



Formazione in Medicina d'Emergenza

Il dosaggio della procalcitonina nella sepsi. di Annarita Mancini, MD PS di Forlì e Anna Rosa Scaramelli, MD Ospedale Maggiore Bologna

Il problema della Diagnosi

La sepsi è una condizione patologica dovuta alla risposta infiammatoria sistemica dell'organismo (SIRS) ad un insulto di natura infettiva. La sepsi grave e lo shock settico sono gravati da un alto tasso di mortalità, spesso dovuto al fatto che la sepsi non viene riconosciuta e trattata tempestivamente.

Al momento attuale non esiste un esame gold standard per la diagnosi di sepsi, diagnosi che pertanto si basa su un insieme di dati clinici e laboratoristici aspecifici, comuni anche ai casi di SIRS ad eziologia non infettiva.

Il possibile ruolo del Laboratorio

In tutti i casi di SIRS si è notato un aumento in fase precoce dei livelli plasmatici di proteina C reattiva (PCR) e di procalcitonina (PCT), che riflettono la risposta del sistema immunitario dell'ospite alla noxa patogena e che possono quindi essere utilizzati per la diagnosi precoce di sepsi.

PCR

La PCR è una delle proteine della fase acuta sintetizzate dal fegato sotto lo stimolo di IL-6 e IL-8, inizia ad essere dosabile dopo 6-8 ore dall'inizio della flogosi, ha un'emivita di 28 ore e persiste per 48 ore dopo la fine dello stimolo. I livelli plasmatici di PCR non correlano in maniera direttamente proporzionale con la severità della sepsi. Negli individui sani il valore di PCR solitamente è < 1 mg/dl.

PCT

La PCT è un proormone costituito da 116 aminoacidi, prodotto in condizioni fisiologiche dalle cellule C della tiroide (di origine neuroectodermica), che poi lo trasformano in calcitonina. La calcitonina e i suoi precursori aumentano nel siero dei pazienti affetti da alcune neoplasie (carcinoma midollare della tiroide, microcitoma polmonare, carcinoide), per cui vengono dosati a scopo diagnostico e nel follow-up di tali tumori.

In corso di SIRS, le cellule parenchimali (non neuroendocrine) di polmone, fegato, rene, tessuto adiposo, tessuto muscolare e stomaco sono indotte a produrre grandi quantità di PCT che però, a differenza delle cellule neuroendocrine, non riescono a trasformare in calcitonina per un blocco del processo di traduzione. La causa di questa produzione pressoché ubiquitaria di PCT è legata a modificazioni del promotore del gene per la PCT, indotte dalla traslocazione dei batteri costituenti la normale flora intestinale nel circolo sistemico, con conseguente passaggio in circolo di lipopolisaccaride e altri costituenti della parete batterica. (evento che probabilmente è alla base dell'insorgenza della sepsi).

Nell'individuo sano la PCT è < 0.5 ng/ml, mentre aumenta in maniera significativa in corso di SIRS non infettiva (politrauma, ustioni estese, interventi chirurgici demolitivi e cardiocirurgici, pancreatite acuta, IMA complicato da shock cardiogeno) e infettiva (infezioni batteriche).

Rispetto alla PCR, la PCT aumenta più precocemente (è dosabile dopo sole 3-4 ore dall'insorgenza della flogosi), raggiunge il plateau dopo 6-12 ore, ha un'emivita di 20 ore e persiste per 24 ore dopo la fine dello stimolo (quindi diminuisce più rapidamente della PCR con il miglioramento del quadro clinico).

La concentrazione plasmatica di PCT correla in maniera direttamente proporzionale con la gravità del quadro clinico (e quindi con il SOFA score), per cui ha non solo valore diagnostico ma anche prognostico (necessità di dosaggi seriati). Livelli plasmatici costantemente elevati di PCT in paz con sepsi si associano ad un outcome sfavorevole, mentre livelli plasmatici in rapida diminuzione nel corso dei primi sette giorni di ricovero in terapia intensiva correlano con una prognosi favorevole.

Ciò ha portato ad ipotizzare che la PCT possa esercitare un effetto dannoso sull'organismo, influenzando morbilità e mortalità, con un meccanismo al momento sconosciuto.

Esperimenti condotti su animali hanno dimostrato tuttavia che tale effetto nocivo richiede la presenza delle citochine proinfiammatorie che si liberano in corso di SIRS/sepsi. La immunoneutralizzazione mediante un antisiero che reagisce inattivando la PCT ha dimostrato un miglioramento del quadro clinico ed un aumento della sopravvivenza degli animali malati. Ciò potrà forse consentire lo sviluppo di nuove possibilità terapeutiche anche per l'uomo.

