
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Clinic, paraclinic și imunologic în evaluarea severității pneumoniilor

Doctorand **Raluca-Elena Horge (Tripon)**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Victor Cristea**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Pneumonia acută comunitară	19
1.1. Definiție	19
1.2. Epidemiologie	19
1.2.1. Incidența	19
1.2.2. Factori de risc	19
1.2.2.1 Vârsta	19
1.2.2.2. Stilul de viață	19
1.2.2.3. Afecțiuni cronice pulmonare și alte afecțiuni ale căilor respiratorii	20
1.2.2.4. Comorbidități	20
1.2.2.5. Medicamente	20
1.3. Patogeneză	21
1.3.1. Rolul citokinelor în răspunsul inflamator din CAP	22
1.3.1.1. Factorul de necroză tumorală α	23
1.3.1.2. Interleukina 1- β	23
1.3.1.3. Interleukina 6	24
1.3.1.4. Interleukina-8	24
1.3.1.5. Interferonul γ	25
1.3.1.6. Interleukina 17 A	25
1.3.1.7. Interleukina 12	26
1.3.1.8. Interleukina 4	26
1.3.1.9. Interleukina-10	26
1.3.1.10. Factorul de transformare a creșterii β	27
1.3.1.11. Interleukina 13	27
1.3.1.12. Interleukina 33	27
1.3.2. Rolul moleculelor de adeziune celulară în CAP	28
1.4. Etiologie	28
1.5. Diagnostic	31
1.5.1. Diagnostic pozitiv	31

1.5.1.1. Diagnostic clinic	31
1.5.1.2. Diagnostic radiologic	31
1.5.1.3. Diagnostic de laborator-teste non specifice	32
1.5.1.4. Diagnostic microbiologic	32
1.5.2. Diagnostic diferențial	32
1.6. Complicații	33
1.7. Tratament	35
1.7.1. Tratamentul antibiotic empiric în ambulator	35
1.7.2. Tratamentul antibiotic empiric al pacienților spitalizați	36
1.7.2. 1. Tratamentul empiric al CAP în secțiile medicale din spital	36
1.7.2.2. Tratamentul empiric al CAP în secțiile de terapie intensivă	37
1.7.3. Tratamentul etiologic în CAP	38
1.7.4. Rezistența la antibiotice	39
1.7.5. Utilizarea glucocorticoizilor în CAP	40
1.7.6. Criterii pentru externare, urmărirea pacienților și prevenirea CAP	41
1.8. Prognostic	41
1.8.1. Evaluarea severității CAP	41
1.8.1.1. Indexul de severitate al pneumoniilor (PSI)	41
1.8.1.2. Scorul CURB-65	44
1.8.1.3. Scorul SMART-COP	46

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

2. Studiul 1 – Aspecte epidemiologice, clinice și evolutive în pneumonia acută comunitară a adultului

2.1. Introducere	51
2.2. Scopul studiului	51
2.3. Material și metodă	52
2.4. Rezultate	52
2.5. Discuții	61
2.6. Concluzii	66

3. Studiul 2 – Scorurile de severitate și markerii inflamatori în evoluția severității penumoniei acute comunitare

3.1. Introducere	67
3.2. Material și metodă	68
3.3. Rezultate	69
3.4. Discuții	82

3.5. Concluzii	85
4. Studiul 3 – Interleukinele în evoluția pneumoniei acute comunitare a adultului	87
4.1. Introducere	87
4.2. Scopul studiului	87
4.3. Material și metodă	87
4.4. Rezultate	89
4.5. Discuții	104
4.6. Concluzii	107
5. Studiul 4 – IL-13 și IL-33 în pneumonia acută comunitară a adultului	109
5.1. Introducere	109
5.2. Material și metodă	110
5.3. Rezultate	111
5.4. Discuții	118
5.5. Concluzii	122
6. Concluzii generale	123
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	125
REFERINȚE	127

Cuvinte cheie: pneumonia acută comunitară (CAP), factori de risc, interleukine (IL), markeri inflamatori, scoruri de severitate (PSI, CURB-65, SMART-COP, qSOFA), prognostic

INTRODUCERE

Pneumonia acută comunitară (CAP) reprezintă infecția acută a parenchimului pulmonar, de obicei de etiologie bacteriană, apărută la o persoană care nu a fost recent spitalizată și care nu a avut contact regulat cu mediul spitalicesc.

În ciuda progreselor medicale realizate în ultimii ani, CAP rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate și principala cauză a sepsisului, cu precădere la persoanele peste 65 de ani. Ceea ce stă la baza pneumoniei, nu este atât proliferarea microorganismelor, cât răspunsul inflamator al gazdei. Astfel cercetările s-au îndreptat înspre înțelegerea patogenezei CAP, a inflamației excesive ce stă la baza evoluției severe. Citokinele sunt molecule de natură proteică, care sunt secretate de o celulă și se atașează de receptori specifici membranari, aflați pe suprafața celulei care le-a secretat sau pe alte celule. Ele au rol în infamație, în atragerea altor celule, în proliferarea și diferențierea unor linii celulare. Interleukinele (IL) sunt citokine cu rol de mediatori ai răspunsului imun. În pneumonie, în prima fază, macrofagele alveolare produc citokine proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală- α (TNF- α), IL-1, IL-6 etc., al căror rol principal este de a atrage și de a activa neutrofilele, necesare pentru apărare și clearance. Pentru a exista un echilibru, pentru a împiedica un răspuns inflamator exagerat și pentru a se reinstaura homeostazia, sunt eliberate componente antiinflamatorii ale sistemului imun, cum ar fi IL-4, IL-10, care inhibă producerea citokinelor proinflamatorii de către macrofage. În cazul în care nu este atins acest echilibru, apare așa numita "furtună a citokinelor", un răspuns inflamator exagerat, care duce la forme grave de boală și prognostic infaust.

