

Il ruolo dei *marker* di flogosi nel guidare le decisioni diagnostico-terapeutiche nei bambini con febbre senza segni di localizzazione

Trippella G¹, Galli L², de Martino M², Chiappini E²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

²Malattie Infettive Pediatriche, Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

Parole chiave

marker; procalcitonina; proteina C-reattiva; febbre senza segni di localizzazione

Key words

marker; procalcitonin; C-reactive protein; Fever without localizing signs

Riassunto

Obiettivo: valutare la performance diagnostica dei *marker* di flogosi nei bambini con febbre senza segni di localizzazione (*fever without apparent source* o FWAS) e la loro utilità nel guidare le scelte terapeutiche. **Materiali e metodi:** È stata condotta una revisione sistematica della Letteratura degli anni 2011-2016, utilizzando la banca bibliografica MEDLINE. Sono stati inclusi studi che analizzano l'accuratezza diagnostica dei *marker* di flogosi al fine di identificare o escludere infezioni batteriche gravi (*serious bacterial infections* o SBI) in bambini con FWAS. **Risultati:** Sono stati inclusi undici studi, che analizzano i seguenti *marker*: velocità di eritrosedimentazione (VES), conta dei globuli bianchi (CGB), conta assoluta dei neutrofili (CAN), proteina C-reattiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleuchina-6 (IL-6). Quattro studi valutano il *Lab-score*, che combina PCR, PCT e stick urinario. Le performance mostrate dai *marker* presentano notevoli differenze nei diversi studi e al variare dei livelli di *cut-off*. I *marker* con la maggiore accuratezza diagnostica risultano la PCR e la PCT: per la PCR, a un *cut-off* pari a 20 mg/l, la sensibilità varia dal 52,0% all'80,0% e la specificità dal 53,3% al 75,0%; per la PCT, a un *cut-off* pari a 0,5 ng/ml, la sensibilità varia dal 53,3% all'86,7% e la specificità varia dal 70,0% al 95,9%. Valori di *Lab-score* superiori a 3 mostrano una simile accuratezza diagnostica. CGB e CAN mostrano buoni valori di specificità ma una bassa sensibilità, mentre per quanto riguarda la VES la performance riscontrata è modesta. Per l'IL-6 si osservano performance migliori rispetto alla CGB e alla CAN, ma in ogni caso peggiori rispetto alla PCR e alla PCT. **Conclusioni:** tra i vari *marker*, la PCR e la PCT sembrano essere i più utili, mostrando le migliori performance utilizzando livelli di *cut-off* pari a 20 mg/l per la PCR e a 0,5 ng/ml per la PCT. L'utilizzo del *Lab-score* consente di aumentare l'accuratezza diagnostica, a fronte di un aumento dei costi associati. La PCT presenta maggiori livelli di specificità, particolarmente in bambini più piccoli, tuttavia la PCR rimane il *marker* più accessibile, essendo anche disponibile come valido test point-of-care (POC).

Abstract

Objective: to evaluate the diagnostic performance of inflammation markers in children with fever without apparent source (FWAS) and their usefulness in driving therapeutic choices. **Materials and methods:** a systematic revision of the literature, from 2011 to 2016, has been conducted, using the bibliographical bank MEDLINE. This revision included studies on the diagnostic accuracy of inflammation markers with the purpose to identify or exclude serious bacterial infections (SBI) in children with FWAS. **Results:** eleven studies have been included, that analyzed the following markers: Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), White Blood Cell count (WBC), Absolute Neutrophil Count (ANC), C-Reactive Protein (CRP), procalcitonin (PCT), Interleukin-6 (IL-6). Four studies evaluated the Lab-score, an index that combines PCR, PCT and urinary stick. Performances shown by markers differ widely in the different studies and varied according to cut-off levels. PCR and PCT presented the greatest diagnostic accuracy: for PCR, with a cut-off equal to 20 mg/l, sensibility varied from 52.0% to 80.0% and the specificity from 53.3% to 75.0%; for the PCT, with a cut-off equal to 0.5 ng/ml, sensibility vary from 53.3% to 86.7% and the specificity from 70.0% to 95.9%. Lab-score values higher than 3 showed a similar diagnostic accuracy. CGB and ANC showed good specificity but low sensibility, while ESR' performance was modest. IL-6 showed superior performances in comparison to CGB and ANC, in any case worsen in comparison to PCR and PCT. **Conclusions:** among markers, PCR and PCT seem to be the more useful, showing best performances with cut-off levels equal to 20 mg/l for PCR and to 0.5 ng/ml for PCT. The Lab-score allows to increase the diagnostic accuracy whilst an increase of related costs. PCT is characterized by great levels of specificity, particularly in smaller children, nevertheless PCR remains the most accessible marker, being also available as point-of-care (POC) testing.



Introduzione

L'approccio al bambino febbrile è complesso; spesso la causa di una malattia febbrile è un'infezione autolimitante, presumibilmente virale, tuttavia una piccola percentuale di casi presenta infezioni batteriche gravi (*Serious Bacterial Infections* o SBI), che beneficiano di una terapia antibiotica precoce.¹

Il trattamento inadeguato di infezioni batteriche può causare serie complicanze, d'altra parte trattare infezioni virali con terapie antibiotiche contribuisce allo sviluppo di resistenze, aumenta i costi e i rischi di reazioni avverse.²

La valutazione clinico-anamnestica è un momento fondamentale per la diagnosi, tuttavia ha un basso valore predittivo, in particolare nei bambini più piccoli in apparenti buone condizioni cliniche. Pertanto, ulteriori indagini diagnostiche possono essere di grande supporto per il medico.³

Gli indici di flogosi sono stati ampiamente studiati al fine di valutarne l'utilità nel guidare le decisioni terapeutiche. L'obiettivo consiste nell'identificare un *marker* o una combinazione di *marker* con valori ottimali di sensibilità e specificità, per facilitare la selezione dei pazienti che necessitano di una terapia antibiotica.

A oggi, tuttavia, nessun *marker* si è dimostrato sufficientemente sensibile o specifico da poter essere utilizzato come strumento definitivo per diagnosticare o escludere una SBI in età pediatrica.

Secondo le raccomandazioni delle Linee Guida NICE, l'approccio diagnostico al bambino con febbre a rischio di SBI dovrebbe includere: conta dei globuli bianchi (CGB), proteina C-reattiva (PCR) ed esame delle urine, mentre non è attualmente raccomandato il dosaggio di routine della procalcitonina (PCT).⁴

Tramite questa revisione della Letteratura abbiamo analizzato i più recenti studi riguardo alla performance diagnostica degli indici di flogosi nel bambino con febbre senza segni di localizzazione (*Fever Without Apparent Source* o FWAS) e il loro possibile impatto sull'iter diagnostico-terapeutico.

Materiali e metodi

La ricerca è stata condotta sulla banca bibliografica MEDLINE, utilizzando come motore di ricerca PubMed, con le seguenti stringhe, limitate a titolo e abstract:

(fever OR febrile) AND (infants OR child OR children) AND (serious infections OR point of care OR crp OR c reactive protein OR procalcitonin OR esp OR wbc)

La ricerca è stata limitata ad articoli in lingua inglese, pubblicati nei precedenti cinque anni. Sono state inoltre analizzate le bibliografie degli articoli selezionati.

