

# Approccio diagnostico alle flogosi: validità della procalcitonina

*Diagnostic approach to phlogoses: the validity of procalcitonin*

E. Dimitri,<sup>1</sup> V. Amialyanchyk,<sup>2</sup> F. Bordicchia,<sup>3</sup> G. D'Angelo<sup>1</sup>

*Key words: procalcitonina, PCR, età pediatrica*

## Riassunto

**Obiettivo.** Lo scopo del nostro studio è quello di valutare l'utilità della procalcitonina rispetto alla PCR come marker diagnostico nelle flogosi infettive ed infiammatorie, per stabilirne l'accuratezza diagnostica e la capacità di correlazione con l'eziologia e la gravità

**Metodi.** Sono stati finora studiati 141 bambini ricoverati per febbre ad eziologia batterica, virale od infiammatoria, sia al momento dell'ammissione in Clinica, sia dopo la defervescenza. Per entrambi i test vengono calcolati i valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo.

**Risultati.** L'accuratezza della procalcitonina è risultata sovrapponibile a quella della PCR in tutti i pazienti studiati; il test è risultato positivo nell'85,7% delle infezioni gravi ed ha aiutato a discriminare l'eziologia delle infezioni in quasi 2/3 dei pazienti.

**Conclusioni.** L'accuratezza diagnostica della procalcitonina, il maggior apporto in fase di monitoraggio (rapidità di positivizzazione e di normalizzazione), la buona correlazione con l'eziologia e la gravità delle infezioni la rendono un valido marker di flogosi, anche se l'uso routinario non è ancora consigliabile alla luce dell'incertezza sul cut-off ottimale e dei costi ancora elevati.

**Parole chiave:** procalcitonina, PCR, età pediatrica

## Abstract

**Aim.** The aim of our study is to compare the potential usefulness of procalcitonin with the CRP as a diagnostic marker of pediatric diseases and to define the diagnostic accuracy and relation with the inflammation etiology and severity of procalcitonin.

**Methods.** The analysis focused on a sample of 141 children, hospitalized for fever with bacterial, viral or inflammatory etiology, studied at the time of admission in the Hospital, and after defervescence. The sensitivity, the specificity, the positive and negative predictive value have been calculated for the both tests, explained above.

**Results.** The diagnostic accuracy of procalcitonin is the same as the one of PCR in all cases. The result of the test has been positive in 85,7% of the serious infections and has been useful to identify the etiology of infections in almost 2/3 of patients.

**Conclusion.** Procalcitonin seems to be a promising marker of infections because of its following features: a larger contribution in the monitoring phase (fast positivization and normalization); the diagnostic accuracy and a good correlation with the etiology and the severity of infections. Nonetheless, the routine use of procalcitonin is not recommended in the light of the uncertainty on the optimal cut-off and the still high costs.

## Introduzione

Le manifestazioni flogistiche, siano esse di origine infettiva, ad eziologia batterica o virale, sia infiammatoria, costituiscono un frequente motivo di visita in età pediatrica ed uno dei maggiori motivi di ricovero, con importanti ripercussioni in termini di spesa sanitaria e sviluppo di resistenze legate ad un utilizzo improprio degli antibiotici. Uno dei cardini della diagnosi è rappresentato dagli esami di laboratorio che si basano sul dosaggio di alcuni parametri immunochimici nessuno dei quali peraltro presenta un'accuratezza ottimale, sia nella fase di approccio diagnostico, sia soprattutto nel monitoraggio delle forme più gravi.

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica dell'Università Politecnica delle Marche-Azienda Ospedaliera "G.Salesi" degli Ospedali Riuniti di Ancona

<sup>2</sup> Dipartimento di Radiologia Clinica dell'Università Politecnica delle Marche degli Ospedali Riuniti di Ancona

<sup>3</sup> Laboratorio Analisi - Azienda Ospedaliera "G.Salesi" degli Ospedali Riuniti di Ancona

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Gianfranco D'Angelo

Dipartimento Clinica Pediatrica - Università Politecnica delle Marche - Azienda Ospedaliera "G.Salesi" degli Ospedali Riuniti di Ancona