Este importantă evaluarea severității acestei bolii, încă de la început. Pentru că acest lucru se întâmplă doar printr-o evaluare clinică, realmente subiectivă, s-au dezvoltat o serie de scoruri de severitate, obiective, menite să ajute la scăderea mortalității. S-au creat mai multe astfel de scoruri, cele mai utilizate în Europa fiind indexul de severitate al pneumoniilor (PSI) și CURB-65. Alte scoruri au fost realizate pentru a prezice necesitatea suportului ventilator sau vasopresor în CAP severe, cum ar fi SMART-COP sau pentru a identifica mai rapid pacienții cu risc crescut de mortalitate, cum ar fi scorul qSOFA. Toate aceste scoruri au avantaje și dezavantaje și nu pot înlocui judecata clinică. Lor li s-au alăturat markerii inflamatori, cum ar fi proteina C-reactivă (CRP) și procalcitonina (PCT) sau diverși markeri imuni, pentru a le crește acuratețea.

Cu toate acestea, până în prezent, nu s-a reușit deslușirea pe deplin a imunopatogenezei CAP și nu se știu toți factorii de risc ce determină severitatea ei.

În lucrarea de față ne-am propus să identificăm factorii de severitate în CAP din punct de vedere clinic, paraclinic și imunologic cu scopul unei mai bune cunoașteri a imunopatogenezei bolii și a reducerii mortalității. De asemenea am dorit să atragem atenția asupra acestei afecțiuni, care constituie o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Aspecte epidemiologice, clinice și evolutive în pneumonia acută comunitară a adultului

Introducere și obiective: În România, CAP nu este considerată o problemă de sănătate publică, deși constituie principala cauză de sepsis, iar cercetările se îndreaptă mai degrabă spre pneumoniile nozocomiale, cu germeni multirezistenți. Scopul acestui studiu a fost să evalueze CAP din punct de vedere epidemiologic, clinic și evolutiv în arealul nostru geografic, în speranța unei mai bune gestionări a cazurilor. De asemenea, un alt obiectiv a fost punerea în evidență a factorilor de risc ce influențează evoluția nefavorabilă a CAP.

Material și metodă: Studiul a fost unul observațional, descriptiv, desfășurat în perioada decembrie 2015- februarie 2017 în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca. Au fost incluși pacienți adulți cu diagnosticul de CAP, care și-au dat acorul pentru studiu. Criteriile de excludere au fost: vârsta <18 ani, sarcina, infecția HIV/SIDA, tuberculoza (TBC) activă, bolile autoimune sub terapie imunosupresoare, sau lipsa acordului informat. Au fost consemnate date demografice, clinice, au fost evaluate analizele microbiologice, respectiv cultura din spută și hemoculturile și teste serologice sau teste rapide pentru gripă după caz. Nu s-a intervenit în deciziile terapeutice, tratamentul fiind indicat de către medicul curant. Pacienții au fost urmăriți timp de 30 de zile după externare și s-au înregistrat reinternările pentru pneumonie și/sau decese.

Rezultate: În studiu au fost incluși 139 de pacienți, 56,8% fiind bărbați, 57,6% din mediul urban. Vârsta medie a fost $58,73 \pm 18,84$ ani, 42,4% aparținând grupei de vârstă >65 de ani, fără diferențe între gen și vârstă ($p=0.892$). Durata medie de spitalizare (DMS) a fost $7,35 \pm 3,41$ zile, fără diferențe semnificative între gen ($p=0.536$), mediu ($p=0.665$) și vârstă ($p=0.06$). Cei mai mulți pacienți au avut o simptomatologie tipică, cu debut brusc, febră/frisoane, tuse predominant productivă și dispnee, dar 87% au prezentat astenie la debut. Alcoolismul (7,9%) și fumatul (23,7% activi, 25,2% foști fumători) s-au corelat cu genul masculin ($p=0.001$) și evoluția nefavorabilă ($p=0.007$). 23,7% dintre pacienți au urmat tratament antibiotic anterior spitalizării, fără asociere cu DMS ($p=0.831$) sau cu evoluția ($p=0.189$). Cele mai frecvente comorbidități au fost cele cardiovasculare: hipertensiunea arterială (HTA), cardiopatia ischemică (CI), insuficiența cardiacă (ICC), boala cerebrovasculară (AVC), urmate de diabetul zaharat (DZ)- toate corelate cu vârsta și DMS ($p<0.05$) și obezitatea. S-au corelat cu evoluția nefavorabilă în CAP: CI ($p=0.048$), ICC ($p=0.026$), DZ ($p=0.004$), urmate îndeaproape de obezitate ($p=0.059$). Etiologia s-a stabilit în 33 de cazuri (24%), fără corelație semnificativă cu evoluția ($p=0.102$), 3 cazuri fiind cu bacili Gram negativi. În ceea ce privește complicațiile bolii, 17,3% au prezentat sepsis respirator, 23,7% au avut pleurezie, doar 1 caz a avut empiem, însă 85,6% au prezentat diferite grade de insuficiență respiratorie. Doar 2 pacienți au decedat în

cursul primei spitalizări. În perioada de urmărire, 23 de pacienți (16,5%) au prezentat o evoluție nefavorabilă, constând în 21 de reinternări și 2 decese.