Tra gli studi esaminati, le concentrazioni ematiche dei *marker* sono state ottenute utilizzando diversi metodi: sia ana-

lisi di laboratorio standard, sia analisi *point-of-care* (POC), metodiche eseguite cioè direttamente nella sede di accesso alle cure del paziente. È stata quindi eseguita un'ulteriore ricerca per confrontare l'accuratezza di questi metodi.

Sono stati selezionati studi che esprimono i risultati in termini di sensibilità e specificità o rapporto di verosimiglianza positivo (LR+) e rapporto di verosimiglianza negativo (LR-). Quando non riportati, questi parametri sono stati calcolati attraverso le seguenti funzioni:

$$LR+ = \frac{\text{sensibilità}}{1-\text{specificità}} \quad \text{and} \quad LR- = \frac{1-\text{sensibilità}}{\text{specificità}}$$

Gli studi che analizzano diversi *cut-off* dello stesso *marker* hanno permesso di calcolare l'Indice di Youden (*Youden Index* o YI), definito come:

$$YI = \text{sensibilità} + \text{specificità} - 1$$

Lo YI è una funzione di sensibilità e specificità ed è utilizzato per misurare l'accuratezza diagnostica di un test. Può variare da 0 a 1, con valori prossimi a 1 che indicano che la *performance* del *marker* è relativamente buona e valori vicini a 0 che indicano prestazioni limitate. Questo indice fornisce, pertanto, un criterio per la scelta del valore di *cut-off* ottimale, che massimizzi cioè la combinazione di sensibilità e specificità.⁵

Quando disponibili i dati di sensibilità e specificità di un *marker* a diversi *cut-off*, abbiamo individuato quello con massimo valore di YI, che rappresenta il *cut-off* che potrebbe avere una maggiore utilità nella pratica clinica.

Tra gli studi esaminati sono presenti differenze per quanto riguarda la definizione di SBI: nella maggior parte degli studi questo termine viene utilizzato per indicare una vasta gamma di infezioni batteriche gravi, tra cui quella del tratto urinario, infezioni gastrointestinali, polmoniti, osteomieliti, celluliti, meningiti, batteriemie e sepsi. Altri studi invece hanno distinto le infezioni batteriche invasive (*Invasive Bacterial Infections* o IBI) dalle SBI, usando il termine IBI per indicare le condizioni più gravi, con l'isolamento di un agente patogeno batterico da sangue o liquido cerebrospinale (*Cerebro Spinal Fluid* o CSF), come meningiti, batteriemie o sepsi, e il termine SBI per indicare le condizioni meno gravi. Negli studi riportanti dati riguardo all'accuratezza dei *marker* nella rilevazione di entrambe le condizioni (sia SBI sia IBI), sono stati presi in considerazione i risultati riguardanti le IBI.

Risultati

La ricerca ha identificato 414 pubblicazioni. Escludendo quelle giudicate non pertinenti, sono stati identificati dodici studi rilevanti per valutare le prestazioni dei *marker* nel diagnosticare o escludere SBI nei neonati e nei bambini con FWAS. Le caratteristiche e i risultati di questi studi sono riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Disegno	Ambito, paese	N	Età	Marker	Metodica	Risultati
Kool 2016 ⁶	Studio prospettico	Ambulatori di medicina generale, Paesi Bassi	440	3 mesi-6 anni	PCR	Analisi POC	In medicina generale la PCR ha una scarsa utilità nella diagnosi di SBI.
Milcent 2016 ⁷	Studio prospettico	Pronto soccorso, Francia	2.047	7-91 giorni	PCR, PCT	Analisi di laboratorio standard	La PCT presenta un'accuratezza diagnostica maggiore rispetto alla PCR nell'individuare IBI in bambini febbrili dai 7 ai 91 giorni di vita.
Markic 2015 ⁸	Studio retrospettivo	Pronto soccorso, Croazia	135	<6 mesi	CGB, PCR, PCT, Lab-score*	Analisi di laboratorio standard	In pronto soccorso il <i>Lab-score</i> presenta un alto valore diagnostico nell'individuare pazienti a rischio di SBI, in particolare nei bambini di ≤90 giorni di vita.
Zarkesh 2015 ⁹	Studio prospettico	Ospedale pediatrico, Iran	195	<3 mesi	CGB, CAN, IL-6, PCR	Analisi di laboratorio standard e analisi POC	L'IL-6 e la PCR presentano un'accuratezza diagnostica migliore rispetto alla CGB e alla CAN nella diagnosi di SBI.
Nijman 2014 ¹⁰	Studio prospettico	Pronto soccorso, Paesi Bassi	1.084	1 mese-16 anni	Lab-score	Analisi di laboratorio standard	La PCR e la PCT hanno un buon valore predittivo nella diagnosi di SBI. L'accuratezza diagnostica del <i>Lab-score</i> è maggiore in pronto soccorso rispetto ad altre sedi di cure primarie.
Kaya 2014 ¹¹	Studio prospettico	Ambulatori pediatrici, Turchia	120	2-18 anni	CGB, PCR	Analisi di laboratorio standard	La CGB e la ANC, insieme alla PCR, hanno un moderato valore diagnostico in bambini con infezioni batteriche.
Mahajan 2014 ¹²	Studio prospettico	Pronto soccorso, USA	226	<36 mesi	PCT	Analisi di laboratorio standard test	La PCT presenta un'accuratezza diagnostica maggiore rispetto alla CGB e alla CAN nell'identificare bambini con SBI.
Gomez 2012 ¹³	Studio retrospettivo	Pronto soccorso, Spagna, Italia	1.112	<3 mesi	PCT	Analisi di laboratorio standard	La PCT è un marker più affidabile della PCR nell'identificare pazienti con IBI.
Yo 2012 ¹⁴	Revisione sistematica e metanalisi	Pronto soccorso, reparto pediatrico, NA	4.797	7 giorni-36 mesi	PCT, PCR, CGB	NA	La PCT presenta un'accuratezza diagnostica maggiore rispetto alla CGB e alla PCR nell'identificare bambini con una SBI ed è più utile nell'escludere SBI che nel diagnosticarle.
Bressan 2012 ¹⁵	Studio retrospettivo	Pronto soccorso, Spagna, Italia	NA	<3 mesi	PCT, PCR, CGB, Lab-score	Analisi di laboratorio standard	Il Lab-score è più utile per nel diagnosticare SBI, che nell'escluderle. Non è abbastanza accurato per permettere, da solo, la diagnosi di IBI.
Thompson 2012 ¹⁶	Revisione sistematica e metanalisi	Pronto soccorso, reparto pediatrico, ambulatorio pediatrico, USA, UK, Belgio, Danimarca, Italia, Paesi Bassi, Svizzera, Canada, Spagna, Australia	11.045	1 mese-18 anni	PCR, PCT, VES, Interleuchine, CGB, CAN	NA	La PCR e la PCT presentano una simile accuratezza diagnostica e sono marker più utili rispetto alla CGB. Non sono tuttavia abbastanza efficaci da permettere la diagnosi certa di SBI, quindi vanno interpretate alla luce dei dati clinici.
Luaces-Cubells 2012 ¹⁷	Studio prospettico	Pronto soccorso, Spagna	868	1-36 mesi	PCT	Analisi di laboratorio standard	La PCT è un utile marker nella diagnosi di IBI in bambini con FWAS, in particolare in caso di febbre di recente insorgenza.