Via F. Corradini, 11 60123, Ancona

Tel. 071-5962371 / 2436 - Fax 071-36281

e-mail: dott\_dangelo@libero.it

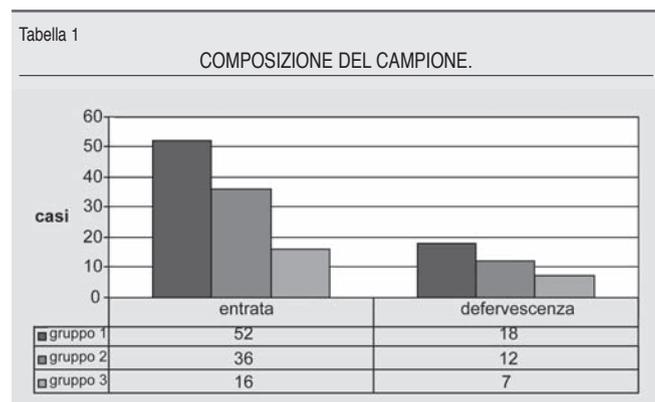
Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi significativi che hanno comparato l'accuratezza diagnostica della PCR (attuale gold standard diagnostico) a quella di un nuovo marker, la procalcitonina (PCT), pro-ormone della calcitonina, polipeptide costituito da 116 aminoacidi, con un peso molecolare di 12.600 kDa.<sup>1,2</sup>

Quest' ultima presenta caratteristiche intrinseche particolarmente utili al clinico quali la maggior precocità di innalzamento e l'altrettanto rapida normalizzazione, permette inoltre di discriminare tra eziologia virale e batterica e, nell'ambito di queste ultime forme, meglio correla con la gravità: essa è stata utilizzata con buoni risultati in età pediatrica, soprattutto in patologia neonatale dove è fondamentale la diagnosi precoce; tali caratteristiche, se confermate, sembrerebbero suggerire un uso più diffuso del test.

Scopo del nostro studio è stato pertanto quello di comparare l'accuratezza diagnostica tra PCT e PCR in varie forme flogistiche infettive ed infiammatorie, ricercando l'eventuale correlazione tra valori di PCT, gravità della flogosi e stato di malattia, e di valutare infine la capacità del test di discriminare l'eziologia delle infezioni.

## Materiali e metodi

Sono stati studiati i bambini ammessi nel reparto di Clinica Pediatrica, per febbre di varia origine (gruppo 1: eziologia batterica, gruppo 2: virale, gruppo 3: infiammatoria); quotidianamente sono stati raccolti i dati clinici e sono stati effettuati i dosaggi della PCT e della PCR in due fasi: al momento dell'ammissione e della defervescenza. Per la PCR, misurata utilizzando il metodo ADVIA Chemistry Systems basato su una metodica immunoturbimetrica, è stato utilizzato un cut-off pari a 0,6 mg/dl; mentre per la PCT il cut off è stato di 0,05 ng/ml. Il dosaggio di quest'ultima è stato effettuato tramite metodo immunocromatografico semiquantitativo (BRAHMS PCT-Q); il test utilizza un anticorpo monoclonale murino anti-catacalcina, coniugato con oro colloidale (tracciante) ed un anticorpo policlonale da pecora anticatocalcina (fase solida). Quando si deposita il campione (siero o plasma) nel pozzetto, la PCT, se presente, lega il tracciante formando un complesso antigene-anticorpo marcato che si muove per capillarità lungo il sistema di reazione e raggiunge la zona della banda del test, la cui intensità è direttamente proporzionale alla



concentrazione della PCT nel campione; avvalendosi del confronto con una carta di riferimento si possono individuare valori di PCT che cadono all'interno dei seguenti intervalli di concentrazione (<0,5ng/ml; >0,5-1 ng/ml; >1-2ng/ml e >2-5ng/ml; >5-10ng/ml). Il tracciante che non è stato legato diffonde nella zona della banda di controllo, dove si lega producendo un intenso colore rosso indice di corretto funzionamento del test.

## Analisi statistica

Le variabili sono state espresse come medie, mediane e deviazioni standard.

I valori di sensibilità (SE), specificità (SP), valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) della PCT e della PCR sono stati calcolati secondo i metodi standard.

Sono stati costruiti gli intervalli di confidenza al 95% delle misure di validità. Per confrontare proporzioni è stato utilizzato il test del chi quadrato (tabella 7).

Tabella 2a

PARAMETRI DI ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DI PCT E PCR AL MOMENTO DELL'AMMISSIONE IN CLINICA.