Concluzii: CAP este o reală problemă de sănătate publică, cu o rată mare de spitalizare, mai ales în rândul persoanelor vârstnice și cu potențial evolutiv sever. Pneumoniile cu bacterii Gram negative, deși rare, au evoluție severă. Afecțiunile cardiovasculare, diabetul zaharat, alcoolismul se asociază cu evoluția nefavorabilă.

Studiul 2. Scorurile de severitate și markerii inflamatori în evaluarea severității pneumoniei acute comunitare

Introducere și obiective: CAP este cauza principală a sepsisului, astfel încât, evaluarea severității pneumoniei are o importanță deosebită. Scorurile de severitate au fost create cu scopul de a ajuta medicii în gestionarea cazurilor, printr-un management cât mai corect al bolii. Scopul acestui studiu a fost de a examina corelațiile dintre diferite scoruri de severitate în pneumonie, inclusiv qSOFA, markerii inflamatori și valoarea lor predictivă în ceea ce privește evoluția nefavorabilă.

Material și metodă: În studiu au fost incluși 139 de pacienți adulți, cu diagnosticul de CAP, în perioada decembrie 2015-februarie 2017. La internare s-au calculat scorurile PSI, CURB-65, SMART-COP, qSOFA, precum și indexul de comorbidități Charlson (CCI). De asemenea s-au recoltat analize de sânge pentru determinarea proteinei C-reactive (CRP), proclacitoninei (PCT), albuminei serice, HDL-colesterolului și s-a calculat raportul neutrofile/limfocite (NLR). Au fost consemnate complicațiile bolii, respectiv sepsisul, pleurezia și pneumonia multilobară. Pacienții au fost monitorizați timp de 30 de zile și s-a urmărit evoluția nefavorabilă, însemnând reinternare pentru afecțiune similară sau deces.

Rezultate: Toate scorurile, cu excepția qSOFA s-au asociat cu o DMS > 7 zile. 69,8% dintre pacienți s-au aflat în clasele IV și V de risc conform scorului PSI, 84,1% în grupele II și III de risc conform scorului CURB-65, majoritatea 79,4% au fost considerați cu risc redus de suport vasopresor sau ventilator intensiv (IRVS) cuantificat prin scorul SMART-COP, 14,9% au avut scorul qSOFA ≥ 2 și 77,8% au avut un index CCI >3. CURB-65 și SMART-COP s-au corelat cu toate scorurile de severitate. CCI s-a asociat doar cu PSI și CURB-65. Dintre markerii inflamatori, CRP, PCT și NLR se asociază cu DMS. Toți markerii inflamatori se corelează între ei. În ceea ce privește complicațiile, dintre toți markerii studiați, albumina serică (hipoalbuminemia) este singura predictivă pentru pleurezie (AUC=0.629, CI [0.543-0.710], p=0.022, cut-off $\leq 3,2$ g/dl). Pentru diagnosticul pneumoniei multilobare, CRP, PCT și albumina serică au fost semnificative statistic: CRP (AUC=0.672, CI [0.587-0.749], p=0.004, cut-off >21,22 mg/dl); PCT (AUC=0.672, CI [0.587-0.749], p=0.009, cut off >0,5 ng/dl); albumina serică (AUC= 0.703, CI [0.619-0.777], p=0.001, cut off $\leq 3,1$ g/dl). Cu excepția HDL-colesterolului, toți markerii au fost înalt predictivi pentru sepsis: PCT (AUC= 0.826, CI [0.753-0.885], p<0.0001, cut off >0,6 ng/dl); CRP (AUC= 0.762, CI [0.682-0.830], p<0.0001, cut off >15,4 mg/dl); albumina serică (AUC=0.692, CI [0.609-0.768],

$p=0.001$, cut off $<3,5$ g/dl); NLR (AUC= 0.745, CI [0.664-0.815], $p<0.0001$, cut off $>8,3$). S-a constatat evoluția nefavorabilă în 23 de cazuri, 21 de reinternări și 2 decese. Semnificative statistic ca predicție a evoluției nefavorabile au fost scorurile PSI ($p=0.006$), SMART-COP ($p=0.023$) și CCI ($P=0.003$). Nici un marker inflamator studiat nu a atins semnificația statistică în această privință ($p>0.05$).

Concluzii: Scorurile de severitate qSOFA și SMART-COP, mai precise și mai simple de utilizat, pot evalua severitatea pneumoniei comparabil cu celelalte scoruri existente. Nivelul albuminei serice, al HDL-colesterolului și NLR pot fi corelate cu severitatea în pneumonie.