**Lab-score*: PCT, PCR e stick urinario.

Abbreviazioni: CGB, conta dei globuli bianchi; CAN, conta assoluta dei neutrofili; PCR, proteina C-reattiva; PCT, procalcitonina; VES, velocità di eritrosedimentazione; IL-6, interleuchina-6; SBI, *Serious Bacterial Infections*; IBI, *Invasive Bacterial Infections*; FWAS, *Fever Without Apparent Source*; NA, *Not Available*.

Accuratezza diagnostica dei marker di flogosi

I *marker* di flogosi oggetto del maggior numero di studi sono: CGB, conta assoluta dei neutrofili (CAN), PCR e PCT. Solo uno studio ha valutato le prestazioni della velocità di eritrosedimentazione (VES). Due studi hanno valutato anche l'Interleuchina-6 (IL-6).

La maggior parte degli studi sono condotti in Pronto Soccorso, una minoranza presso altre sedi di accesso alle cure primarie.

Velocità di eritrosedimentazione

Una revisione sistematica della Letteratura pubblicata nel 2009 ha individuato un solo studio che considera la VES come *marker* di infezione: il *cut-off* considerato è pari a 50 mm/h, la sensibilità 76,4% e la specificità 69,3%, con LR+ 2,49 e LR- 0,34.¹⁶

I bassi valori di sensibilità e specificità osservati sono probabilmente legati al fatto che i livelli della VES sono influenzati da diversi fattori, come i livelli di albumina, fibrinogeno e IgG circolanti, la morfologia e la concentrazione eritrocitaria. Pertanto, l'analisi di questo *marker* comporta la possibilità di falsi negativi (per valori elevati di albumina, valori ridotti di fibrinogeno, iperviscosità, microcitosi, policitemia, anemia falciforme, anemia emolitica e farmaci) e falsi positivi (in caso di anemia, terapia con immunoglobuline per via endovenosa, macrocitosi, elevati valori di fibrinogeno e ridotti valori di albumina).¹⁸

Conta leucocitaria totale

Sei degli studi inclusi^{8,9,12,14,16,17} analizzano le prestazioni della CGB nei bambini con FWAS. La fascia di età considerata va dalla nascita ai 18 anni, anche se la maggior parte degli studi considerano bambini di età inferiore ai 36 mesi. Il valore di *cut-off* più frequentemente utilizzato è pari a $15 \times 10^9/l$, mentre alcuni Autori analizzano *cut-off* più elevati, con l'effetto di ridurre la sensibilità e aumentare la specificità, come mostrato nella Tabella 2.

Considerando un *cut-off* pari a $15 \times 10^9/l$, la sensibilità varia dal 40,0% al 61,0%, mentre la specificità varia dal 72,0% all'80,2%. Tutti gli Autori concordano sul fatto che la *performance* della CGB sia peggiore rispetto a quella della PCR o della PCT nell'escludere o identificare SBI. Tuttavia, la CGB rimane uno strumento diagnostico utile quando utilizzato in combinazione con i dati clinici ed, eventualmente, con altri test diagnostici.

Conta assoluta dei neutrofili

Dagli studi che hanno analizzato la CAN^{9,12,16,17} emerge che l'accuratezza diagnostica di questo parametro è limitata. Nonostante buoni valori di specificità, la CAN pre-

senta una sensibilità molto bassa. Il *cut-off* più utilizzato è pari a $10 \times 10^9/l$. I più alti valori di sensibilità e specificità incontrati risultano 46,7% e 88,1%, rispettivamente.

Proteina C-reattiva e procalcitonina

Dieci studi hanno valutato la PCR,^{6-11,13,14,16,17} mentre otto studi la PCT,^{7,8,10,12-14,16,17} singolarmente o in combinazione tra loro. I valori di *cut-off* analizzati per la PCR variano da 6,0 mg/l a 100,0 mg/l; questo ampio range fa sì che i valori di sensibilità e specificità rilevati differiscano in modo significativo tra i diversi studi. La maggior parte degli studi prende in considerazione diversi valori di *cut-off*, valori più alti per identificare SBI, valori più bassi per escludere SBI. Prendendo invece un singolo valore intermedio di 40 mg/l, la sensibilità incontrata varia dal 45,0% al 74,0% e la specificità dal 76,0% al 97,3%.

I valori di *cut-off* considerati per la PCT variano da 0,3 ng/ml a 2 ng/ml; il *cut-off* più comunemente utilizzato è pari a 0,5 ng/ml, con una sensibilità che va dal 53,3% all'86,7% e una specificità che va dal 70,0% al 95,9%.

Questi dati dimostrano che, anche considerando lo stesso valore soglia, l'accuratezza diagnostica di questi marcatori varia notevolmente tra diversi studi.

Una recente revisione della Letteratura (Thompson et al.) ha esaminato studi effettuati in dipartimenti di emergenza o presso ambulatori pediatrici, con un campione di popolazione da 0 a 18 anni. Gli Autori analizzano sia la PCR che la PCT, in aggiunta a VES, CGB, CAN, IL-6. In particolare propongono diversi valori di *cut-off*, da un lato per identificare, dall'altro per escludere infezioni gravi nei bambini febbrili: 80 mg/l per la PCR e 2 ng/ml per la PCT per identificare infezioni gravi, con una specificità superiore al 90,0%, ma una sensibilità del 40,0-50,0%; 20 mg/l per la PCR e 0,5 ng/ml per la PCT per escludere infezioni gravi, con una sensibilità superiore all'80,0%, ma una specificità pari al 70,0%. Riassumendo, concentrazioni ematiche di PCR maggiori o uguali a 80 mg/l sono associate a una maggiore probabilità di SBI, mentre concentrazioni ematiche di PCR inferiori a 20 mg/l permettono con buona probabilità di escludere SBI. Lo stesso si può dire per la PCT, con valori superiori a 2 ng/ml e inferiori a 0,5 ng/ml, rispettivamente.¹⁶

Questi valori di *cut-off* sono stati successivamente analizzati da altri Autori.^{6-8,10,12-14,17} In particolare, come mostrato in Tabella 3:

- a un *cut-off* di 20 mg/l per la PCR la sensibilità varia dal 52,0% all'80,0% e la specificità dal 53,3% al 75,0%;
- a un *cut-off* di 80 mg/l per la PCR la sensibilità varia dal 28,8% al 33,3% e la specificità dall'86,7% al 94,8%;
- a un *cut-off* di 0,5 ng/ml per la PCT la sensibilità varia dal 53,3% al 86,7% e la specificità varia dal 72,0% al 95,9%;

Tabella 2. Sensibilità, specificità, rapporto di verosimiglianza positivo (LR+), rapporto di verosimiglianza negativo (LR-) e valori di cut-off dei marker negli studi inclusi

