

Markeri de diagnostic precoce al septicemiei neonatale

Alina Agoston Vas^{1,3},
Claudiu Angelescu Coptil^{1,2},
Mirabela Dima^{1,2},
Florina Căpitan²,
Constantin Ilie^{1,2}

1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

2. Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brinzeu” Timișoara

3. Spitalul Polizu București

Autor de corespondență:
Dr. Constantin Ilie
E-mail: constantinilie@umft.ro

Abstract

At the moment, neonatal septicemia is one of the most frequent causes for neonatal morbidity and mortality. Recent data show a neonatal septicemia incidence of approximately 30 at 1000 live newborns, so 3 live newborns out of 100 develop a systemic infection in the neonatal period, with a 19% mortality rate. Each year the pathology is responsible for 3.3 million deaths worldwide; most of them (over 90%) appear in Asia and Africa. In third world countries, neonatal septicemia is the main cause of death in the first 3 days of life, followed by perinatal asphyxia and congenital malformations. The diagnosis of neonatal sepsis is usually delayed, because blood cultures – gold standard procedure – are available only after 24–72 hours. Although blood cultures are efficient for the diagnosis, the technique requires a lot of time and a well equipped laboratory. An ideal diagnosis test for neonatal septicemia mainly needs to have a very high sensibility and sensitivity. It should also be cheap, easy to do, and quick. Neonatologists have a critic need for laboratory tests to help them in making a quick and efficient diagnosis, leading to a faster beginning of treatment which can significantly improve prognosis. The present paper presents the actual stage in clinical transition to usefull markers in hasty diagnosis of neonatal sepsis.

Keywords: neonatal sepsis, premature, diagnosis markers

Rezumat

În prezent, septicemia neonatală este una dintre cele mai frecvente cauze ale morbidității și mortalității neonatale. Datele recente arată că incidența sepsisului neonatal este de 30 la 1.000 de nou-născuți vii, adică la 3 din 100 de nou-născuți se dezvoltă în perioada neonatală o infecție sistemică cu un impact de 19% asupra deceselor neonatale totale. În fiecare an, din această cauză există 3,3 milioane de decese la nivel mondial; cele mai multe dintre acestea (peste 90%) apar în țările sărace din Asia și Africa. În țările în curs de dezvoltare, septicemia neonatală este principala cauză a morbidității și mortalității în primele trei zile de viață, urmată de asfizia perinatală și malformațiile congenitale. Diagnosticul sepsisului neonatal este adesea întârziat, deoarece rezultatele culturii sângelui, considerate astăzi drept standardul de aur în diagnostic, sunt disponibile numai după 24 până la 72 de ore. Deși culturile de sânge sunt eficiente pentru diagnosticul sepsisului neonatal, tehnicile consumă mult timp și necesită un laborator bine echipat. Un test de diagnostic ideal pentru septicemia neonatală trebuie să aibă cea mai mare sensibilitate și specificitate. Testul ar trebui să fie ieftin, ușor de realizat și să aibă o disponibilitate rapidă. Medicii neonatologi au o nevoie critică de teste de laborator pentru a ajuta la diagnosticarea rapidă și precoce a sepsisului neonatal, pentru introducerea promptă a terapiei antimicrobiene, care poate îmbunătăți semnificativ starea copiilor prematuri. Din această perspectivă, lucrarea prezintă stadiul actual al translației clinice a unor markeri utili în diagnosticul precoce al sepsisului neonatal.

Cuvinte-cheie: sepsis neonatal, prematur, markeri de diagnostic

Submission date:
25.02.2018
Acceptance date:
6.03.2018

Markers for quick diagnosis of neonatal septicemia

Suggested citation for this article: Agoston Vas A, Angelescu Coptil C, Dima M, Capitan F, Ilie C. Markers for quick diagnosis of neonatal septicemia. *Ginecologia.ro*. 2018;19(1):36-42.

În prezent, sepsisul neonatal reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate neonatală. Date recente arată că incidența sepsisului neonatal este de 30 la mia de nou-născuți vii, adică 3 din 100 de nou-născuți vii dezvoltă în perioada neonatală o infecție sistemică cu un impact de 19% asupra totalului deceselor neonatale⁽¹⁾. Aceste cifre se referă la sepsisul neonatal în general, dar, dacă ne referim strict la categoria cea mai vulnerabilă, respectiv nou-născutul prematur, sepsisul neonatal reprezintă cea mai importantă cauză de deces neonatal. Această realitate este explicată de numeroasele comorbidități care se asociază sepsisului neonatal, precum și faptului că prematurii „încarcă” cel mai frecvent unitățile de terapie intensivă neonatală în toată lumea.

Pe plan mondial, în fiecare an se produc 3,3 milioane de decese din cauza acestui fapt; majoritatea acestora (peste 90%) se produc în țările sărace din Asia și Africa^(2,3). În țările în curs de dezvoltare, sepsisul neonatal reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate în primele trei zile de viață, fiind urmat de asfizia perinatală și malformațiile congenitale⁽⁴⁾.

Creșterea incidenței nașterilor premature și mai ales a prematurității extreme se explică și prin progresele remarcabile ale neonatologiei, grație cărora procentul și calitatea recuperării acestei prematurități sunt în creștere, inclusiv în țara noastră.

Se poate spune însă că și progresul are un „preț”, deoarece această categorie este și cea mai expusă sepsisului neonatal.

