



PTX3 per la diagnosi di infezione periprotetica di anca e ginocchio: studio pilota di un nuovo biomarcatore

PTX3 for the diagnosis of hip and knee periprosthetic joint infection: a pilot study of a new biomarker

Mattia Loppini^{1,2} (foto), Roberta Avigni³, Roberto Leone³, Barbara Bottazzi³, Alberto Mantovani², Giovanni Riccio⁴, Guido Grappiolo¹

¹ Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Unità di Ortopedia dell'Anca e Chirurgia Protesica, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI); ² Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Pieve Emanuele (MI); ³ Laboratorio di Immunofarmacologia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI); ⁴ Centro Specialistico Regionale MIOs Malattie Infettive Ortopedia Settica, Ospedale Santa Maria di Misericordia, Albenga (SV)

Ricevuto: 19 ottobre 2019
Accettato: 20 aprile 2020

Corrispondenza

Mattia Loppini

Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Unità di Ortopedia dell'Anca e Chirurgia Protesica, Humanitas Clinical and Research Center, Via Alessandro Manzoni 56, 20089 Rozzano (Milano)
Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, via Rita Levi Montalcini 4, 20090 Pieve Emanuele (Milano)
Tel. + 39 02 8224 8225
E-mail: mattia.loppini@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Loppini M, Avigni R, Leone R, et al. PTX3 per la diagnosi di infezione periprotetica di anca e ginocchio: studio pilota di un nuovo biomarcatore. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2020;46:287-292; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-299>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Riassunto

Introduzione. Lo scopo dello studio era di valutare l'accuratezza diagnostica di PTX3 sinoviale ed ematica per l'infezione su protesi totale di anca (PTA) e ginocchio (PTG).

Materiali e metodi. La diagnosi di infezione periprotetica è stata formulata con i criteri della Società di Infezioni Muscoloscheletriche (MSIS). L'accuratezza diagnostica di PTX3 è stata analizzata con l'analisi della curva ROC.

Risultati. Sono stati arruolati 62 pazienti sottoposti a revisione di PTA (n = 52) o PTG (n = 10) dolorosa. Dieci casi sono stati classificati come settici. Il livello medio di PTX3 sinoviale era significativamente più elevato nei pazienti con infezione periprotetica. Per un valore soglia di 3 ng/mL, la PTX3 sinoviale ha dimostrato sensibilità 100% e specificità 85%, mentre la PTX3 ematica ha dimostrato 78% e 50%, rispettivamente.

Conclusioni. La PTX3 sinoviale ha dimostrato una forte abilità diagnostica per infezione periprotetica di anca e ginocchio.

Parole chiave: infezione periprotetica, PTA, PTG, PTX3

Summary

Introduction. The aim of the study was to evaluate the diagnostic ability of synovial and serum PTX3 for the infection of total hip arthroplasty (THA) and total knee arthroplasty (TKA).

Materials and methods. Musculoskeletal Infection Society (MSIS) criteria were used as reference standard for diagnosis of periprosthetic joint infection (PJI). Receiver operating characteristic (ROC) curve analyses was performed to assess the ability of serum and synovial PTX3 concentration to determine the presence of PJI.

Results. We enrolled 62 patients undergoing revision of painful THA (n = 52) or TKA (n = 10). Ten cases were septic. The average synovial concentration of PTX3 was significantly higher in patients with PJI. For a threshold value of 3 ng/mL, synovial PTX3 demonstrated sensitivity 100% and specificity 85%, while serum PTX3 demonstrated 78% and 50%, respectively.

Conclusions. Synovial PTX3 demonstrated a strong diagnostic ability for hip and knee PJI.

Key words: periprosthetic joint infection, THA, TKA, PTX3

Introduzione

L'infezione periprotetica rappresenta una delle complicanze più gravi in chirurgia protesica ortopedica. Essa costituisce la causa di fallimento dell'impianto protesico di anca (PTA) e ginocchio (PTG) nel 15% e 25% dei casi, rispettivamente ^{1,2}. L'incidenza delle complicanze infettive è stimata intorno a 1,7% negli impianti primari di anca e 2,5% negli impianti primari di ginocchio ³.