Marker/Studio	Cut-off	Sensibilità,%	Specificità,%	LR+	LR-
VES					
Thompson 2012	50 mm/h	76,4	69,3	2,49	0,34
CGB					
Markic 2015	15,0x10 ⁹ /l	48,4	78,1	2,21	0,66
Zarkesh 2015	15,0x10 ⁹ /l	41,4	80,2	2,09	0,73
Mahajan 2014	15,0x10 ⁹ /l 19,0x10 ⁹ /l	56,7 46,7	76,3 90,2	2,39 4,76	0,57 0,59
Yo 2012	15,0x10 ⁹ /l	61,0 58,0	72,0 73,0	2,18 2,15	0,54 0,58
Thompson 2012	15,0x10 ⁹ /l	NA	NA	0,87-2,43	0,61-1,14
Luaces-Cubells 2012	15,0x10 ⁹ /l 24,4x10 ⁹ /l	40,0 40,0	75,2 97,1	1,62 13,87	0,80 0,62
CAN					
Zarkesh 2015	10,0x10 ⁹ /l	34,5	76,2	1,45	0,86
Mahajan 2014	10,0x10 ⁹ /l 13,0x10 ⁹ /l	46,7 30,0	88,1 94,3	3,94 5,29	0,61 0,74
Thompson 2012	10,0x10 ⁹ /l	NA	NA	1,06-1,38	0,90-0,93
Luaces-Cubells 2012	10,0x10 ⁹ /l 15,4x10 ⁹ /l	33,3 33,3	85,7 97,0	2,33 11,09	0,78 0,69
PCR					
Kool 2016	20 mg/l 80 mg/l	52,0 28,8	53,3 86,7	1,10 2,10	0,90 0,80
Milcent 2016	20 mg/l 40 mg/l	75,0 45,0	75,0 86,0	3,00 3,20	0,30 0,60
Markic 2015	40 mg/l	62,9	97,3	23,30	0,38
Zarkesh 2015	10 mg/l	81,6	89,9	8,08	0,20
Nijman 2014	10 mg/l 20 mg/l 40 mg/l	34,0 76,0 58,0	96,0 63,0 81,0	8,43 2,03 2,98	0,69 0,38 0,53
Kaya 2014	6 mg/l	90,0	18,0	1,10	0,56
Gomez 2012	20 mg/l 40 mg/l	69,4 47,4	74,7 86,3	2,74 3,45	0,41 0,61
Yo 2012	40 mg/l	74,0 74,0	76,0 76,0	3,08 3,08	0,34 0,34
Thompson 2012	20 mg/l 80 mg/l	75,1 >80,0 40,0-50,0	76,1 70,0 >90,0	3,15 - 8,40	0,33 0,19-0,25 0,57
Luaces-Cubells 2012	20 mg/l 40 mg/l 80 mg/l 91 mg/l	80,0 46,7 33,3 33,3	66,1 82,8 94,8 96,9	2,36 2,72 6,45 8,16	0,30 0,64 0,70 0,70

APPROFONDIMENTI

Tabella 2. Sensibilità, specificità, rapporto di verosimiglianza positivo (LR+), rapporto di verosimiglianza negativo (LR-) e valori di cut-off dei marker negli studi inclusi

Marker/Studio	Cut-off	Sensibilità,%	Specificità,%	LR+	LR-
PCT					
Milcent 2016	2 ng/ml 0,3 ng/ml 0,5 ng/ml	60,0 90,0 85,0	94,0 78,0 85,0	9,60 4,00 5,60	0,40 0,10 0,20
Markic 2015	0,5 ng/ml	71,0	95,9	17,32	0,30
Nijman 2014	0,5 ng/ml 2 ng/ml	60,0 33,0	78,0 94,0	2,73 5,19	0,51 0,72
Mahajan 2014	0,5 ng/ml 0,6 ng/ml	53,3 51,6	90,1 92,7	5,39 7,04	0,52 0,52
Gomez 2012	0,5 ng/ml 2 ng/ml	78,5 70,0	86,2 93,7	5,68 11,14	0,25 0,32
Yo 2012	0,5 ng/ml	83,0 78,0	69,0 72,0	2,68 2,79	0,25 0,31
Thompson 2012	0,5 ng/ml 2 ng/ml	>80,0 40,0-50,0	70,0 >90,0	- 3,6-13,7	0,08-0,25 0,54-0,58
Luaces-Cubells 2012	0,5 ng/ml 0,9 ng/ml 1 ng/ml 2 ng/ml	86,7 86,7 73,3 60,0	83,3 90,5 91,6 95,3	5,15 9,13 8,72 12,80	0,16 0,15 0,29 0,42
Lab-score					
Markic 2015	3	67,7	98,6	48,36	0,33
Nijman 2014	3	60,0	86,0	4,32	0,46
Bressan 2012	3	52,0	95,0	10,20	0,50
Thompson 2012		94,3	80,8	4,92	0,07
IL-6					
Zarkesh 2015	20 pg/ml	79,1	91,6	9,42	0,23
Thompson 2012	50 pg/ml 100 pg/ml	78,3 61,2	65,8 77,7	2,29 2,74	0,33 0,50

Abbreviazioni: CGB, conta dei globuli bianchi; CAN, conta assoluta dei neutrofili; PCR, proteina C-reattiva; PCT, procalcitonina; VES, velocità di eritrosedimentazione; IL-6, interleuchina-6; NA, Not Available.

- a un cut-off di 2 ng/ml per la PCT la sensibilità varia dal 33,0% al 70,0% e la specificità dal 93,7% al 95,3%. Questi valori di sensibilità e specificità appaiono inferiori a quelli riportati da Thompson et al., soprattutto per quanto riguarda la PCR. Considerando gli studi che riportano sensibilità e specificità per diversi livelli di cut-off, abbiamo calcolato lo YI al

fine di trovare il valore di cut-off più utile nella pratica clinica. Confrontando lo YI per i valori di cut-off proposti da Thompson et al., emerge che per quanto riguarda la PCR, utilizzando 20 mg/l si ottiene una migliore performance diagnostica, rispetto a 80 mg/l; analogamente per la PCT, un valore di cut-off pari a 0,5 ng/ml risulta più accurato rispetto a 2 ng/ml.

Tabella 3. Sensibilità, specificità e Youden Index per differenti valori di cut-off di PCR e PCT negli studi inclusi

<i>Marker/Studio</i>	<i>Cut-off</i>	<i>Sensibilità, % (95% CI)</i>	<i>Specificità, % (95% CI)</i>	<i>Youden Index</i>
PCR				
Kool 2016	20 mg/l 80 mg/l	52,0 28,8	53,3 86,7	0,05 0,16
Milcent 2016	20 mg/l 40 mg/l	75,0 45,0	75,0 86,0	0,50 0,31
Nijman 2014	20 mg/l 40 mg/l 100 mg/l	76,0 58,0 34,0	63,0 81,0 96,0	0,39 0,39 0,30
Gomez 2012	20 mg/l 40 mg/l	69,4 47,4	74,7 86,3	0,44 0,34
Thompson 2012	20 mg/l 80 mg/l	>80,0 40,0-50,0	70,0 >90,0	>0,50 >0,30
Luaces-Cubells 2012	20 mg/l 40 mg/l 80 mg/l 91 mg/l	80,0 46,7 33,3 33,3	66,1 82,8 94,8 96,9	0,46 0,30 0,28 0,30
PCT				
Milcent 2016	0,3 ng/ml 0,5 ng/ml 2 ng/ml	90,0 85,0 60,0	78,0 85,0 94,0	0,68 0,70 0,54
Nijman 2014	0,5 ng/ml 2 ng/ml	60,0 33,0	78,0 94,0	0,38 0,27
Mahajan 2014	0,5 ng/ml 0,6 ng/ml	53,3 51,6	90,1 92,7	0,43 0,44
Gomez 2012	0,5 ng/ml 2 ng/ml	78,5 70,0	86,2 93,7	0,65 0,64
Thompson 2012	0,5 ng/ml 2 ng/ml	>80,0 40,0-50,0	70,0 >90,0	>0,50 >0,30
Luaces-Cubells 2012	0,5 ng/ml 0,9 ng/ml 1 ng/ml 2 ng/mL	86,7 86,7 73,3 60,0	83,3 90,5 91,6 95,3	0,70 0,77 0,65 0,55

Abbreviazioni usate: PCR, proteina C-reattiva; PCT, procalcitonina.

