

Procalcitonin som markør for svære bakterielle infektioner hos børn

Overlæge Henrik Schrøder & reservelæge David Lodahl

Århus Universitetshospital,
Skejby Sygehus, Børneafdelingen

Resumé

Hos børn kan tegn på svær bakteriel infektion være uspecifikke. I disse situationer kan klinikeren have brug for en paraklinisk markør for invasiv bakteriel infektion. Procalcitonin (PCT) er en lovende markør for svær bakteriel infektion hos børn og kan hos svært syge børn have prognostisk betydning for forløbet af infektionen. PCT er i de fleste publicerede arbejder bedre end C-reaktivt protein (CRP), når man skal skelne mellem virale og svære bakterielle infektioner hos børn med neonatale infektioner, børn med sepsis og meningitis og børn med bakterielle pneumonier. PCT stiger hurtigere end CRP, og ved gentagne målinger over de første 12-24 timer efter indlæggelsen reagerer PCT hurtigere end CRP. Endelig falder PCT hurtigere end CRP efter påbegyndt relevant antibiotikaterapi. Derved kan klinikeren i situationer med mange konkurrerende årsager til akut dårlige patienter formentlig få yderligere oplysninger om forløbet af den svære bakterielle infektion. Hos det akut syge barn kan PCT have betydning i den kliniske beslutningsproces, såfremt analysen er lige så tilgængelig som CRP og leukocyt- og differentialetælling.

Hos børn er de kliniske tegn på sepsis ofte atypiske og anderledes end hos voksne, derfor har det særlig stor betydning at finde parakliniske markører for svær invasiv bakteriel sygdom hos børn. C-reaktivt protein (CRP) har i mange år været anvendt som parameter for invasiv bakteriel infektion, men dels er CRP forhøjet ved en række inflammatoriske tilstande, som ikke skyldes bakteriel infektion, dels reagerer CRP først efter 12-24 timer, således at en initial CRP-bestemmelse ikke er tilstrækkelig sensitiv som indikator for bakteriel sepsis [1].

Procalcitonin (PCT) blev første gang beskrevet som en markør for bakteriel sepsis hos børn i 1993 [2], da man fandt, at børn med svære bakterielle infektioner havde meget høje PCT-koncentrationer i serum, mens koncentrationen var meget lav hos børn uden invasiv infektion. Siden har man i mange studier undersøgt PCT som markør for invasiv bakteriel infektion og sammenlignet den med andre »infektionsmarkører« [3-6].

Formålet med denne oversigtsartikel er at vurdere PCT som markør for svære bakterielle infektioner og PCT-koncentrationens kliniske anvendelighed i forhold til andre markører hos svært syge børn, hvor sædvanlige infektionstegn ofte er uspecifikke.

Procalcitonin

PCT er et protein bestående af 116 aminosyrer og er et prohormon til calcitonin med en molekylærmasse på 13 kDa. Koncentrationen i serum stiger i løbet af 3-4 timer efter indgift af bakteriel lipopolysakkarid, når en *peak*-værdi efter seks timer og holder sig på et plateau op til 24 timer, hvorefter koncentrationen falder med en halveringstid på 25-30 timer. Produktionen foregår formentlig i leverceller og monocytter, hvor ekspressionen kan moduleres af forskellige proinflammatoriske cytokiner (TNF α , IL-1 β , IL2 og IL6). Endvidere er PCT's fysiologiske rolle i den inflammatoriske proces også ukendt [3].

Analysemetode for procalcitonin

Koncentrationsbestemmelse af PCT foregår ved et immunoluminometrisk *assay* (Brahms Diagnostica GmbH) og kan foretages på 20 mikroliter serum i løbet af to timer. Der findes endvidere et semikvantitativt assay til *bedside*-brug. Her skelnes mellem følgende PCT-koncentrationer: <0,5 ng/ml, 0,5-2 ng/ml, 2-10 ng/ml og >10 ng/ml [7].