Studiul 3. Interleukinele în evaluarea severității pneumoniei acute comunitare a adultului

Introducere și obiective: CAP rămâne una dintre cauzele importante de morbiditate și mortalitate în întreaga lume. Interleukinele (IL) pro- și anti-inflamatorii au fost studiate cu scopul de a elucida rolul pe care inflamația îl joacă în imunopatogeneza bolii. Scopul acestui studiu a fost cercetarea inflamației în CAP, prin analiza în dinamică a 6 interleukine: IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-4, IL-10 și IL-17A, a markerilor inflamatori CRP și PCT, precum și valoarea lor predictivă în ceea ce privește evoluția nefavorabilă.

Material și metodă: Studiul a cuprins 40 de pacienți adulți, cu diagnosticul de CAP, înrolați în perioada decembrie 2015-februarie 2017 în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca. Nivelul seric al markerilor inflamatori și al interleukinelor a fost analizat în dinamică, în ziua 1 a internării și apoi în ziua a 4-a. S-au efectuat corelații cu scorurile de severitate și s-au utilizat curbele ROC pentru a determina puterea de discriminare a biomarkerilor între pacienții cu evoluție favorabilă și cei cu evoluție nefavorabilă.

Rezultate: Valorile CRP, PCT, IL-1 β , IL-6, TNF- α și IL-10 scad semnificativ din ziua internării în ziua a 4-a. Concentrația serică a IL-4 crește semnificativ între cele două determinări, iar IL-17A pare că se comportă ca o citokină proinflamatorie, cu toate că valorile practic rămân neschimbate. IL-6 se corelează cu toți markerii studiați. IL-6, IL-17A și TNF- α sunt citokinele care s-au corelat cu CRP și PCT. În privința scorurilor de severitate, doar TNF- α s-a corelat cu scorul qSOFA. Din lotul de pacienți, 9 au prezentat o evoluție nefavorabilă, respectiv 9 reinternări, soldate cu 1 deces. Dintre markerii studiați, doar IL-6 poate discrimina între pacienții cu evoluție favorabilă de cei cu evoluție nefavorabilă ($p=0.043$). Analiza multivariată a tuturor IL studiate în ziua 1 a arătat că există un model predictiv în ceea ce privește evoluția nefavorabilă în pneumonie, cu AUC=0.887, $p=0.0001$, care în 87% dintre cazuri poate prezice această evoluție. Prin regresie logistică, IL-1 β și IL-6 au fost predictive pentru evoluție în ziua a 4-a.

Concluzii: IL-6 este un marker predictiv pentru evoluția nefavorabilă și poate fi utilizat de rutină în pneumonie. IL-17A și IL-10 se comportă ca interleukine

proinflamatorii. TNF- α se corelează cu scorul qSOFA, fapt important în prognostic. Analiza tuturor citokinelor la internare, poate avea rol predictiv pentru evoluția nefavorabilă în CAP.

Studiul 4. IL-13 și IL-33 în pneumonia acută comunitară a adultului

Introducere și obiective: Inflamația, parte a răspunsului imun al gazdei, joacă un rol cheie în imunopatogeneza CAP. S-au studiat diferiți markeri imuni și rolul acestora în pneumonie. IL-13 este o citokină secretată în special de celule Th2, mastocite, eozinofile și celule NK și prezintă un receptor comun cu IL-4. Ea acționează similar acesteia, dar mai puțin intens în răspunsul antiinflamator. Rolul IL-13 în pneumonie nu este stabilit. Un studiu a demonstrat concentrații serice mult crescute, alături de IL-6 și IL-8, la copiii cu pneumonie severă comparativ cu cei cu forme ușoare. IL-33, citokină care face parte din familia IL-1, acționează prin intermediul receptorului său, ST2, asupra limfocitelor Th2 și stimulează producerea citokinelor IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, având rol în bolile inflamatorii. În patologia aparatului respirator, nivele serice crescute ale IL-33 au fost demonstrate în astmul bronșic, fibroza pulmonară idopatică și pneumonia eozinofilică acută. Pentru că în CAP bacteriană la adult nu sunt studii cu privire la rolul IL-13 și IL-33, am dorit să efectuăm o cercetare în acest sens. Studiul de față și-a propus analiza în dinamică a comportamentului acestor două interleukine, corelațiile între acestea și diferite variabile, precum și valoarea lor predictivă pentru evoluția nefavorabilă în pneumonie.

Material și metodă: Lotul de studiu a fost reprezentat de 40 de pacienți adulți cu diagnosticul de CAP, internați în perioada decembrie 2015-februarie 2017 în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca. S-au înregistrat datele demografice, clinice, DMS, scorurile de severitate, prezența complicațiilor. S-au studiat, în dinamică, concentrațiile serice ale IL-13 și IL-33, în ziua 1 și ziua a 4-a, corelația cu scorurile de severitate și cu alți biomarkeri: CRP, PCT, albumina serică și HDL-colesterolul. S-au utilizat curbele ROC pentru determinarea valorii predictive a citokinelor în ceea ce privește evoluția bolii.