Diversi studi mettono a confronto le caratteristiche della PCR e della PCT. Secondo Yo et al. la PCT presenta una migliore accuratezza diagnostica rispetto alla PCR nel differenziare tra infezione lievi e gravi nei bambini tra 7 giorni e 36 mesi con FWAS. Inoltre, la PCT appare più affidabile nell'escludere un'infezione batterica, anziché nell'identificiarla, presentando un basso LR+ e un accettabile LR-.¹⁴

Gomez et al. hanno condotto una valutazione retrospettiva del valore diagnostico della PCT tra i neonati febbrili di età inferiore a 3 mesi, e hanno osservato che la PCT è caratterizzata da una migliore performance rispetto alla PCR nell'identificare i pazienti con IBI e sembrerebbe essere il miglior marker per escluderle, mentre la PCR rimarrebbe il marker più accurato tra i pazienti con febbre di

recente insorgenza e stick urinario nella norma.¹³

Questi dati sono stati confermati da Milcent et al. in un recente studio prospettico, che include 2.047 bambini febbrili tra 7 e 91 giorni di età: la PCT risulterebbe essere il miglior *marker* per rilevare SBI, in particolare batteremia e meningite batterica.⁷

Lab-score

Lacour et al. hanno analizzato l'accuratezza di CGB, PCR, PCT e stick urinario per identificare SBI nei bambini piccoli (di età compresa tra 7 giorni a 36 mesi) con FWAS. Dal loro studio emerge che PCT, PCR, e stick urinario sono variabili predittive associate in modo indipendente con le SBI, mentre la CGB non rappresenta un fattore predittivo indipendente. Questi dati hanno portato gli Autori a sviluppare uno *score* laboratoristico (*Lab-score*) basato sull'analisi di PCT, PCR e stick urinario, che potrebbe identificare i bambini a maggior rischio di SBI e guidare la prescrizione di antibiotici.

Il *Lab-score* prevede l'attribuzione di 2 punti per PCT $\geq 0,5$ ng/ml o PCR ≥ 40 mg/l, 4 punti per PCT ≥ 2 ng/ml o PCR ≥ 100 mg/l e 1 punto per la positività dello stick urinario (esterasi leucocitaria positiva e/o nitriti positivi). Pertanto, i valori di *Lab-score* variano da 0 a 9 punti. Secondo Lacour et al. un valore di *Lab-score* ≥ 3 possiede una buona specificità (81,0%) e un'elevata sensibilità (94,0%), significativamente superiore a ogni *marker* utilizzato singolarmente.¹⁹

Successivamente alla definizione del *Lab-score*, sono stati pubblicati diversi studi al fine di valutarne l'accuratezza diagnostica: secondo tali studi per un valore di *Lab-score* superiore a 3 i livelli di sensibilità presentano un range dal 52,0% al 67,7%, mentre i livelli di specificità dall'86,0% al 98,6%.^{8,10,15}

Interleuchina-6

Dagli studi che analizzano l'IL-6 sembra che questo *marker* sia più efficace della CGB e della CAN nel predire SBI, ma meno efficace rispetto alla PCR o alla PCT, con un range di sensibilità tra il 61,2% e il 79,1% e un range di specificità tra il 65,8% e il 91,6%, considerando tutti i valori di *cut-off*. Inoltre, l'analisi dell'IL-6 è meno accessibile e più costosa rispetto all'analisi della PCR.^{9,16}

Metodiche di analisi point-of-care

L'analisi dei *marker* di infezione oggi non è più confinata ai laboratori analisi, dal momento che sono stati sviluppati test POC, ovvero test che è possibile effettuare in corrispondenza o in prossimità del sito di cura del paziente.

I test POC sono oggi ampiamente utilizzati nei Paesi occidentali: forniscono risultati immediati e permettono di indirizzare le decisioni del medico durante la consultazione iniziale. Questo tipo di test è particolarmente interessante in situazioni in cui è fondamentale prendere una decisione rapida, come nei dipartimenti di emergenza o nelle altre sedi di accettazione primaria. Inoltre, essendo minimamente invasivi, sono particolarmente utili in ambito pediatrico.²⁰

L'accuratezza dei test POC è stata valutata confrontando i valori dei *marker* ottenuti con i diversi metodi, al fine di valutare la concordanza tra i risultati ottenuti tramite POC e tramite i metodi di riferimento. Ivaska et al. mostrano una buona concordanza per quanto riguarda l'analisi della CGB e della PCR: in 168 bambini febbrili valutati al Pronto Soccorso (età media: 2,4 anni), le determinazioni POC nel sangue capillare hanno fornito risultati comparabili con quelle nel sangue venoso analizzato in laboratorio.²¹

Le *performance* di test POC per la PCR sono state esaminate in diversi studi, prendendo in considerazione diversi tipi di test (ad esempio QuikRead, Afinion, NycoCard, Smart). Tutti gli Autori convengono che i test POC forniscono risultati precisi, affidabili e altamente concordanti con le determinazioni di laboratorio standard.²²⁻²⁵

Confrontando i diversi test POC e combinando la valutazione analitica e pratica, Brower et al. hanno individuato Afinion e Smart come i test più accurati per l'analisi POC della PCR. Inoltre, essi sembrano i più semplici da utilizzare.^{25,26}

Kokko et al. hanno evidenziato come i test rapidi siano meno costosi rispetto ai corrispondenti test di laboratorio standard; inoltre, secondo gli Autori, l'utilizzo di un test rapido per la PCR e la CGB in bambini che si presentano in dipartimenti di emergenza con una sospetta infezione potrebbe diminuire i costi di assistenza sanitaria e ridurre la durata delle visite.²⁷

Recentemente sono stati sviluppati anche test POC per l'analisi della PCT, questi hanno mostrato elevata accuratezza diagnostica e buona concordanza con i metodi di riferimento. L'analisi della PCT al punto di accesso alle cure potrebbe essere utile per la rilevazione precoce di una SBI e l'inizio precoce del trattamento. Inoltre, un test POC per la PCT potrebbe consentire una diffusione maggiore di questo *marker*, che è ancora limitata nella pratica clinica, anche alla luce degli elevati costi che attualmente comporta.^{28,29}

Discussione

Gli studi analizzati presentano importanti differenze che ostacolano l'interpretazione dei risultati, in particolare rispetto al campione di pazienti inclusi (bambini da 0 a 18 anni), alla sede di accesso alle cure (Pronto Soccorso o altre sedi di cure primarie) e alle metodiche di laboratorio utilizzate (test POC o test di laboratorio classico). Inoltre ci sono differenze per quanto riguarda la definizione di SBI: in alcuni studi questo termine è usato per indicare un ampio spettro di infezioni batteriche gravi, mentre altri studi considerano solo le forme più gravi come meningite, batteriemia e sepsi, altri studi ancora usano il termine IBI per indicare queste ultime.

