

# VALORILE PROTEINEI C REACTIVE ȘI ROLUL LOR PREDICTIV

GHEORGHE NICOLAE SÂRBU<sup>1</sup>, LORANT KISS<sup>2</sup>, ROLAND KISS<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

**Cuvinte cheie:** proteina C reactivă, necroza pancreatică

**Rezumat:** Diagnosticul precoce al necrozei pancreatice este deosebit de important pentru stabilirea conduitei terapeutice ulterioare. Studiile recente prezintă rezultate în care necroza pancreatică apare în primele 48-72 de ore de la debutul pancreatitei acute.(1) Astfel se caută markeri pentru necroza pancreatică care ating concentrații maxime în ser sau urină în primele 24-48 de ore. Cei mai studiați sunt PCR, PMN elastaza, factorul TNF, interleukina-6,  $\alpha$ 1-antitripsina, tripsinogenul, TAP (peptida activatoare a tripsinogenului), amiloidul seric și ribonucleaza pancreatică.(2) În timp ce proteina C reactivă este disponibilă în toate laboratoarele, ceilalți markeri nu sunt disponibili în clinică și apar doar în studii clinice privind eficacitatea lor.(3,1,4)

**Keywords:** C-reactive protein (CRP), pancreatic necrosis, values

**Abstract:** The early diagnosis of pancreatic necrosis is particularly important for the establishment of the subsequent therapeutic management. Recent studies show that pancreatic necrosis occurs in the first 48-72 hours from the onset of acute pancreatitis(1) Therefore, markers for pancreatic necrosis reaching a maximum concentration in serum or urine within the first 24-48 hours are searched for. The most studied are CRP PMN elastase, TNF factor, interleukin-6,  $\alpha$ 1-antitrypsin, trypsinogen, TAP (trypsinogen activating peptide), and serum amyloid pancreatic ribonuclease.(2) While CRP is available in all laboratories, the other markers are not available in the clinic and occur only in the clinical trails regarding their efficacy.(3,1,4)

## INTRODUCERE

Proteina C reactivă (CRP) este un mediator nespecific al inflamației, produs în hepatocite. Creșteri ale concentrației serice a proteinei C reactive apar și în traumatisme, inflamații, infecții sau în patologia neoplazică. Producția de CRP este stimulată de interleukina 1 și 6. IL-6 este considerată a fi un mediator principal pentru substanțele reactive ale fazei acute ca CRP și nivelul maxim al lui IL-6 apare cu 12 ore înaintea apariției nivelului maxim de CRP, indicând posibilitatea că diagnosticul precoce poate fi făcut prin măsurarea IL-6, deoarece acest mediator prezice posibilitatea evoluției bolilor inflamatorii spre un stadiu sever.(5) În pancreatita acută, proteina C reactivă este considerată a fi un indicator util pentru aprecierea severității numai după 48 ore de la debutul bolii. Concentrații sanguine maxime apar la 72 ore de la debutul pancreatitei. În literatură și în studiul nostru, valoarea medie maximă a PCR apare în ziua a 3-a de la internare, la grupul cu pancreatită severă.(6)

## SCOP

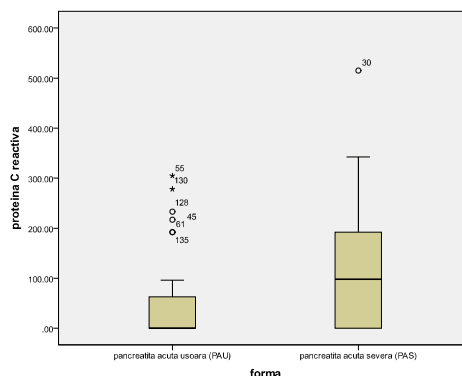
Studiul a vizat valorile proteinei C reactive și predicția precoce a pancreatitei severe. Determinarea severității PA este dificilă în faza precoce după debut și adesea întâlnim greutate în luarea deciziilor pentru a iniția terapia intensivă în faza precoce. S-au determinat valorile proteinei C reactive (CRP) și compararea valorilor acesteia cu gradul de severitate al pancreatitei acute, respectiv determinarea relației dintre proteina C reactivă și necroza pancreatică și estimarea valorii prognostice a CRP, în diagnosticul precoce al necrozei pancreatice Prin urmare, este o necesitate reală de-a avea o metodă simplă și ieftină care poate evalua precis severitatea PA. Combinația CRP

și leucocitoză are o valoare predictivă bună pentru infecție, fiind de real folos în depistarea infecției bacteriene, asociere superioară numărului de leucocite luat separat.

## MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Studiul a fost efectuat pe un eșantion de 35 de pacienți cu pancreatită acută internă în Spitalul Clinic Județean Sibiu - Clinica Chirurgie I în perioada ian. 2010 - dec. 2013. Aceștia au fost împărțiți în funcție de severitatea pancreatitei în două grupuri: grupul I- pacienți cu pancreatită severă și grupul II- pacienți cu pancreatită ușoară. Pacienții au fost incluși în cele două grupuri după efectuarea CT sau tranșarea intraoperatorie a diagnosticului, adoptând aceeași atitudine ca cea întâlnită în literatura de specialitate.(7)

Figura nr. 1. Proteina C reactivă în PAU și PAS



<sup>1</sup>Autor corespondent: Gheorghe Nicolae Sârbu, B-dul Corneliu Coposu, Nr. 2-4, Sibiu, România, E-mail: dr.sarbu@yahoo.de, Tel: +40269 215050  
 Articol intrat în redacție în 23.07.2014 și acceptat spre publicare în 25.08.2014  
 ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2014;2(3):82-84

## ASPECTE CLINICE

Nivelurile CRP au fost scăzute la 1,0; 0,4 și 0,3 mg/dl la cazurile severe. Acești 35 pacienți au fost internați într-un interval de 24 de ore după debutul pancreatitei și CRP a fost măsurată după internare, între Z<sub>1</sub> și Z<sub>9</sub> de la internare.

Cazurile ușoare spre moderate au avut un nivel al CRP sub 0,2 mg/dl. 19 dintre cazuri au fost spitalizate la 7 zile după debut și 16 cazuri au fost internate în termen de 24 de ore de la debut. În studiul de față, am măsurat nivelul CRP serice al pacienților cu PA, folosind metoda de testare CRP cantitativă și semicantitativă în laboratorul Spitalului Județean.

Valorile medii ale proteinei C reactive au fost comparate între grupuri folosind testul t neîmperecheat. Diferența a fost statistic semnificativă (p=0.019<0.05).

### REZULTATE

Bărbații predomină în ambele grupuri. Vârsta medie, în ambele grupuri a fost aproape aceeași. În cazul etiologiei biliare se constată o incidență crescută de PAU până la vârsta de 60 de ani, iar peste această vârstă se observă o creștere a numărului cazurilor de PAS (p=0.501). Factorul etiologic pentru pancreatita severă cu necroză a fost litiaza biliară.

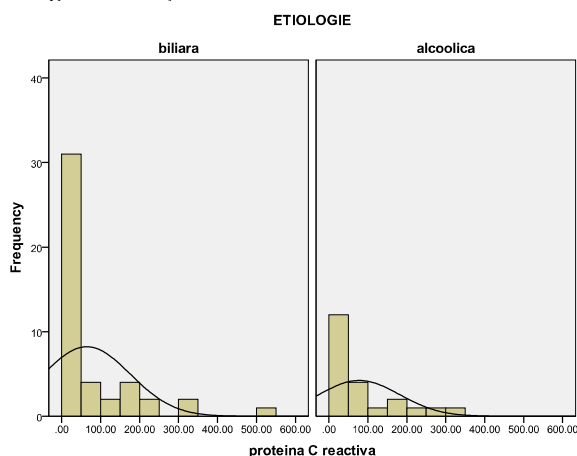
**Tabelul nr. 1. Sensibilitatea, specificitatea, valorile predictive pozitive și negative ale PCR**

Valoare CRP (mg/dl)	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	VPP (%)	VPN (%)
100	76	76	57	90
120	77	77	58	89
140	84	79	64	92
150	92	96	69	97

Se observă din tabelul de mai sus că specificitatea și sensibilitatea sunt la valori optime la valoarea cut-off de 150 mg/dl, valori întâlnite și în alte studii.(8)

Valoarea cut-off cea mai bună a fost la 150 mg/dl. Studiul nostru privind predicția precoce a pancreatitei severe confirmă că proteina C reactivă poate fi considerată un marker al necrozei pancreatice cu valori de vârf detectate în ser după 72 de ore. Atât în literatură, cât și în studiul nostru se observă că cea mai mare valoare a CRP în pancreatita severă este în a treia zi de la internare. Trebuie totuși menționat că încă din prima zi, concentrațiile medii ale PCR se diferențiază statistic între cele două grupuri. Singura explicație a acestui fenomen ar fi prezentarea tardivă a pacienților.

