

**SCIENCE MAGAZINE**  
**Rivista Scientifica Aziendale**  
**Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli**  
**Reggio Calabria**

Azienda Ospedaliera “Bianchi-Melacrino-Morelli” Reggio Calabria

**U.O.C. MEDICINA E CHIRURGIA DI ACCETTAZIONE E D'URGENZA**

**DIRETTORE F.F. DOTT. FRANCESCO MOSCHELLA**

F. Moschella-F.Caccamo-M.R.Giofrè-G.Lavilla-M.G.Pensabene-C Romano

**L'UTILIZZO DELLA PROCALCITONINA NELLA DIAGNOSI DELLA**  
**SEPSI IN MEDICINA D'URGENZA**

**Dott. Francesco Moschella Via S. Caterina Dir. I n. 14 Reggio Calabria. email:f.moschella@alice.it**

Dott. Filippo Caccamo

Dott. Maria Rosa Giofrè

Dott. Giuseppe Lavilla

Dott. Maria Grazia Pensabene

Dott. Caterina Romano

**Parole chiave:** Procalcitonina, pronto soccorso, sepsi.

**Key words:** Procalcitonin,emergency room, sepsis.

**Riassunto:** Gli autori descrivono l'utilità del dosaggio della procalcitonina nella diagnosi della sepsi e il suo utilizzo in Medicina d'Urgenza.

**Summary:** The authors describe the utility of the assay of the procalcitonin in the diagnosis of sepsis and its use in emergency medicine .

La sepsi è una condizione patologica dovuta alla risposta infiammatoria sistemica dell'organismo 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.

La diagnosi precoce e l'adeguata terapia della sepsi costituiscono una sfida quotidiana per i reparti di pronto soccorso, per cui è essenziale che la diagnosi sia rapida ed accurata.

La sepsi manca di sintomi e segni clinici specifici, tra i nuovi biomarker di sepsi, la Procalcitonina (PCT) è quello che offre il grado più elevato di accuratezza diagnostica. I valori di PCT aumentano rapidamente (entro 6 – 12 ore) in seguito ad un evento infettivo con conseguenze sistemiche. Considerando inoltre che la prognosi dei pazienti settici può migliorare sensibilmente iniziando il prima possibile la terapia, è consigliabile dosare la PCT al fine di ottenere una diagnosi precoce ed affidabile in tutti i pazienti in cui la presenza di sepsi o di risposta infiammatoria sistemica sono sospette.

Oltre che nella diagnosi di sepsi, la PCT si rivela utile anche nel monitoraggio del decorso e della gravità della risposta infiammatoria sistemica.

Le variazioni giornaliere dei valori di PCT danno indicazioni sul decorso della malattia e sulla prognosi del paziente settico. Valori persistentemente elevati di PCT sono associati a prognosi sfavorevole e vengono attualmente interpretati come fallimento della terapia o come mancata eliminazione della fonte d'infezione.

La PCT viene ampiamente usata nella diagnosi di sepsi e nella valutazione della risposta infiammatoria sistemica.

La PCT è il pro-ormone della Calcitonina, ma si tratta di due proteine ben distinte tra loro. La Calcitonina viene prodotta esclusivamente dalle cellule C della tiroide in risposta a stimoli ormonali, mentre la PCT può essere prodotta da diversi tipi di cellule e da molti organi in risposta a stimoli proinfiammatori, in particolare da prodotti di degradazione batterica.

Nella popolazione sana, si osserva che le concentrazioni plasmatiche di PCT sono inferiori a 0,05 µg/L, mentre nei pazienti con sepsi, con sepsi grave o shock settico queste concentrazioni possono aumentare fino a 1000 µg/L. Concentrazioni di PCT superiori a 0,5 µg/L vengono interpretate, di solito, come valori anormali suggestivi di una sindrome settica.

Valori di PCT compresi tra 0,5 e 2 µg/L rappresentano valori dubbi per quanto riguarda la diagnosi di sepsi. Valori di PCT superiori a 2 µg/L suggeriscono un processo infiammatorio con conseguenze sistemiche. Concentrazioni superiori a 10 µg/L indicano pazienti con sepsi grave o con shock settico.

L'alterazione dei valori della PCT può essere provocata da diversi stimoli, le endotossine batteriche e le citochine proinfiammatorie rappresentano potenti stimoli alla produzione di PCT.

