

MIELOPEROSSIDASI: UN NUOVO E PROMETTENTE MARCATORE NELLA DIAGNOSI DI INFEZIONE PROTESICA.

UNO STUDIO PILOTA.

NR. ID 16

Maritati M^{1,2}, Trentini A³, Rosta V³, Albano T¹, Biscione R², Zanolì GA², Contini C¹, De Rito G²

Sezione di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara;

U.O. Ortopedia, Casa di Cura Santa Maria Maddalena, Occhiobello (RO)

Sezione di Biochimica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche Specialistiche, Università degli Studi di Ferrara;



Introduzione

Il gold-standard per la diagnosi d'infezione protesica (IP) si fonda sui criteri maggiori e minori stabiliti dall'International Consensus Meeting (ICM) (Figura 1). Nonostante l'ultima revisione del 2018 abbia previsto l'aggiunta di alcuni criteri minori (α -defensina, esterasi leucocitaria), la necessità di ricercare nuovi marcatori sensibili e specifici per IP costituisce ancora una grande sfida.

La mieloperossidasi (MPO), enzima contenuto nei granuli dei neutrofili, è stata recentemente annoverata come promettente marcatore diagnostico d'infezione batterica nel sistema respiratorio, urinario e nervoso.

Obiettivo di questo studio è di effettuare una valutazione preliminare delle potenzialità della MPO come markers di IP.

Figura 1. criteri per la diagnosi di infezione peri-protesica proposti dall'International Consensus Meeting (ICM) di Philadelphia

Major Criteria (at least one of the following)			Decision
Two positive growths of the same organism using standard culture methods			Infected
Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis			

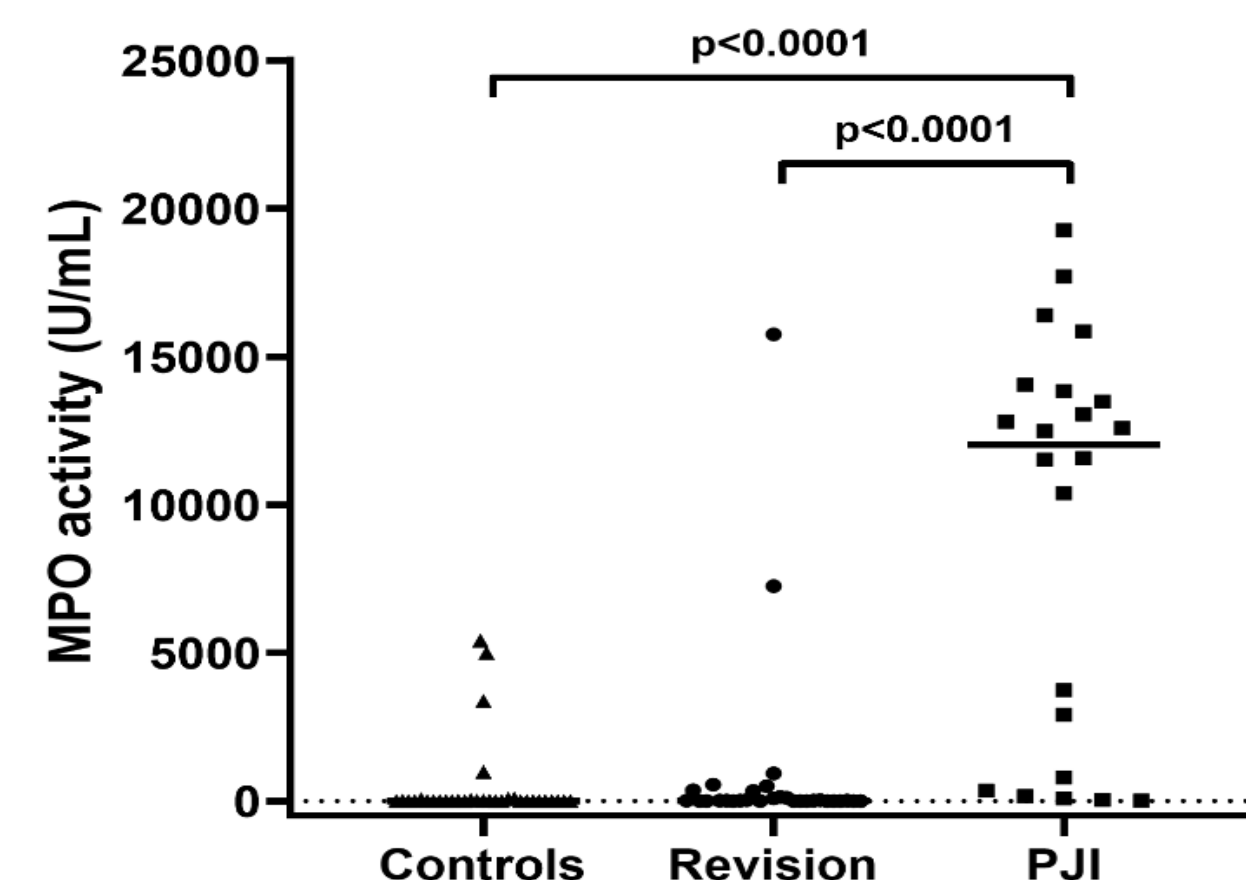
Minor Criteria	Threshold		Score	Decision
	Acute ^f	Chronic		
Serum CRP (mg/L) or D-Dimer (ug/L)	100 Unknown	10 860	2	Combined preoperative and postoperative score: ≥6 Infected 3 to 5 Inconclusive* <3 Not Infected
Elevated Serum ESR (mm/hr)	No role	30	1	
Elevated Synovial WBC (cells/ μ L) or Leukocyte Esterase or Positive Alpha-defensin (signal/cutoff)	10,000 ++ 1.0	3,000 ++ 1.0	3	
Elevated Synovial PMN (%)	90	70	2	
Single Positive Culture			2	
Positive Histology			3	
Positive Intraoperative Purulence ^g			3	

