

**IMPORTANȚA NIVELURILOR PROTEINEI C REACTIVE SERICE ÎN COVID-19****THE IMPORTANCE OF SERUM C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN COVID-19****Carmen-Sarah Costinaș**

Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov,

*Autor corespondent: Carmen-Sarah Costinaș, e-mail: sarah.costinas@gmail.com***Abstract:**

*Introduction:* COVID-19 is an infectious disease caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). World Health Organization declares COVID-19 a global pandemic on 11th of March 2020.

*Objective:* Considering that there is no successful treatment to cure the disease, it is highly important to find a way to predict the severity of the infection in order to improve the healthcare strategies. Some serum biomarkers are linked to the infection and evolution of COVID-19.

*Discussions and conclusions:* Among other biomarkers, C Reactive Protein (CRP) is useful in anticipating the poor outcome in COVID patients. For every 1 unit increased in CRP levels, the risks of developing a severe form of COVID-19 increases by 5%.

Besides its predictive role, CRP guides the doctors in taking the decision of administrating dexamethasone to decrease the systemic inflammation induced by SARS-CoV-2.

**Rezumat:**

*Introducere:* COVID-19 este o boală infecțioasă cauzată de noul coronavirus SARS-CoV-2 (coronavirus producător de sindrom respirator acut sever). Organizația Mondială a Sănătății declară pandemie de COVID-19 pe 11 Martie 2020.

*Obiectiv:* Având în vedere că nu există un tratament curativ pentru această boală, este important să se descopere o modalitate de a prezice evoluția cu potențial sever, cu scopul de a îmbunătăți strategiile salvatoare de viață. Anumiți markeri serici se corelează cu infectarea și evoluția COVID-19.

*Discuții și concluzii:* Printre alți biomarkeri serici, se distinge proteina C reactivă (PCR) care ajută la anticiparea evoluției nefavorabile a pacienților COVID. Pentru fiecare unitate PCR crescută, riscul de a dezvolta o formă severă crește cu 5%.

Pe lângă rolul său predictiv, PCR ajută medicii să selecționeze cazurile ce ar beneficia de tratamentul cu dexametazonă, menit să combată inflamația sistemică indusă de SARS-CoV-2.

**Key-words:** COVID-19, CRP, biomarker, SARS-CoV-2.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, PCR, biomarker, SARS-CoV-2.

**Introducere**

COVID-19 este o boală infecțioasă cauzată de noul coronavirus, actual cunoscut sub denumirea de SARS-CoV-2 (coronavirus producător de sindrom respirator acut sever). Virusul a fost identificat și raportat drept cauzator de boală respiratorie în orașul Wuhan din China, în decembrie 2019. (Lotfi M., 2020)

La data de 30 ianuarie 2020 este declarată răspândirea globală a acestuia, iar pe 11 martie Organizația Mondială a Sănătății declară epidemie globală de COVID-19. (Gallegos A., 2020, Wee S.L., 2020)

Studiile epidemiologice estimează că

fiecare infectare produce 5,7 noi infectări atunci când membrii comunității respective nu sunt imunizați sau nu au fost luate măsuri de prevenție. (Sanche S., 2020)

COVID-19 este o boală infecțioasă nouă, severă, pentru care nu există la momentul actual tratament curativ. Așadar, este necesară explorarea biomarkerilor pentru a corela cu severitatea afectării organismului și cu evoluția ulterioară a pacientului.

Studiile clinice au dovedit alterarea mai multor parametri ai sângelui în cazul infectării cu noul coronavirus. Dintre aceștia, proteina C reactivă serică se remarcă la pacienții COVID-19

cu evoluție severă. (Ruan Q., 2020)

### Proteina C reactivă

PCR este o proteină produsă de ficat, care servește drept marker inițial al inflamației. (Marnell L., 2005) De la nivelurile fiziologice de sub 10 mg/l, crește rapid în inflamații, atingând vârful la 48 ore de la debutul inflamației/infecției. Are un timp de înjumătățire de 19 ore, iar valorile acesteia scad concomitent cu îmbunătățirea stării pacientului. (Young B., 1991, Pepys M. B., 2003)

Proteina C reactivă se leagă preferențial de fosfocolina exprimată pe suprafața celulelor distruse. Această legare activează calea clasică a complementului și modulează activitatea fagocitară pentru a înlătura microbii și celulele distruse. (Ballou S.P., 1992)

### Rolul predictiv al PCR în COVID-19

Nivelurile serice crescute ale proteinei C reactive au legătură cu evoluția nefavorabilă a pacienților infectați cu noul coronavirus. Într-o meta-analiză au fost incluse 25 de studii de specialitate în care au fost evaluați 5.350 pacienți. Valorile mari ale PCR au fost asociate cu evoluție nefavorabilă (rata de risc RR- 1,84,  $p < 0.0001$ ). (Huang, I., 2019)

Riscul de a face o formă severă crește cu 5% pentru fiecare unitate crescută a acestui biomarker. (Wang G., 2020)

