

Procalcitonina: aspetti biochimici, metabolici, clinici ed analitici

Claudia Merlotti*, Paola Luraschi

*Università degli Studi di Milano, Scuola di Specializzazione in Biochimica Clinica
Laboratorio di Analisi Chimico - Cliniche, Ospedale L. Sacco, Milano

ABSTRACT

Procalcitonin: biochemical, metabolic, clinical and analytical aspects

This review concerns calcitonin, as a plasma protein induced by infections. After a concise discussion of the molecule's biochemistry and metabolism, the clinical applications of its measurement in plasma are addressed, and the practical analytical problems concerning its measurement in clinical biochemistry laboratory settings are considered. The conclusion is drawn that plasma procalcitonin is characterized by stability and ability to change its plasma concentration following variations of the stimulus rising from infections and sepsis. Therefore, plasma procalcitonin level is a good marker for serious infection/sepsis, mostly useful in children and in intensive care patients, where such pathological conditions may be recognised with difficulty by the more conventional markers of systematic inflammation.

RIASSUNTO

Questa rassegna ha come argomento la procalcitonina (PCT), proteina plasmatica indotta dall'infezione. Dopo una breve descrizione della biochimica e del metabolismo di tale molecola, si affrontano le sue applicazioni cliniche ed i problemi analitici connessi con la sua determinazione giungendo a concludere che, per la sua stabilità e la capacità di modificare la sua concentrazione al variare dello stimolo infettivo/settico, essa rappresenta un utile indicatore di infezione grave/sepsi soprattutto nei bambini e nei pazienti ricoverati nei reparti di terapia intensiva in cui è difficile diagnosticare tali condizioni patologiche con i convenzionali indicatori di infiammazione sistemica. TITOLO

INTRODUZIONE

La diagnosi delle malattie infiammatorie dispone attualmente di un elevato numero di parametri immunochimici. Parallelamente la disponibilità di esami specifici rende possibile identificare accuratamente lo stato e l'attività del sistema immunologico. In realtà nella diagnostica giornaliera vi sono solo pochi parametri adatti al controllo di pazienti gravemente ammalati o settici, in grado di monitorare l'effetto della terapia. Inoltre solo pochi parametri sono realmente attendibili nella diagnosi differenziale con il risultato di valutazioni cliniche spesso incerte (1). Dal 1993, anno in cui fu descritta per la prima volta la procalcitonina (PCT) come proteina plasmatica indotta dall'infezione (2), è a disposizione un parametro diagnostico in grado di individuare infezioni batteriche gravi e di indicare con un elevato indice di affidabilità le complicazioni derivanti da infiammazioni sistemiche gravi (1,2). Scopo della presente rassegna è l'approfondimento degli aspetti biochimici, metabolici, clinici ed analitici di questo interessante parametro di infezione/sepsi.

BIOCHIMICA

La procalcitonina (PCT) del siero è una proteina costituita da 116 amminoacidi con massa molecolare di circa 14 kDa e sequenza identica a quella del proormone della calcitonina (32 amminoacidi). In condizioni fisiologiche, l'ormone calcitonina viene secreto dalle cellule parafollicolari (cellule C) della tiroide in seguito ad uno specifico processo proteolitico intracellulare del proormone procalcitonina. Tuttavia, in presenza di infezioni batteriche gravi e sepsi, la PCT viene rilevata nel sangue come tale e la sua produzione non sembra dipendere dalle cellule C della tiroide. Ricerche recenti indicano che la PCT può essere sintetizzata e rilasciata dai macrofagi e monociti di vari organi come, ad esempio, il fegato (3) e dalle cellule neuroendocrine di organi quali il polmone (4) e l'intestino (1).

La PCT appartiene ad un insieme di proteine di tipo secretorio comprendente i peptidi correlati con il gene della calcitonina (CGRP) I e II, l'amilina, l'adrenomedullina, la calcitonina ed i suoi precursori, uno dei quali è, per l'appunto, la PCT (3).

