

# La procalcitonina come indicatore di SIRS, sepsi e shock settico

**Roberto Rossetti, Giacomo Corsini**

U.O. Microbiologia Spedali Riuniti Pistoia

**Key words:** procalcitonin, nosocomial infections.

## SUMMARY

Nosocomial infections are an important public health problem. Procalcitonin could be used as a clinical predictor of severe nosocomial infections.

To validate procalcitonin as a diagnostic indicator of nosocomial infections, we have tested procalcitonin blood levels in 27 patients recovered in ICU of Pistoia Hospital.

LUMItest PCT® was used as a reference test.

From the comparison between low-risk and high-risk patients, selected in the considered wards, procalcitonin has emerged as a significant predictor of severe nosocomial infections.

Procalcitonin could be used, together with other common indicators, as an important and sensitive marker to differentiate systemic bacterial infections from other severe complications and to follow up patients during antibiotic treatment.

## INTRODUZIONE

Le Infezioni Ospedaliere (I.O.) costituiscono tuttora una sfida importante per le molteplici implicazioni che comportano sia in campo etico e clinico, sia per i costi che esse determinano per l'aumento dei giorni di degenza e dei costi assistenziali, legati ad un maggiore impiego di farmaci e presidi diagnostici.(3) Particolare considerazione deve essere rivolta alle unità di Terapia Intensiva, dove tali patologie si presentano con maggiore frequenza e gravità ma anche altri reparti ospedalieri possono presentare le stesse problematiche, che necessitano d'interventi immediati ed il più possibile mirati per evitare esiti infausti.(7)

Per la diagnosi delle Infezioni Ospedaliere, oltre alla valutazione del quadro clinico, sono utilizzati diversi parametri di laboratorio che consentono d'inquadrare e quantificare lo stato infiammatorio specifico ma pochi sono i test in grado di monitorarne l'evoluzione e i risultati della terapia antibiotica in soggetti con infezioni batteriche sistemiche gravi.

Nel 1996 è stato introdotto, a scopo diagnostico, un nuovo indicatore biochimico, la procalcitonina (PCT) che è un propeptide ormonale della calcitonina, normalmente prodotto dalle cellule C della tiroide. In condizioni normali non è rilasciato in circolo mentre in corso d'infezioni batteriche gravi ne è stato evidenziato un marcato incremento ematico, che permane fino al superamento dell'evento infettivo. Molti studi hanno dimostrato che questo marcatore non è rilevabile nei casi in cui l'infezione rimane confinata ad un tessuto o ad un organo senza manifestazioni generalizzate, mentre aumenta in maniera significativa nel caso di sepsi, shock settico e in severe reazioni infiam-

matorie sistemiche, fornendo quindi un mezzo per il follow-up del loro decorso clinico.

**Tabella 1.** Valori di procalcitonina rilevabili

Pazienti	PCT (ng/ml)
Individui normali,	
Processi infiammatori cronici	
Disordini autoimmuni	< 0.5
Infezioni virali	
Infezioni batteriche moderate e localizzate	
Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)	
Traumi multipli	0.5-2
Ustioni	
Infezioni batteriche con probabile coinvolgimento sistemico	2-10
Infezioni batteriche gravi	
Sepsi	>10
Sindrome da disfunzione multiorgano	

Al contrario, nelle infezioni virali, in corso di malattie autoimmuni, in quadri neoplastici o in corso di infezioni batteriche locali o confinate ad un organo, non si osservano significativi aumenti della procalcitonina come indicato in tabella 1.

La procalcitonina ha un'emivita *in vivo* di 20-24 ore ed una alta stabilità *in vitro* e possiede quindi i requisiti ideali per essere utilizzata come parametro giornaliero di monitoraggio.(1,2,4,5,6,8)

Stimolati da queste premesse abbiamo deciso di valutare l'utilità di questo marcatore su pazienti ricoverati nell'U.O. Rianimazione del nostro Ospedale utilizzando un nuovo test immunoluminometrico per la determinazione della PCT (LUMItest® PCT (B•R•A•H•M•S Diagnostica GmbH, Berlin), introdotto sul mercato da pochi anni.

