ανευρέθηκαν άλλες αιτίες. Η παρουσία αυξημένης θερμοκρασίας, αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων ή αυξημένης CRP δεν αποτέλεσαν κριτήρια για την επιλογή των ασθενών<sup>5</sup>. Όθεν, οι απύρετοι ασθενείς με φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων περιελήφθησαν στην ανάλυση επειδή πληρούσαν τα απαραίτητα κριτήρια. Περιπτώσεις πνευμονίας που αποκλείστηκαν από τη μελέτη ήταν οι συνοδευόμενες από άλλες καταστάσεις οι οποίες είτε προκαλούσαν αυξημένα επίπεδα CRP του ορού ή προκαλούσαν ακτινογραφικές σκιάσεις οι οποίες μπορεί να συγχέονταν με την πνευμονία. Τέτοιες καταστάσεις ήταν η βρογχεκτασία, πνευμονική εμβολή, πνευμονικό έμφρακτο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειίτιδα, κακοήθεια, νόσος του συνδετικού ιστού, χρόνια ηπατική νόσος και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Σε κάθε ασθενή έγινε πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος.

Η μέτρηση των επιπέδων της CRP ορού έγινε εντός των πρώτων 24 ωρών από της εισαγωγής με τη χρήση των εμπορικής διαθετιμένου αντιδραστηρίου. Η φυσιολογική τιμή της CRP του ορού κυμαίνεται μεταξύ  $0,3-0,8$  mg/L. Σε όλους τους ασθενείς η μέτρηση των επιπέδων επαναλαμβάνονταν μετά πάροδο 3 και 7 ημερών θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε θεραπεία με αντιβιοτικά επί τη βάσει των διεθνώς κατοχυρωμένων οδηγιών.

### Αποτελέσματα

Διακόσιοι δώδεκα ασθενείς με μέση ηλικία 48 ετών (εύρος 18 μέχρι 82 έτη) περιελήφθησαν στη μελέτη. Ακτινογραφικά ευρήματα πνευμονίας παρατηρήθηκαν σε 198 (91%) ασθενείς. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται τα συμπτώματα και σημεία των ασθενών με πνευμονία. Τα κλασσικά συμπτώματα και σημεία της πνευμονίας, π.χ. πυρετός, δύσπνοια, θωρακικό άλγος, αναπνοές περισσότερες των 20 ανά λεπτό, υπαμβλύτητα κατά την επίκρουση και τρίζοντες, δεν ήταν διακριτικά γνωρίσματα αιτιολογίας της πνευμονίας. Όλοι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν κλινικώς στην αντιβιοτική θεραπεία και δεν υπήρξε ανατηφόρος έκβαση.

Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων από αιτιολογικής απόψεως, το κυρίαρχο αίτιο ήταν ο *Streptococcus pneumoniae* (70 περιπτώσεις 33%), ακολουθούσαν ο *Haemophilus influenzae* (25 περιπτώσεις 12%), άτυπα παθογόνα (27 περιπτώσεις 13%) και άλλα (34 περιπτώσεις 16%). Συνολικά ο αιτιολογικός παράγοντας απομονώθηκε σε περιπτώσεις (74%). Τα επίπεδα της CRP του ορού ήταν αυξημένα σε όλους τους ασθενείς με πνευμονία. Οι τιμές της CRP ορού εκυμαίνετο μεταξύ 17 και 65mg/L, ενώ σε 4 περιπτώσεις ήταν μεγαλύτερη των 70mg/L. Οι μεγάλες αυξήσεις της CRP του ορού συνδυάζονταν με αύξηση της θερμοκρασίας άνω των 38°C και λευκοκυττάρωση (>13.000/mm<sup>3</sup>). Οι μετρήσεις της CRP του ορού επαναλαμβάνοντο την Τρίτη ημέρα και την τελευταία ημέρα της αντιβιοτικής θεραπείας. Βρέθηκε ότι εφ' όσον η αντιβιοτική θεραπεία ήταν επιτυχής, η CRP του ορού εμφάνιζε βαθμιαίως σημαντική ελάττωση. Σε 28 ασθενείς η μέτρηση της CRP του ορού έγινε 4 εβδομάδες μετά την διακοπή της θεραπείας και βρέθηκε ότι η CRP του ορού είχε επανέλθει στα φυσιολογικά όρια σε 25 ασθενείς. Πέραν αυτής, μεγάλη αύξηση των επιπέδων της CRP του ορού παρατηρήθηκε σε υπερήλικες ασθενείς (>72 ετών) με πνευμονία. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των επιπέδων της CRP του ορού και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, πυρετού ή παρουσίας προϋπάρχουσας πνευμονικής νόσου.