Studii populaționale mari privind incidența sepsisului neonatal la prematuri sunt puține, în special în țările în curs de dezvoltare, cu rezultate variabile de la o regiune la alta. Ceea ce este evident vizează creșterea incidenței sepsisului neonatal în toate unitățile de terapie intensivă neonatală indiferent de îmbunătățirea calității asistenței neonatale⁽⁵⁾. Prematuritatea extremă (sub 32 de săptămâni de gestație) reprezintă categoria dominantă și cea mai vulnerabilă față de infecție, sepsis, morbiditate și mortalitate⁽⁶⁾. Marea vulnerabilitate a acestei categorii se datorează unor cauze multiple, dar cele mai importante sunt⁽⁷⁾:

- Absența tuturor „barierelor naturale” de apărare antiinfecțioasă, prematurul extrem având deschise toate „intrările” în organism pentru agenții infecțioși.
- Deficiența imunitară globală vizând atât imunitatea umorală de transfer de la mamă (aproape absentă), cât și imunitatea celulară, care este slab responsabilă sau chiar nonresponsivă față de agresiunea infecțioasă.
- Răspunsul întârziat, deficitar sau absent al organelor limfoide față de agresiunea infecțioasă atât în viața intrauterină, cât și (mai ales) după naștere.
- Absența alimentației enterale în condițiile unei alimentații parenterale totale prelungite, iar în cadrul acesteia, absența alimentației enterale cu laptele propriei mame ca unic donator natural de imunitate după naștere.
- Multitudinea de manevre și proceduri la care este supus prematurul în unitatea de terapie intensivă neonatală, manevre atât de necesare pentru supraviețuire, dar cu un grad mare de fragilizare sau deosebit de invazive

(ventilația mecanică, cateterizările, prelevările de produse biologice, monitorizările diversilor parametri vitali cu utilizarea unor electrozi etc.).

- Durata de spitalizare foarte mare, ceea ce face ca prematurul să fie expus pentru o perioadă foarte lungă (săptămâni sau luni) riscului infecțios cu germeni de spital rezistenți sau multirezistenți.

Din cauza faptului că părăsește foarte devreme mediul intrauterin protector, prematurul nu a putut dezvolta nicio producție de anticorpi, deoarece nu a avut contacte cu agenți infecțioși în uter. În general, după a 32-a săptămână gestațională, fătul în uter obține pentru fiecare săptămână de viață un grad tot mai mare de maturitate și o capacitate tot mai bună de a localiza infecția și de a o anihila la nivelul „porții de intrare”. Din aceste motive, prematurul cu vârsta de gestație cuprinsă între 32 și 37 de săptămâni este mai puțin expus riscului unei infecții sistemice deoarece are mijloace de apărare antiinfecțioasă aproape la fel de performante ca ale noul-născutului la termen, matur.

Prin comparație, prematurul extrem, adică cel cu vârstă de gestație sub 32 de săptămâni, este cu atât mai vulnerabil, cu cât vârsta de gestație este mai mică, iar, practic, orice infecție inițial localizată a acestuia devine rapid sistemică prin invadarea sistemului circulator, diseminare generalizată și metastazare septică. Această realitate se regăsește în toate unitățile de terapie intensivă neonatală din țara noastră și din lume, diferențele dintre ele fiind date de gradul de anticipare sau suspiciune a infecției, de rapiditatea stabilirii etiologiei și de promptitudinea instituirii măsurilor terapeutice în conformitate cu etiologia.