**MATERIALI E METODI**

Lo studio si è svolto nel primo semestre 2002 e ha previsto l'arruolamento di tutti i ricoverati nel reparto di Rianimazione del Presidio Ospedaliero di Pistoia.

I pazienti sono stati valutati clinicamente per tutta la durata del ricovero e sono stati successivamente classificati in due gruppi: uno, di controllo, costituito da soggetti che non hanno mai presentato, durante il ricovero, segni e sintomi che potessero far diagnosticare al medico del reparto una condizione di SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome o Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica), sepsi o shock settico (secondo i criteri della Society of Critical Care Medicine Consensus Conference del 1992); l'altro, costituito dai soggetti in cui, almeno una volta, è stata fatta diagnosi delle condizioni cliniche sopra riportate.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un prelievo ematico effettuato al momento del ricovero e poi a giorni alterni per la valutazione della procalcitonina su siero, della proteina C-reattiva (PCR), dei globuli bianchi e delle piastrine. Le informazioni sulla situazione clinica al momento del ricovero e sul decorso durante la degenza ospedaliera sono state recuperate dalla cartella, in particolare è stato osservato l'andamento dei valori della pressione sistolica e diastolica, della frequenza cardiaca e respiratoria e della temperatura corporea.

Sono state effettuate, secondo richiesta del medico di reparto, indagini microbiologiche su lavaggio bronco alveolare (BAL), su espettorato, su sangue e su urina ed è stata annotata l'eventuale terapia antibiotica seguita dal soggetto.

Il dosaggio della procalcitonina è stato solitamente effettuato entro quattro ore dal momento del prelievo, mentre nei casi in cui ciò non era possibile e quando il prelievo era effettuato in ore di chiusura del laboratorio di analisi, si è proceduto all'immediato stoccaggio del campione di siero ad una temperatura di -20°C fino al momento in cui era possibile effettuare il test, di solito il giorno successivo.

Il dosaggio della procalcitonina è stato eseguito con il metodo quantitativo dopo aver ottenuto una curva di calibrazione ed impiegando 20µl di siero in esame. Dopo l'aggiunta del reattivo rivelatore è prodotto un segnale luminoso (RLU), la cui intensità è direttamente proporzionale alla concentrazione della procalcitonina, espressa in

ng/ml.

**RISULTATI E DISCUSSIONE**

Sono stati arruolati 27 soggetti, 20 maschi (74%) e 7 femmine (26%) con una età media di 60 anni. In 17 pazienti non è mai stata fatta diagnosi clinica di SIRS, sepsi o shock settico e la PCT riscontrata in questi casi ha avuto valori compresi fra 0.08 e 2.6 di cui solo 6 hanno superato il valore soglia di 0.5 ng/ml, come indicato in tabella 2.

**Tabella 2.** Gruppo soggetti senza diagnosi clinica di SIRS, Sepsi Shock Settico (17 pazienti)

Variabili	Medie	Range
Età	64	13 -- 84
Degenza	10	3 -- 62
Temperatura	36,9	33,2 -- 39,8
Freq. Cardiaca	90,7	53 -- 150
Globuli Bianchi	12.625	1.440 -- 44.000
PCR	18,7	0,6 -- 124
Procalcitonina	0,5609	0,08 -- 2,605

**Tabella 3.** Gruppo soggetti con diagnosi clinica di SIRS, Sepsi, Shock Settico (10 pazienti)

Variabili	Medie	Range
Età	56	21 -- 78
Degenza	30	7 -- 62
Temperatura	36,7	34 -- 39,7
Freq. Cardiaca	85,3	41 -- 141
Globuli Bianchi	10.818	2040 -- 43140
PCR	10,3	0,9 -- 56,5
Procalcitonina	12,1	0,08 -- 617,4

In tabella 3 sono riportati i valori ottenuti da 10 pazienti, in alcuni dei quali i quadri clinici indicati si sono verificati più volte in momenti diversi, per i quali si sono osservati 16 episodi che rientravano nei criteri stabiliti per l'inquadramento nel gruppo con diagnosi clinica di SIRS, sepsi e shock settico. In 13 casi è stato isolato un ceppo batterico presumibilmente responsabile del quadro clinico ed in alcuni casi sono stati isolati più