Rezultate: IL-13 se corelează cu DZ ($p=0.043$), cu valori ce scad de cca. 4 ori la pacienții cu pneumonie care prezintă și DZ. IL-33 se corelează cu CRP ($p=0.020$). IL-13 se comportă ca o citokină antiinflamatoare, cu valori ce cresc între ziua 1 și ziua a 4-a. IL-13 se corelează în ziua 1 cu IL-17A, iar în ziua a 4-a cu IL-4. IL-33 se comportă, alături de CRP și PCT, ca o proteină de fază acută, cu valori ce scad între cele două determinări. În ziua 1, IL-33 se corelează cu IL-6, IL-10, IL-4 și IL-17A, iar în ziua a 4-a s-a menținut corelația cu IL-17A. IL-13 se corelează negativ cu scorul qSOFA ($p=0.048$), cu valori ce scad de aproximativ 4 ori în grupul cu scor qSOFA ≥ 2 . Cu ajutorul curbelor ROC am căutat valoarea predictivă pentru sepsis și evoluție nefavorabilă a celor două IL, dar nici una nu a atins semnificația statistică.

Concluzii: Nivelul seric al IL-13 este mult mai redus la pacienții diabetici cu pneumonie, comparativ cu cei non-diabetici. Această citokină se comportă ca o citokină

antiinflamatoare și pare a avea un rol protector împotriva evoluției către sepsis în pneumonie. IL-33 se comportă ca o citokină proinflamatorie și se asociază cu IL-17 A în acest sens. Chiar dacă nu s-au obținut semnificații statistice în multe corelații, se pare că IL-13 și IL-33 au un rol de semnalizare în debutul CAP.

ORIGINALITATEA TEZEI

- Este primul studiu privind comportamentul în dinamică al diferitelor interleukine în CAP, realizat în România.
- Până la această dată nu am evidențiat studii publicate în literatură cu privire la IL-13 și IL-33 în CAP la adulți .
- Cel puțin una dintre interleukinele proinflamatorii, și anume IL-6, și-a arătat valoarea și este utilizată în recent apăruta pandemie COVID-19.
- Lucrarea noastră face parte dintr-un program aflat în derulare, care are ca scop evidențierea de noi markeri serologici ușor de evidențiat și care să fie utili pentru diagnosticul bolilor infecțioase în general și a pneumoniei în particular.

ABSTRACT OF THE PhD THESIS

Clinical, paraclinical and immunological in the evaluation of the severity of pneumonia

PhD student **Raluca-Elena Horge (Tripon)**

PhD supervisor **Prof.dr. Victor Cristea**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Acute community-acquired pneumonia	19
1.1. Definition	19
1.2. Epidemiology	19
1.2.1. Incidence	19
1.2.2. Risk factors	19
1.2.2.1 Age	19
1.2.2.2. Lifestyle	19
1.2.2.3. Chronic lung conditions and others that affect the airways	20
1.2.2.4. Comorbidities	20
1.2.2.5. Drugs	20
1.3. Pathogenesis	21
1.3.1. The role of cytokines in the inflammatory response in CAP	22
1.3.1.1. Tumor necrosis factor α	23
1.3.1.2. Interleukin- 1β	23
1.3.1.3. Interleukin- 6	24
1.3.1.4. Interleukin-8	24
1.3.1.5. Interferon- γ	25
1.3.1.6. Interleukin-17 A	25
1.3.1.7. Interleukin- 12	26
1.3.1.8. Interleukin- 4	26
1.3.1.9. Interleukin-10	26
1.3.1.10. Growth transformation factor β	27
1.3.1.11. Interleukin- 13	27
1.3.1.12. Interleukin-33	27
1.3.2. The role of cell adhesion molecules in CAP	28
1.4. Etiology	28
1.5. Diagnostic	31
1.5.1. Positive diagnosis	31
1.5.1.1. Clinical diagnosis	31
1.5.1.2. Radiological diagnosis	31
1.5.1.3. Laboratory diagnosis- non-specific tests	32
1.5.1.4. Microbiological diagnosis	32

1.5.2. Differential diagnosis	32
1.6. Complications	33
1.7. Treatment	35
1.7.1. Empirical outpatient antibiotic treatment	35
1.7.2. Empirical antibiotic treatment of hospitalized patients	36
1.7.2.1. Empirical treatment of CAP in hospital wards	36
1.7.2.2. Empirical treatment of CAP in intensive care units	37
1.7.3. Etiological treatment in CAP	38
1.7.4. Antibiotic resistance	39
1.7.5. Use of glucocorticoids in CAP	40
1.7.6. Criteria for discharge, follow-up of patients and prevention of CAP	41
1.8. Prognosis	41
1.8.1. CAP severity assessment	41
1.8.1.1. Pneumonia Severity Index (PSI)	41
1.8.1.2. CURB-65 score	44
1.8.1.3. SMART-COP score	46
PERSONAL CONTRIBUTION	
2. Study 1 – Epidemiological, clinical and evolutionary aspects in acute community-acquired adult pneumonia	51
2.1. Introduction	51
2.2. Purpose of the study	51
2.3. Material and method	52
2.4. Results	52
2.5. Discussions	61
2.6. Conclusions	66
3. Study 2 - Severity scores and inflammatory markers in the evolution of the severity of acute community-acquired pneumonia	67
3.1. Introduction	67
3.2. Material and method	68
3.3. Results	69
3.4. Discussions	82
3.5. Conclusions	85
4. Study 3 - Interleukins in the evolution of acute community-acquired pneumonia in adults	87
4.1. Introduction	87
4.2. Purpose of the study	87