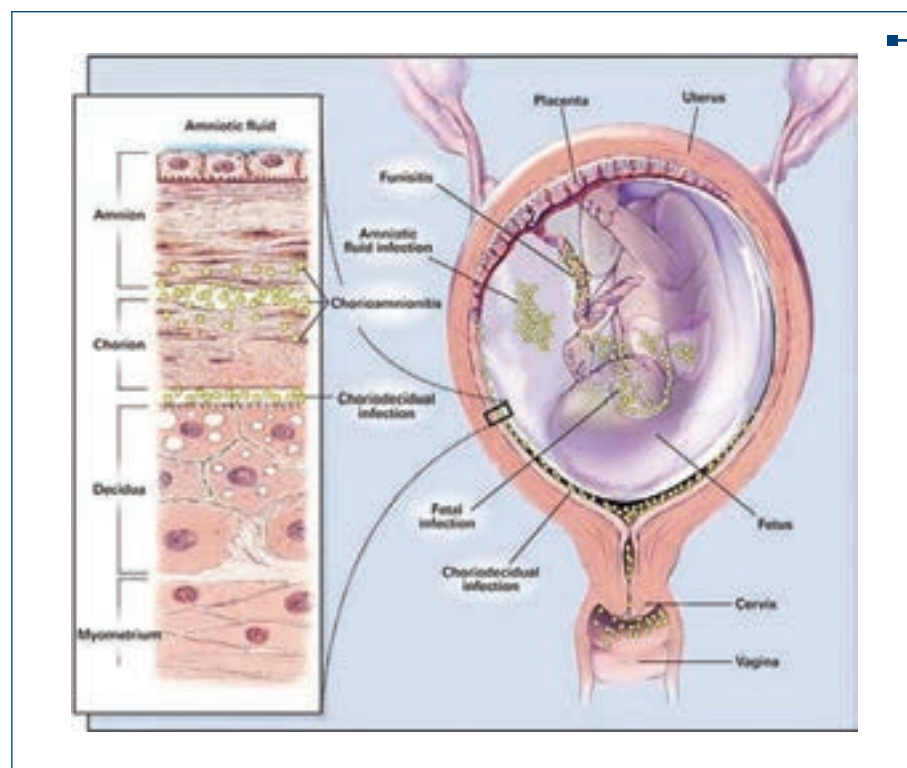


Figura 1. Situări posibile de infecție în utero⁽¹⁰⁾

În țara noastră – și, implicit, în clinica noastră – s-au realizat progrese remarcabile în ultimii ani în ceea ce privește supraviețuirea, recuperarea și calitatea recuperării pentru prematuritatea extremă cu vârstă gestațională cuprinsă între 24 și 32 de săptămâni. Desigur că aceste progrese aduc cu ele o augmentare a riscului infecțios și de aici preocuparea pentru patologia infecțioasă a acestui prematur devine o adevărată piatră de temelie pentru managementul neonatal.

Cu toate că nou-născuții prematuri reprezintă categoria cea mai vulnerabilă față de patologia infecțioasă, un număr important de nou-născuți la termen rămân susceptibili de a dezvolta sepsis neonatal⁽⁸⁾.

Expunerea limitată la antigene din cursul vieții intrauterine are drept consecință reducerea inducției imunității adaptative, motiv pentru care nou-născuții depind în mare măsură de imunitatea înăscută pentru a-i proteja împotriva infecțiilor^(8,9). Sistemul imun înăscut reprezintă prima linie de prevenire a invaziei microbiene și de apărare în cazul producerii unei infecții, indiferent de poarta de intrare. El oferă o protecție adecvată pentru majoritatea nou-născuților la termen, dar nu protejează și prematurul (figura 1).

Infecțiile provocate de bacteriile intrauterine sunt considerate a fi cauza principală a infecțiilor asociate prematurității. Deși cavitatea amniotică este considerată sterilă, mai puțin de 1% dintre femeile în travaliu la termen vor avea bacterii în lichidul amniotic. Prin urmare, izolarea bacteriilor din lichidul amniotic este patologică, fiind definită ca o invazie microbiană a cavității amniotice. Cele mai multe dintre aceste infecții sunt subclinice și nu pot fi detectate fără analiza lichidului amniotic. Frecvența acestor infecții depinde de forma clinică și de vârsta gestațională. La mamele cu travaliu prematur cu membrane intacte, rata de culturi pozitive din lichidul amniotic este de 12,8%⁽¹⁰⁾. La femeile cu ruptură prematură a membranelor la internare, rata de culturi pozitive din lichidul amniotic este de 32,4%. O observație interesantă și consistentă este aceea că, cu cât este mai mică vârsta gestațională la prezentare (travaliu prematur cu membrane intacte), cu atât mai mare este frecvența de culturi pozitive din lichidul amniotic⁽¹¹⁾. Aceasta s-ar putea traduce și ca o vulnerabilitate mai mare a membranelor amniotice, invers proporțională cu vârsta de gestație.

Diagnosticul de sepsis neonatal este adesea întârziat, deoarece rezultatele culturilor din sânge, considerate astăzi standardul de aur în diagnosticare, sunt disponibile doar după 24-72 de ore. Deși culturile din sânge sunt eficiente pentru diagnosticul de sepsis neonatal, tehnicile sunt consumatoare de timp și necesită un laborator bine dotat. Un test ideal de diagnostic pentru sepsis neonatal ar trebui să aibă sensibilitate și specificitate maximă. Testul ar trebui să fie ieftin, ușor de realizat și să aibă o disponibilitate rapidă. Medicii neonatologi au o nevoie critică de teste de laborator care să ajute la diagnosticarea rapidă și precoce a sepsisului neonatal pentru instituirea promptă a terapiei antimicrobiene, care poate îmbunătăți semnificativ starea prematurilor^(12,13).

Date fiind toate aceste condiții, apare ca prioritară preocuparea cercetătorilor și clinicienilor de a descoperi cât mai precoce markerii de predictibilitate pentru sepsisul neonatal. Un marker ideal de predicție a sepsisului neonatal cât mai devreme posibil nu s-a descoperit încă. Un astfel de marker nu poate fi căutat decât fie în lichidul amniotic considerat mediul de viață fetal (cu membrane amniotice intacte sau rupte), fie în sângele cordonului ombilical. Atât sângele placentar de partea fetală, cât și cel al cordonului ombilical reprezintă un „martor” important al unei infecții neonatale contractate înainte de naștere sau în timpul travaliului, chiar dacă la aceasta nu se asociază și o corioamnionită. Până în prezent se cunosc numeroși markeri, grupați în⁽¹³⁾:

- Teste hematologice
- Reactanți (proteine) de fază acută și alte proteine
- Componente ale sistemului complement
- Chemokine, citokine și molecule de adeziune
- Markerii de suprafață celulară
- Alții.

În continuare este prezentată o actualizare a celor mai importanți markeri de diagnostic precoce ale căror sensibilitate și specificitate se apropie cel mai mult de dezideratul ideal.