^fThis criteria were never validated on acute infections. ^gNo role in suspected adverse local tissue reaction.
*Consider further molecular diagnostics such as next-generation sequencing

Materiali e Metodi

L'attività della MPO è stata determinata nel liquido sinoviale di 86 pazienti (n=22 affetti da IP secondo criteri ICM; n=30 revisioni asettiche; n=34 gonartrosi al primo impianto protesico) trattati presso la CdC S. Maria Maddalena, Occhiobello (Rovigo). Tale dosaggio è stato eseguito mediante saggio ELISA specifico per la forma attiva dell'enzima e ottimizzato presso il laboratorio di ricerca della Sezione di Biochimica dell'Università di Ferrara. I gruppi sono stati confrontati tramite test di Kruskal-Wallis seguito da test di Mann-Whitney per identificare le differenze tra i gruppi (correzione di Bonferroni per confronti multipli). La capacità discriminante della MPO nel rilevare correttamente pazienti affetti da IP o controlli è stata determinata tramite analisi ROC. Il miglior valore di cut-off discriminante è stato determinato calcolando l'indice J di Youden. Per tutte le analisi, un valore di P<0.05 è stato considerato significativo.

Figura 2. Dosaggi MPO nei liquidi sinoviali di Controlli (Controls, n=34), patient sottoposti a revisione asettica (Revision, n=30) e infezioni peri-protesica (PJI, n=22).

