



LA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

Significato ed appropriatezza della PCT

LABORATORIO ANALISI CHIMICO-CLINICHE

Dott. Giovanni Pellegrini
Dott.ssa Lucia Malloggi
Dott.ssa Federica Naldi
Dott. Alessandro Leonildi

SOSPETTO SEPSI

La necessità di riconoscere e trattare rapidamente il paziente settico ha spinto negli ultimi anni a cercare ***biomarcatori*** che precocemente potessero denunciare la presenza di una fonte settica.



SIGNIFICATO DI BIOMARCATORE

“Sostanza misurabile nel sangue la cui variazione di concentrazione costituisce il segnale della presenza di una patologia, consente di migliorare l’accuratezza diagnostica, di semplificare algoritmi clinici complessi e di migliorare il processo decisionale clinico”

Deve possedere i seguenti requisiti:

- ELEVATA SENSIBILITA’**: Essere rilevabile in tutti i pazienti affetti dalla condizione patologica
- ELEVATA SPECIFICITA’**: Essere specifico della condizione patologica (rilevabile solo nei pazienti affetti)
- ELEVATA PRECOCITA’**: Permette la diagnosi precoce della condizione patologica

BIOMARCATORE NELLA SEPSI

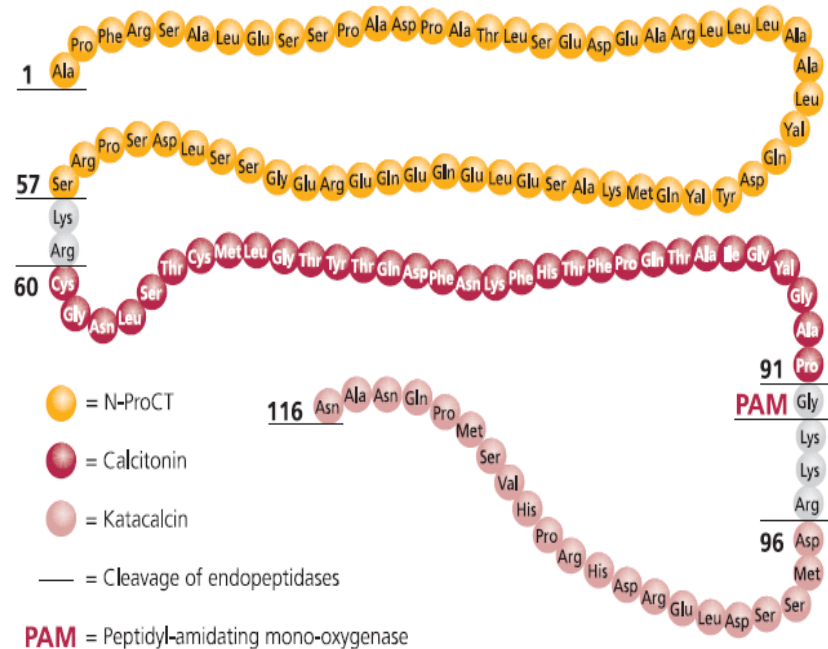
Nell'ambito specifico della **sepsi**, un marcatore ideale dovrebbe:

- consentire una diagnosi precoce (essere misurabile prima, o contestualmente alla comparsa dei segni clinici)
- essere molto sensibile e specifico anche nella diagnosi differenziale fra forme infettive e non infettive di disfunzione sistemica
- consentire di ottenere valide informazioni cliniche sul decorso e la prognosi della sepsi
- fornire indicazioni attendibili per guidare la terapia antibiotica

*La procalcitonina sembra
avvicinarsi alle caratteristiche di
“BIOMARCATORE IDEALE”*

PROCALCITONINA (PCT)

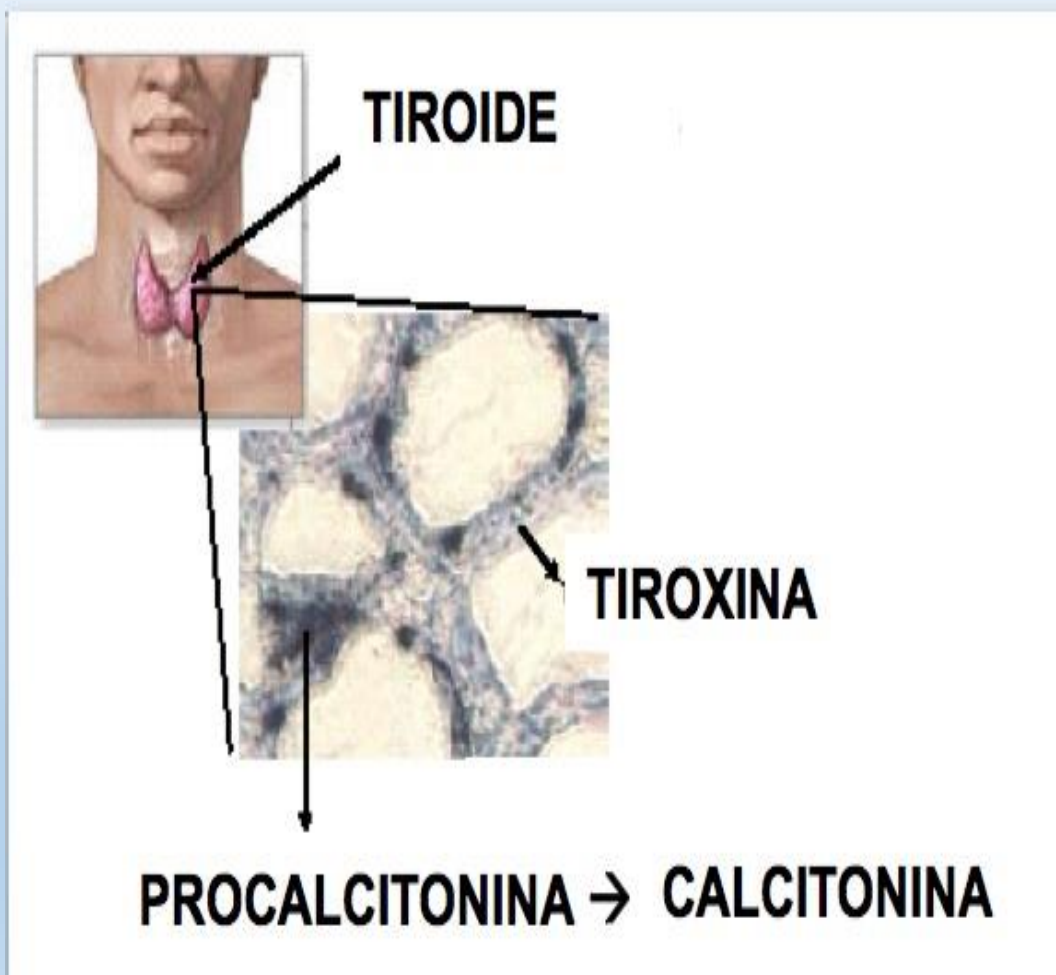
Struttura della PCT (adapted from Le Moullec et al. 1984)