Il dosaggio della PCT è un esame facile da ottenere (basta un comune prelievo di sangue venoso), relativamente poco costoso (15 euro), con tempi di risposta rapidi (30'-40').

La PCT diminuisce in corso di terapia antibiotica mirata, mentre non aumenta o aumenta in modo scarsamente significativo nelle infezioni fungine e virali, nelle malattie autoimmuni e nelle neoplasie.

La sensibilità e la specificità della PCT sono maggiori di quelle della PCR nell'identificazione di una SIRS a genesi infettiva (batterica). In particolare, una metanalisi (Simon et al. 2004) ha rilevato che la sensibilità della PCT è dell'82% vs il 73% della PCR e la specificità dell'88% vs il 81% della PCR. Altri lavori hanno evidenziato che i livelli plasmatici di PCT sono più elevati nella SIRS a genesi infettiva rispetto alla SIRS a genesi non infettiva e che nella SIRS a genesi infettiva tali livelli sono maggiori nei paz chirurgici rispetto ai paz non chirurgici, per cui sarebbe auspicabile la messa a punto di valori di cut-off diagnostici diversi.

Concludendo

La procalcitonina rappresenta, quindi, un buon marker diagnostico e prognostico di sepsi, sepsi grave e shock settico - migliore rispetto a PCR, conta dei globuli bianchi, IL-6, IL-8 - anche se non costituisce comunque il gold standard e andrebbe dosata in tutti i paz critici non immunocompromessi, sia nel DEA sia durante il ricovero in terapia intensiva.

Il dosaggio della PCT è utile anche nel guidare la decisione circa l'inizio di una terapia antibiotica empirica in paz non critici con sospetta infezione batterica.

A tal proposito e' interessante citare alcuni trial di Schuetz e coll., che evidenziano come il dosaggio precoce di PCT nei paz con infezioni acute delle basse vie respiratorie (una delle cause più frequenti di prescrizione di antibiotici nonostante la prevalente eziologia virale) consenta di stabilire con buone probabilità l'eziologia batterica o virale dell'infezione stessa e quindi l'indicazione o meno ad una terapia antibiotica empirica precoce, evitando i lunghi tempi di attesa degli esami colturali. Inoltre, nei casi di infezione batterica più gravi dosaggi seriati della PCT possono essere di grande utilità nel decidere la durata della terapia antibiotica.

I vantaggi del dosaggio precoce di PCT sono in tal caso rappresentati da un minore e più appropriato uso di antibiotici, con conseguente riduzione degli effetti avversi e dell'antibiotico-resistenza e un notevole risparmio in termini di spesa sanitaria senza ripercussioni sfavorevoli sull'outcome dei pazienti. Occorrono tuttavia ulteriori trial per validare questa pratica.

Annarita Mancini, Dirigente Medico U.O. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso -Ospedale GB Morgagni L Pierantoni - AUSL di Forlì (in collaborazione con Anna Rosa Scaramelli, MD Ospedale Maggiore Bologna)

Bibliografia

- 1) Harbarth S et al. *Diagnostic value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis*. Am J of Respir Crit Care Med 2001 vol.164, pp396-402
- 2) Luzzani A et al. *Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis*. Crit Care Med 2003 vol.31, no.6
- 3) Becker KL et al. *Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonina back to its precursors*. J Clin Endocrinol Metab, April 2004, 89(4): 1512-1525
- 4) Simon L et al. *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Infectious Disease 2004; 39:206-217
- 5) Dorizzi RM et al. *Procalcitonin in the diagnosis of inflammation in intensive care units*. Clinical Biochemistry 39 (2006), 1138-1143
- 6) Uzzan B et al. *Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med 2006 vol. 34, no.7
- 7) Clec'h C et al. *Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock*. Crit Care Med 2006 vol. 34, no.1
- 8) Jebali MA et al. *Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery*. Anesthesiology, v.107, no.2, Aug 2007
- 9) Becker KL et al. *Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: clinical utility and limitations*. Crit Care Med 2008 vol.36, no.3
- 10) Briel M. et al. *Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care*. Arch Intern Med 2008; 168 (18):2000-2007
- 11) Yealy DM et al. *Measurement of serum procalcitonin: a step closer to tailored care for respiratory infections?* JAMA, 2009; 302 (10):1115
- 12) Schuetz et al. *Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial*. JAMA, 2009; 302 (10): 1059-1066