La diagnosi di infezione periprotetica si basa attualmente su diversi elementi strumentali quali misure locali di infiammazione sinoviale (conta dei globuli bianchi nel liquido sinoviale e istologia del tessuto sinoviale) ⁴, misure sistemiche di infiammazione (VES, PCR, IL-6) ⁵, test radiologici (radiografie, scintigrafia ossea, risonanza magnetica, TC, PET) ⁶, e tecniche di isolamento dell'agente patogeno (colorazione di Gram, colture) ⁷. Infine, alcuni autori hanno dimostrato il ruolo diagnostico dell'esterasi leucocitaria sinoviale misurata con striscia reattiva colorimetrica, riportando una sensibilità e una specificità per la diagnosi di infezione periprotetica pari a 93% e 89% rispettivamente ^{8,9}.

Al fine di rendere più accurata la diagnosi in questi pazienti, la Società di Infezioni Muscoloscheletriche (MSIS) ha elaborato una definizione di infezione periprotetica che si basa sull'integrazione di dati clinici e laboratoristici ¹⁰. Negli ultimi anni, la ricerca si è inoltre focalizzata sul possibile ruolo di biomarcatori contenuti nel liquido sinoviale, dimostrando che alcune citochine e proteine con funzione antimicrobica presentano concentrazioni elevate nel liquido sinoviale in caso di infezione periprotetica ¹¹. L'identificazione di biomarcatori a concentrazioni elevate nel sangue e/o nel liquido sinoviale correlate all'infezione periprotetica può presentare il notevole vantaggio di ottenere una diagnosi di infezione in fase di studio preoperatorio del paziente. Crescenti evidenze scientifiche avvalorano il ruolo della Pentraxina lunga 3 (PTX3) non solo come un sensibile biomarcatore di fase acuta di infiammazione ¹², ma anche di infezione al sistema respiratorio e urinario ^{13,14}. Inoltre, alti livelli di PTX3 correlano con una prognosi peggiore in pazienti settici ¹⁵.

L'obiettivo del presente studio pilota era di valutare l'accuratezza diagnostica di PTX3 ematica e sinoviale per l'infezione periprotetica in pazienti sottoposti a revisione di PTA e PTG.

Materiali e metodi

I pazienti candidati a intervento di revisione di PTA e PTG sono stati arruolati in modo prospettico e consecutivo. I criteri di inclusione nello studio erano: PTA o PTG dolorosa da almeno 3 mesi; presenza di sufficienti dati clinici

e di laboratorio per definire presenza o meno di infezione periprotetica in accordo con i criteri MSIS ¹⁰; sufficiente volume di liquido sinoviale periprotetico per l'esecuzione del test oggetto dello studio. I criteri di esclusione dallo studio erano: terapia antibiotica sospesa da meno di 2 settimane oppure in atto al momento del prelievo di liquido sinoviale periprotetico; pregressa infezione periprotetica trattata con posizionamento di spaziatore in pazienti candidati a reimpianto di PTA o PTG; intervento di revisione di PTA o PTG per usura del polietilene o rottura di una o più componenti protesiche con nessun sospetto di infezione periprotetica; intervento di revisione di PTA o PTG per lussazione dell'impianto; metallosi.

I criteri MSIS sono stati usati come *gold standard* per la diagnosi di infezione periprotetica ¹⁰. L'infezione è stata quindi definita dal riscontro di almeno uno dei seguenti criteri:

- isolamento dello stesso microrganismo da due o più colture di liquido articolare o biopsie di tessuto periprotetico;

oppure

- presenza di un tragitto fistoloso comunicante con la protesi e/o la cavità articolare;

oppure

- riscontro di 3 dei seguenti criteri minori:
 - valori di VES >30 mm/h e PCR >10 mg/L nel siero,
 - numero di leucociti nel liquido articolare >3,000 cellule/ μ l oppure striscio positivo (++) per esterasi leucocitaria,
 - percentuale di neutrofili >80% nel liquido articolare,
 - infiammazione acuta dei tessuti periprotetici all'esame istologico (≥ 5 - ≤ 10 polimorfonucleati neutrofili per campo ad alto ingrandimento (600-400x) in ciascuno di 5 campi esaminati),
 - una coltura di liquido articolare o biopsia di tessuto periprotetico positiva.