Moya Eur J Biochem (1975) 55: 407

- La procalcitonina (PCT) è il pro-ormone della calcitonina ed è stata come tale identificata nel 1975 da Moya e co.
- Deriva dalla proteolisi intracellulare del precursore *Pre-procalcitonina* (Pre-PCT).
- La procalcitonina è una proteina di 116 amminoacidi e con peso molecolare di 14Kd. È composta da una sequenza N-terminale di 57 aa, una sequenza centrale di 32 aa (calcitonina) e una sequenza COOH-terminale di 21 aa (katakalcina)
- Da origine, in condizioni fisiologiche, alla calcitonina (CT) e alla katacalcina (KAT)
- E' escreta per via renale

LIVELLI DI PROCALCITONINA NEL SANGUE

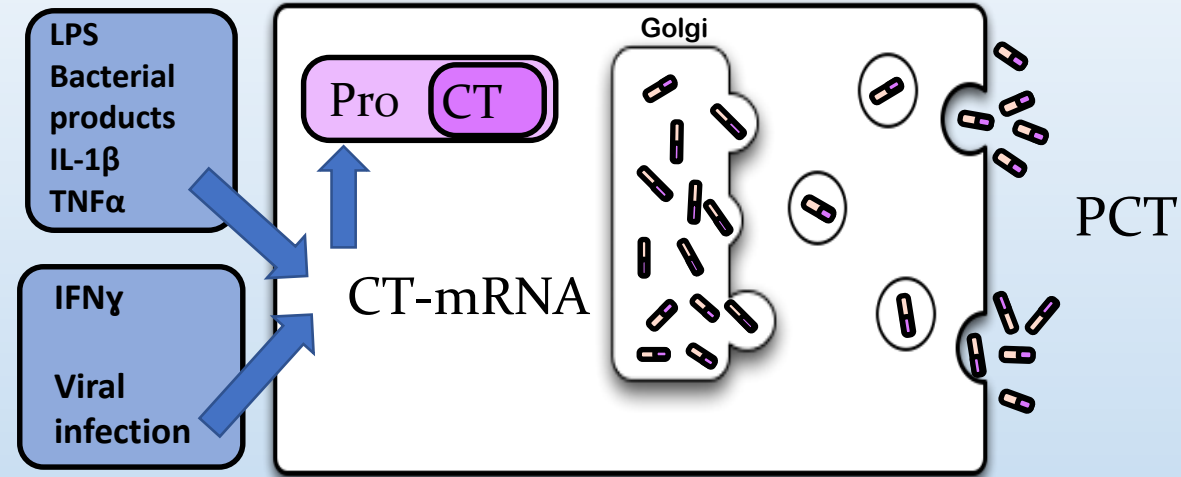


In condizioni normali la procalcitonina (PCT) è un prodotto intermedio della sintesi di calcitonina che avviene esclusivamente nelle cellule C della tiroide.

I livelli di procalcitonina (PCT) in un soggetto sano, nel sangue, sono bassi:

< 0,05 ng/mL

INFEZIONE BATTERICA E PCT



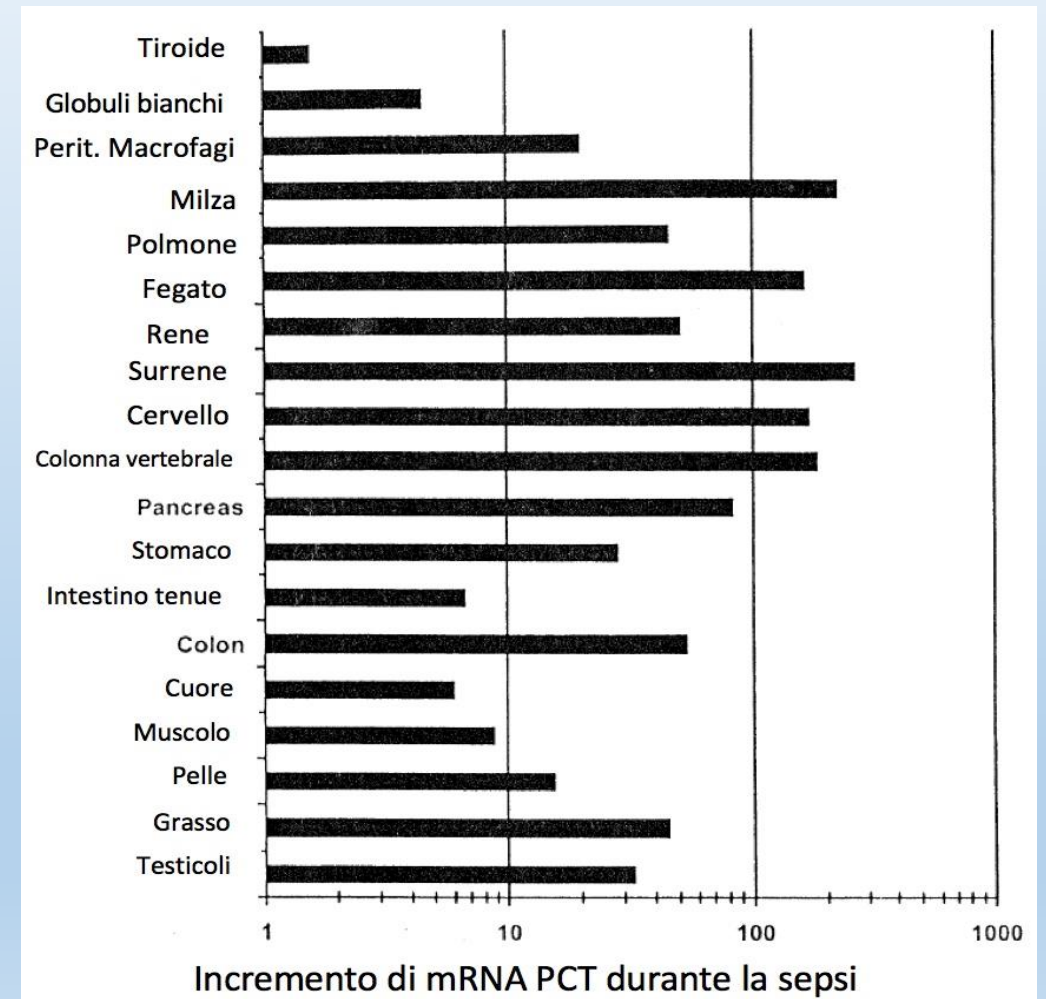
La produzione di procalcitonina (PCT) da parte di altre cellule, oltre a quelle C della tiroide, può essere indotta da:

- **ENDOTOSSINE BATTERICHE**
- **ESOTOSSINE**
- **ALCUNE CITOCHINE**

Durante l'infezione batterica una serie di eventi molecolari determinano l'incremento fino a 1000 volte della PCT nel sangue.

SINTESI DI PCT mRNA NELLE INFEZIONI GRAVI

Nelle infezioni batteriche la procalcitonina (PCT) è prodotta e messa in circolo da tutti i principali organi (soprattutto milza, fegato, surrene e cervello).



PCT IN LABORATORIO

La PCT è notevolmente **stabile** nei campioni di plasma e di sangue.

Il campione non richiede condizioni particolari di conservazione.

Può essere eseguita su campioni di siero o plasma contenente i seguenti anticoagulanti:

- K- EDTA
- Na – LiEparina



CONSERVAZIONE CAMPIONI IN LABORATORIO

Per l'esecuzione del test i campioni possono essere conservati:

- Per 24-48 ore a 4-8 °C
- Per lunghi periodi a -20°C

La concentrazione plasmatica in *vitro* diminuisce, nelle 24 ore successive alla raccolta del campione, del:

- 12% a temperatura ambiente (25°C)



SOSTANZA INTERFERENTE	LIMITE CONCENTRAZIONE NON INTERFERENTE
Bilirubina (coniugata)	40 mg/dl
Trigliceride	643 mg/dl
Emoglobina	500 mg/dl
Proteina (albumina)	1 g/dl
Eparina	8000 U/l
Calcitonina	8 ng/ml
Catacalcina	30 ng/ml
Imipenem	1,18 mg/ml
Cefotaxime	90 mg/dl
Vancomicina	3,5 mg/ml
Furosemide	2 mg/dl
Dopamina	13 mg/dl
Noradrenalina	2 µg/ml
Dobutamina	11.2 µg/ml

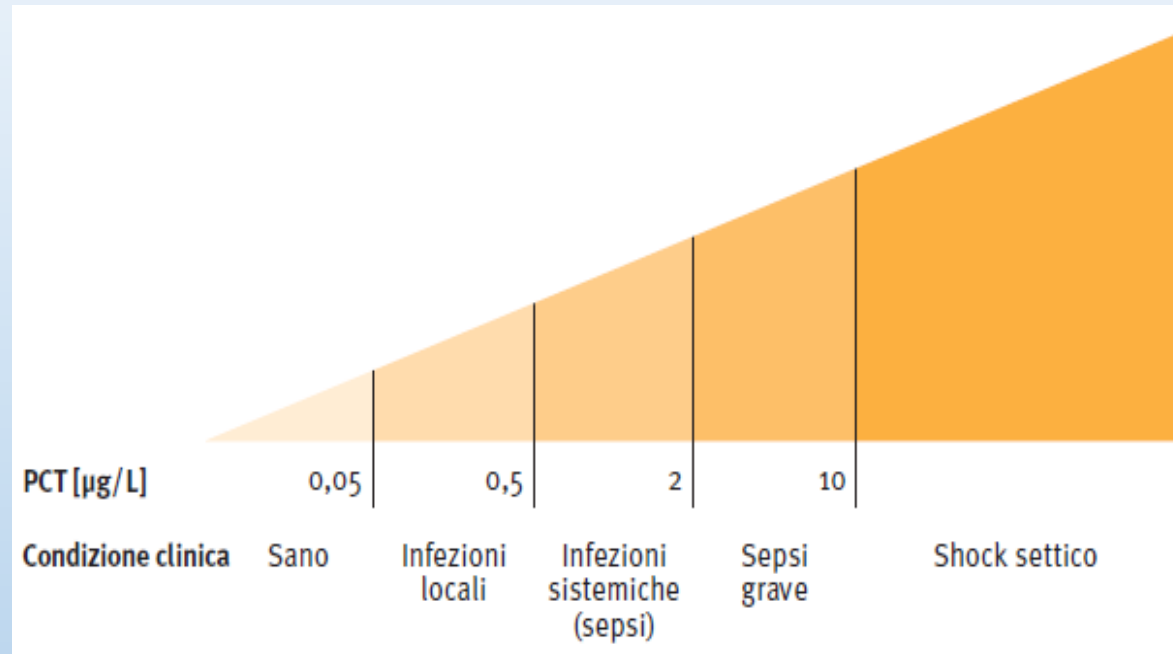
FARMACI NON INTERFERENTI
Chemioterapici
Antimicrobici
Farmaci vasoattivi
Analgesici
Anticoagulanti
Diuretici