Gruppo 1	PCT(%)	IC 95%	PCR (%)	IC 95%
SE	79	65-89	85	72-93
SP	58	43-71	50	36-64
VPP	65	52-77	63	50-74
VPN	73	57-86	77	59-89
Gruppo 2	PCT (%)	IC 95%	PCR (%)	IC 95%
SE	44	28-62	42	25-59
SP	31	20-43	19	11-30
VPP	25	15-68	21	12-33
VPN	51	35-67	38	22-56
Gruppo 3	PCT (%)	IC 95%	PCR (%)	IC 95%
SE	37	15-65	69	41-89
SP	35	25-46	33	23-44
VPP	10	4-20	16	8-26
VPN	76	60-88	85	69-95

Tabella 2b

PARAMETRI DI ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DI PCT E PCR IN FASE DI DEFERESCENZA.

Gruppo 1	PCT(%)	IC 95%	PCR (%)	IC 95%
SE	52	30-74	50	26-74
SP	87	62-89	58	33-80
VPP	85	54-98	53	28-77
VPN	58	37-78	55	32-77
Gruppo 2	PCT(%)	IC 95%	PCR (%)	IC 95%
SE	33	10-65	50	21-79
SP	64	42-82	56	35-76
VPP	31	9-61	35	14-62
VPN	67	45-84	70	46-88
Gruppo 3	PCT(%)	IC 95%	PCR (%)	IC 95%
SE	14	1-58	29	3-71
SP	60	41-77	50	31-68
VPP	8	1-36	12	2-36
VPN	75	53-90	75	51-91

Tabella 3 VALORI DELLA PCT RILEVATI IN FASI DI AMMISSIONE.					
PCT	Minimo	Massimo	Media	Mediana	Deviazione standard
Gruppo 1	0.05	17.48	1.29	0.29	3
Gruppo 2	0.05	4.65	0.34	0.05	0.86
Gruppo 3	0.05	2.03	0.23	0.05	0.5

Tabella 4 PCT E PCR PERFORMANCE A CONFRONTO.		
	Momento di rilevazione	
	Entrata	Defervescenza
PCT + PCR-	20/104 (19,2%)	4/37 (10,8%)
PCT- PCR+	28/104 (26,9%)	5/37 (13,5%)

Tabella 5 POSITIVITÀ DELLA PCT E DELLA PCR AL MOMENTO DELL'AMMISSIONE.			
	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3
PCT +	42/52 (80,7%)	16/36 (44,4%)	6/16 (37,5%)
PCR +	44/52 (84,6%)	15/36 (41,6%)	10/16 (62,5%)

Tabella 6 NEGATIVITÀ DELLA PCT E DELLA PCR ALLA DEFERESCENZA.			
	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3
PCT -	10/18 (55,5%)	8/12 (66,6%)	6/7 (14,3%)
PCR -	9/18 (50%)	6/12 (50%)	2/7 (28,5%)

Tabella 7 TEST CHI-QUADRO.				
PCT		PCR		
		+	-	Totale
		+	67	14
-	19	41	60	
Totale	86	55	141	

Tabella 8a COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE LINEARE FRA PCT E PCR.			
Totale (141 casi)	Defervescenza (37 casi)	Entrata (104 casi)	
0,4	0,4	0,4	

(campioni studiati per tempo di rilevazione). Il coefficiente di correlazione non varia né in fase di ammissione né in quella di defervescenza.

Tabella 8b COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE LINEARE FRA PCT E PCR.			
	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3
Entrata	0,4 (52 casi)	0,6 (36 casi)	0,2 (16 casi)
Defervescenza	0,8 (18 casi)	0,6 (12 casi)	0,9 (7 casi)
Totale	0,4 (70 casi)	0,6 (48 casi)	0,2 (23 casi)

(campioni studiati per tempo di rilevazione e flogiosi)

## Risultati

I risultati sono relativi a 141 pazienti di cui 75 maschi (53,2%) e 66 femmine (46,8%), range età: 1 mese - 162 mesi, media 62 mesi, mediana 50 mesi.

Il dosaggio dei due markers è stato effettuato in 104 bambini al momento dell'ammissione ed in 37 alla defervescenza: 70 pazienti erano affetti da infezioni batteriche, 48

da infezioni virali e 23 da flogosi infiammatorie (Tabella 1). Più in particolare sono state diagnosticate: 69 flogosi delle alte vie respiratorie e 10 delle basse vie, 13 gastroenteriti (di cui 7 ad eziologia virale), 1 pericardite, 8 infezioni virali (3 da CMV, 2 da HHV-6, 2 da EBV, 1 da Parvovirus B19), 1 infezione da Bordetella Pertussis, 1 brucellosi, 2 celluliti orbitarie, 1 linfadenite batterica, 2 otomastoiditi, 2 infezioni delle vie urinarie, 10 artriti settiche, 4 Artriti idiopatiche giovanili, 6 Malattie reumatiche, 5 Porpore di SH, 4 Malattie di Kawasaki, 2 vasculiti indifferenziate.