4.3. Material and method	87
4.4. Results	89
4.5. Discussions	104
4.6. Conclusions	107
5. Study 4 - IL-13 and IL-33 in acute community-acquired adult pneumonia	109
5.1. Introduction	109
5.2. Material and method	110
5.3. Results	111
5.4. Discussions	118
5.5. Conclusions	122
6. General conclusions	123
7. Originality and innovative contributions of the thesis	125
REFERENCE	127

Keywords: acute community-acquired pneumonia (CAP), risk factors, interleukins (IL), inflammatory markers, severity scores (PSI, CURB-65, SMART-COP, qSOFA), prognosis

INTRODUCTION

Acute community-acquired pneumonia (CAP) is an acute infection of the lung parenchyma, usually of bacterial etiology, that occurs in a person who has not been recently hospitalized and who has not had regular contact with the hospital environment.

Despite medical advances in recent years, CAP remains a major cause of morbidity and mortality and the leading cause of sepsis, especially in people over 65 years of age. What underlies pneumonia is not so much the proliferation of microorganisms as the host's inflammatory response. Thus, the research was aimed at understanding the pathogenesis of CAP, the excessive inflammation that underlies the severe evolution. Cytokines are molecules of a protein nature that are secreted by a cell and attach to specific membrane receptors on the surface of the cell that secreted them or on other cells. They have a role in inflammation, in attracting other cells, in the proliferation and differentiation of some cell lines. Interleukins (IL) are cytokines that mediate the immune response. In pneumonia, in the first phase, alveolar macrophages produce proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), IL-1, IL-6, etc., whose main role is to attract and activate neutrophils, required for defense and clearance. To balance, prevent an exaggerated inflammatory response, and restore homeostasis, anti-inflammatory components of the immune system, such as IL-4, IL-10, are released, which inhibit the production of proinflammatory cytokines by macrophages. If this balance is not reached, the so-called "cytokine storm" occurs, an exaggerated inflammatory response that leads to severe illness and an unfavorable prognosis.

It is important to assess the severity of this disease from the beginning. Because this is only through a truly subjective clinical evaluation, a number of objective severity scores have been developed in order to reduce mortality. Several such scores have been created, the most widely used in Europe being the Pneumonia Severity Index (PSI) and CURB-65. Other scores were performed to predict the need for ventilatory or vasopressor support in severe CAP, such as SMART-COP, or to more quickly identify patients at increased risk of mortality, such as the qSOFA score. All of these scores have advantages and disadvantages and cannot replace clinical judgment. They were joined by inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT), or various immune markers, to increase their accuracy.

However, to date, it has not been possible to fully understand CAP immunopathogenesis and not all risk factors for its severity are known.

In the present paper we aimed to identify the severity factors in CAP from a clinical, paraclinical and immunological point of view in order to better understand the immunopathogenesis of the disease and reduce mortality. We also wanted to draw attention to this condition, which is a major public health problem worldwide.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1. Epidemiological, clinical and evolutionary aspects in adult acute community-acquired pneumonia

Introduction and objectives: In Romania, CAP is not considered a public health problem, although it is the main cause of sepsis, and research is directed more towards nosocomial pneumonia, with multidrug-resistant germs. The aim of this study was to evaluate CAP from an epidemiological, clinical and evolutionary point of view in our geographical area, in the hope of a better case management. Also, another objective was to highlight the risk factors that influence the unfavorable evolution of CAP.

Material and method: The study was an observational, descriptive one, carried out between December 2015 and February 2017 in the Clinical Hospital for Infectious Diseases Cluj-Napoca. Adult patients diagnosed with CAP who included their consent for the study were included. Exclusion criteria were: age <18 years, pregnancy, HIV / AIDS, active tuberculosis (TB), autoimmune diseases under immunosuppressive therapy, or lack of informed consent. Demographic and clinical data were recorded, microbiological analyzes were evaluated, sputum culture and blood cultures respectively and serological tests or rapid tests for influenza as appropriate. There was no intervention in the therapeutic decisions, the treatment being indicated by the attending physician. Patients were followed for 30 days after discharge and readmissions for pneumonia and / or death were recorded.