FARMACI INTERFERENTI
Farmaci che provocano un massiccio rilascio di citochine (esempio: Anticorpi OKT3 che aumentano la PCT fino a 50 ng/ml)

INTERVALLI DI RIFERIMENTO DELLA PCT

VALORE PROCALCITONINA (ng/mL)	DIAGNOSI
≤ 0.05	Soggetti sani senza infezione sistemica (con test ad elevata sensibilità)
< 0.5	Improbabile infezione sistemica e possibile infezione locale (possibile rivalutazione)
$0.5 \leq \text{valore PCT} < 2$	Possibile sepsi (consigliabile il monitoraggio del paziente sia clinicamente sia con un ulteriore dosaggio di PCT)
$2 \leq \text{valore PCT} < 10$	Probabile sepsi: alto rischio di progressione a sepsi severa
≥ 10	Importante risposta infiammatoria sistemica, dovuta quasi esclusivamente a sepsi batterica o a shock settico

CORRELAZIONE FRA LIVELLI PCT E SEPSI



L'aumento della PCT corrisponde fedelmente alla progressione da una condizione clinica *sana* fino agli stadi più *gravi* della patologia

Si può ritenere il miglior indicatore della gravità dell'infezione e della disfunzione organica.

REFERTO LABORATORIO



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Pisana



Dipartimento di Medicina di Laboratorio
U.O. Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche

Direttore: Dott. Giovanni Pellegrini
Edificio 31 ~ Lab. Urgenze ~ PO Cisanello
Tel. 050-996887 - Fax. 050-996864

Laboratorio con Sistema di Qualità certificato conforme UNI EN ISO 9001:2008

Analisi Chimico Cliniche 2

Referto completato: 16/09/2017 9.45

Richiesta n° **55/002894**

Data Accettazione: 16/09/2017 8.39.17

Sig. **PROVA PROVA**

REFERTO URGENTE

Data di Nascita: Non Disponibile

Esame

Procalcitonina PCT

Esito	Unità di misura	Valori di riferimento	Materiale
1,80 *	ng/mL	fino a 0,5	plasma

Il Dirigente

FEDERICA NALDI

(Certificato. n° 02181B62E08A6FA83E957179165777E6)



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Pisana



Dipartimento di Medicina di Laboratorio
U.O. Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche

Direttore: Dott. Giovanni Pellegrini
Edificio 31 ~ Lab. Urgenze ~ PO Cisanello
Tel. 050-996887 - Fax. 050-996864

Laboratorio con Sistema di Qualità certificato conforme UNI EN ISO 9001:2008

Non segnalato (S.Chiara)

Referto completato: 16/09/2017 9.46

Richiesta n° **18/002987**

Data Accettazione: 16/09/2017 8.37.37

Sig. **PROVA PROVETTA**

REFERTO URGENTE

Data di Nascita: Non Disponibile. 05058666

Esame

Procalcitonina PCT

Esito	Unità di misura	Valori di riferimento	Materiale
> 100 *	ng/mL	fino a 0,5	plasma

Il Dirigente

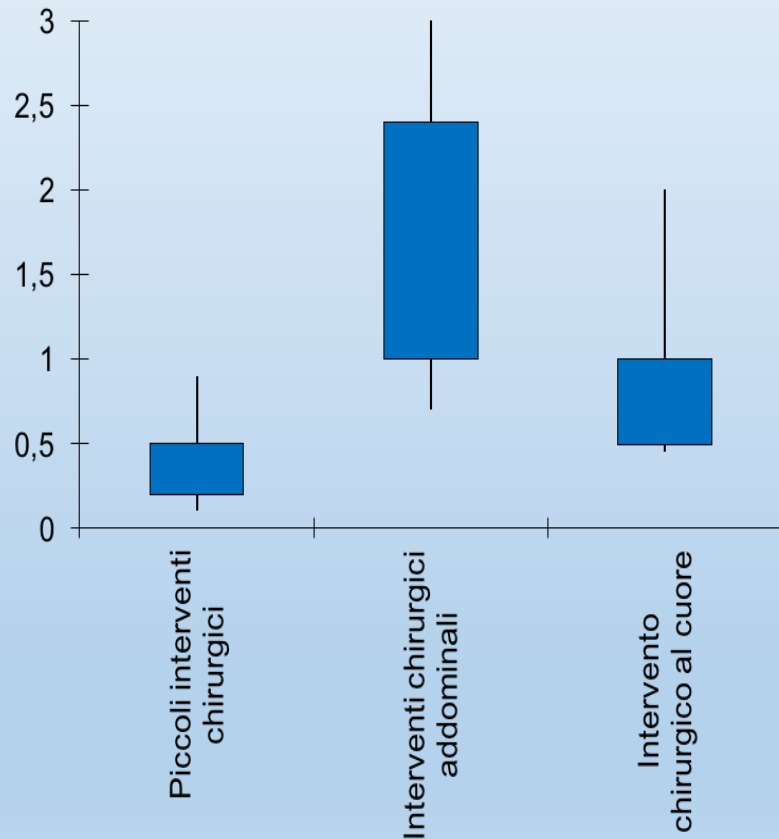
FEDERICA NALDI

(Certificato. n° 02181B62E08A6FA83E957179165777E6)