**Tabella 4**

Batterio isolato	Materiale	Procalcitonina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	BAL	16,4
<i>Branamella catarralis</i>	BAL	6,34
<i>Streptococcus viridans</i>	BAL	54,7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	BAL	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	BAL	2,33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Urina	6,5
<i>Enterococcus faecium</i>	Sangue	
<i>Streptococcus viridans</i>	BAL	9,07
<i>Escherichia coli</i>	BAL	1,68
<i>Corinebacterium striatum</i>	Sangue	1,65
<i>Streptococcus bovis</i>	BAL	1,59
<i>Haemophilus influenzae</i>	BAL	0,09
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	BAL	2,3
<i>Legionella pneumophila</i>	Urina	27,7
<i>Candida albicans</i>	BAL	
<i>Streptococcus viridans</i>	BAL	1,49
<i>Candida albicans</i>	BAL	

**Tabella 5**

	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni	Giorni
<b>Freq Cardiaca</b>	86	75	75	80	87	85	82	89	84	81	91	77	74	91	82	76
<b>Temp. Max</b>	38,5	37,1	37,1	37,1	37,6	36,8	36,7	36,2	36,3	38,2	36,4	36,6	36,2	37	36,9	36,9
<b>Temp. Min</b>	36	36,9	36,7	36,9	37	36,6	36	36	36	36,2	36,1	35,8	36	35,8	36	36,2
<b>PCR</b>	22,1	29,5			9,1		20,5		6,7		9		4,1		3	
<b>PCT</b>	617,4	227,16			44,98		16,4		7,55		6,5		4,6		10,5	
<b>Bianchi</b>	24910	23710	23580	15460	9000	9000	7070	9310	9020	10230	7410	7060	5760	3830	4800	4800
<b>Emocultura</b>		NEG									Neg					
<b>Urinocultura</b>																
<b>Escreato-BAL</b>								Pseud. aeruginosa		Pseud. Aeruginosa						
<b>Antibiotico</b>	Tazocin 2,5g*4; Gentalyn 100mg		Vancomicina 500mg; Fluconazolo 200mg							Tazocin Stop; Ciproxin 200mg*3				Vancomicina Stop		

ceppi nel medesimo individuo da materiali biologici diversi.

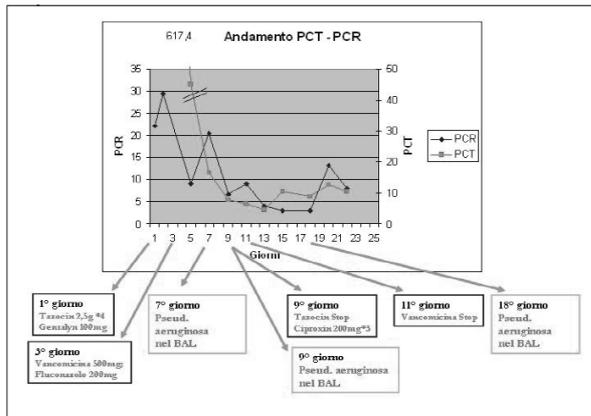
In tabella 4 sono riportati casi in cui è stato diagnosticato un quadro di sepsi o shock settico con isolamento del batterio patogeno ed il valore di procalcitonina rilevato è stato superiore a 0,5 ng/ml in 16 su 17 isolamenti, confermando la validità di tale marker in corso di infezioni sistemiche gravi.