I pazienti arruolati sono stati sottoposti ad intervento di revisione *one-stage* o *two-stage* in base alla presenza o meno di infezione periprotetica. Il risultato dell'analisi della PTX3 ematica e sinoviale non era noto al chirurgo al momento della chirurgia, pertanto non ha influenzato né la diagnosi di infezione periprotetica né la scelta del tipo di trattamento di ciascun paziente.

In tutti i pazienti, il campione per il dosaggio ematico della PTX3 è stato ottenuto con prelievo di sangue periferico in Vacutainer con EDTA eseguito immediatamente prima dell'intervento chirurgico. Il campione di liquido sinoviale per il dosaggio di PTX3, è stato prelevato durante l'intervento chirurgico, prima di eseguire l'artrotomia in modo da limitare il più possibile la contaminazione ematica. I campioni sono stati inviati al laboratorio nel minor tempo possibile e, comunque, entro lo stesso giorno di prelievo. I campioni raccolti sono stati centrifugati a 2000 rpm per 10

minuti a temperatura ambiente, il liquido sinoviale/plasma è stato quindi recuperato, aliquotato e conservato a -80°C fino al momento del dosaggio. Tutti i campioni ematici e sinoviali per il dosaggio di PTX3 sono stati analizzati nello stesso processo in modo da minimizzare bias di misurazione dovuti a reagenti differenti. I livelli di PTX3 sono stati misurati con un sistema ELISA basato sull'anticorpo MNB4 in cattura e su un siero policlonale di coniglio purificato e biotinilato per il rilevamento di PTX3. Per gli esami colturali, aliquote di almeno 1 ml di liquido sinoviale sono state inoculate in fiasche da emocoltura per microrganismi aerobi e anaerobi. Le fiasche sono state incubate per 14 giorni.

I campioni biotici sono stati prelevati intraoperatoriamente in numero multiplo al fine di aumentare la sensibilità dei metodi colturali e distinguere i microrganismi contaminanti dai patogeni. Ciascuna biopsia di tessuto periprotetico è stata prelevata con strumentazione separata e conservata in un contenitore dedicato, al fine di minimizzare il rischio di contaminazioni crociate dei campioni inviati per l'esame colturale. Il numero di biopsie periprotetiche prelevate è stato non inferiore a 3, includendo un campione rappresentativo della interfaccia protesi-osso e due della capsula articolare. Nei casi di evidenza di una zona con segni macroscopici di infezione, sono stati prelevati tutti i tessuti interessati. Nei medesimi punti in cui è stato prelevato materiale per l'esame microbiologico è stato eseguito un numero equivalente di biopsie per esame istologico al fine di eseguire una valutazione dello stato infiammatorio.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita tramite il software SPSS versione 24. Per entrambe PTX3 sinoviale ed ematica è stato calcolato valore soglia, sensibilità, specificità, valori predittivi positivo e negativo, likelihood ratios positivo e negativo utilizzando la curva ROC (receiver operating characteristic curve) e l'indice di Youden (J). Ogni curva ROC è stata espressa mediante l'area sottesa alla curva (AUC) con valori di AUC superiori a 0,9 suggestivi di una eccellente potenza diagnostica del test. L'indice di Youden è stato usato per identificare il valore soglia ottimale per ciascun biomarcatore. Tale indice è funzione sia della sensibilità sia della specificità e permette di identificare dove la loro somma è maggiore. Graficamente, tale punto corrisponde alla spalla della curva ROC ovvero il punto della curva più vicino al punto che corrisponde a x = 0 e y = 1 (pari a 100% di sensibilità e specificità).

Risultati

Sono stati arruolati 62 pazienti consecutivi (28 uomini, 34 donne) con un età media alla chirurgia di 64 anni (range,

Tabella I. Germi identificati all'esame colturale dei pazienti con diagnosi di infezione periprotetica.