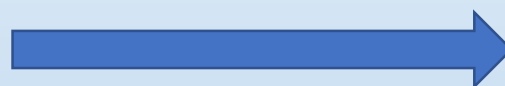
INDUZIONE ASPECIFICA TRANSITORIA DI PCT

L'aumento del livello di procalcitonina (PCT) può non essere correlato a infezione batterica sistemica, bensì a:

- Traumi (fino a 5 ng/ml)
- Grandi interventi chirurgici (fino a 7 ng/ml)
- Shock cardiogenico prolungato o severo (fino a 10 ng/ml)
- Infarto
- Ustioni gravi
- Neonati con < 48 ore di vita (fino a 20 ng/ml)
- Insufficienza renale (fino a 2,5 ng/ml)
- Infezioni fungine invasive
- Attacchi acuti di malaria da "Plasmodium falciparum"
- Perfusione d'organo prolungato (fino a 2-100 ng/ml)
- Cancro polmonare a piccole cellule (fino a 50 ng/ml)
- Carcinoma midollare della tiroide derivato dalle cellule C



ESEMPIO: INDUZIONE ASPECIFICA TRANSITORIA NELLA CHIRURGIA MAGGIORE



**ENTRO 24 ORE
DALL'INTERVENTO**

Aumento della PCT fino a 3-5 ng/ml



**DOPO 24 ORE
DALL'INTERVENTO**

I valori di PCT rientrano nella
norma (0.5 ng/ml)

QUANDO NON AVVIENE L'INDUZIONE DI PCT

- Infezioni di origine virale (in infezioni con HIV la procalcitonina aumenta solo se il paziente sviluppa la sepsi)
- Malattie di origine autoimmunitaria (*Lupus Erimatoso*)
- Alcune neoplasie
- Rigetto di trapianto
- Allergie

I livelli plasmatici della procalcitonina (PCT) sono fortemente suggestivi di un'infezione batterica con conseguenze sistemiche.

Livelli bassi di PCT però non escludono automaticamente la presenza di un'infezione batterica e possono essere riscontrati:

- Durante il decorso iniziale delle infezioni
- Nelle infezioni localizzate
- Nelle endocarditi subacute

Follow-up e rivalutazione della PCT in caso di sospetto clinico d'infezione sono d'importanza cruciale.

MARCATORI DI SEPSI

Sono stati testati e sono disponibili per la diagnosi di sepsi numerosi marcatori:

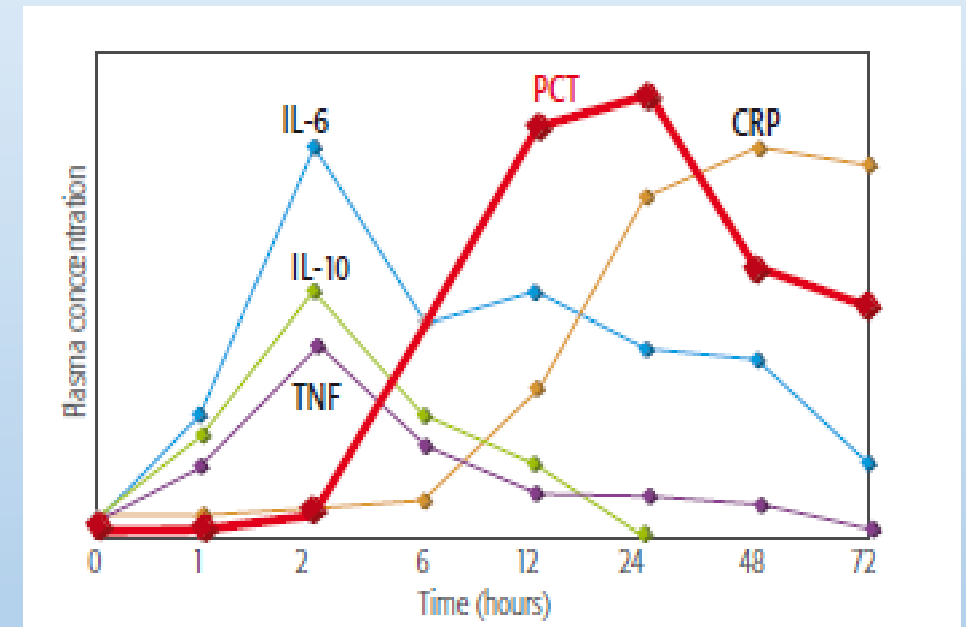
Marcatore	n. meta-analisi	Range AUC	Range sensibilità	Range specificità
IL-6	2	0.79-0.80	0.68-0.72	0.73-0.73
LBP	2	0.68-0.71	0.62-0.70	0.56-0.70
nCD64	2	0.95-0.96	0.76-0.87	0.85-0.93
PCT	10	0.78-1	0.71-1	0.61-0.88
PCR	3	0.71-0.77	0.75-0.91	0.36-0.67
Presepsina	6	0.86-0.89	0.77-0.85	0.73-0.88
sTREM-1	2	0.85-0.87	0.78-0.83	0.68-0.78
suPAR	1	0.82	0.80	0.80

Tuttavia la PCT risulta essere il gold-standard nella diagnosi di sepsi.