Results: The study included 139 patients, 56.8% being men, and 57.6% from urban areas. The mean age was 58.73 ± 18.84 years, 42.4% belonging to the age group > 65 years, with no differences between gender and age ($p = 0.892$). The mean length of hospital stay (DMS) was 7.35 ± 3.41 days, with no significant differences between gender ($p=0.536$), mean ($p=0.665$), and age ($p=0.06$). Most patients had typical symptoms, with sudden onset, fever/chills, predominantly productive cough and dyspnoea, but 87% had asthenia at onset. Alcoholism (7.9%) and smoking (23.7% active, 25.2% former smokers) were correlated with male gender ($p=0.001$) and unfavorable evolution ($p=0.007$). 23.7% of patients underwent antibiotic treatment prior to hospitalization, with no association with DMS ($p=0.831$) or progression ($p=0.189$). The most common comorbidities were cardiovascular: hypertension (HTA), ischemic heart disease (IC), heart failure (ICC), cerebrovascular disease (AVC), followed by diabetes (DZ) - all related to age and DMS ($p<0.05$) and obesity. They correlated with the unfavorable evolution in CAP: CI ($p = 0.048$), ICC ($p = 0.026$), DZ ($p=0.004$), closely followed by obesity ($p=0.059$). The etiology was established in 33 cases (24%), without significant correlation with the evolution ($p=0.102$), 3 cases being with Gram negative bacilli. Regarding the complications of the disease, 17.3% had respiratory sepsis, 23.7% had pleurisy, only 1 case had empyema, but 85.6% had different degrees of respiratory failure. Only 2 patients died during the first hospitalization. During the follow-up period, 23 patients (16.5%) showed an unfavorable evolution, consisting of 21 readmissions and 2 deaths.

Conclusions: CAP is a real public health problem, with a high rate of hospitalization, especially among the elderly and with severe developmental potential. Pneumonia with Gram-negative bacteria, although rare, has a severe course. Cardiovascular diseases, diabetes, alcoholism are associated with unfavorable evolution.

Study 2. Severity scores and inflammatory markers in assessing the severity of acute community-acquired pneumonia

Introduction and objectives: CAP is the main cause of sepsis, so the assessment of the severity of pneumonia is of particular importance. Severity scores were created to help physicians manage cases through the most accurate management of the disease. The aim of this study was to examine the correlations between different severity scores in pneumonia, including qSOFA, inflammatory markers and their predictive value in terms of adverse outcome.

Material and method: The study included 139 adult patients, diagnosed with CAP, between December 2015 and February 2017. At admission, the PSI, CURB-65, SMART-COP, qSOFA scores were calculated, as well as the index of Charlson comorbidities (CCI). Blood tests were also collected to determine C-reactive protein (CRP), proclacitonin (PCT), serum albumin, HDL-cholesterol, and the neutrophil / lymphocyte (NLR) ratio was calculated. Complications of the disease were recorded, namely sepsis, pleurisy and multilobar pneumonia. The patients were monitored for 30 days and the unfavorable evolution was followed, meaning readmission for similar condition or death.

Results: All scores except for qSOFA were associated with a DMS > 7 days. 69.8% of patients were in risk classes IV and V according to the PSI score, 84.1% in risk groups II and III according to the CURB-65 score, most 79.4% were considered at low risk of vasopressor support or intensive ventilator (IRVS) quantified by SMART-COP score, 14.9% had qSOFA score ≥ 2 and 77.8% had a CCI index > 3. CURB-65 and SMART-COP correlated with all severity scores. CCI was associated only with PSI and CURB-65. Among the inflammatory markers, CRP, PCT and NLR are associated with DMS. All inflammatory markers correlate with each other. Regarding the complications, of all the markers studied, serum albumin (hypoalbuminemia) is the only predictive for pleurisy (AUC=0.629, CI [0.543-0.710], $p=0.022$, cut-off ≤ 3.2 g / dl). For the diagnosis of multilobar pneumonia, CRP, PCT and serum albumin were statistically significant: CRP (AUC=0.672, CI [0.587-0.749], $p=0.004$, cut-off > 21.22 mg / dl); PCT (AUC=0.672, CI [0.587-0.749], $p=0.009$, cut off > 0.5 ng / dl); serum albumin (AUC=0.703, CI [0.619-0.777], $p=0.001$, cut off ≤ 3.1 g / dl). With the exception of HDL-cholesterol, all markers were highly predictive of sepsis: PCT (AUC=0.826, CI [0.753-0.885], $p<0.0001$, cut off > 0.6 ng / dl); CRP (AUC=0.762, CI [0.682-0.830], $p<0.0001$, cut off > 15.4 mg / dl); serum albumin (AUC=0.692, CI [0.609-0.768], $p=0.001$, cut off < 3.5 g / dl); NLR (AUC=0.745, CI [0.664-0.815], $p<0.0001$, cut off > 8.3). The

unfavorable evolution was found in 23 cases, 21 readmissions and 2 deaths. Statistically significant as a prediction of unfavorable evolution were the scores PSI ($p=0.006$), SMART-COP ($p=0.023$) and CCI ($p=0.003$). No inflammatory marker studied reached statistical significance in this regard ($p>0.05$).

Conclusions: The more accurate and easier to use qSOFA and SMART-COP severity scores can assess the severity of pneumonia compared to other existing scores. Serum albumin, HDL-cholesterol and NLR levels may be correlated with the severity of pneumonia.

Study 3. Interleukins in assessing the severity of adult acute community-acquired pneumonia

Introduction and objectives: CAP remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Pro- and anti-inflammatory interleukins (IL) have been studied in order to elucidate the role that inflammation plays in the immunopathogenesis of the disease. The aim of this study was to investigate inflammation in CAP, by dynamic analysis of 6 interleukins: IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-4, IL-10 and IL-17A, of the inflammatory markers CRP and PCT, as well as and their predictive value in terms of unfavorable events.