PCR se asociază semnificativ cu agravarea cazurilor COVID-19, inițial non-severe. Aproximativ 7,7% dintre cazurile de îmbolnăvire cu formă ușoară/moderată la adulți progresează spre formă severă după internare. Comparativ cu pacienții COVID-19 cu forme ușoare/moderate, cei cu forme severe au niveluri serice ale acestui parametru sanguin mult mai mari (mediana 43,8 mg/l versus 12,1 mg/l;  $p = .000$ ). (Zhou F., 2020)

Valorile serice ale PCR se corelează cu severitatea pneumoniei induse de coronavirus. Determinările biomarkerului ar putea ajuta cadrele medicale să distingă pacienții cu pneumonie moderată/severă, față de cei cu o formă ușoară. PCR poate fi utilizat ca indicator precoce pentru formele severe de boală și poate fi utilizat în triajul pacienților, care necesită terapie intensivă. (Chen W., 2020)

Saturația scăzută a oxigenului  $SpO_2 < 90\%$

se însoțește de valori ridicate ale proteinei C reactive, cu mediana 76,5 mg/l versus  $SpO_2 > 90\%$  cu mediana valorilor PCR 12,7 mg/L. (Xie J., 2020)

În ceea ce privește studiul legăturii dintre valoarea serică a PCR și diametrul celei mai mari leziuni pulmonare, s-a constatat că în grupul cu formă de boală moderată, PCR a avut niveluri mai ridicate în comparație cu grupul cu formă ușoară de afectare ( $p < 0.05$ ), iar cei din lotul cu formă severă de boală, au avut valorile PCR mai mari decât în lotul pacienților cu formă moderată ( $p < 0.05$ ). Rezultatele studiului au certificat statistic corelația pozitivă dintre nivelurile serice PCR și diametrul leziunii pulmonare (coeficientul de corelație = 0,873, 0,734,  $p < 0.001$ ). (Wang L., 2020)

Valorile serice ale PCR se asociază pozitiv cu scorul de severitate CT (Computer Tomograf) la pacienții infectați. Lotul cu simptomatologie severă a prezentat niveluri crescute în etapa inițială a bolii, înainte de apariția modificărilor CT. (Tan C., 2020)

Proteina C reactivă din serul pacienților infectați cu SARS-CoV-2 are valori între 20-50 mg/L, iar 86% dintre cazurile severe de infecție prezintă niveluri elevate ale acestei proteine. (Chen N., 2020, Chen T., 2020)

Media valorilor serice PCR la lotul COVID-19 cu simptomatologie severă se situează la 39,4 mg/L, în timp ce media valorilor serice ale proteinei C reactive la lotul COVID-19 cu simptome ușoare este de 18,8 mg/L. (Gao Y., 2020)

Un studiu publicat recent a obținut valori de 10 ori mai mari la pacienții decedați din cauza infecției cu SARS-CoV-2, comparativ cu pacienții vindecați (mediana 100 mg/L versus 9,6 mg/L). (Luo X., 2020) Un alt studiu confirmă existența diferenței semnificative statistic între nivelurile proteinei C reactive din plasma pacienților ce au decedat din cauza infecției COVID-19, comparativ cu cele ale supraviețuitorilor ( $P < 0.001$ ). (Asghar M.S., 2020)

O meta-analiză din 16 studii eligibile, cu un total de 896 supraviețuitori și 849 decedați în urma infectărilor cu noul coronavirus compară și analizează concentrațiile PCR din plasmă. Se demonstrează că proteina C reactivă are un rol predictiv semnificativ în evoluția infecțiilor COVID-19 ( $p = 0.000$ ). Astfel, s-a putut afirma beneficiul utilizării proteinei C reactive ca

biomarker în stabilirea letalității infecției, având în vedere concentrațiile mari de PCR persistente în serul celor decedați în urma infectării cu SARS-CoV-2. (Sahu B. R., 2020)

### Tratamentul cu dexametazonă în funcție de valoarea serică PCR

Inflamația crescută a pacienților cu COVID-19 este considerată a fi una dintre principalele cauze de mortalitate la acești bolnavi.

Folosirea dexametazonei (corticosteroid) poate reduce mortalitatea cu o treime la pacienții ventilați mecanic și cu o cincime la cei care au necesitat oxigenoterapie. (RECOVERY Collaborative Group, 2020) De asemenea, riscul de progresie spre o formă ce necesită ventilație mecanică a fost mai scăzut la lotul care a primit dexametazonă decât la celălalt lot de pacienți (riscul relativ 0,77, intervalul de confidență 95%, 0.62-0.95).

Astfel, proteina C reactivă ajută cadrele medicale să decidă cine poate beneficia de acest tratament și deopotrivă, cui nu i se potrivește această strategie. Testarea proteinei C reactive serice în practica curentă, este cu atât mai tentantă ținând seama de costul redus al acestei analize. PCR este un biomarker predictiv atât în legătură cu evoluția pacienților COVID-19, cât și în legătură cu succesul corticoterapiei.