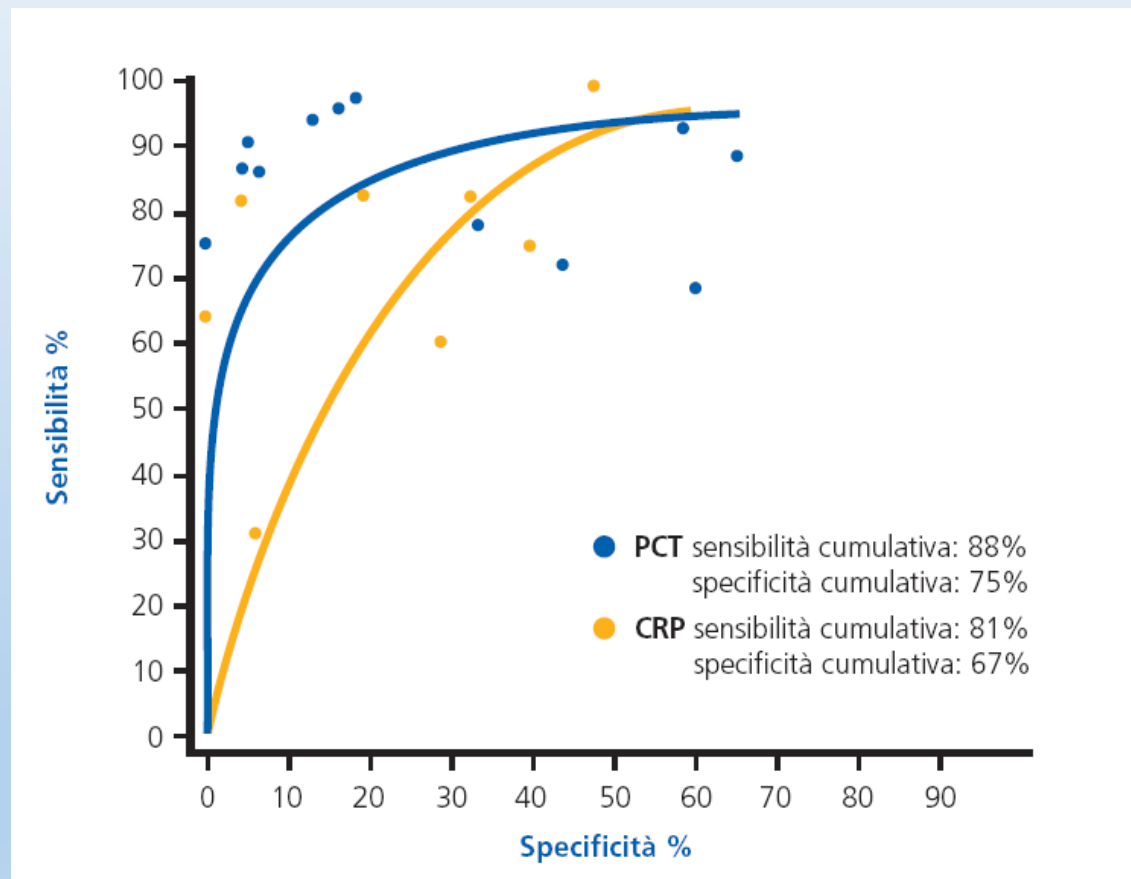
La PCT è il marker migliore per distinguere i pazienti con sepsi da quelli con reazioni infiammatorie sistemiche non correlate a cause di origine infettiva.

PCT vs PCR

PROCALCITONINA	PROTEINA C-REATTIVA
Inizia ad essere rilevabile dopo circa 2/4 ore dall'inizio dell'infezione	Aumenta lievemente dopo 12 ore dall'infezione
Aumenta rapidamente e raggiunge un plateau dopo 6/12 ore	Raggiunge un plateau dopo 30 ore
Tempo di emivita è di circa 24 ore	Tempo di emivita è di circa 18/20 ore