	N
<i>Stafilococcus epidermidis</i>	2
<i>Stafilococcus aureus</i>	2
<i>Stafilococcus capitis</i>	2
<i>Stafilococcus lugdunensis</i>	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1

40-78) sottoposti a revisione di protesi dolorosa di anca (n = 52) o ginocchio (n = 10). In accordo con i criteri MSIS, 10 pazienti erano affetti da infezione periprotetica di anca (n = 6) e ginocchio (n = 4). In Tabella I sono riportati i germi identificati all'esame colturale. Non sono stati riportati casi di infezioni polimicrobiche. Il livello medio di PTX3 sinoviale era 23,56 ± 37,7 ng/ml nei pazienti con infezione periprotetica e 3,71 ± 10 ng/ml nei pazienti sottoposti a revisione asettica (P = 0,002) (Fig. 1). Il livello medio di PTX3 ematica era 5,29 ± 5,4 ng/ml nei pazienti con infezione periprotetica e 3,61 ± 1,8 ng/mL nei pazienti sottoposti a revisione asettica (P = 0,94) (Fig. 2). Il dosaggio di PTX3 ematica non era disponibile in 13 pazienti, di questi solo uno era affetto da infezione periprotetica. La PTX3 sinoviale ha dimostrato una AUC di 0,93 (IC 95%, 0,86-0,97) (Fig. 3) con sensibilità 100%, specificità 85%, valore predittivo positivo 55%, valore predittivo negativo

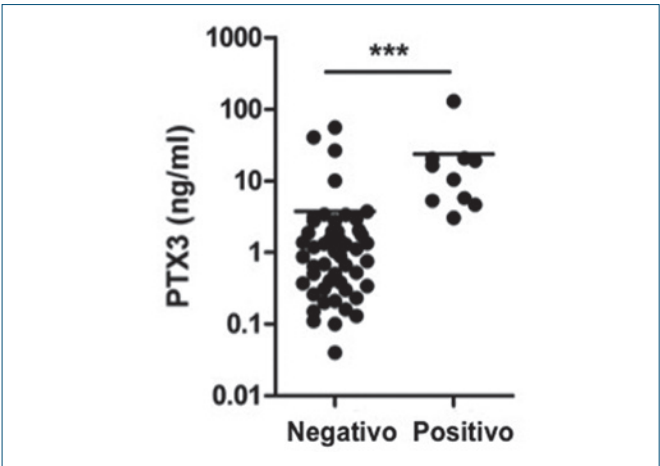


Figura 1. Livelli di PTX3 sinoviale nelle revisioni settiche e asettiche.

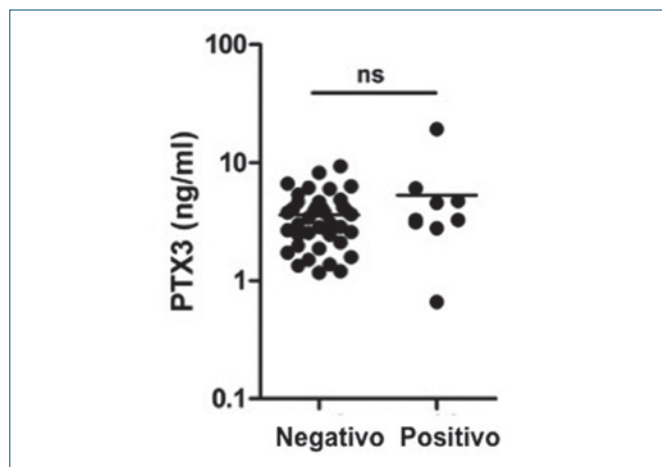


Figura 2. Livelli di PTX3 ematica nelle revisioni settiche e asettiche.

100%, likelihood ratio positivo 6,6 e likelihood ratio negativo $< 0,01$. La PTX3 sinoviale ha riportato 8 casi di falsa positività e nessun caso di falsa negatività (Fig. 4).

La PTX3 ematica ha dimostrato una AUC di 0,59 (IC 95%, 0,38-0,8) (Fig. 5) con sensibilità 78%, specificità 50%, valore predittivo positivo 25%, valore predittivo negativo 90%, likelihood ratio positivo 1,56 e likelihood ratio negativo $< 0,44$. La PTX3 ematica ha riportato 21 casi di falsa positività e 2 casi di falsa negatività (Fig. 6). Il valore soglia identificato sia per la PTX3 sinoviale che ematica era di 3 ng/ml.