Diversi valori di *cut-off* sono stati utilizzati per analizzare e confrontare le prestazioni diagnostiche dei *marker*. Per ognuno il range di *cut-off* utilizzato è ampio: da $15,0 \times 10^9/l$ a $24,4 \times 10^9/l$ per la CGB, da $10,0 \times 10^9/l$ a $15,4 \times 10^9/l$ per la CAN, da 6 a 100 mg/l per la PCR, da 0,5 a 2 ng/ml per la PCT, da 20 a 100 pg/ml per l'IL-6. Di conseguenza, anche i livelli di sensibilità e specificità riscontrati variano ampiamente tra gli studi.

Al fine di trovare i valori ottimali di *cut-off*, è stato calcolato lo YI, tuttavia solo alcuni studi riportavano dati di sensibilità e specificità a diversi *cut-off*, quindi l'esito di questa analisi dovrebbe essere interpretato con cautela.

Performance diagnostica dei *marker*

A oggi è disponibile un'ampia gamma di *marker* di flogosi per la valutazione dei pazienti febbrili. Tuttavia, ognuno presenta caratteristiche diverse (es. rapidità di incremento, emivita) che influenzano la loro *performance* diagnostica. Inoltre, le concentrazioni ematiche di un *marker* di flogosi possono essere influenzate da numerosi fattori, che possono portare alla rilevazione di falsi positivi e falsi negativi.

La VES è una misura della sedimentazione dei globuli rossi in un tubo verticale con anticoagulante nell'arco di tempo di un'ora: la sua concentrazione ematica aumenta 24-48 ore dopo l'insorgenza di infiammazioni e rimane elevata per giorni o settimane, essendo influenzata dalla lunga emivita di IgG e fibrinogeno. Questo rende conto dei bassi livelli di sensibilità e specificità.

In corso di infezione batterica aumenta la produzione leucocitaria e la CGB aumenta da 6 a 24 ore dopo lo stimolo infiammatorio, con una predominanza di granulociti neutrofili. La PCR, la PCT e l'IL-6 presentano cinematiche molto più rapide, e questo fa sì che siano *marker* più affidabili nella pratica clinica. Le concentrazioni della PCR aumentano in 4-8 ore dopo lo stimolo infiammatorio, raggiungono un picco a 36-50 ore, e diminuiscono rapidamente alla risoluzione del processo infiammatorio.



Le concentrazioni della PCT aumentano rapidamente in caso di infiammazione, diventando rilevabili nel plasma entro 3-4 ore, con un'emivita di 22-35 ore. La produzione di IL-6 durante gli stati infiammatori aumenta in meno di un'ora.¹⁸

Nella pratica clinica spesso ci si trova di fronte a discrepanze tra i livelli plasmatici di PCT e PCR. Secondo Ivaska et al. nel 29% dei bambini con malattie acute si riscontra una discrepanza tra i livelli di PCR e PCT e, confrontando le caratteristiche cliniche di tali pazienti, osservano una *performance* migliore per la PCT, rispetto alla PCR, nel rilevare batteriemia in pazienti con recente insorgenza dei sintomi (febbre da meno di 24 ore). Questo sembra essere coerente con la più rapida cinematica della PCT, rispetto alla PCR. Inoltre, mostrano come entrambi i *marker* possano aumentare in caso di infezioni non batteriche e anche in condizioni non infettive, come le malattie infiammatorie e la chetoacidosi diabetica.³⁰

Da questa revisione della Letteratura emerge che la *performance* diagnostica dei *marker* riflette le loro caratteristiche fisiopatologiche. Solo un singolo studio considera la VES come *marker* di SBI, mostrando bassi livelli di sensibilità e specificità.¹⁶ La CGB è considerata, invece, un utile strumento diagnostico, a un *cut-off* di $15 \times 10^9/l$.

Tuttavia, visti i ridotti livelli di sensibilità, si dovrebbe sempre valutare in combinazione con i risultati clinici ed eventualmente con altri *marker*. L'analisi della CAN è generalmente eseguita in associazione con la CGB. Per la CAN si osservano buoni valori di specificità, ma una bassa sensibilità, pertanto, utilizzando questo *marker* per la diagnosi di SBI, un numero significativo di bambini che necessitano di cure mediche non verrebbe individuato.^{8,9,12,14,16,17}

Diversi studi valutano e confrontano la *performance* diagnostica della PCR e della PCT. Nonostante l'ampio spettro di valori di sensibilità e specificità riscontrati, tutti gli Autori concordano che la PCR e la PCT siano *marker* più accurati rispetto alla CGB e alla CAN. Entrambi si sono dimostrati utili strumenti nella valutazione dei bambini febbrili.^{6-14,16,17}

I valori di *cut-off* più analizzati sono quelli proposti da Thompson et al.: 20 e 80 mg/l per la PCR e 0,5 e 2 ng/ml per la PCT, rispettivamente per escludere o individuare SBI. Combinando sensibilità e specificità tramite lo YI, si rileva che l'accuratezza diagnostica della PCR è maggiore a *cut-off* di 20 mg/l e che l'accuratezza diagnostica della PCT è maggiore a un *cut-off* di 0,5 ng/ml.

L'utilità della PCT nella pratica clinica non è ancora chiaramente definita: non c'è accordo in Letteratura sulla sua efficacia nell'identificare i bambini febbrili a più alto rischio di SBI. Nonostante l'analisi di routine della PCT nei bambini febbrili non sia raccomandata dalle Linee Guida NICE, secondo alcuni Autori essa fornirebbe informazioni più accurate per identificare o escludere infezioni, rispetto all'analisi della PCR, soprattutto per quanto concerne le IBI. Tuttavia l'analisi della PCT comporta costi maggiori rispetto alla PCR e questo contribuisce a limitarne la diffusione.

Dall'analisi globale degli studi individuati, la PCT sembra avere migliori prestazioni rispetto alla PCR, presenta infatti livelli di specificità significativamente più elevati, in particolare negli studi condotti su neonati o bambini piccoli (di età inferiore a 36 mesi).

Secondo England et al. concentrazioni sieriche di PCT minori di 0,3 ng/ml permettono di identificare bambini a basso rischio di SBI. Essi hanno eseguito una metanalisi su un campione di 2.317 neonati e lattanti febbrili di età inferiore a 91 giorni, riscontrando un rischio relativo complessivo di SBI di 3,97 a concentrazioni di PCT maggiori 0,3 ng/ml.³¹

La combinazione di entrambi i *marker*, PCR e PCT, aumenta l'accuratezza diagnostica. Il *Lab-score* è un sistema di punteggio di laboratorio che considera PCR e PCT, in associazione con lo stick urinario. Un *Lab-score* ≥ 3 mostra una buona specificità e sensibilità, superiore a quella

di ogni *marker* utilizzato singolarmente. Tuttavia, l'uso sistematico del *Lab-score* comporterebbe elevati costi di assistenza sanitaria.^{8,10,15,19}

Per quanto riguarda l'IL-6, essa appare più efficace della CGB e della CAN nell'individuare una SBI, ma meno efficace della PCR e della PCT. Inoltre, l'IL-6 è un *marker* meno accessibile della PCR e presenta costi maggiori.^{9,16} La PCR rimane quindi il *marker* infiammatorio più accessibile, sia in dipartimenti di emergenza che in altre sedi di accesso alle cure primarie. Inoltre essa è ampiamente disponibile come valido test POC, mentre non sono ancora diffusi i test POC per la PCT. Tutti gli studi che analizzano l'utilità dei test POC per la PCR e la concordanza dei loro risultati con quelli forniti dalle metodiche di laboratorio standard hanno dimostrato che i test POC forniscono risultati precisi e affidabili e altamente concordanti con le determinazioni di laboratorio standard.