INFEZIONE BATTERICA e NON INFEZIONE BATTERICA



10 STUDI, 905 PAZIENTI

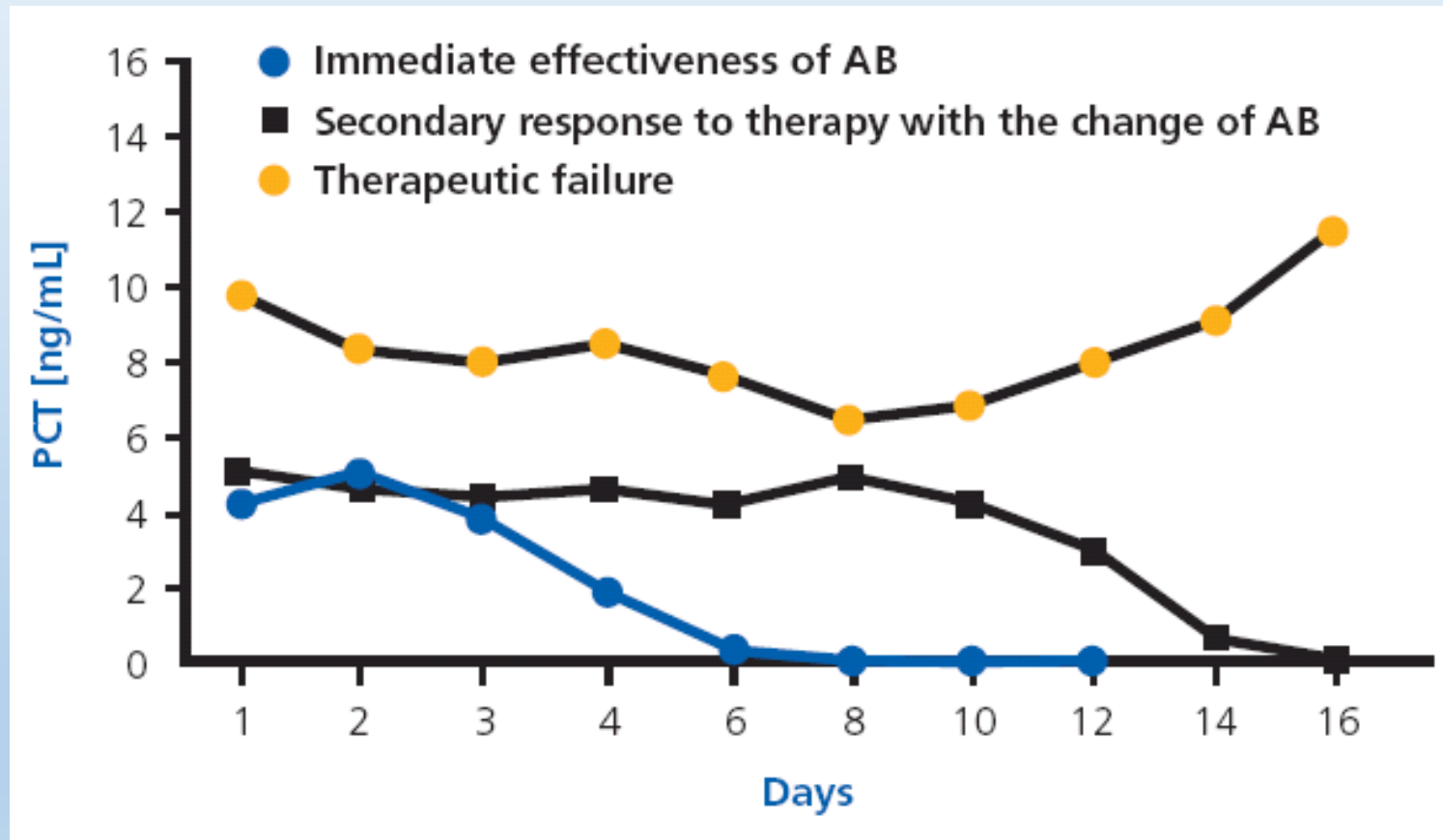
Confronto fra PCT e PCR nella diagnosi differenziale tra infezione batterica e reazione infiammatoria non-infettiva.

PCT: 88 % Sensibilità / 75 % Specificità

PCR: 81 % Sensibilità / 67 % Specificità

GUIDA ALLA TERAPIA ANTIBIOTICA

(Descalation & Antibiotic Stewardship)



Andamento tipico del livello di PCT nel plasma in accordo con la risposta del paziente alla terapia antibiotica

IL DOSAGGIO DELLA PCT PUO' ESSERE UTILIZZATO PER:

- Monitorare l'andamento e la prognosi di infezioni batteriche sistemiche
- Adattare in modo più efficace l'intervento terapeutico
- Approccio personalizzato per ogni paziente
- Uso più giudizioso degli antibiotici e a più breve durata
- Minore degenza ospedaliera
- Risparmio in termini di costi

Tabella 3.

Meta-analisi relative all'efficacia dei biomarcatori per guidare la terapia antibiotica nella sepsi.

Autori	Biomarcatori	Studi e popolazione	Setting	Eterogeneità	Risultati
Kopterides et al, 2010 (44)	PCT	7 studi, 1131 pazienti	Terapia intensiva	Significativa	Riduzione di 4.2 giorni (95% CI, 3.4-5.0) durata della terapia antibiotica; riduzione del 18% costo della terapia antibiotica
Heyland et al, 2011 (45)	PCT	5 studi, 947 pazienti	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione di 2.1 giorni (95% CI, 1.8-2.5) durata della terapia antibiotica; probabile beneficio economico
Schuetz et al, 2011 (46)	PCT	14 studi, 4467 pazienti	Cure primarie, pronto soccorso, terapia intensiva	Non significativa	Riduzione del 29% (95% CI, 15-37%) della durata della terapia antibiotica (34%; 95% CI, 15-53 per pazienti del pronto soccorso)
Soni et al, 2013 (47)	PCT	18 studi, numero di pazienti non riportato	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione di 2.0 giorni (95% CI, 1.5-2.6) durata della terapia antibiotica
Prkno et al, 2013 (48)	PCT	7 studi, 1075 pazienti	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione del 27% (95% CI, 5-53%) della durata della terapia antibiotica
Andriolo et al, 2017 (49)	PCT	10 studi, 1215 pazienti	Popolazione non selezionata	Significativa	Riduzione di 1.3 giorni (95% CI, 0.6-2.0) durata della terapia antibiotica

PCT, procalcitonina

Significativa è la riduzione dell'impiego di antibiotici utilizzando la PCT nel monitoraggio della terapia

Tabella 3.

Meta-analisi relative all'efficacia dei biomarcatori per guidare la terapia antibiotica nella sepsi.

Autori	Biomarcatori	Studi e popolazione	Setting	Eterogeneità	Risultati
Kopterides et al, 2010 (44)	PCT	7 studi, 1131 pazienti	Terapia intensiva	Significativa	Riduzione di 4.2 giorni (95% CI, 3.4-5.0) durata della terapia antibiotica; riduzione del 18% costo della terapia antibiotica
Heyland et al, 2011 (45)	PCT	5 studi, 947 pazienti	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione di 2.1 giorni (95% CI, 1.8-2.5) durata della terapia antibiotica; probabile beneficio economico
Schuetz et al, 2011 (46)	PCT	14 studi, 4467 pazienti	Cure primarie, pronto soccorso, terapia intensiva	Non significativa	Riduzione del 29% (95% CI, 15-37%) della durata della terapia antibiotica (34%; 95% CI, 15-53 per pazienti del pronto soccorso)
Soni et al, 2013 (47)	PCT	18 studi, numero di pazienti non riportato	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione di 2.0 giorni (95% CI, 1.5-2.6) durata della terapia antibiotica
Prkno et al, 2013 (48)	PCT	7 studi, 1075 pazienti	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione del 27% (95% CI, 5-53%) della durata della terapia antibiotica
Andriolo et al, 2017 (49)	PCT	10 studi, 1215 pazienti	Popolazione non selezionata	Significativa	Riduzione di 1.3 giorni (95% CI, 0.6-2.0) durata della terapia antibiotica