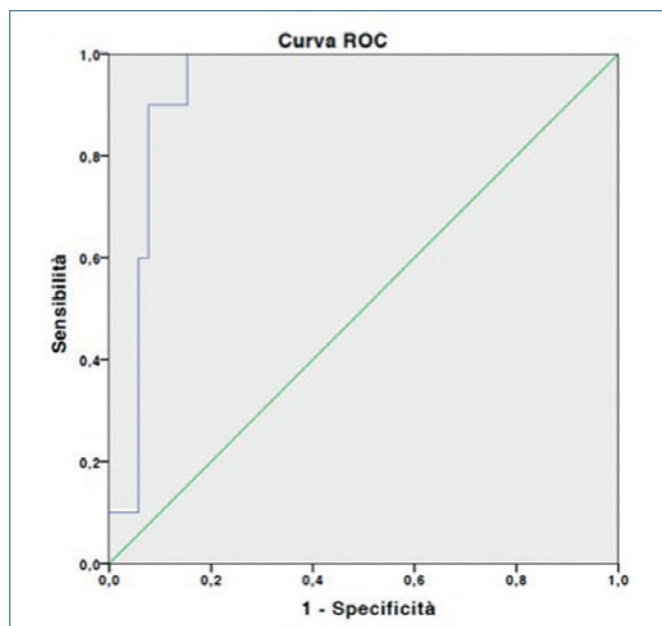


Figura 3. Curva ROC per la PTX3 sinoviale.

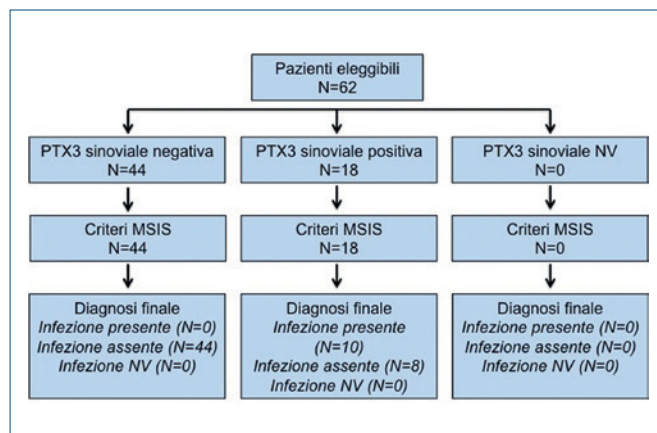


Figura 4. Diagnosi di infezione periprotetica: confronto PTX3 sinoviale e criteri MSIS.

Discussione

Il presente studio ha dimostrato che un aumento di concentrazione della proteina Pentraxina lunga 3 nel liquido sinoviale di pazienti sottoposti a revisione di protesi dolorosa di anca e ginocchio ha una forte abilità diagnostica per infezione periprotetica. Al contrario, la concentrazione di PTX3 nel sangue ha dimostrato una scarsa abilità diagnostica per le infezioni periprotetiche di anca e ginocchio.

L'immunità innata rappresenta la prima linea di difesa verso i microbi e viene attivata da molecole con pattern di riconoscimento umorale e cellulo-mediato. La Penta-

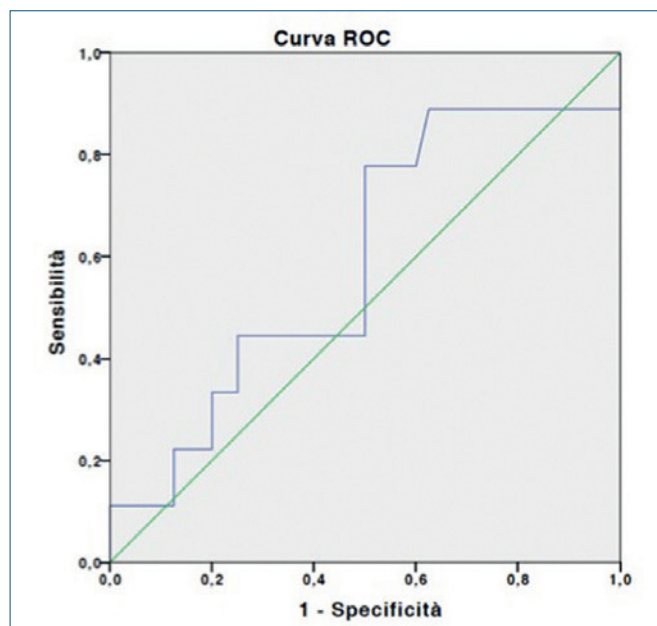


Figura 5. Curva ROC per la PTX3 ematica.