Procalcitonin ved neonatale infektioner

I neonatalperioden er tidlig diagnostik og behandling af sepsis af stor betydning for barnet, især hos de immunkompromitterede immature, hvor incidensen af sepsis er på over 20% [8]. Symptomer og tegn på sepsis i neonatalperioden og hos det præmature barn kan være meget uspecifikke [9]. Hverken leukocytantal eller CRP ved symptomdebut har tilstrækkelig høj sensitivitet eller specificitet som markør for sepsis hos nyfødte [1]. Tidlig udelukkelse af neonatal sepsis kunne betyde kortere indlæggelse, mindre antibiotikaforbrug og derved mindre risiko for udvikling af resistente bakteriestammer [9].

I neonatalperioden ændrer normalværdierne for PCT sig fra time til time inden for de første 48 timer. Efter fem dage er højeste normalværdi 0,5 ng/ml, og denne normalværdi gælder for børn i resten af barnealderen og for voksne [10]. Normalværdier for PCT er uafhængige af bl.a. gestationsalder, fødselsvægt, asfyksi, fødselsmåde og en række andre neonatale variable. Kun børn af diabetiske mødre havde signifikant højere PCT-normalværdier [10].

Der findes en række undersøgelser af PCT som sepsismarkør i neonatalperioden [10-15].

Chiesa undersøgte den prædiktive værdi af PCT, interleukin 6 (IL6) og CRP hos 185 konsekutivt indlagte, kritisk syge nyfødte og præmature på mistanke om tidlig sepsis (inden for 48 timer efter fødslen). Både sensitivitet og specificitet af PCT for neonatal sepsis var højere end for CRP og IL6. Ved anvendelse

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

af PCT-værdierne efter 48 timer fandtes en specificitet på 100% [12].

Ved sen neonatal sepsis hos 23 børn (3-30 dage efter fødslen) fandtes en sensitivitet og en specificitet af PCT-koncentration i serum (grænseværdi 2 ng/ml) på 100%, men i dette arbejde blev der ikke foretaget sammenligning med CRP [10]. *Enguix* har hos neonatale børn 3-30 dage gamle fundet, at både CRP og PCT var af værdi til at skelne septiske børn fra ikke-septiske børn [13]. CRP er i studier af tidlig og sen neonatal sepsis vist at have høj sensitivitet og prædiktiv værdi, når man anvendte værdier gentaget 24 timer og 48 timer efter initial vurdering [1].

Franz [14] fandt hos 197 konsekutivt valgte neonatale børn, at kombinationen af interleukin 8 (IL8) og CRP var bedre end PCT til tidlig påvisning af bakteriel infektion. Imidlertid er IL8-analysen mere resursekrævende end både CRP og PCT og endvidere tog man ikke højde for aldersspecifikke normalværdier for PCT inden for de første levedage.

I et skandinavisk studie fra 2002 fandt man, at PCT var nyttig som hjælp til diagnostik af neonatal sepsis, men ikke bedre end CRP eller forholdet mellem det immature neutrofilantal og totale neutrofilantal [11]. I dette arbejde blev der imidlertid heller ikke taget hensyn til forskellige grænseværdier inden for de første 48 levetimer.

I flere arbejder har man fundet negative prædiktive værdier af PCT på 93-100% [11, 16]. Ved en høj negativ prædiktiv værdi kan man på basis heraf muligvis reducere antibiotikabehandlingens længde.

Hos voksne har man fundet, at PCT var en prognostisk parameter for fatal udgang hos patienter med septisk shock [17]. Hos neonatale fandtes i et studie signifikant højere PCT hos de børn, der senere døde af infektion, end hos dem, der overlevede infektionen [18].

Konklusion: PCT synes i de fleste publicerede undersøgelser at være mere sensitiv og specifik end CRP og andre akut fase-reaktanter til diskriminering af sepsis i neonatalperioden. Der savnes dog studier, der i behandlingsoplægget tager hensyn til PCT-koncentrationen og derved viser, at anvendelse af PCT bidrager enten til forbedret overlevelse for patienter eller til en ændret antibiotikabehandling hos syge nyfødte.