PCT, procalcitonina

Significativa è la riduzione dell'impiego di antibiotici utilizzando la PCT nel monitoraggio della terapia

RICAPITOLANDO.....PROCALCITONINA E':

- Precursore della calcitonina prodotta dalle cellule C della tiroide
- **In corso d'infezione viene prodotta da numerose cellule di altri organi**
- **Aumenta nelle infezioni batteriche ed è correlata con il quadro clinico**
- **Elevato VPN (valore predittivo negativo)**
- Aumenta dopo 2 ore
- Picco dopo 6-12 ore
- Plateau dopo 12 ore
- Emivita 24 ore circa
- **Dopo cessazione dello stimolo si normalizza nell'arco di 48-72 ore**
- **Eliminazione renale**



Percorso Sepsì

**Gestione della Sepsì Grave e dello Shock Settico, Identificazione e Trattamento.
Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)**

Al Pronto Soccorso il **'pannello sepsi'** dovrebbe prevedere un pool di esami predefinito prelevato dagli infermieri in autonomia e che comprenda: emocromo con formula, la coagulazione (pT, pTT ed eventualmente fibrinogeno), creatinina, urea, glicemia ed elettroliti sierici, bilirubina totale e diretta, AST, ALT, LDH, PCR, Procalcitonina, troponina.



PROPOSTA

PANNELLO SEPSI REGIONE TOSCANA	PROFILO DIAGNOSI SEPSI AOUN	PROFILO MONITORAGGIO SEPSI AOUN
PCT	PCT	PCT
PCR	PCR	
EMOCROMO	EMOCROMO	EMOCROMO
CREATININA	CREATININA	CREATININA
UREA		
BILIRUBINA TOTALE e DIRETTA	BILIRUBINA TOTALE e DIRETTA	BILIRUBINA TOTALE e DIRETTA
ALT, AST	ALT	ALT
Na, K	Na, K	Na, K
Pt, Aptt, Fibrinogeno	Pt, Aptt	Pt, Aptt
TROPONINA	TROPONINA	TROPONINA
LATTATO (Emogasanalizzatore)	LATTATO (Emogasanalizzatore)	LATTATO (Emogasanalizzatore)
GLICEMIA		
LDH		

PROPOSTA

CREAZIONE ALERT PCT:



PCT > 10 ng/mL

INVIATO A: REPARTO RICHIEDENTE

MALATTIE INFETTIVE

DIREZIONE MEDICA DI PRESIDIO (?)



PROTOCOLLO DI UTILIZZO DELLA PROCALCITONINA



a) SOSPETTO DI SEPSI O SHOCK SETTICO: DIAGNOSI MEDIANTE PCT

Dosaggio PCT:

- se < 0.5 ng/ml $\rightarrow$ sepsi non confermata $\rightarrow$ ripetere dopo 24h solo in caso di forte sospetto
- se 0.5 ng/ml $<$ valore < 2 ug/L $\rightarrow$ sepsi incerta $\rightarrow$ controllare dopo 24h
- se > 2 ng/ml $\rightarrow$ sepsi confermata

La PCT può risultare elevate anche per cause non batteriche:

neonati con meno di 48h di vita (aumento fisiologico), primi giorni successivi a trauma grave, intervento chirurgico importante, trattamento con farmaci che stimolano il rilascio di citochine pro-infiammatorie, pz. con infezioni fungine invasive o gravi attacchi di malaria da P.F, pz. affetti da shock cardiogenico grave o prolungato, gravi anomalie prolungate della perfusione d'organo, pz. affetti da cirrosi epatica e da epatite virale cronica, pz. affetti da Ca polmonare a piccole cellule, carcinoma midollare della tiroide derivato dalle cellule C.

PROTOCOLLO DI UTILIZZO DELLA PROCALCITONINA



b) MONITORAGGIO DEI PAZIENTI SETTICI MEDIANTE PCT

- Dosaggio giornaliero PCT per 3 gg → se decresce → ogni 48h
→ se negativa → interrompere il dosaggio
- Se compaiono nuovamente sintomi settici richiedere PCT:
se positiva → monitoraggio per sospendere o up-grading della terapia
- Paziente non settico, non febbre, non segni di infezioni: evitare la richiesta di PCT

c) PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO D'ORGANO

- La PCT viene indotta temporaneamente (soprattutto nel trapianto di fegato) in seguito a trapianto d'organo (fenomeno non inibito da immunosoppressori)
- Il dosaggio di PCT può risultare utile per rilevare l'insorgenza di sepsi e differenziarla da rigetto o infezione virale (altri marcatori come PCR ed IL-6 risultano inibite dagli immunosoppressori)

PROTOCOLLO DI UTILIZZO DELLA PROCALCITONINA



Si ricorda che:

- L'utilità clinica della contemporanea determinazione di PCT e PCR nella diagnostica di sepsi non è supportata da evidenze, può essere richiesta in prima battuta per l'inquadramento diagnostico del paziente con sospetta sepsi. In fase successiva di monitoraggio della terapia si raccomanda la richiesta della sola PCT per il paziente settico.
- Il risultato del biomarcatore deve essere interpretato alla luce dei dati clinici.
- La cadenza di misurazione della PCT è determinata dalla velocità di sintesi e della emivita della molecola: ripetizione non prima delle 24 h

GRAZIE PER L'ATTENZIONE