In tabella 5, proposta come esempio e non per tutte le numerose giornate di ricovero, possiamo

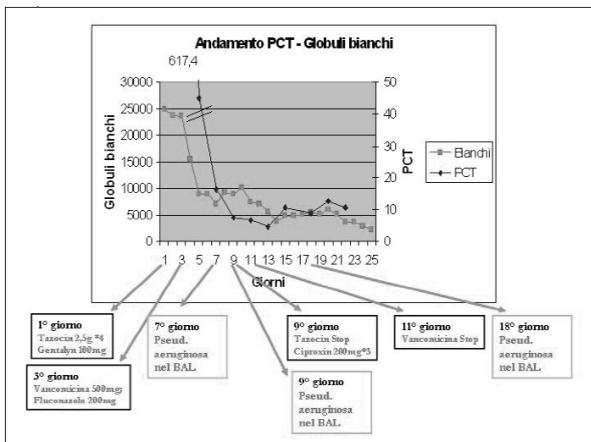
osservare in dettaglio i dati riportati in cartella di uno dei 10 pazienti (soggetto maschio B.R.), in cui è stato diagnosticato un grave quadro patologico infettivo.

Il paziente è stato ammesso al reparto di terapia intensiva con 38,5°C di temperatura, 24.910 bianchi mm<sup>3</sup>, PCR 22,1 e PCT 617,4. E' stata iniziata una terapia antibiotica in prima giornata con Tazocin® e Gentalyn®, in seconda giornata è stata effettuata una emocoltura risultata poi negativa. In terza giornata, in attesa di una risposta microbiologica, sono stati aggiunti alla terapia la vancomicina e il fluconazolo per ottenere la massima copertura possibile dai vari possibili patogeni. In settima e nona giornata è stato isolato nel BAL un ceppo di *Pseudomonas aeruginosa*, ma i valori di PCT erano diminuiti vistosamente già a partire dalla quarta giornata di ricovero. Questo trend aveva convinto i medici del reparto a bloccare il trattamento con il Tazocin® e, dopo due giorni, anche l'impiego della vancomicina, con il ritorno alla normalità di quasi tutti i parametri clinici e di laboratorio. Nella figura I e nella figura II è possibile osservare l'andamento della PCT molto più lineare rispetto ai valori oscillanti di PCR e globuli bianchi.

**Figura I**



**Figura II**



**CONCLUSIONI**

La nostra pur modesta esperienza si allinea ai dati presenti in letteratura sulla validità della procalcitonina come indicatore per una diagnosi precoce di SIRS, sepsi o shock settico e conferma ulteriormente la possibilità di utilizzare questo marker nel follow up di tali condizioni cliniche. Riteniamo auspicabile l'utilizzo del dosaggio della procalcitonina nella pratica clinica quotidiana nei reparti di degenza ospedaliera come ulteriore supporto laboratoristico all'attività medica per la definizione corretta e rapida del quadro clinico del paziente.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Liaudat, S; Dayer, E; Praz, G; Bille, J; Troillet, N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001, 20 (8): 524-527.
2. Meisner M., Reinhart K. Is procalcitonin really a marker of sepsis? Int. J. Intensive Care, 2001, 8 (1): 15-25.
3. Privitera G., Panceri M.L., Castaldi S., Auxilia F. Il costo delle infezioni ospedaliere in Italia. Atti del 38° Congresso Nazionale S.It.I., Fiuggi, 27-30 Settembre 1998. Ann. Ig. 10 (4 suppl. 2), 273, 1998.
4. Reinhart K. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. J Anaesth Intensivbehandlung, 2001, 2: 41-43<sup>b</sup>
5. Reinhart, K. Procalcitonin - a new marker of severe infection and sepsis. Intensive Care Med. 2000, 26: 145<sup>a</sup>.
6. Reinhart, K.; Karzai, W.; Meisner, M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. Intensive Care Med, 2000, 26 (9): 1193-1200.
7. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., Bruining H.A., White J. et al., The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA, 23-30 Agosto 1995, 274 (8).
8. Yukioka, H.; Yoshida, G.; Kurita, S.; Kato, N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure Ann Acad Med Singapore. 2001, 30 (5): 528-531.

**Roberto Rossetti**

U.O. Microbiologia - Spedali Riuniti - ASL  
3- Piazza Giovanni XXIII° - 51100 PISTOIA  
Tel: 0573-352474/3  
Fax: 0573-352474  
E-mail: [r.rossetti@mail.pt.usl3.toscana.it](mailto:r.rossetti@mail.pt.usl3.toscana.it)