Procalcitonin ved meningitis

Hos større børn med meningitis kan de sædvanlige symptomer, kliniske fund og laboratoriemæssige resultater være usikre, især hvis patienten har fået insuffisient antibiotikabehandling. Der er fundet betydeligt overlappende initiale CRP-koncentrationer hos patienter med bakteriel og viral meningitis [19]. I det først publicerede studie om PCT hos selekterede børn med viral og bakteriel meningitis fandtes der ingen overlappende PCT-værdier mellem børn med bakteriel meningitis og børn med viral meningitis, derimod fandtes der overlappende værdier for leukocytantal i spinalvæsken og CRP-koncentration i serum [20].

- Procalcitonin (PCT) er et prohormon til calcitonin og består af 116 aminosyrer
- PCT produceres muligvis i leverceller og monocytter og kan moduleres af forskellige proinflammatoriske cytokiner (TNF α , IL-1 β , IL2 og IL6)
- PCT stiger hurtigere end CRP ved svære bakterielle infektioner
- PCT synes at være bedre end CRP til at skelne mellem virale og svære bakterielle infektioner hos børn med neonatale infektioner, børn med sepsis og meningitis og børn med bakterielle pneumonier
- PCT-niveau kan have betydning for prognostisering hos patienter med svære, invasive, bakterielle infektioner

Børn med feber og petekialt udslæt formodes ofte at have meningokoksepsis og/eller meningokokmeningitis, og initial behandling iværksættes tit på den baggrund. En ikke ubetydelig del af disse børn har dog virale sygdomme, og antibiotikabehandling kunne udelades, såfremt man havde en tilstrækkelig følsom parameter for meningokoksepsis. *Carrol* fandt, at PCT var mere sensitiv og havde en bedre negativ prædiktiv værdi end CRP og især totalt leukocytantal til at skelne mellem \pm meningokoksygdom hos 108 børn med feber og hududslæt [21]. Andre forfattere har også fundet, at værdien af PCT var højere hos børn og voksne med meningokoksygdom og shock end hos patienter uden tegn på shock [22, 23].

Konklusion: PCT synes at være bedre end CRP til at skelne børn med meningokoksygdom fra børn med et viralt betinget petekialt udslæt.

Procalcitonin ved sepsis og bakteræmi

I forskellige undersøgelser rapporteres der om forskellige tærskelværdier, over hvilke man med PCT med stor sandsynlighed kan prædiktere sepsis.

I en undersøgelse af 175 børn indlagt på børneintensiv afdeling med tegn på svær infektion fandtes, at man ved en PCT-koncentration >2 ng/ml ved indlæggelsen kunne identificere alle børn med bakteriel meningitis eller septisk shock. Således var både sensitivitet og negativ prædiktiv værdi 100%, hvilket var signifikant højere end for CRP.

Imidlertid var den positive prædiktive værdi af PCT >2 ng/ml for meningitis og septisk shock kun 69% [24].

I et andet studie fandtes sensitivitet for bakteræmi, bakteriel meningitis eller sepsis på 95% og specificitet på 94% ved en PCT-koncentration på 1 ng/ml hos 360 børn indlagt med feber [25].

Konklusion: PCT synes at være mere følsom som parameter for sepsis eller svær invasiv bakteriel infektion hos børn end CRP. Hvilken tærskelværdi for PCT, der har størst klinisk betydning, er ikke godtgjort.

Procalcitonin ved urinvejsinfektioner

Urinvejsinfektioner er almindelige hos småbørn, hvor tidlig og hurtig diagnostik samt behandling af pyelonefrit er af stor betydning for at undgå parenkymbeskadigelse, der senere kan føre til udvikling af hypertension og kronisk nyrefunktionsnedsættelse [26]. Hos det lille barn er det ofte vanskeligt at skelne mellem øvre og nedre urinvejsinfektion [27].

Hos børn med verificeret urinvejsinfektion har man fundet, at man med PCT kunne forudsige pyelonefrit bedømt ved dimercaptosuccinylsyre (DMSA)-scintigrafi med en sensitivitet og specificitet på 74% og 85%, mens de tilsvarende værdier for CRP var henholdsvis 68% og 55% [28]. Også andre har fundet god korrelation mellem høj PCT og pyelonefrit [27, 29]. Imidlertid fandtes PCT og CRP at være under detektionsgrænsen hos henholdsvis 26% og 32,3% af børnene med pyelonefrit [28], hvilket reducerer den praktiske kliniske værdi af begge analyser hos børn med urinvejsinfektion.