I valori di SE, SP, VPP, VPN sono riportati nelle tabelle 2a e 2b. I pazienti con infezione batterica hanno mostrato valori di PCT più elevati di quelli con infezione virale ed infiammazione (tabella 3): valori medi di 1.29 ng/ml al momento dall'ammissione in Clinica meglio correlavano con l'eziologia batterica confermata successivamente in quasi 2/3 dei pazienti, anche se il test ha fornito risultati patologici solo nell'85,7% delle infezioni gravi. Nelle tabelle 4, 5 e 6 sono confrontati i risultati dei test nelle due fasi studio. Dall'analisi statistica emerge che il valore del chi-quadro è risultato superiore a quello teorico della variabile casuale: questo significa che esiste una relazione tra i due marker diagnostici (tabella 7).

## Discussione

La febbre, in particolare nei primi mesi di vita, rappresenta un frequente motivo di accesso nei Reparti di Emergenza e comporta spesso il ricovero: in una non trascurabile percentuale dei casi né l'anamnesi né l'esame obiettivo permettono di individuare il focus, di discriminare l'eziologia o stabilirne precocemente la gravità. Pur essendo le malattie virali quelle più frequentemente in causa, è dimostrato che i bambini più piccoli affetti da patologie ad eziologia batterica presentino un rischio più elevato rispetto a quelli delle età successive in quanto in questa fascia d'età esse sono generalmente più gravi. Pertanto diventa importante per il clinico poter disporre di markers sierologici accurati per l'individuazione dei pazienti a rischio in quanto quelli disponibili, in particolare la PCR, che pur rappresenta ancora il gold standard diagnostico, non sono ottimali per monitorare il decorso delle flogosi.

La ricerca si è pertanto focalizzata sulla PCT come potenziale marker di infezione batterica: fin dal 1993 peraltro Assicott e collaboratori rilevando concentrazioni sieriche elevate della PCT in pazienti con sepsi ed altre infezioni hanno stimolato i successivi studi che hanno condotto alla produzione di una notevole letteratura scientifica; infatti a partire dalla seconda metà degli anni 90, molti Autori hanno utilizzato tale dosaggio in un'ampia gamma di situazioni cliniche, confermandone l'accuratezza nel monitoraggio delle flogosi.<sup>3</sup>

La letteratura più recente consente di affermare che essa può rappresentare un valido indicatore poiché, pressoché indosabile in con-

dizioni normali, se si escludono i primi tre giorni di vita, aumenta in maniera significativa particolarmente nelle infezioni batteriche, raggiungendo livelli tanto più elevati quanto più severa è la malattia: l'incremento dei livelli plasmatici, già evidente dopo 3-4 ore dall'insulto infettivo, raggiunge un picco a 6 ore e torna a valori normali entro 48 ore dall'avvio della terapia antibiotica.<sup>4</sup>

L'accuratezza diagnostica della PCT, già ben documentata in importanti lavori su pazienti adulti,<sup>5</sup> in età neonatale e nei lattanti, sembra essere confermata anche nelle età pediatriche successive,<sup>6,7,8,9,10</sup> anche se i lavori non sono sempre confrontabili perché diverse sono l'età dei pazienti inclusi ed il grado di severità della malattia, la metodologia con cui è stato condotto lo studio ed i valori di cut-off utilizzati.<sup>11,12,13</sup> Il test risulta scarsamente sensibile, infine, nelle infezioni non disseminate e può fornire falsi positivi in condizioni non infettive ma caratterizzate da livelli particolarmente elevati di citochine pro-infiammatorie.

Nella nostra casistica, l'accuratezza della PCT è risultata sovrapponibile a quella della PCR nei tre gruppi di pazienti studiati. Nella nostra casistica, l'accuratezza della PCT è risultata sovrapponibile a quella della PCR nei tre gruppi di pazienti studiati; più in particolare, indipendentemente dall'eziologia, la prima è stata di maggior ausilio nel 19,2 % dei casi, al momento del ricovero, quando la PCR ha fornito risultati negativi e nel 13,5 % dei pazienti in cui i valori della PCR erano ancora positivi, dopo la defervescenza.

Valori negativi della PCT, con contemporanea positività della PCR, sono stati riscontrati nel 26,9% dei casi, al momento dell'ammissione in Clinica: di questi tre erano gravi (2 artriti settiche ed una cellulite orbitaria). Il 10,8% dei pazienti, infine, mostrava persistenza della positività della PCT, con valori negativi di PCR, in fase di defervescenza.