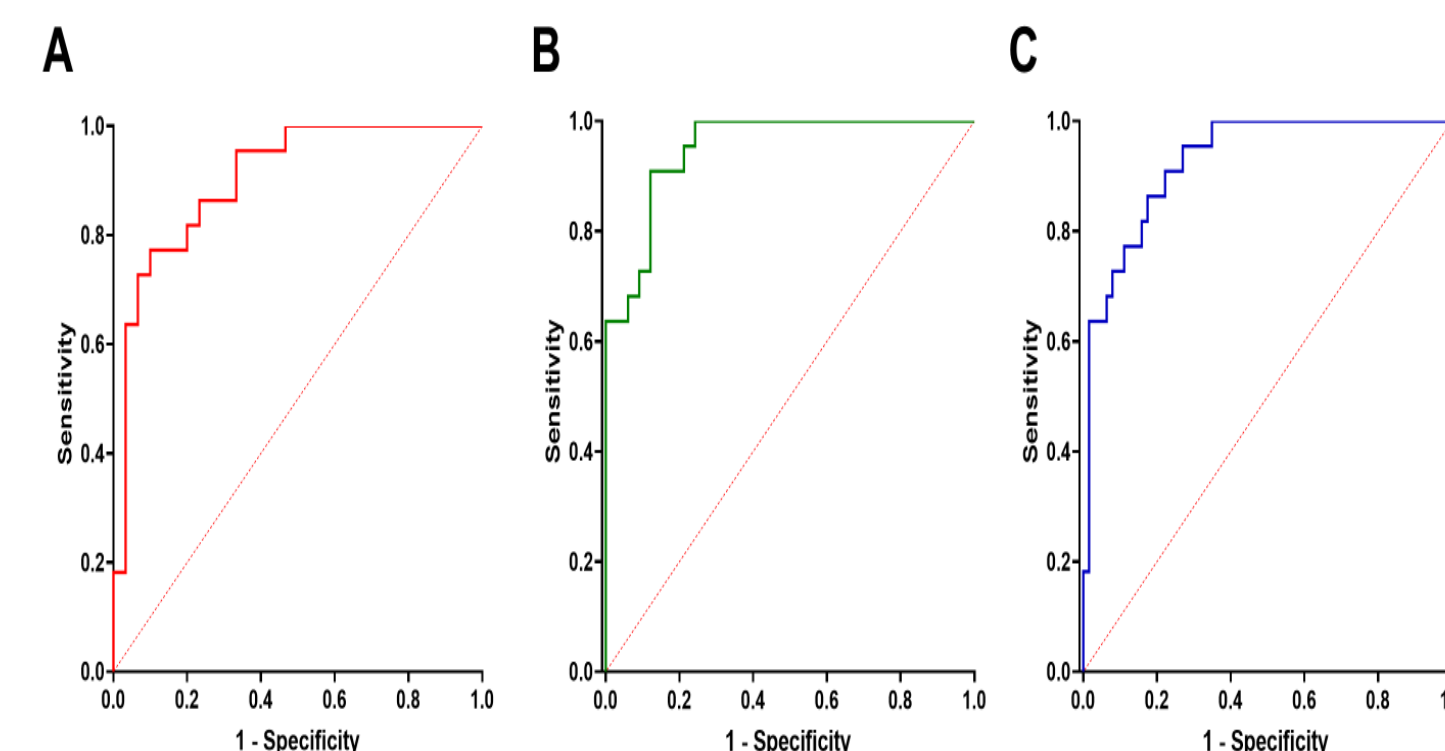


Risultati

I pazienti affetti da IP hanno mostrato valori maggiori di MPO attiva rispetto sia alle revisioni asettiche (P<0.0001) che ai controlli (P<0.0001) (Figura 2) Dall'analisi ROC è risultata un'area sotto la curva (AUC) significativa (P<0.0001 per tutti i confronti) nel distinguere: 1) Revisioni da IP (AUC: 0.903; std err: 0.042; 95% CI: 0.821-0.985; 2) Controlli da IP (AUC: 0.950; std err: 0.025; 95% CI: 0.901-1.00); 3) Revisioni+Controlli da IP (AUC: 0.928; std err: 0.027; 95% CI: 0.873-0.983), (Figura 3).

Massimizzando il valore di Youden J, è stato possibile ottenere nelle tre categorie di comparazione, un cut-off per MPO di: 1) 670.7 U/mL, con una sensibilità di 0.773 e specificità 0.90, PPV 85%, NPV 84.4%, Accuratezza 84.6%; 2) 81.9 U/mL, con una sensibilità di 0.9 e specificità 0.88, PPV 83.3%, NPV 93.6%, Accuratezza 89.1%; 3). 152.6 U/mL, con una sensibilità di 0.86 e specificità di 0.83, PPV 63.3%, NPV 94.6%, Accuratezza 83.5%.

Figura 3 Curve ROC attestanti l'attività MPO nella diagnosi di infezione peri-protesica. Panel A: Revision vs. PJI (AUC: 0.903; std err: 0.042; 95% CI: 0.821-0.985); Panel B: Controlli vs. PJI (AUC: 0.950; std err: 0.025; 95% CI: 0.901-1.00); Panel C: Revision+Controlli vs. PJI (AUC: 0.928; std err: 0.027; 95% CI: 0.873-0.983). AUC=Area Under Curve; 95% CI=95% confidence interval; std err=standard error. For all the analysis, the AUC was significant at p<0.0001.



Conclusioni

Seppure in una casistica limitata, il saggio da noi proposto appare un affidabile ed economico strumento (<10 euro/test) per rilevare la concentrazione di MPO nel liquido sinoviale, con caratteristiche di sensibilità e specificità promettenti nel discriminare le IP dai fallimenti asettici e dalle flogosi su base artrosica. Ulteriori studi sono necessari per confermare i cut-off e validarne l'impiego nella diagnostica routinaria.

Bibliografia

- Trentini A, Rosta V, Spadaro S, Bellini T, Rizzo P, Viecelli Dalla Sega F, Passaro A, Zuliani G, Gentili V, Campo G, Cervellati C. Development, optimization and validation of an absolute specific assay for active myeloperoxidase (MPO) and its application in a clinical context: role of MPO specific activity in coronary artery disease. Clin Chem Lab Med. 2020 Sep 25;58(10):1749-1758. doi: 10.1515/cclm-2019-0817.
- Ikeda S, Uchiyama K, Minegishi Y, Nakamura M, Takaso M. Evaluation of myeloperoxidase in synovial fluid as a biomarker for chronic periprosthetic joint infection. Int Orthop. 2020 Oct;44(10):1915-1920.
- Gabr SA, Alghadir AH. Evaluation of the Biological Effects of Lyophilized Hydrophilic Extract of *Rhus coriaria* on Myeloperoxidase (MPO) Activity, Wound Healing, and Microbial Infections of Skin Wound Tissues. Evid Based Complement Alternat Med. 2019 Jul 14;2019:5861537. doi: 10.1155/2019/5861537.