Testele hematologice. Hemoleucograma completă precoce are o contribuție redusă la evaluarea clinică a nou-născuților, fie simptomatici, fie asimptomatici, cu suspiciune de infecție bacteriană și risc de sepsis neonatal. Studii comparative efectuate pe probe-pereche de sânge din cordonul ombilical și de la nou-născut, după naștere, au arătat că nu există diferențe semnificative între valorile indicilor hematologici ca markeri de infecție neonatală.

S-a observat o corelație moderată până la înaltă pentru leucocite, neutrofile, limfocite, euzinofile, MCH, MPV și RDW. Corelație mai scăzută s-a observat între trombocite, hematocrit, hemoglobină, MCHC, monocite și bazofile. Valorile leucocitelor, hemoglobinei și hematocritului au fost semnificativ mai scăzute în sângele cordonului ombilical versus sângele periferic. Trombocitele au fost statistic semnificativ mai crescute în sângele din cordonul ombilical versus sângele periferic al nou-născutului⁽¹⁴⁾.

Recent, factorul de stimulare a coloniilor granulocitare, un mediator produs de măduva osoasă pentru a facilita proliferarea și diferențierea neutrofilelor, a fost propus ca marker cert de infecție pentru diagnosticul de sepsis neonatal. Utilizând o valoare de referință de 200 pg/ml, acesta a avut o sensibilitate mare (95%) și o valoare predictivă negativă foarte mare (99%) pentru infecțiile neonatale bacteriene și fungice. Ceilalți factori sunt utili pentru nou-născuții septici care dezvoltă complicații hemoragice și trombotice, iar aceștia fac parte de obicei din categoria nou-născuților prematuri cu infecție severă⁽¹³⁾. Testele hematologice normale la nou-născuții cu semne clinice de sepsis nu trebuie să reprezinte un motiv pentru amânarea inițierii antibioterapiei. Până la excluderea infecției prin alte metode, nou-născuții simptomatici trebuie tratați cu antibiotice. Nou-născuții

asimptomatici care prezintă multipli factori de risc pentru sepsis neonatal necesită evaluare completă și tratament empiric până la apariția rezultatelor care certifică sau infirmă boala^(13,14).

Stimulii inflamatori de orice tip (infecție, traume sau ischemie) determină marginalizarea, extravazarea și activarea granulocitelor și monocitelor, cu eliberarea citokinelor proinflamatorii ca IL-1B, IL-6, IL-8 și TNF- α . Acești mediatori stimulează rapid producția de către ficat a unor proteine, cunoscute sub numele de reactanți de fază acută.

Dintre ei, cei mai studiați în ultimele trei decenii au fost Proteina C Reactivă (PCR) și Procalcitonina (PCT). De asemenea, celelalte proteine de fază acută au fost evaluate în relație cu sepsisul neonatal. Cu toate că în infecțiile neonatale crește semnificativ concentrația acestor markeri, ei nu au intrat în uzul clinic din cauza, pe de o parte, a limitelor în diagnostic și, pe de altă parte, a dificultăților tehnice de efectuare și a prețului crescut⁽¹⁵⁾.

Proteina C Reactivă (PCR). PCR este o proteină serică produsă de ficat și a cărei producție este inițiată și stimulată de IL-6, eliberată de granulocitele activate. PCR produsă este eliberată în circulație în faza acută a inflamațiilor de cauză infecțioasă (proteină de fază acută). Ea formează un complex insolubil cu polizaharidul C al *Streptococcus pneumoniae*, de unde și denumirea de PCR. Limitele valorilor serice de referință ale acesteia sunt cuprinse între 0,2 și 95 mg/ml. Ca răspuns la o infecție bacteriană, dar și la alte afecțiuni inflamatorii, nivelul ei circulant poate crește de 100-1.000 de ori.

La nou-născuții cu infecții tratate, nivelul seric al PCR începe să crească după 6-8 ore de la debutul infecției și atinge valoarea maximă după 2-3 zile de evoluție a ei. Din cauza acestui răspuns întârziat, sensibilitatea creșterii nivelului seric al PCR la momentul evaluării pentru suspiciune de sepsis neonatal este mică, mai ales în sepsisul precoce. Pentru majoritatea studiilor, limita medie a valorilor PCR a fost de 17 mg/ml, cu o sensibilitate medie de 66% și o specificitate medie de 86%. PCR este cel mai studiat marker de diagnostic al sepsisului neonatal. Studiile efectuate arată că sensibilitatea și specificitatea optimă a PCR au fost obținute în intervalul 24-48 de ore de la debutul simptomatologiei la cazurile simptomatice.

Din cauza faptului că mulți nou-născuți cu sepsis neonatal precoce nu sunt identificați prin măsurarea PCR, valoarea acestui marker în diagnostic precoce este mică. În schimb, acest marker este mai valoros în monitorizarea terapiei cu antibiotice și determinarea duratei acesteia. Astfel, valori serice seriate normale ale PCR, în absența unor semne clinice sugestive pentru infecție, ar putea indica întreruperea în siguranță a antibioticoterapiei empirice^(16,17,18), deși aceasta nu presupune abandonarea eforturilor de stabilire a etiologiei infecției. Niveluri serice ridicate ale PCR la una sau mai multe determinări nu ar trebui să constituie o indicație unică de inițiere și continuare a antibioticoterapiei empirice. În concluzie, putem afirma că, izolat, PCR este un marker de fază tardivă pentru diagnostic și monitorizare terapeutică. Contrar limitării sale, din cauza faptului

că apare târziu și persistă o lungă perioadă, PCR a fost utilizat ca standard de măsurare a potențialului și eficienței markerilor noi.