Il gene codificante per la calcitonina e i suoi precursori, chiamato CALC I, appartiene ad una famiglia genica di 4 geni che presentano omologie di sequenza. Tale gene,

Dopo che la stesura di questa nostra rassegna era stata completata, è comparsa su *Clinical Chemistry* (Clin Chem 2004;50:279-87) la "review" di Chiesa et al. dal titolo "Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Clinical and Laboratory Challenge", che vale la pena di consultare per la sua completezza sull'argomento infezione/sepsi in età neonatale.

presente a livello del cromosoma 11, contiene 5 esoni che, dopo trascrizione, maturazione, splicing e poliadenilazione, possono essere combinati per formare tre differenti mRNA: mRNA della calcitonina I da cui si forma la PCT I, mRNA della calcitonina II da cui si ottiene la PCT II ed mRNA del CGRP I, privo dell'esone che porta l'informazione per la calcitonina, dal quale deriva il precursore del CGRP I, peptide vasoattivo con proprietà vasodilatatorie sintetizzato prevalentemente dalle cellule nervose legate alla muscolatura liscia dei vasi sanguigni (3,5). PCT I e II differiscono solo nella sequenza peptidica carbossi-terminale (3). L'analisi computerizzata della sequenza finora nota della regione promotrice del gene CALC I mostra che diversi fattori di trascrizione attivati dal processo infiammatorio si legano a questa regione influenzandone la trascrizione, contribuendo così a spiegare l'induzione di PCT ad opera del processo infiammatorio.

Nelle cellule che sintetizzano calcitonina, dopo trascrizione del gene CALC I e processazione dell'RNA, si forma l'mRNA che codifica per la preprocalcitonina costituita da 141 amminoacidi con massa molecolare di 16 kDa. Questa molecola comprende una sequenza segnale, la regione N-terminale della procalcitonina, la calcitonina nella regione centrale e la regione C-terminale della procalcitonina detta catacalcina (1,3,4). La sequenza segnale favorisce il legame tra la proteina ed il reticolo endoplasmico, struttura cellulare preposta alla processazione dei peptidi esocritici, e viene degradata da una endopeptidasi immediatamente dopo il posizionamento della molecola nel reticolo endoplasmico. Ne risulta una proteina di 116 amminoacidi nota come procalcitonina all'interno della quale gli amminoacidi che costituiscono la sequenza della calcitonina occupano le posizioni dalla 60 alla 91. Questa sequenza è fiancheggiata da amminoacidi polibasici che costituiscono segnali per la proteolisi specifica ad opera dell'enzima proormone convertasi che porta alla formazione dei principali prodotti di frammentazione della procalcitonina: regione N-terminale della procalcitonina, calcitonina, catacalcina e loro combinazioni. L'ormone calcitonina si origina poi dalla procalcitonina a seguito di formazione di una struttura ad anello tramite un ponte disolfuro, eliminazione della glicina C-terminale e successiva amidazione. Le modificazioni che portano da procalcitonina a calcitonina, non si verificano in quelle cellule che sintetizzano PCT a seguito di stimoli infiammatori, così che tale molecola si ritrova intera nel plasma (3,4,6).

ASPETTI METABOLICI

Il meccanismo di eliminazione della PCT non è ancora del tutto compreso. Come le altre proteine plasmatiche la PCT è probabilmente degradata per proteolisi ed eliminata per via renale (7,8).

La clearance plasmatica di PCT osservata in pazienti con disfunzioni renali non differisce significativamente da quella di soggetti con funzioni renali normali (7,8). La clearance renale della PCT plasmatica è stata calcolata essere notevolmente inferiore a 1 mL/min (7,8).

In presenza di infezioni batteriche severe complicate da infiammazione sistemica (sepsi), si ritrovano, nel sangue, alte concentrazioni dei peptidi precursori della calcitonina, in particolare PCT, senza che si verifichi la corrispondente secrezione di calcitonina (1,2,3).

La produzione di PCT può essere indotta da endotossine batteriche, esotossine e da alcune citochine.