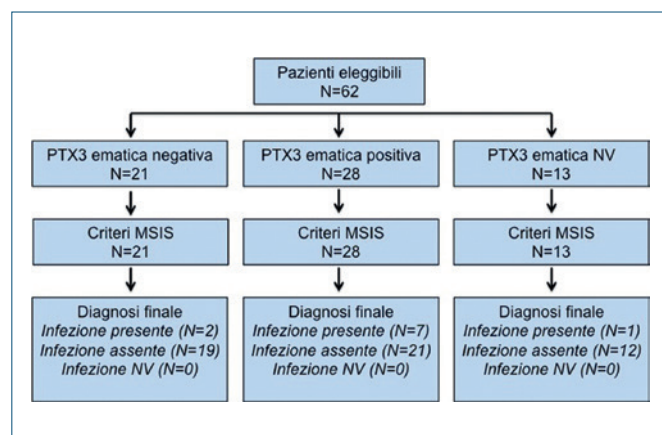


Figura 6. Diagnosi di infezione periprotetica: confronto PTX3 ematica e criteri MSIS.

xina lunga 3 è una glicoproteina multimerica che rientra nel braccio umorale dell'immunità innata¹⁶. Durante la risposta di fase acuta, macrofagi, cellule dendritiche e cellule endoteliali sintetizzano rapidamente PTX3 che viene quindi rilasciata localmente nel sito di danno tissutale o invasione microbica. Inoltre, la PTX3 viene rilasciata localmente dalle cellule polimorfonucleate che contengono la proteina all'interno dei granuli intracellulari. La funzione di resistenza antimicrobica esercitata dalla PTX3 si estrinseca attraverso differenti meccanismi quali l'opsonizzazione e la promozione della fagocitosi, regolazione dell'attività del complemento e interazione con proteine antimicrobiche¹⁶. La PTX3 è in grado di legare una grande varietà di microrganismi, inclusi batteri, virus e alcuni funghi.

Negli ultimi anni, sono stati valutati diversi biomarcatori nel sangue e/o nel liquido sinoviale con l'obiettivo di sviluppare nuovi test per rendere più efficace il processo di diagnosi delle infezioni periprotetiche. In particolare, Deirmengian e colleghi¹¹ hanno dimostrato che l'alfa-defensina umana 1-3, l'elastasi neutrofila tipo 2, la proteina battericida/permeabilizzante, la lipocalina neutrofila gelatinasi-associata e la lattoferrina sono in grado di predire correttamente la diagnosi di infezione periprotetica secondo i criteri MSIS con sensibilità e specificità pari al 100%.

Tra i differenti biomarcatori proposti, l'alfa-defensina è un peptide antimicrobico che viene secreto nel liquido sinoviale da neutrofili umani in risposta alla presenza di un agente patogeno. Tale peptide si integra nella membrana cellulare del patogeno e ne determina l'uccisione svolgendo quindi un'azione antimicrobica di supporto al sistema immunitario. L'alfa-defensina ha avuto una notevole diffusione negli ultimi anni, anche perché oltre alla metodica di misurazione della proteina nel liquido sinoviale mediante metodica ELISA in laboratorio, è stata sviluppata una

metodica mediante immunocromatografia da eseguire su campione di liquido sinoviale direttamente in sala operatoria (kit Synovasure™). Tuttavia, una recente meta-analisi della letteratura ha dimostrato che l'abilità diagnostica delle due metodiche non è sovrapponibile, evidenziando una superiorità della metodica ELISA (sensibilità 97% versus 80%, specificità 97% versus 89%)¹⁷. Nello stesso studio, gli Autori hanno anche riportato sensibilità e specificità di altri biomarcatori sinoviali quali esterasi leucocitaria (79% e 92%, rispettivamente), interleuchina-6 (76% e 91%, rispettivamente) e proteina C reattiva (86% e 90%, rispettivamente).