### Concluzii

Boli infecțioase precum cele produse de virusuri ARN, care sunt sensibile la numeroase mutații genetice, vor prezenta mereu risc pentru sănătate la nivel global, așa cum încă o dată a demonstrat și virusul SARS-CoV-2.

Deoarece proteina C reactivă este un marker al inflamației, fenomen frecvent întâlnit la pacienții COVID-19, valorile serice ridicate ale acesteia semnalează precoce evoluția spre o formă moderată sau severă de boală.

Ghidurile pentru tratamentul COVID-19 apărute la data de 09.10.2020 recomandă utilizarea remdesivir (agent antiviral) și a dexametazonei. Cea din urmă se utilizează pentru scăderea inflamației anunțată prin prezența nivelurilor PCR crescute din plasmă.

Putem astfel conchide că proteina C reactivă serică are dublu rol: în luarea deciziei terapeutice de a administra corticoterapie pacienților infectați cu SARS-CoV-2 și rol

prognostic al evoluției pacienților COVID-19.

### Bibliografie

- [1] Asghar, M. S., Haider Kazmi, S. J., Ahmed Khan, N.: *Clinical Profiles, Characteristics, and Outcomes of the First 100 Admitted COVID-19 Patients in Pakistan: A Single-Center Retrospective Study in a Tertiary Care Hospital of Karachi*. Cureus (2020) vol 12(6), p. 8712.
- [2] Ballou, S.P., Kushner, I.: *C-reactive protein and the acute phase response*. Adv Intern Med. (1992) vol. 37, p. 313-336.
- [3] Chen, N., Zhou, M., Dong, X.: *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. The Lancet (2020) vol. 395(10223), p. 507-513.
- [4] Chen, T., Wu, D., Chen, H.: *Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease, a 2019: retrospective study*. BMJ (2020) vol. 368(10), p. 276-288.
- [5] Chen, W., Zheng, K.I., Liu, S. et al.: *Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19*. Ann Clin Microbiol Antimicrob (2020) vol. 19:18.
- [6] Gallegos, A.: *WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus*. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>
- [7] Gao, Y., Li, T., Han, M.: *Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with severe COVID-19*. J Med Virol. (2020) Vol. 92(7), p. 791-796.
- [8] Huang, I., Pranata, R., Lim, M.A.: *C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis*. Ther Adv Respir Dis, (2019) vol. 14:1753466620937175, p. 310-345.
- [9] Lotfi, M., Hamblin, M. R., Rezaei, N.: *COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities*. Clin Chim Acta. (2020) vol. 508, p. 254-266.
- [10] Luo, X., Zhou, W., Yan, X., et al.: *Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019*. Clin Infect Dis. (2020) vol. 19; 71(16), p. 2174-2179.
- [11] Marnell, L., Mold, C., Du Clos, T. W.: *C-reactive protein: ligands, receptors, and role in inflammation*. Clinical Immunology (2005) vol. 117 (2), p 104-111.
- [12] Pepys, M. B., Hirschfield, G. M.: *C-reactive protein: a critical update*. J Clin Invest,

- (2003) vol. 111 (12), p. 1805-1812.
- [13] RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., et al.: *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report*. N Engl J Med. (2020) vol. 17:NEJMoa2021436.
- [14] Ruan, Q., Yang, K., Wang, W. et al. *Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China*. Intensive Care Med (2020) vol. 46, p. 846–848.
- [15] Sahu, B. R., Kampa, R.K., et al.: *C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection*. Clin Chim Acta. (2020) vol. 509, p. 91-94.
- [16] Sanche, S., Lin, Y. T., Romero-Severson, E.: *High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*. Emerging Infectious Dis. (2020) vol. 26 (7), p. 1470–1477.
- [17] Tan, C., Huang, Y., Shi, F.: *C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early*. IJ Med Virol. (2020), vol. 92(7), p. 856-862.
- [18] Wang, G., Wu, C., Zhang, Q.: *C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation*. Open Forum Infectious Diseases (2020) vol. 7(5), p. 153.
- [19] Wang, L.: *C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19*. Médecine et Maladies Infectieuses (2020) vol. 50(4), p. 332-334.
- [20] Wee, S. L., McNeil, D. G., Hernandez, J. C.: *WHO Declares Global Emergency as Wuhan Coronavirus Spreads, The New York Times*. Available at: <https://www.nytimes.com/2020/01/30/health/coronavirus-world-health-organization.html>
- [21] Xie, J., Covassin, N., Fan, Z.: *Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19*. Mayo Clin Proc. (2020) Vol. 95(6), p. 1138-1147.
- [22] Young, B., Gleeson, M., Cripps, A.W.: *C-reactive protein: a critical review*. Pathology (1991) vol. 23 (2), p. 118-124.
- [23] Zhou, F., Yu, T., Du, R., et al.: *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet (2020) vol. 395, p. 1054–1062.

**Acknowledgments:** I would like to take this opportunity to thank Professor Gheorghe Coman for his guidance.

**Sources of funding:** None.

**Conflicts of interest:** The author declares no conflicts of interest.