**Figura nr 2. Corelația statistică privind CRP în cazul etiologiei biliare și alcoolice**



Încă nu s-a ajuns la un consens cu privire la valoarea cut-off-ului pentru testarea PCR privind necroza pancreatică. Valoarea variază în limite largi între 120 și 210 mg/dl după cum

arată mai mulți autori.(9,1,4,10) Cu cât valoarea cut-off este mai mică, cu atât sensibilitatea și acuratețea este mai mare.

Pe de altă parte, cu cât valoarea cut-off este mai mare, aceasta se asociază cu o creștere a specificității și a valorii predictive pozitive. Trebuie determinat ce este mai important pentru aspectul clinic: să atribuim pacienți cu pancreatită edematoasă grupului cu pancreatită necrotică sau vice-versa.(8) Valoarea cut-off aleasă trebuie să stabilească diagnosticul de necroză pancreatică cu cea mai mare acuratețe, fără a acorda o atenție specială rezultatelor fals pozitive.(11)

### CONCLUZII

Din studiul nostru reiese că testul CRP este cel mai bun pentru detecția necrozei pancreatice la valori cut-off de 150 mg/dl, cu o specificitate de 92% și o acuratețe de 96%.

Rezultatele studiului arată că valorile PCR cresc semnificativ în stadiile precoce ale pancreatitei necrotice. Este un marker prognostic al necrozei pancreatice cu cea mai mare sensibilitate și acuratețe la valoarea cut-off de 150 mg/dl. Pacienții cu valori mai mici de 150 mg/dl au șanse mici de a evolua spre necroză pancreatică.

### DISCUȚII

În 2002, Imamtjra și colab.(12) au publicat un studiu privind semnificația măsurării proteinei C reactive de înaltă sensibilitate (hs CRP) în pancreatita acută.

Concluziile studiului japonez. Măsurarea nivelurilor hs-CRP este o metodă simplă și ieftină. Nivelurile hs-CRP s-au mărit semnificativ în faza precoce a PA severe, sugerând faptul că hs-CRP ar fi un indicator timpuriu al evoluției PA spre agravare.

Deși PA este o afecțiune benignă, adesea evoluează sever, iar mortalitatea este ridicată încă. Un sondaj efectuat de Comitetul de Cercetare al Bolilor Intratabile ale Pancreasului al Ministerului Sănătății și al Asistenței Sociale din Japonia (MHW/Ministry of Health and Welfare of Japan) a dezvăluit o mortalitate de 275 la pacienții cu PA severă. Insuficiența renală, circulatorie, respiratorie, cardiacă sunt cauze comune de deces în termen de 2 săptămâni de la debutul PA severe.

Deoarece determinarea severității PA este dificilă în faza precoce după debut, întâlnim dificultăți în a lua decizii pentru inițierea terapiei intensive în timpul fazei precoce. Prin urmare, este necesară de urgență o metodă simplă și ieftină care poate evalua precis severitatea PA. Măsurarea CRP serice ca marker al reacției inflamatorii sistemice este o metodă simplă și ieftină. În studiul amintit s-a măsurat nivelul CRP serice al pacienților cu PA, folosind metoda de testare hs-CRP. 10 pacienți internați cu PA severă și 10 pacienți cu PA ușoară spre moderată au fost diagnosticați potrivit criteriilor de evaluare a severității PA, stabilite de Comitetul de Cercetare pentru Boli Intratabile ale Pancreasului al Ministerului (MHW) și de evaluare a sănătății cronice (APACHE II). Probele de sânge de la internare au fost centrifugate la 3000 rpm timp de 10 min. Supernatantele au fost puse la 80°C.

Nivelurile CRP s-au determinat folosind imunotestare latex-aglutinare. Nivelurile hs-CRP s-au măsurat folosind un nefelometru cu CRP N-latex potrivit procedurii testărilor imunonefelometrice cu particula marită pentru proteina C reactivă, ser amiloid, obligatoriu manoză lectin în ser uman. Interleukina-6 s-a măsurat cu metoda de imunotest enzimatic. Semnificația diferențelor s-a determinat cu test de comparație multiplă Scheffe, după analiza variantei singulare. Nivelurile de diferență de 5% sau mai puțin s-au considerat ca având semnificație statistică.