Procalcitonina (PCT). Este o proteină de fază acută produsă de ficat și macrofage. Limitele valorilor serice de referință ale acesteia sunt cuprinse între 0,34 și 100 ng/ml. PCT s-a dovedit a fi un marker mult mai relevant decât PCR în diagnosticul sepsisului bacterian în stadiile incipiente, având o sensibilitate medie de 77,93%, o specificitate medie de 81,84% și o valoare medie de 8,92 mg/ml. Nivelurile sale serice cresc după 4-6 ore de la expunerea la producția bacterieni, ceea ce face din acest marker o alternativă cu valoare practică deosebită pentru detectarea sepsisului neonatal precoce.

PCT poate crește în mod fiziologic la nou-născuții neinfecțiați, asimptomatici; aceste valori au fost atribuite stresului perinatal și adaptării neonatale.

Chiar limita maximă a valorii fiziologice a PCT este utilă în diagnosticul și monitorizarea nou-născuților cu risc de infecție. Stările infecțioase materne nu au avut niciun efect asupra concentrației PCT, ceea ce sugerează faptul că PCT nu traversează placenta, ci este rezultatul sintezei endogene fetale⁽¹⁹⁾.

Valorile normale ale concentrației plasmatice a PCT nu depășesc 0,05 mg/ml. În sepsisul neonatal, în funcție de severitate acestuia, valorile-prag pot crește de 10 până la 1000 de ori. În mod obișnuit, concentrațiile mai mari de 0,5 mg/ml sunt interpretate ca sugestive pentru sindromul septic⁽²⁰⁾.

PCT poate crește și ca răspuns la complicațiile neinfecțioase ale nou-născutului (detresa respiratorie, asfizia, hemoragia cerebrală), punând în discuție specificitatea sa în diagnosticul sepsisului neonatal. Cum aceste complicații sunt apanajul aproape exclusiv al prematurității, asocierea ei nu îi știrbește valoarea de marker al sepsisului bacterian. Concentrația PCT crește în ser de 2-3 ori la debutul infecției, realizează un maxim la 6-12 ore și revine la concentrații normale la două zile de la debutul infecției. Revenirea la concentrația inițială este de obicei rapidă. Din aceste motive, PCT este un marker valoros pentru sepsisul neonatal precoce, atât pentru diagnostic, cât și pentru monitorizarea prognosticului și răspunsului la tratament. Revenirea la valorile normale și menținerea în limitele acestora reprezintă un semn de prognostic favorabil⁽²¹⁾.

Interleukina-6 (IL-6). Expunerea la bacterii determină o creștere rapidă a concentrației IL-6. În sângele cordonului ombilical, IL-6 s-a dovedit a fi un marker sensibil pentru diagnosticul sepsisului neonatal precoce, având o sensibilitate de 87-100% și valori predictive în 93-100% din cazuri⁽²²⁾. În comparație cu alți markeri, IL-6 are cea mai mare sensibilitate și valoare predictivă la debutul infecției, deoarece concentrațiile sale scad rapid, putând deveni nedetectabile după 24 de ore. Timpul de înjumătățire scurt al IL-6 duce la o normalizare rapidă a valorilor sale serice, chiar dacă infecția persistă⁽²³⁾. S-a demonstrat că nou-născuții din secțiile de terapie intensivă neonatală cu evidențe clinice și/sau microbiologice de infecție

prezintă niveluri serice crescute ale IL-6 comparativ cu cei fără aceste evidențe⁽²⁴⁾. De asemenea, valorile serice sunt semnificativ mai crescute la nou-născuții prematuri comparativ cu cei la termen⁽²⁵⁾. Aceasta face ca în primele 24-48 de ore de viață valoarea predictivă a IL-6 pentru sepsisul neonatal precoce la prematuri să fie relevantă, cu atât mai mult cu cât infecția reprezintă una din cauzele majore de rupere prematură a membranelor amniotice și de naștere prematură⁽¹⁹⁾. O analiză sistematică a 65 de lucrări relevante din ultimele trei decenii a arătat o valoare medie limitată de 76,49 pg/ml, o valoare medie a sensibilității la momentul zero de 77,87% și o specificitate medie de 78,61%⁽¹³⁾.

Interleukina-8 (IL-8). IL-8 este considerată un marker de mare precizie, cu sensibilitate variind între 80% și 91% și o specificitate între 76% și 100%⁽²⁶⁾. Analiza sistematică a 65 de lucrări relevante din ultimele trei decenii a arătat o valoare medie de referință de 220,53 pg/ml, o sensibilitate medie de 72,48% și o specificitate medie de 80,57%⁽¹³⁾. Asocierea IL-8 cu PCR crește semnificativ valoarea diagnostică în sepsisul neonatal precoce și reduce semnificativ antibioterapia empirică⁽²⁷⁾. IL-8 a fost descrisă ca având variații în raport cu vârsta gestațională, adică prezentând valori mai crescute la prematuri față de nou-născuții la termen, atât în sângele cordonului ombilical, cât și în cel recoltat în zilele 2-5 postnatal⁽²⁸⁾.