La PCT plasmatica risulta notevolmente elevata durante la sepsi, ma in particolare nei primi giorni della sepsi grave e dello shock settico. Nei pazienti con “SIRS” di origine non batterica, i valori di PCT sono compresi di solito nell’intervallo inferiore (<1 µg/L).

Subito dopo un trauma multiplo o un intervento di chirurgia maggiore, nelle ustioni gravi o nei neonati, i valori di PCT possono risultare elevati, indipendentemente dalla presenza di un processo infettivo. Il ritorno ai valori di base è, di solito, rapido e in questi casi un secondo aumento della PCT può indicare lo sviluppo di un episodio settico. Le infezioni virali, la colonizzazione batterica, le infezioni localizzate, i disordini allergici, le malattie autoimmuni e le reazioni di rigetto di trapianti non inducono, di solito, una risposta significativa della PCT (valori <0,5 µg/L).

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, per cui ha non solo valore diagnostico ma anche prognostico (necessità di dosaggi seriati). Livelli plasmatici costantemente elevati di PCT in pazienti con sepsi si associano ad un outcome sfavorevole, mentre livelli plasmatici in rapida diminuzione nel corso dei primi sette giorni di ricovero correlano con una prognosi favorevole.

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.

## **VALORI DI RIFERIMENTO ED INTERPRETAZIONE DEI VALORI PLASMATICI DELLA PCT**

Valori normali: <0,05 µg/L

**PCT <0,5 µg/L**

Risposta PCT misurabile, ma clinicamente non significativa.

**PCT  $\geq 0,5$  –  $< 2,0$   $\mu\text{g/L}$** 

Risposta infiammatoria sistemica significativa, ma moderata. Un'infezione è possibile, ma sono note anche varie altre condizioni in grado di indurre la PCT (traumi gravi, chirurgia maggiore, shock cardiogeno).

**PCT  $\geq 2$  –  $< 10$   $\mu\text{g/L}$** 

Risposta infiammatoria sistemica grave dovuta molto probabilmente a un'infezione (sepsi), a meno della conoscenza di altre cause.

**PCT  $\geq 10$   $\mu\text{g/L}$** 

Risposta infiammatoria sistemica importante dovuta quasi sicuramente a sepsi batterica grave o a shock settico.

Il dosaggio della PCT, andrebbe effettuato in Pronto Soccorso, in tutti quei casi in cui vi sia il dubbio di una sepsi.

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

A tal proposito e' interessante citare alcuni trial , che evidenziano come il dosaggio precoce di PCT nei pazienti 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 consumo di risorse e di appropriatezza nella decisione o meno di disporre il ricovero dei pazienti.

**Bibliografia**

- Bouadma L et al., Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial, *Lancet* 2010, 375(9713):463-74
- Brunkhorst FM et al., Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock, *Intensive Care Med* 2000, 26(Suppl 2): S148-152
- Charles PE et al., Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome, *Critical Care* 2009, 13:R38
- Falcoz, PE et al., Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery, *Eur J Cardiothorac Surg* 2005, 27(6): 1074-8

- Galletto Lacour A et al., Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections with fever without localising signs, *Eur J Pediatr* 2001, 160:95-100
- Gendrel D et al., Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon alpha for differentiation of bacterial vs viral infections, *Pediatr Infect Dis* 1999, 18: 875-881
- Harbarth S et al., Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis, *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164: 396-402
- Kopterides P et al., Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Crit Care Med* 2010, 38: 1-13
- Luyt CE et al., Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Jan 1, 171(1): 48-53
- Meisner M et al., Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery, *Intensive Care Med* 1998, 24: 680-684
- Meisner M, Procalcitonin – Biochemistry and Clinical Diagnosis, ISBN 978-3-8374-1241-3 (UK, USA), ISBN 978-1-84815-163-5 (Germany), UNI-MED, Bremen 2010
- Müller B et al., Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit, *Crit Care Med* 2000, 28(4): 977-983
- Müller B et al., Ubiquitous expression of the calcitonin-1 Gene in multiple tissues in response to sepsis, *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 96(1): 396-404
- Schütz P, Christ-Crain M and Müller B, Procalcitonin and Other Biomarkers for the Assessment of Disease Severity and Guidance of Treatment in Bacterial Infections, *Advances in Sepsis* 2008, 6(3): 82-89
- Simon L et al., Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2004 Jul 15, 39(2): 206-17
- 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 May, 17: 1-8.