Konklusion: Høj PCT har god korrelation til pyelonefrit, men på basis af en lav PCT kan man ikke finde de børn med nedre urinvejsinfektion, der kan behandles med peroral antibiotika, og som ikke behøver at få foretaget DMSA-scintigrafi. PCT kan således ikke anvendes som supplement til andre biokemiske undersøgelser til udredning og behandling af urinvejsinfektioner hos børn.

Procalcitonin ved bakteriel pneumoni

Pædiatriske akutmodtagelser får henvist et stigende antal børn med feber og luftvejssymptomer til vurdering. Da det ofte er forholdsvis urutinerede læger, der foretager den første vurdering af det henviste barn, kunne der være behov for en markør, der er tilstrækkelig sensitiv og specifik til, at man kan skelne bakterielle fra virale pneumonier. Hertil er røntgenundersøgelse af thorax og rutinelaboratorietest (leukocyt- og neutrofil samt CRP) ikke specifikke nok [19].

I et fransk studie fandt man hos 66 indlagte med kliniske og røntgenologiske tegn på pneumoni, at PCT var signifikant mere sensitiv og specifik til påvisning af bakteriel pneumoni end CRP [30].

I et finsk studie af indlagte børn med pneumoni fandt man imidlertid kun en sensitivitet på 24% og en specificitet på 90% ved PCT på 1 ng/ml til differentiering mellem pneumokokpneumoni og viruspneumoni. De ætiologiske mikrobiologiske diagnoser hvilede imidlertid på serologiske test [31]. I et nyligt publiceret studie konkluderede man, at PCT ikke havde nogen plads i diagnosen af bakteriel pneumoni hos børn i den primære sundhedssektor [32]. Patientmaterialet stammede imidlertid fra 1980-1981, hvor den ætiologiske diagnose primært hvilede på antistofbestemmelser. Endvidere er der formentlig forskel på patientmaterialet i det finske studie og i den franske undersøgelse, hvor man vurderede børn henvist til indlæggelse på et sygehus [30]. Patientpopulationen i det franske studie er formentlig mere i overensstemmelse med det

klientel, der henvises af praktiserende læger til vurdering på de danske børneafdelingers akutmodtagelser.

Konklusion: De forskellige konklusioner på undersøgelser af PCT som paraklinisk parameter for bakteriel pneumoni hos børn viser, at PCT skal vurderes i en veldefineret patientpopulation. Den franske undersøgelse viste, at PCT er mere sensitiv og specifik end CRP hos børn indlagt for pneumoni. Hvorvidt PCT er bedre end CRP til at bistå den pædiatriske reser velæge i akutmodtagelsen til at skelne bakterielle pneumonier fra virale pneumonier, bør undersøges i en prospektiv konsekutiv undersøgelse af børn henvist til observation for pneumoni i danske pædiatriske akutmodtagelser.

Korrespondance: *Henrik Schrøder*, Børneafdelingen, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK 8200 Århus N. E-mail: hsa@sk.sks.aaa.dk

Antaget: 10. december 2003
Interessekonflikt: ingen angivet

Litteratur

- Benitz WE, Han MY, Madan A et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998;102:E41.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
- Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:1-9.
- Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001;38:483-93.
- Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:679-87.
- Chiesa C, Pacifico L, Mancuso G et al. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. *Infection* 1998;26:236-41.
- Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB et al. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:989-95.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
- Stoll BJ, Gordon T, Korones SB et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:72-80.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664-72.
- Blommendahl J, Janas M, Laine S et al. Comparison of procalcitonin with CRP and differential white blood cell count for diagnosis of culture-proven neonatal sepsis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:620-2.
- Chiesa C, Pellegrini G, Panero A et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003;49:60-8.
- Enguix A, Rey C, Concha A et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001;27:211-5.
- Franz AR, Kron M, Pohlandt F et al. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:666-71.
- Gendrel D, Assicot M, Raymond J et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;128:570-3.
- Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem* 2002;39:130-5.
- Al Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1:331-3.
- Athhan F, Akagunduz B, Genel F et al. Procalcitonin: a marker of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 2002;48:10-4.
- Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:735-46.
- Gendrel D, Raymond J, Assicot M et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