### Συζήτηση

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ανακαλύφθηκε το 1930 και στη συνέχεια αποτέλεσε πρώιμο μη ειδικό, αλλά ευαίσθητο δείκτη της φλεγμονής<sup>1</sup>. Η CRP διαδραματίζει ρόλο – κλειδί στην άμυνα του ξενιστού εναντίον της λοιμώξεως<sup>2</sup>. Η αύξηση της CRP του ορού είναι ένδειξη φλεγμονής. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι σημαντικός αριθμός κλινικών καταστάσεων συνοδεύονται με υψηλά επίπεδα CRP του και η διαγνωστική σημασία της θα πρέπει να αξιολογείται παρά την κλίση του ασθενούς, λαμβανομένου υπ' όψιν όλων των διαφόρων κλινικών καταστάσεων και των παθολογικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, η CRP μπορεί να συμβάλει σημαντικώς στην αντιμετώπιση της νόσου, μόλις καταγραφεί η θερμοκρασία του ασθενούς, είναι εξίσου μία μη ειδική παράμετρος με μεγάλη κλινική χρησιμότητα. Στην παρούσα μελέτη, όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με πνευμονία της κοινότητας είχαν αυξημένα επίπεδα CRP του ορού

με την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Τα ημετέρα αποτελέσματα υποδουλώνουν ότι τα επίπεδα της CRP του ορού είναι ευαίσθητος δείκτης της πνευμονίας αντίθετα από άλλους πλέον συνήθως χρησιμοποιούμενους δείκτες της σήψης, όπως είναι η θερμοκρασία του σώματος και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, οι οποίοι δεν ήταν αυξημένοι σε σημαντικό βαθμό στους ασθενείς μας με πνευμονία. Τα αποτελέσματα αυτά είναι παρόμοια με εκείνα άλλων ερευνητών<sup>6-8</sup>. Πράγματι, στους ασθενείς με πνευμονία, η θερμοκρασία και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων δεν ήταν αυξημένος σε 18% και 28% αντιστοίχως, ενώ ήταν αυξημένη η CRP του ορού, γεγονός που υποδηλώνει ότι η CRP είναι πλέον ευαίσθητος δείκτης για την πνευμονία. Πρέπει να αναφερθεί ότι, σε 32 ασθενείς με πυρετό >38°C και λευκά αιμοσφαίρια >13.000/mm<sup>3</sup> παρατηρήθηκαν μεγάλες αυξήσεις της CRP του ορού. Υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν ότι η CRP του ορού μπορεί να είναι χρήσιμη διαγνωστική εξέταση για τη διάκριση μεταξύ βακτηριακής και ιογενούς πνευμονίας, αλλά η δοκιμασία CRP χρησιμοποιείται μόνο ως ποιοτικός προσδιορισμός (+ ή -) και ως εκ τούτου δεν είναι ικανή να εισαχθούν συμπεράσματα πόσες περιπτώσεις των ασθενών μας οφείλονται σε ιούς, επειδή δεν έγινε μέτρηση των τίτλων. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με πνευμονία που κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός του αιτιολογικού παράγοντα και σε εκείνων που η αιτιολογία δεν επετεύχθη. Σε μερικές μελέτες έχουν αναφερθεί διαφορές στα επίπεδα της CRP του ορού μεταξύ βακτηριακής και ιογενούς πνευμονίας<sup>8</sup> και μεταξύ πνευμονίας και *Mycoplasma pneumoniae* και άλλων βακτηριακών αιτιών της πνευμονίας<sup>9,10</sup>. Υψηλότερες τιμές της CRP του ορού βρέθηκαν σε ασθενείς με πνευμονιοκοκκική βακτηριακία. Λαμβανομένων υπ' όψιν των αποτελεσμάτων ότι τα υψηλότερα επίπεδα της CRP του ορού φαίνεται ότι προβλέπουν, κατά κάποιο τρόπο, τη σοβαρότητα της νόσου, ο Serra και συν.<sup>11</sup> ανέφεραν ότι τα επίπεδα CRP του ορού  $\geq 100\text{mg/L}$  είναι δείκτης που πιθανόν να συνδυάζεται με υψηλό κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με κατώτερες αναπνευστικές λοιμώξεις. Εμείς δε βρήκαμε τέτοια συσχέτιση. Επί πλέον, ο Hellund<sup>12</sup> παρατήρησε ότι οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα CRP του ορού είχαν μακρότερη διάρκεια του πυρετού, μακρότερη παραμονή στο νοσοκομείο και λιγότεροι ασθενείς ανένηψαν κλινικώς και ακτινογραφικώς σε 8 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Τα εν λόγω χαρακτηριστικά υποδουλώνουν ότι η CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με άλλα κλινικά, ακτινογραφικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών με πνευμονία.