Alla luce dei dati attualmente disponibili, nessuno dei *marker* analizzati risulta sufficientemente sensibile e specifico da poter essere utilizzato come strumento definitivo nella diagnosi di SBI. I risultati di laboratorio devono essere sempre interpretati tenendo presente le caratteristiche cliniche del paziente. Di conseguenza, sarebbe di notevole importanza lo sviluppo di un approccio che comprenda sia criteri clinici, che di laboratorio.

A tal proposito, recentemente Gomez et al. hanno sperimentato un approccio sequenziale, definito "Step-by-Step", per identificare i bambini con FWAS a basso rischio di IBI. Questo approccio valuta in sequenza le condizioni cliniche generali del bambino, l'età, il risultato dell'analisi delle urine e dell'analisi dei *marker* di flogosi (PCT, PCR e CAN). L'approccio Step-by-Step ha mostrato alta sensibilità e appare più accurato rispetto ad altri criteri clinici e di laboratorio, come ad esempio i criteri di Rochester e il *Lab-score*, nell'individuare i bambini a basso rischio di IBI.³²

Impatto sulle decisioni terapeutiche

La prescrizione di antibiotici a largo spettro in Pronto Soccorso e negli ambulatori pediatrici è estremamente comune e spesso inadeguata. L'abuso di antibiotici comporta lo sviluppo di resistenze e incrementa il rischio di reazioni avverse ai farmaci. Le strategie per ridurre la prescrizione di antibiotici inappropriata sono molteplici e comprendono gli interventi educativi e comportamentali, la definizione di criteri clinici diagnostici e l'utilizzo di ulteriori indagini diagnostiche. L'analisi dei *marker* di flogosi potrebbe rappresentare uno strumento utile nel guidare le decisioni terapeutiche.^{33,34}

Diversi studi condotti su pazienti adulti hanno mostrato un potenziale impatto dei *marker* di flogosi nel ridurre la

prescrizione di antibiotici. Cook et al. hanno evidenziato che l'utilizzo di test POC per l'analisi della PCR in pazienti con infezioni del tratto respiratorio potrebbe portare a una riduzione tra il 23,3% e il 36,2% della prescrizione di antibiotici in medicina generale.^{35,36}

In ambito pediatrico le evidenze sono meno consistenti. Diversi studi hanno indagato l'effetto dell'analisi di CGB, PCR, PCT e *Lab-score* nel ridurre la prescrizione di antibiotici, la maggior parte dei quali includono bambini con febbre e sintomi respiratori. Un recente studio italiano ha valutato l'utilizzo di un test POC per la CGB negli ambulatori pediatrici su bambini con infezioni delle vie aeree superiori (IVAS) e febbre da almeno 48 ore. Secondo gli Autori, analizzare la CGB mediante un test POC porterebbe a una significativa riduzione della prescrizione di antibiotici per i bambini con IVAS, senza influenzare la durata dell'infezione e l'incidenza di complicanze.³⁷

Tuttavia, altri studi che hanno valutato l'effetto dell'analisi della PCR sul processo decisionale mostrano risultati discordanti. Secondo Rebnord et al., l'analisi della PCR in bambini che si presentano presso ambulatori pediatrici con febbre e/o sintomi respiratori non influenzerebbe in maniera significativa la prescrizione di antibiotici. Quando le indagini sono effettuate in reparti ospedalieri pediatrici o unità di terapia intensiva neonatale, l'analisi della PCR

mostra un modesto impatto sulla scelta terapeutica.^{38,39} Van der Does et al. hanno effettuato una revisione sistematica della Letteratura per determinare l'utilità dell'analisi della PCT, singolarmente o in combinazione con altri *marker*, nel guidare decisioni mediche. Mentre in pazienti adulti con sospette infezioni respiratorie l'utilizzo della PCT o del *Lab-score* può ridurre la prescrizione di antibiotici, in pazienti pediatrici sembra inefficace. Questo risultato è probabilmente legato all'inadeguata aderenza agli algoritmi terapeutici guidati da PCT che è stata riscontrata in diversi contesti clinici, specialmente pediatrici. Pertanto gli Autori hanno concluso che l'analisi della PCT o del *Lab-score* potrebbero fornire una significativa riduzione di prescrizioni di antibiotici, ma che questo si potrà realizzare solo in combinazione con interventi educativi.^{40,41}

Non vi è ancora accordo, quindi, riguardo all'utilità dei *marker* di flogosi nel guidare le decisioni terapeutiche. Presumibilmente essi costituiscono uno strumento utile nei casi in cui la valutazione clinica è difficile, tuttavia, sulla base dei dati disponibili, il giudizio medico appare ancora cruciale e non può essere sostituito. Sono necessari ulteriori studi per valutare il ruolo dei *marker* di flogosi nel guidare le scelte terapeutiche nella popolazione pediatrica, in particolare nei bambini con FWAS.



Nuovi *marker* di flogosi

Diversi nuovi *marker* sono attualmente in fase di studio. Sandquist et al. hanno identificato un gruppo di *marker* che potrebbero diventare utili strumenti nella diagnosi delle SBI, in particolare nella diagnosi di sepsi: TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells type-1*), CD64 (*neutrophil cluster of differentiation-64*), suPAR (*soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*), pre-sepsina, cfDNA (*cell-free DNA*), microRNA e IL-27 (*interleuchina-27*).⁴²

In particolare, numerosi studi mostrano risultati promettenti per CD64 e IL-27, sia su campioni di popolazione adulta, sia in ambito pediatrico.⁴³⁻⁴⁷

Conclusioni

L'approccio diagnostico-terapeutico al bambino febbrile è spesso complesso, in particolare di fronte a pazienti con FWAS. L'analisi dei *marker* di flogosi si è rivelata uno strumento utile nel guidare le decisioni mediche.

Tra i *marker* disponibili, i più accurati nell'identificare o escludere SBI sembrano essere la PCR e la PCT. I valori di *cut-off* che garantiscono la migliore combinazione di sensibilità e specificità risultano pari a 20 mg/l per la PCR e 0,5 ng/ml per la PCT. Il *Lab-score* combina entrambi i *marker*, con l'effetto di aumentare l'accuratezza diagnostica, ma anche le spese sanitarie.

La CGB e la CAN, nonostante i buoni valori di specificità, appaiono utili solo in associazione con altri risultati di laboratorio, mentre l'analisi della VES fornisce informazioni rilevanti per la valutazione del rischio di SBI. L'IL-6

sembra avere una migliore *performance* rispetto alla CGB e alla CAN, ma rimane meno efficace rispetto alla PCR e alla PCT. Inoltre i maggiori costi non giustificano una sua applicazione nella pratica clinica.

Confrontando la PCR e la PCT, quest'ultima sembra offrire una migliore *performance* diagnostica. Per la PCT sono stati infatti riscontrati livelli di specificità significativamente più elevati, in particolare in studi condotti su neonati e bambini piccoli (di età inferiore a 36 mesi). Tuttavia, ulteriori studi sono ancora necessari per valutare appieno l'efficacia di questo *marker*.

Nonostante ciò, la PCR rimane il *marker* più accessibile, sia nei dipartimenti di emergenza, sia nelle altre sedi di cure primarie, essendo anche disponibile come valido test POC.