21. Carrol ED, Newland P, Riordan FA et al. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 2002;86:282-5.
22. Karabocuoglu M, Kaya O. Plasma procalcitonin levels correlated with the severity of systemic meningococcal disease in children. *Crit Care Med* 2003;28(suppl):A170.
23. Leclerc F, Leteurtre S, Noizet O et al. Procalcitonin as a prognostic marker in children with meningococcal septic shock. *Arch Dis Child* 2002;87:450.
24. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K et al. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.
25. Gendrel D, Raymond J, Coste J et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:875-81.
26. Cornu C, Cochat P, Collet JP et al. Survey of the attitudes to management of acute pyelonephritis in children. *GEP. Pediatr Nephrol* 1994;8:275-7.
27. Smolkin V, Koren A, Raz R et al. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:409-12.
28. Gervais A, Galetto-Lacour A, Gueron T et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:507-11.
29. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998;102:1422-5.
30. Moulin F, Raymond J, Lorrot M et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001;84:332-6.
31. Korppi M, Remes S. Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 2001;17:623-7.
32. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary health-care settings. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:56-61.

Autosomal dominant polycystisk nyresygdom

Forslag til retningslinjer for patienter og disses slægtninge

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Nefrologisk Selskab*

Århus Sygehus, Klinisk Genetisk Afdeling og Neurologisk Afdeling,
H:S Rigshospitalet, Klinisk Genetisk Afdeling og Nefrologisk Afdeling P, og
Amtssygehuset i Herlev, Nefrologisk Afdeling B

Resumé

Autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) afficerer en af 1.000 levendefødte, og 3.000-4.000 danskere skønnes at leve med sygdommen. Heraf er ca. 350 i kronisk dialyse eller nyretransplanterede. Sygdommen skyldes mutation i et af to gener, PKD1 og PKD2.

Familiemedlemmer, der ønsker at vide, om de har sygdommen, undersøges med ultralydskanning af nyrerne. Denne undersøgelse kan dog for personer under 30 år ikke med sikkerhed udelukke ADPKD. Er undersøgelsen ikke konklusiv, kan der suppleres med en genetisk analyse, der udføres i forbindelse med rådgivning på en klinisk-genetisk afdeling. Ønsker et familiemedlem ikke at blive undersøgt, anbefales blodtryksskontrol fra 30-års-alderen. Intrakraniale aneurismer med rupturrisiko findes hos 10-15% af ADPKD-patienterne. I de familier, hvor der har været et tilfælde af aneurismeburstning, anbefales screening af voksne patienter med MR-angiografi med omkring femårsintervaller.

Arbejdsgruppens kommissorium

Hensigten med gruppens arbejde har været at udarbejde forslag til tilbud om tidlig diagnostik af (ADPKD) og vurdering af risiko for ruptur af intrakraniale aneurismer hos disse patienter med henblik på et optimalt og ensartet tilbud til danske ADPKD-patienter og disses familier.

Autosomal dominant polycystisk nyresygdom – hyppighed, patogenese og klinik

Den polycystiske nyresygdom hos voksne (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) har en incidens på ca. en af 1.000 levendefødte. Da sygdommen oftest medfører nogle årtiers forkortelse af den forventede livslængde, kan man skønne at der p.t. er 3.000-4.000 patienter med sygdommen i Danmark, de fleste i tidlige stadier uden symptomer, og oftest udiagnosticerede. Ca. 350 patienter med ADPKD er i kronisk dialysebehandling eller lever med en transplanteret nyre i Danmark.

Der findes også en sjælden, autosomal recessivt arvelig polycystisk nyresygdom (ARPKD), der oftest medfører død i løbet af barnealderen. Arbejdsgruppen har ikke beskæftiget sig med denne sygdom.

Som omtalt nedenfor i det genetiske afsnit kan ADPKD skyldes mutation i mindst to forskellige gener, PKD1 og PKD2. Tilsvarende taler man om type 1-ADPKD og type 2-