CRP este un indicator al reacției inflamatorii sistemice, iar o creștere a CRP-ului se știe a fi un factor de risc

predictiv pentru incidența problemelor cardiovasculare. Raportul dintre hs-CRP și lipoproteinele cu densitate mare/ colesterol total HDL este raportat a fi factori predictivi utili pentru riscul problemelor cardiovasculare. S-a raportat de asemenea că rezultatul final al PA severe poate fi măsurat prin măsurarea proteinei CRP de fază acută. Autorii japonezi consideră că totuși CRP nu este potrivită pentru evaluarea severității PA sau pentru predicția evoluției spre o stare severă deoarece nivelul maxim CRP apare la 24-48 de ore după debutul pancreatitei. Prin urmare au lansat ipoteza că nivelurile hs-CRP în PA severă ar fi mai mari decât la pacienții cu forme moderate spre ușoare de pancreatită, când acele niveluri au fost măsurate în faza precoce după debut 24-48 ore. Prin urmare, s-au măsurat nivelurile hs-CRP folosind ser de la pacienții cu pancreatită acută. CRP este cunoscută a fi o proteină sensibilă de fază acută produsă de ficat după stimulare inflamatorie produsă de citokine.

În PA, macrofagele pot stimula imunitatea mediată de celule prin activarea limfocitelor și declanșarea citokinelor derivate din celulele T IL-6, IL-1 și factorul de necroză tumorală. S-a mai emis ipoteza că această creștere a CRP poate rezulta în parte din țesutul pancreatic și producerea de la locul inflamației.

Nivelul mediu al hs-CRP a fost de 222760/32197 ng/ml la pacienții cu PA severă și 22798/8216 ng/ml la pacienții cu pancreatită ușoară spre moderată, cu un nivel vizibil mai mare în cazuri severe. Cazurile severe au avut niveluri CRP scăzute când s-au măsurat imediat după debut, în timp ce nivelurile hs-CRP erau mari atunci. Pancreatitele ușoare spre moderate au avut niveluri hs-CRP de 1800 și 55400 ng/ml respectiv, comparate cu cele văzute la cazurile severe. Când limita cea mai mare a fost mai mult de 83400 ng/ml la internare, s-a folosit analiza ROC, sensibilitatea și specificitatea la pacienții incluși în studiu au fost de 90%, respectiv 100% în timp ce valorile predictive pozitive au fost de 100%, respectiv 90,9%. Din aceste rezultate, evoluția spre o stare severă este evidentă când nivelul hs-CRP depășește 83400ng/ml în faza precoce a pancreatitei acute, demonstrând că măsurarea hs-CRP poate fi folosită ca o metodă simplă și ieftină. Nivelurile hs-CRP s-au descoperit a crește semnificativ în faza precoce a pancreatitelor severe, sugerând că hs-CRP ar putea servi ca un indicator precoce a evoluției PA într-o stare severă. Întrucât nivelurile hs-CRP din faza precoce după debutul PA pot fi măsurate doar la un număr mic de pacienți ca în studiul de față, motivul disocierii dintre CRP și hs-CRP rămâne neînțeles și ar trebui clarificat pe viitor.

Combi-nația CRP și leucocitoză are o valoare predictivă bună pentru infecție, fiind de real folos în depistarea infecției bacteriene, asociere superioară numărului de leucocite luat separat.

### REFERINȚE

1. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grunert A, Beger HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med* 2000 28:736-42
2. Buchler M, Malferteiner P, Schoetensack C, et al. Sensitivity of antiproteases, complements factors and C-reactive protein in detecting pancreas necrosis. *Int J Pancreatol* 1986 1:227-33
3. Mayer JM, Raraty M, Slavin J. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002 89:163-71
4. Triester SL, Kwodley KV. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002 34:167-76
5. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of interleukin-6 in mediating the acute

- phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993 34:41-5
6. Beger H.G, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural Course of Acute Pancreatitis. *World J. Surg* 1997 vol.21 nr.2:130-135
7. Puolakkainen PA. Early assessment of acute pancreatitis: a comparative study of computed tomography and laboratory tests. *Acta Chir Scand* 1989 155:25-30
8. Crețu DGh. Contribuții la diagnosticul și tratamentul pancreatitei acute. Teză de doctorat, Sibiu, 2011
9. Barauskas G, Saulius S, Maleckas A. C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis *Medicina* 2004 Vol.40, No.2
10. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989 76:177-81
11. Tatsumi N, Tsuda I, Fukumori T, Ota K. The clinical significance of the C-reactive protein assay (in Japanese). *Readout* 1999 19:55-61
12. Imamtjra T, Tanaka S, Yoshida H, Kitamura K, Ikegami A, Takahashi A, Niikawa J, and Mitamura K. Significance of measurement of high-sensitivity C-reactive protein in acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2002 37:935-938