I valori più elevati di PCT non sono stati rilevati nei due casi più gravi in assoluto, rispettivamente una broncopolmonite ed una polmonite lobare. I nostri risultati pur condizionati dalla numerosità del campione, dai valori inferiori del cut-off e dalla minore gravità delle patologie, sono in linea con quelli riportati in letteratura.<sup>14</sup>

## Conclusioni

La diagnosi laboratoristica delle flogosi in età pediatrica si basa su alcuni parametri laboratoristici, in particolare sulla PCR attuale gold standard diagnostico, che non possiedono peraltro un'accuratezza ottimale e, pertanto, desta molto interesse il dosaggio della PCT: questo indicatore presenta infatti caratteristiche intrinseche che sembrano particolarmente utili al clinico nell'approccio diagnostico e nel monitoraggio delle flogosi infettive ed infiammatorie che, in questa fascia d'età, costituiscono un frequente motivo di accesso ai Reparti di Emergenza e di ricovero. Una infezione grave può infatti spesso esordire con la sola febbre e pertanto una diagnosi rapida è essenziale per stabilire la necessità del ricovero ed iniziare tempestivamente la terapia, evitando in ultima analisi esiti potenzialmente gravi specie per i pazienti più piccoli quali i neonati ed i lattanti. Oltre ad evitare pertanto ricoveri

incongrui ciò comporterebbe una riduzione dei rischi di reazioni avverse e di insorgenza di resistenze agli antibiotici legate ad uso indiscriminato, limitando, in ultima analisi, anche i costi per il sistema sanitario. In tale ottica l'utilizzo della PCT sembra valido in età pediatrica dove è intuitiva l'importanza di avere a disposizione un marcatore precoce ed accurato, in particolare in fase di emergenza.

La PCT presenta alcuni vantaggi quali la precocità di innalzamento, la più rapida normalizzazione e pertanto un miglior apporto in fase di monitoraggio; inoltre permette potenzialmente al clinico di discriminare l'eziologia delle flogosi e nell'ambito delle forme infiammatorie, tra ripresa della malattia di base e sovrainfezione.

I nostri risultati sembrano confermare quelli della letteratura più recente anche se il test non ha evidenziato una correlazione ottimale con la gravità delle forme batteriche.

Nella nostra esperienza peraltro supportata da quella di importanti lavori, il dosaggio della PCT non sembra possa sostituire, almeno per il momento, quello della PCR, soprattutto alla luce dei costi.<sup>13,15</sup>

Se i vantaggi fossero definitivamente confermati da ulteriori contributi casistica, necessari per identificare con maggior completezza i campi applicativi e stabilire i valori ottimali del cut-off, si ottimizzerebbe il rapporto costo-benefico dell'utilizzo del test, giustificandone un uso più diffuso, se non addirittura l'utilizzo esclusivo.<sup>16</sup>

## Bibliografia

- 1 Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975; 55: 407-13
- 2 Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17
- 3 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8
- 4 Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8
- 5 Haasper C, Kalmbach M, Dikos GD. Prognostic value of procalcitonin and/or interleukin-6 plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome or sepsis. *Technol Health Care* 2010;18(2):89-100.
- 6 Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2007 Mar 2;7:10.
- 7 Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Mar;177(5):498-505
- 8 Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, et al. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection.* 2008 Oct;36(5):396-407
- 9 Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study. *J Hosp Infect* 2011 Jan;77(1):58-63

- <sup>10</sup> Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin.* 2011 Apr;27(2):253-63
- <sup>11</sup> Lee CC, Chen SY, Tsai CL, et al. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock* 2008 Mar;29(3):322-7.
- <sup>12</sup> Alkhali UM, Abd Al-Monem N, et al. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis. *J Glob Infect Dis.* 2011 Jan;3(1):14-8.
- <sup>13</sup> Toikka P, Irjala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin C-reactive protein and interleukine-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:598-602
- <sup>14</sup> O'Donnell DR. A scoring model including procalcitonin, C-reactive protein, and urinalysis is superior to individual variables in detecting serious bacterial infection in children under three years old. *J Pediatr.* 2011 May;158(5):862-3
- <sup>15</sup> Fernandez Lopez A, Cubellis CL, Garcia Garcia JJ, et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: result of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatric Infect Dis J* 2003; 22:895-9038
- <sup>16</sup> Gilsdorf JR. C reactive protein and procalcitonin are helpful in diagnosis of serious bacterial infections in children. *J Pediatr.* 2012 Jan;160(1):173-4