Nel presente studio la PTX3 sinoviale ha dimostrato una sensibilità pari a 100% e una specificità pari a 85%. Pertanto, rispetto agli altri marcatori sinoviali quali alfa-defensina, esterasi leucocitaria, interleuchina-6 e proteina C reattiva, essa presenta una sensibilità maggiore, ma una specificità inferiore. In considerazione del valore di sensibilità, il test della PTX3 sinoviale permetterebbe di escludere la diagnosi di infezione periprotetica in caso di test negativo. Al contrario, la positività del test non permette una diagnosi certa di infezione, per tale motivo potrebbe essere utile l'associazione con altri test più specifici.

Nei pazienti sottoposti a revisione *two-stage* non è stato eseguito un ulteriore dosaggio dei livelli di PTX3 sinoviale ed ematica al momento della rimozione dello spaziatore e del reimpianto. Per tale motivo, non è possibile valutare se tale proteina può essere utile per verificare l'eradicazione dell'infezione e identificare il corretto timing per il reimpianto. Il limite maggiore dello studio è la numerosità ridotta del campione. Inoltre, solo 10 pazienti erano affetti da infezione periprotetica secondo i criteri MSIS. Per tale motivo, sono necessari ulteriori studi diagnostici prospettici con maggiore numerosità campionaria e quindi adeguata potenza statistica per confermare questi risultati. Al contrario, un punto di forza dello studio è rappresentato dall'inclusione di soli pazienti con PTA o PTG dolorosa. In questo modo è stato valutato un campione omogeneo di pazienti con possibile sospetto di infezione, in quanto sono stati esclusi tutti i pazienti con indicazione a chirurgia di revisione per cause francamente asettiche.

Conclusioni

La PTX3 sinoviale ha dimostrato una forte abilità diagnostica per le infezioni periprotetiche. Per tale motivo, la PTX3 potrebbe rappresentare un biomarcatore utile per la diagnosi di infezioni periprotetiche in pazienti sottoposti a revisione per protesi dolorosa di anca e ginocchio. Tuttavia, studi diagnostici su una popolazione più numerosa sono necessari per confermare i dati preliminari del presente studio.

Bibliografia

- ¹ Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:45-51. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0945-0>
- ² Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:128-33. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00155>
- ³ Leone S, Borre S, Monforte A, et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 4:S67-77. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.005>
- ⁴ Bedair H, Ting N, Jacovides C, et al. The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:34-40. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1433-2>
- ⁵ Ghanem E, Antoci V Jr, Pulido L, et al. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis* 2009;13:e444-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.02.017>
- ⁶ Sofka CM, Potter HG, Adler RS, et al. Musculoskeletal imaging update: current applications of advanced imaging techniques to evaluate the early and long-term complications of patients with orthopedic implants. *HSS J* 2006;2:73-7. <https://doi.org/10.1007/s11420-005-0131-1>
- ⁷ Ghanem E, Ketonis C, Restrepo C, et al. Periprosthetic infection: where do we stand with regard to Gram stain? *Acta Orthop* 2009;80:37-40. <https://doi.org/10.1080/17453670902804943>
- ⁸ Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:2242-8. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01413>
- ⁹ Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, et al. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 2012;27:8-11. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.03.037>
- ¹⁰ Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 2014;29:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.09.040>
- ¹¹ Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:3254-62. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3543-8>
- ¹² Garlanda C, Jaillon S, Doni A, et al. PTX3, a humoral pattern recognition molecule at the interface between microbe and matrix recognition. *Curr Opin Immunol* 2016;38:39-44. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.11.002>
- ¹³ Jaillon S, Moalli F, Ragnarsdottir B, et al. The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection. *Immunity* 2014;40:621-32. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.015>
- ¹⁴ Mauri T, Coppadoro A, Bombino M, et al. Alveolar pentraxin 3 as an early marker of microbiologically confirmed pneumonia: a threshold-finding prospective observational study. *Crit Care* 2014;18:562. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0562-5>
- ¹⁵ Mauri T, Bellani G, Patroniti N, et al. Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. *Intensive Care Med* 2010;36:621-9. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1752-5>
- ¹⁶ Daigo K, Inforzato A, Barajon I, et al. Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity. *Immunol Rev* 2016;274:202-17. <https://doi.org/10.1111/immr.12476>
- ¹⁷ Ahmad SS, Hirschmann MT, Becker R, et al. A meta-analysis of synovial biomarkers in periprosthetic joint infection: synovasure is less effective than the ELISA-based alpha-defensin test. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018;26:3039-47. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-4904-8>