TNF- α . Alături de IL-6 și IL-8, TNF- α este o citokină proinflamatoare, care stimulează producerea de IL-6 și a cărei valoare serică este semnificativ mai crescută la nou-născuții care dezvoltă sepsis neonatal precoce față de cei sănătoși. O metaanaliză care a cuprins 347 de studii realizate în perioada 1994-2013 a arătat că TNF- α oferă o precizie moderată în diagnosticul de sepsis neonatal atât precoce, cât și în cel tardiv. 65 de lucrări relevante din ultimele trei decenii au arătat pentru TNF- α o sensibilitate medie de 78,72% și o specificitate de 81,4%.

Cu toate acestea, TNF- α rămâne un marker valoros pentru sepsisul neonatal precoce, chiar în sângele cordonului ombilical⁽²⁹⁾. TNF- α are caracteristici și proprietăți asemănătoare cu IL-6 și IL-8, astfel că utilizarea sa ca marker de diagnostic în sepsisul neonatal precoce nu s-a demonstrat a fi comparabil mai bună⁽³⁰⁾.

Antigenele (markerii) de suprafață. Specific celulare, sunt exprimate în cantități substanțiale după ce celulele inflamatorii sunt activate de bacterii sau de produsele celulare ale acestora. Dintre markerii de suprafață studiați, CD_{11b} și CD₆₄ par a fi cei mai predictivi pentru sepsisul neonatal. Expresia CD_{11b} crește semnificativ la câteva minute de la contactul celulelor inflamatorii cu bacteriile și endotoxinele⁽³¹⁾. Sensibilitatea și specificitatea pentru diagnosticul precoce de sepsis neonatal sunt de 86-100%, respectiv 100% pentru CD_{11b}, iar pentru CD₆₄ sensibilitatea variază între 78% și 96%⁽³²⁾. Cu toate că par promițătoare, aceste teste sunt limitate de necesitatea unui echipament sofisticat și de prelucrarea rapidă a probelor înainte ca neutrofilele să fie distruse prin apoptoză sau ca antigenele de suprafață să scadă⁽³³⁾.

În prezent, niciunul dintre markerii actuali de diagnostic descriși nu este destul de sensibil și specific pentru a influența decizia terapeutică. În ciuda referințelor favorabile ale multor studii, costurile ridicate, disponibilitatea limitată a testelor la momentul oportun, complexitatea metodelor de analiză, timpul lung din laborator, fiabilitatea scăzută a determinărilor, mărimea relativ mică a eșantionului și lipsa valorilor de referință clare pentru mai mulți markeri limitează aplicabilitatea clinică a majorității markerilor de diagnostic. O discuție pertinentă rezultă din analiza sistematică a 65 de lucrări relevante din ultimele trei decenii⁽¹³⁾.

Există mai multe explicații pentru tranziția lentă a biomarkerilor din stadiul de cercetare de laborator la utilizarea lor în practica clinică. Cauza principală este heterogenitatea protocoalelor de cercetare, iar diferențele constau în valorile-prag folosite pentru a defini pozitivitatea.

În unele studii, valori-prag diferite au fost folosite pentru același marker, bazându-se pe durata bolii la momentul recoltării sângelui. Aceasta este o abordare necorespunzătoare pentru a fi implementată în practica clinică. Definirea „momentului zero” este un element important pentru a stabili un marker ca fiind detector al infecției în stadiu incipient sau tardiv. Această definiție este diferită de la studiu la studiu și de cele mai multe ori s-a decis în funcție de momentul recoltării sângelui, foarte puține studii luând în considerare momentul de debut al simptomatologiei clinice. Diagnosticul precoce al sepsisului neonatal nu este o preocupare de rutină în țările în curs de dezvoltare, unde strategiile de investigare sunt scăzute și copiii sunt nedignificați sau diagnosticați într-un stadiu sever al bolii. De asemenea, definiția sepsisului este diferită de la studiu la studiu. În majoritatea studiilor, sepsisul a fost definit având la bază un algoritm clinic, dar și acest algoritm a fost variat. Mai mult decât atât, au existat studii în care au fost luate în considerare doar cazurile de sepsis confirmate prin culturi. Aceasta este o provocare: dacă luăm în considerare ca fiind pozitive toate cazurile suspectate clinic de sepsis, riscăm să pierdem cazurile reale de sepsis; dacă nu luăm în considerare aspectele clinice, putem trece cu vederea o infecție care nu este surprinsă în hemocultură. Peste 90% din studii provin din țări dezvoltate (mai mult de 50% din Europa), deci avem foarte puține date din țările în curs de dezvoltare, unde populația este diferită din multe puncte de vedere: expunerea la agenții microbieni; etiologia infecțiilor; statusul nutrițional; măsurile de prevenție și diagnosticul precoce⁽³⁴⁾.