Non c'è accordo in Letteratura sul ruolo dei *marker* nel guidare le decisioni terapeutiche. Ulteriori studi sono necessari per valutare il loro impatto sulla prescrizione di antibiotici nei pazienti pediatrici, in particolare nei bambini con FWAS.

Diversi nuovi *marker* sono attualmente in fase di studio; tra questi i più promettenti sembrano essere il CD64 e l'IL-27.

In conclusione, i *marker* costituiscono un importante aiuto quando la valutazione clinica è complessa. Considerando la loro accuratezza diagnostica, sia l'analisi della PCR, sia l'analisi della PCT risultano utili nella valutazione dei bambini a rischio di SBI. Tuttavia, alla luce dei dati disponibili, non è ancora possibile raccomandare l'uso dell'una rispetto all'altra.

Bibliografia

1. Ishimine P. The evolving approach to the young child who has fever and no obvious source. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25:1087-115.
2. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT et al. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics.* 2011;128:1053-61.
3. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M et al. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet.* 2010;375:834-45.
4. Feverish Illness in Children: Assessment and Initial Management in Children Younger Than 5 Years. Editors: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Source: London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK); 2013. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines.
5. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3:32-5.
6. Kool M, Elshout G, Koes BW et al. C-Reactive Protein Level as Diagnostic Marker in Young Febrile Children Presenting in a General Practice Out-of-Hours Service. *J Am Board Fam Med.* 2016;29:460-8.
7. Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C et al. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. *JAMA Pediatr.* 2016;170:62-9.
8. Markic J, Kovacevic T, Krzelj V et al. Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127:942-7.
9. Zarkesh M, Sedaghat F, Heidarzadeh A et al. Diagnostic value of IL-6, CRP WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants. *Acta Med Iran.* 2015;53:408-11.
10. Nijman RG, Moll HA, Smit FJ et al. C-reactive protein, procalcitonin and the lab-score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department: a prospective observational study. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:e273-9.
11. Kaya Z, Küçükcongar A, Vuralli D et al. Leukocyte populations and C-reactive protein as predictors of bacterial infections in febrile outpatient children. *Turk J Haematol.* 2014;31:49-55.
12. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med.* 2014;21:171-9.
13. Gomez B, Bressan S, Mintegi S et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics.* 2012;130:815-22.
14. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2012;60:591-600.
15. Bressan S, Gomez B, Mintegi S et al. Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:1239-44.
16. Thompson M, Van den Bruel A, Verbakel J et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess.* 2012;16:1-100.
17. Luaces-Cubells C, Mintegi S, García-García JJ et al. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:645-7.
18. Venturini E, Tersigni C, Chiappini E et al. Use, abuse and misuse of biomarkers in paediatrics. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30:1-10.
19. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:654-6.
20. Junker R, Schlebusch H, Lupp PB. Point-of-care testing in hospitals and primary care. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:561-7.
21. Ivaska L, Niemelä J, Leino P et al. Accuracy and feasibility of point-of-care white blood cell count and C-reactive protein measurements at the pediatric emergency department. *PLoS One.* 2015;10:e0129920.
22. Papaevangelou V, Papassotiropoulos I, Sakou I et al. Evaluation of a quick test for C-reactive protein in a pediatric emergency department. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66:717-21.
23. Verbakel JY, Aertgeerts B, Lemiengre M et al. Analytical accuracy and user-friendliness of the Afinion point-of-care test. *J Clin Pathol.* 2014;67:83-86.
24. Aydin B, Dilli D, Zenciroğlu A et al. Comparison of a rapid bed-side test with a central laboratory analysis for C-reactive protein in newborn infants with suspicion of sepsis. *Clin Lab.* 2013;59:1045-51.
25. Minnaard MC, van de Pol AC, Broekhuizen BD et al. Analytical performance, agreement and user-friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73:627-34.
26. Brouwer N, van Pel J. Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. *Clin Chim Acta.* 2015;439:195-201.
27. Kokko E, Korppi M, Helminen M et al. Rapid C-reactive protein and white cell tests decrease cost and shorten emergency visits. *Pediatr Int.* 2014;56:698-701.
28. Singh M, Anand L. Bedside procalcitonin and acute care. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4:233-7.
29. Kutz A, Hausfater P, Oppert M et al. Comparison between B-R-A-H-M-S PCT direct, a new sensitive point-of-care testing device for rapid quantification of procalcitonin in emergency department patients and established reference methods - a prospective multinational trial. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:577-84.
30. Ivaska L, Elenius V, Mononen I et al. Discrepancies between plasma procalcitonin and C-reactive protein levels are common in acute illness. *Acta Paediatr.* 2016;105:508-13.
31. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med.* 2014;47:682-8.
32. Gomez B, Mintegi S, Bressan S et al. European Group for Validation of the Step-by-Step Approach. Validation of the "Step-by-Step" Approach in the Management of Young Febrile Infants. *Pediatrics.* 2016;138:pii:e20154381.
33. Huttner B, Goossens H, Verheij T et al. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:17-31.
34. Vodicka TA, Thompson M, Lucas P et al; TARGET Programme team. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2013;63:e445-54.
35. Cooke J, Butler C, Hopstaken R et al. Narrative review of primary care point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in respiratory tract infection (RTI). *BMJ Open Respir Res.* 2015;2:e000086.
36. Aabenhus R, Jensen JU, Jørgensen KJ et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;CD010130.
37. Ciolfi L, Limauro R, Sassi R et al. Decreased Antibiotic Prescription in an Italian Pediatric Population With Nonspecific and Persistent Upper Respiratory Tract Infections by Use of a Point-of-Care White Blood Cell Count, in Addition to Antibiotic Delayed Prescription Strategy. *Glob Pediatr Health.* 2016;3:2333794X15615771.
38. Rebnord IK, Sandvik H, Batman Mjelle A et al. Out-of-hours antibiotic prescription after screening with C reactive protein: a randomised controlled study. *BMJ Open.* 2016;6:e011231.
39. Nabulsi M, Hani A, Karam M. Impact of C-reactive protein test results on evidence-based decision-making in cases of bacterial infection. *BMC Pediatr.* 2012;12:140.
40. van der Does Y, Rood PP, Haagsma JA et al. Procalcitonin-guided therapy for the initiation of antibiotics in the ED: a systematic review. *Am J Emerg Med.* 2016;34:1286-93.
41. Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L et al. Impact of the lab-score on antibiotic prescription rate in children with fever without source: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9:e115061.
42. Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:1349-56.
43. Wang X, Li ZY, Zeng L et al. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis. *Crit Care.* 2015 Jun 10;19:245.
44. Hoffmann JJ. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker. *Biochem Med (Zagreb).* 2011;21:282-90.
45. Jia LQ, Shen YC, Hu QJ et al. Diagnostic accuracy of neutrophil CD64 expression in neonatal infection: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2013;41:934-43.
46. Wong HR, Cvijanovich NZ, Hall M et al. Interleukin-27 is a novel candidate diagnostic biomarker for bacterial infection in critically ill children. *Crit Care.* 2012;16:R213.
47. Hanna WJ, Berrens Z, Langner T et al. Interleukin-27: a novel biomarker in predicting bacterial infection among the critically ill. *Crit Care.* 2015;19:378.

Per contattare l'Autore **Elena Chiappini:** elena.chiappini@unifi.it