Φαίνεται ότι ο πλέον χρήσιμος ρόλος για την CRP είναι η παρακολούθηση της ανταποκρίσεως στην αντιβιοτική θεραπεία. Αν και η πτώση της θερμοκρασίας είναι απλός και ευαίσθητος δείκτης της ανταποκρίσεως στη θεραπεία (13015), εμείς δεν ήταν δυνατόν να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα, επειδή θα έπρεπε να γινόταν καθημερινός προσδιορισμός της CRP του ορού. Βρήκαμε, όμως, ότι η επιτυχή ανταπόκριση στην αντιβιοτική θεραπεία συνδυάζεται

με αντιπροσωπευτική πτώση εντός των πρώτων 24 ωρών. Η εκτίμηση στην ανταπόκριση της θεραπείας της πνευμονίας έγινε με κλινικά, ακτινογραφικά και εργαστηριακά (CRP, ΤΚΕ, λευκά αιμοσφαίρια) κριτήρια. Πρέπει να αναφέρουμε ότι η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε προκειμένου να εκτιμήσει την κλινική χρησιμότητα της CRP του ορού όπου υπήρχε αμφιβολία στη διάγνωση.

Ως συμπέρασμα της παρούσης μελέτης τονίζεται ότι η CRP του ορού είναι ευαίσθητος, αλλά μη ειδικός δείκτης της πνευμονίας της κοινότητας ο οποίος ελαττώνεται ταχέως και σημαντικώς κατόπιν επιτυχούς αντιβιοτικής θεραπείας και αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο σε ασθενείς με πνευμονία και μη σαφή ακτινογραφία του πνεύμονος και φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων όπου η διάγνωση είναι αμφίβολη. Τελικώς, δύναται να λεχθεί ότι η CRP είναι χρήσιμος και βοηθητικός δείκτης στη διάγνωση της πνευμονίας της κοινότητας.

#### ABSTRACT

##### C – Reactive Protein in the Diagnosis of Community – Acquired Pneumonia

KARACHALIOU I. G., KROBA A. P., GRIGORIADIS G. CH.,  
CHARALABOPOULOS K., KARACHALIOS G.N.

C- reactive protein (CRP) being an acute phase protein rises in community – acquired pneumonia. The present study assess whether CRP is a sensitive marker of community – acquired pneumonia and to evaluate whether it may be used as an index of treatment response. CRP levels were analysed in 212 patients with community – acquired pneumonia. The mean CRP was found to be  $63,4 \pm 13,1$ mg/L. More than 75% of patients had CRP values  $> 50$ mg/L. CRP levels reduced rapidly and significantly with successful treatment. In conclusion, CRP may be a useful adjunctive test in community – acquired pneumonia.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ballow SP, Kuahner I. C – reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1992; 17:313-336
2. Pepys MB, Hirschfield GM. C – reactive protein: a critical update. *J Clin Investing* 2003; 111:1805-1812
3. Hanson L-O, Lin. C – reactive protein: its role in the diagnosis and follow up of infectious diseases. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10:196-201
4. Vazquez EG, Martinez JA, Mensa J, et al. C – reactive protein in community – acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21:702-705
5. Black S, Kushner I, Samols D. C- reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279:48487-48490
6. Smith RP, Lipworth BJ. C – reactive protein siple community – acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108:1028-1031
7. Kettyla Y, Leinoner M, Makela PH. The etiology of pneumonia: application of bacterial serology and basic methods. *J Infect* 1987;14:21-30
8. Smith RP, Lipworth BJ, Gree IA, et al. C – reactive protein. A clinical marker in community – acquired pneumonia. *Chest* 1995;108:1288-1291
9. Lehtomaki K, Leinonen M, Takala A, et al. Etiological diagnosis of pneumonia in military conscripts by combined use of bacterial culture and serological methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;7:348-354
10. Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al. Contribution of C – reactive protein to the diagnosis and assessment severity of community – acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125:1335-1342
11. Seppa Y, Bloign A, Honkamen PO, et al. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. *Ann Intern Med* 2001; 161:2704-2713
12. Hellund J. Community – acquired pneumonia requiring hospitalization: factors of importance for short and long prognosis. *Scand J Infect Dis* 1995(Suppe); 161:709-713
13. Duclos TW, Mold C. The role of C – reactive protein in the resolution of bacterial infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:289-293
14. Luna CM. C – reactive protein in pneumonia. Let me try again. *Chest* 2004; 125:1192-1195
15. Nyström T. C – reactive protein: a marker or a planer? *Clin Su* 2007; 113:79-81.