Material and method: The study included 40 adult patients, diagnosed with CAP, enrolled between December 2015 and February 2017 in the Clinical Hospital for Infectious Diseases Cluj-Napoca. Serum levels of inflammatory markers and interleukins were analyzed dynamically on day 1 of hospitalization and then on day 4. Severity scores were correlated and ROC curves were used to determine the power of biomarker discrimination between favorably and unfavorably outcomes.

Results: The values of CRP, PCT, IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-10 decrease significantly from the day of hospitalization to the 4th day. The serum concentration of IL-4 increases significantly between the two determinations, and IL-17A appears to behave as a proinflammatory cytokine, although the values remain virtually unchanged. IL-6 correlates with all markers studied. IL-6, IL-17A and TNF- α are cytokines that have correlated with CRP and PCT. Regarding severity scores, only TNF- α correlated with the qSOFA score. Of the group of patients, 9 showed an unfavorable evolution, respectively 9 readmissions, resulting in 1 death. Among the markers studied, only IL-6 can discriminate between patients with a favorable outcome and those with an unfavorable outcome ($p=0.043$). The multivariate analysis of all ILs studied on day 1 showed that there is a predictive pattern in terms of unfavorable evolution in pneumonia, with $AUC=0.887$, $p=0.0001$, which in 87% of cases can predict this evolution. By logistic regression, IL-1 β and IL-6 were predictive of evolution on day 4.

Conclusions: IL-6 is a predictive marker for adverse outcome and can be routinely used in pneumonia. IL-17A and IL-10 behave as proinflammatory interleukins. TNF- α correlates with the qSOFA score, which is important in prognosis.

The analysis of all cytokines at hospitalization can have a predictive role for the unfavorable evolution in CAP.

Study 4. IL-13 and IL-33 in acute acute community-acquired pneumonia

Introduction and objectives: Inflammation, part of the host immune response, plays a key role in CAP immunopathogenesis. Various immune markers and their role in pneumonia have been studied. IL-13 is a cytokine secreted mainly by Th2 cells, mast cells, eosinophils and NK cells and has a common IL-4 receptor. It acts similarly to it, but less intensely in the anti-inflammatory response. The role of IL-13 in pneumonia has not been established. One study showed much higher serum concentrations, along with IL-6 and IL-8, in children with severe pneumonia compared to those with mild pneumonia. IL-33, a cytokine belonging to the IL-1 family, acts through its receptor, ST2, on Th2 lymphocytes and stimulates the production of cytokines IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, having a role in inflammatory diseases. In respiratory tract pathology, elevated serum IL-33 levels have been demonstrated in asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, and acute eosinophilic pneumonia. Because there are no studies on the role of IL-13 and IL-33 in bacterial CAP in adults, we wanted to conduct research in this regard. The present study aimed to dynamically analyze the behavior of these two ILs, the correlations between them and different variables, as well as their predictive value for the unfavorable evolution in pneumonia.

Material and method: The study group was represented by 40 adult patients diagnosed with CAP, hospitalized between December 2015 and February 2017 in the Clinical Hospital for Infectious Diseases Cluj-Napoca. Demographic, clinical data, DMS, severity scores, presence of complications were recorded. Serum concentrations of IL-13 and IL-33 on day 1 and day 4, correlation with severity scores and other biomarkers were studied in dynamics: CRP, PCT, serum albumin and HDL-cholesterol. ROC curves were used to determine the predictive value of cytokines in terms of disease progression.

Results: IL-13 correlates with DZ ($p=0.043$), with values decreasing by approx. 4 times in patients with pneumonia who also have diabetes. IL-33 correlates with CRP ($p=0.020$). IL-13 behaves as an anti-inflammatory cytokine, with values increasing between day 1 and day 4. IL-13 correlates on day 1 with IL-17A, and on day 4 with IL-4. IL-33 behaves, together with CRP and PCT, as an acute phase protein, with values decreasing between the two determinations. On day 1, IL-33 correlated with IL-6, IL-10, IL-4 and IL-17A, and on day 4, the correlation with IL-17A was maintained. IL-13 correlates negatively with the qSOFA score ($p=0.048$), with values decreasing approximately 4 times in the group with qSOFA score ≥ 2 . Using the ROC curves we looked for the predictive value for sepsis and unfavorable evolution of the two ILs, but none reached statistical significance.

Conclusions: Serum IL-13 levels are much lower in diabetic patients with pneumonia compared to non-diabetic patients. This cytokine acts as an anti-inflammatory cytokine and appears to have a protective role against progression to sepsis in pneumonia. IL-33 acts as a proinflammatory cytokine and is associated with IL-17 A in this regard. Although no statistical significance was obtained in many correlations, it appears that IL-13 and IL-33 have a signaling role in the onset of CAP.

ORIGINALITY OF THE THESIS

- It is the first study on the dynamic behavior of different interleukins in CAP, conducted in Romania.
- To date, we have not highlighted published studies in the literature on IL-13 and IL-33 in adult CAP.
- At least one of the proinflammatory interleukins, IL-6, has shown its value and is used in the recent COVID-19 pandemic.
- Our work is part of an ongoing program that aims to highlight new serological markers that are easy to highlight and that are useful for the diagnosis of infectious diseases in general and pneumonia in particular.