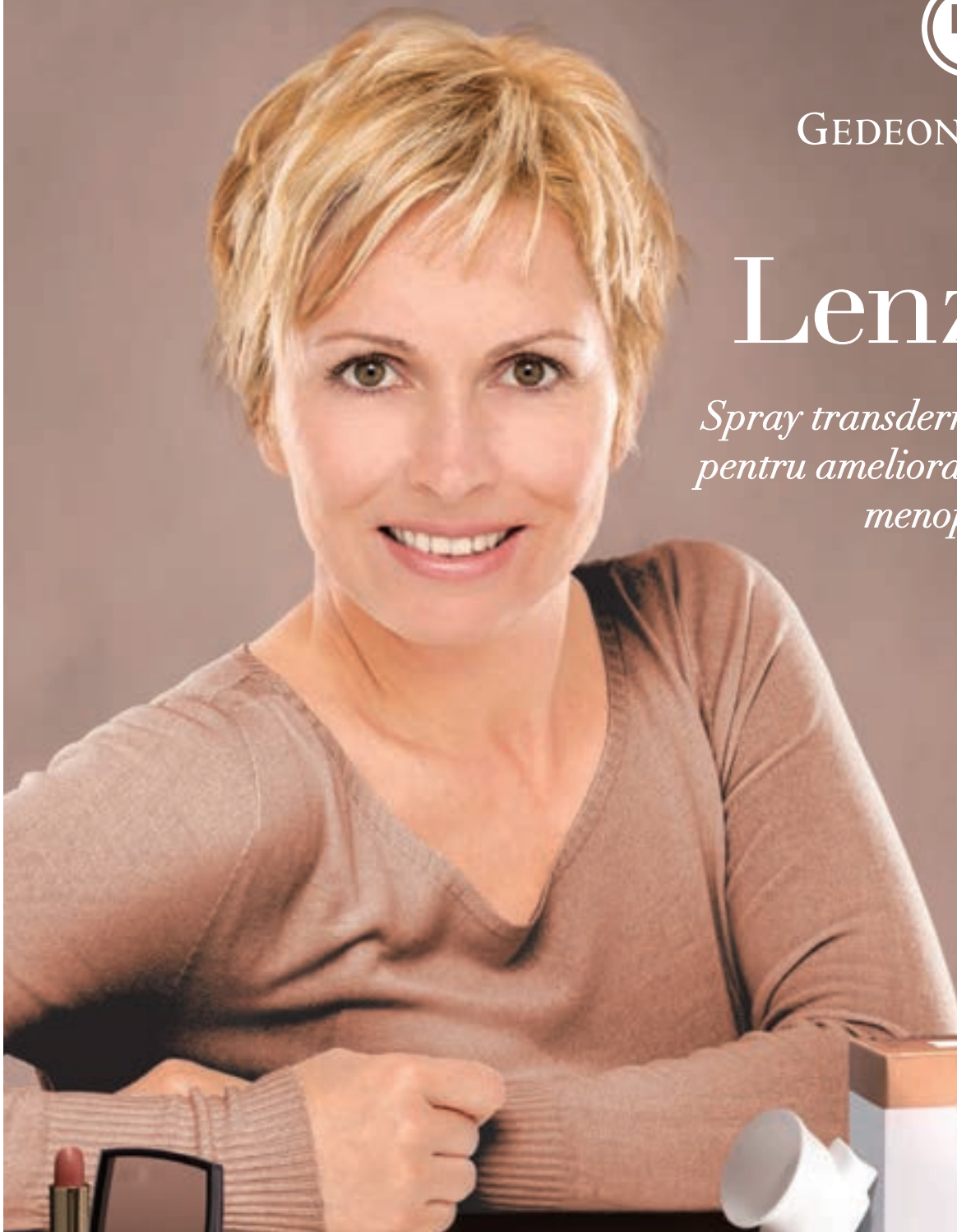
În ultima vreme există o preocupare constantă de combinare a mai multor markeri pentru a îmbunătăți precizia diagnosticului. Rezultate semnificative au fost obținute din combinația unor markeri cu sensibilitate precoce precum PCT, IL-6, IL-8, CD_{11b} și CD₆₄. Aceste combinații au condus la creșterea sensibilității, la valori cuprinse între 90% și 100% în majoritatea studiilor.



GEDEON RICHTER

Lenzetto®

*Spray transdermic, cu estradiol,
pentru ameliorarea simptomelor
menopauzei*



Pentru mesaje de siguranță și informații medicale:
E-mail: pharmacovigilance@gedeon-richter.ro
Tel/Fax: +40-265-257-011

Concluzii

1. Din articolele relevante ale ultimelor decenii rezultă faptul că PCR-ul este cel mai studiat marker, fiind urmat în ordine de: IL-6, PCT, TNF- α , IL-8 și markerii de suprafață celulară CD11b și CD64.

2. Inducerea întârziată a sintezei hepatice a PCR în timpul răspunsului inflamator la infecție scade sensibilitatea acesteia în fazele timpurii ale sepsisului neonatal, determinări seriate la 24-48 de ore de debutul simptomelor îmbunătățind evident precizia diagnosticului.

3. PCR oferă cea mai mare precizie de diagnostic combinat cu cel puțin unul din markerii cu sensibilitate precoce, respectiv PCT, IL-6 și IL-8, această combinație compensând slăbiciunea sa.

4. Diagnosticul precoce al sepsisului neonatal trebuie să devină o preocupare de rutină și în țările în curs

de dezvoltare, chiar dacă cercetarea biomarkerilor are multe limitări.

5. Pentru a facilita utilizarea biomarkerilor ca metodă de diagnostic precoce al sepsisului neonatal sunt necesari următorii pași:

- un studiu multicentric național și/sau multinațional care să utilizeze un protocol de identificare a celor mai utilizați și de perspectivă markeri;
- un protocol comun de definire a momentului zero de determinare a concentrației serice a markerilor, de monitorizare a concentrației acestora și de definire a utilității lor;
- un protocol comun de îngrijire și tratament al sepsisului neonatal care să valideze clinic rezultatele cercetării și să le disemineze. ■

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Bibliografie

1. Blackburn R, Verlander N, Heath P, Muller-Pebody B. The changing antibiotic susceptibility of bloodstream infections in the first month of life: informing antibiotic policies for early- and late-onset neonatal sepsis. *Epidemiol Infect.* 2014;142(04):803-11.
2. Upadhyay RP, Krishnan A, Rai SK, Chinnakali P, Odukoya O. Need to focus beyond the medical causes: a systematic review of the social factors affecting neonatal deaths. *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2014;28(2):127-37.
3. Meem M, Modak JK, Mortuza R, Morshed M, Islam MS, Saha SK. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health.* 2011;1(2):201-9.
4. Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Masee Bateman O. Newborn survival in low resource settings-are we delivering? *BJOG.* 2009;116(Suppl 1):49-59.
5. Sucilathangam G, Amuthavalli K, Velvizhi G, Ashihabegum M, Jeyamurugan T, Palaniappan N. Early Diagnostic Markers for Neonatal Sepsis: Comparing Procalcitonin (PCT) and C-Reactive Protein (CRP). *J Clin Diag Res.* 2012;6:627-31.
6. Dima M, Ilie C, Boia M, Iacob D, Manea A, Ionita N, Sipos S, Chiru D, Iacob RE. Prevalence of infection in low birth weight infants. *Jurnalul pediatriei.* 2013;XVI(61-62):107-10.
7. Dima MA. Patternul imunologic al nou-născutului prematur, factor de risc major în infecțiile neonatale sistemice. Teză de Doctorat, Timișoara. 2014;6-16,24-41,83-121.
8. Prabhu Das M, Adkins B, Gans H, et al. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat Immunol.* 2011;12(3):189-95.
9. Vasilcan G. Infecții neonatale. Aspecte epidemiologice, de diagnostic, evoluție și tratament. Teză de Doctorat, Iași. 2012;63-80.
10. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342:1500-7.
11. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* 2014;2(1):4.
12. Ince Z. Diagnosis of neonatal sepsis: what the clinician expects, what the laboratory tells. *Clinic Biochem.* 2014;47(9):754-5.
13. Ng P. Diagnostic markers of infection in neonates. *Achi Dis Child Fetal Neonatal, Ed.* 2004;229-35.
14. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37:421-38.
15. Dollner H. Inflammatory Mediators in Perinatal Infection; Troudheim, Thesis. 2001.
16. Pourcyrus M, Bada HS, Korones SB, et al. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics.* 1993; 92(3):431-5.
17. Benitz WE, Han MY, Madan A, et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998;102(4):E41.n.
18. Nora Hofer et al. An update on the use of c-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012;102:25-36.
19. Naher BS, Mannan MA, Noor K, Shahidullah M. Role of serum procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Bangladesh Med Res Coun Bull.* 2011;37(2):40-6.
20. Sakha K, Husseini MB, Seyyedsadri N. The role of the procalcitonin in diagnosis of neonatal sepsis and correlation between procalcitonin and C-reactive protein in these patients. *Pakistan Journal of biological sciences: PJB.* 2008;11(14):1785-90.
21. Koksall N, Harmanci R, Cetinkaya M, Hacimustafaoglu M. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Turkish J Pediatr.* 2007;49(1):21-9.
22. Dima M, Ilie C, Boia M, Iacob D, Iacob RE, Manea A, Ion N. Acute phase reactants and cytokines in the evaluation of neonatal sepsis. *Jurnalul pediatriei.* 2012;XV(59-60):27-30.
23. Prociandy RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *Jornal de pediatria.* 2004;80(5):4.
24. Panero A, Pacifico L, Rossi N, Mancuso G, Stegagno M, Chiesa C. Interleukin 6 in neonates with early and late onset infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16:370-375.
25. Schollin J. Interleukin-8 in neonatal sepsis. *Acta paediatr.* 2001;90(9):961-2.
26. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem.* 2001;47:1016-22.
27. Franz AR, Bauer K, Schalk A, Garland SM, Bowman ED, Rex K, et al. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2004;114(1):1-8.
28. Matoba N, Yu Y, Mestan K, Pearson C, Ortiz K, Porta N, et al. Differential patterns of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. *Pediatrics.* 2009;123:1320-8.
29. Lv B, Huang J, Yuan H, Yan W, Hu G, Wang J. Tumor necrosis factor-alpha as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a meta-analysis. *Sci World J.* 2014;2014:471463.
30. Malik A, Hui CPS, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157:511-6.
31. Lehr HA, Krombach F, Münzing S, Bodlaj R, Glaubbitt SI, Seiffge D, et al. In vitro effects of oxidized low density lipoprotein on CD11b/CD18 and L-selectin presentation on neutrophils and monocytes with relevance for the in vivo situation. *Am J Pathol.* 1995; 146:218-27.
32. Ng PC, Li G, Chui KM, Chu WCW, Li K, Wong RPO, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early onset neonatal infection. *Pediatr Res.* 2004; 56:796-803.
33. Haque KN. Neonatal sepsis in the very low birth weight preterm infants. 2. Review of definition, diagnosis and management. *J Med Sci.* 2010;1:11-7.