La relazione tra PCT ed endotossine batteriche è stata evidenziata in uno studio di Dandona et al. (9) in cui è stata verificata l'induzione di PCT in soggetti sani a seguito dell'iniezione di piccole dosi di endotossine batteriche. In questi soggetti la PCT inizia ad essere rilevata approssimativamente dopo 2-3 ore dall'iniezione, aumenta rapidamente e raggiunge un plateau dopo 6-12 ore. Le concentrazioni di PCT rimangono elevate per un intervallo di tempo che può raggiungere le 48 ore per ritornare ai valori basali nell'arco di 2 giorni. Il tempo di emivita è di circa 20-24 ore (1,9). Un simile comportamento della PCT è stato descritto, da Brunkhorst et al. (10), in una donna sottoposta ad una infusione accidentalmente contaminata con *Acinetobacter baumannii*. In questo caso, il primo valore misurabile di PCT è rilevato dopo 3 ore dalla somministrazione mentre la concentrazione massima è raggiunta dopo 14 ore. Il tempo di emivita è di 22,5 ore. A differenza della PCT, la proteina C-reattiva (CRP) è solo lievemente aumentata dopo 12 ore e raggiunge il suo valore massimo dopo 30 ore (10). La possibilità di rilevare PCT mRNA mediante RT-PCR facilita le indagini sull'induzione di PCT in colture cellulari o in cellule ematiche (11). Si è visto che le endotossine batteriche (lipopolisaccaridi, LPS) sono gli stimolatori più efficaci di PCT in questi studi in vitro in quanto provocano un aumento da 4 a 230 volte di PCT mRNA nei monociti del sangue periferico rispetto al controllo non stimolato. In ordine decrescente anche $TNF\alpha$, IL6, IL1b, IL2 e fitoemoagglutina (PHA) inducono la produzione di PCT mRNA in queste cellule. Non si osserva alcuna induzione con IL10 (11). Dopo stimolazione proteica è possibile registrare un transitorio aumento delle concentrazioni intracellulari di PCT. Peraltro, dopo incubazione con LPS, sia di sangue intero che di cellule monocitiche periferiche isolate, non ha luogo alcuna induzione significativa di PCT nel terreno di coltura. Attualmente non può essere confermato se, quanto sopra descritto, sia da attribuire ad uno stimolo inadeguato o se, in realtà, la PCT abbia un'altra origine (1).

Oltre che dalle endotossine, la PCT può essere indotta dalle citochine proinfiammatorie (12). Considerevoli aumenti di PCT del plasma al di sotto del laccio emostatico dopo apertura dello stesso, sono riscontrabili in pazienti che ricevono una terapia immunitaria con $TNF\alpha$. La relazione tra sintesi di PCT, attività infiammatoria e citochine proinfiammatorie è dimostrata anche dal rapporto temporale tra questi fattori. L'incremento di PCT dopo somministrazione intravenosa di endotossine batteriche si manifesta, infatti, dopo l'aumento di $TNF\alpha$ ed IL6. Quando queste due citochine hanno raggiunto il loro massimo valore, il livello plasmatico di PCT comincia ad aumentare rapidamente dopo 2 ore circa dallo stimolo iniziale. I valori massimi di PCT sono raggiunti in forma di plateau in 12-48

ore dallo stimolo e cominciano a diminuire lentamente dopo 48-72 ore. Non si rilevano concentrazioni plasmatiche di CRP prima di 6 ore dalla somministrazione delle endotossine, come evidenziato nello studio di Assicot et al. (13) nel quale per la prima volta è stato chiaramente stabilito il rapporto tra PCT e infezione/sepsi. In presenza di infezioni acute i livelli di PCT rispecchiano i valori di IL6 e $TNF\alpha$ dopo poche ore. Se l'infiammazione diminuisce velocemente, i livelli di PCT cominciano a decrescere dopo IL6, ma notevolmente prima della CRP (14). In infiammazioni subacute e croniche, la cinetica della PCT può differire notevolmente da quella di IL6, $TNF\alpha$ e CRP. In tali casi, mentre la concentrazione plasmatica delle citochine è soggetta a notevoli fluttuazioni in misura maggiore di quanto sarebbe lecito supporre dall'osservazione del quadro clinico, la PCT possiede una correlazione migliore con il decorso della malattia (14). Inoltre la PCT è solo minimamente soggetta, a differenza delle citochine proinfiammatorie, al fenomeno della down regulation per cui non diminuisce anche dopo prolungato stimolo infiammatorio. In studi condotti su soggetti sani, iniezioni ripetute di endotossine non portano all'abbassamento delle concentrazioni di PCT nelle 72 ore successive al primo stimolo come invece si verifica per le citochine. Questi studi dimostrano che l'assenza di una risposta delle citochine potrebbe giocare un ruolo come potenziale co-stimolazione della PCT allo stimolo delle endotossine (1).

L'aumento di PCT può comunque avere luogo anche indipendentemente dalla presenza di endotossine batteriche come si osserva in seguito a colpi di calore (15), ustioni gravi (16,17), pazienti con traumi multipli (18,19,20), in neonati (21) e dopo interventi sterili di chirurgia primaria (22).

La PCT, a differenza della calcitonina, non sembra influire sul metabolismo del calcio e del fosfato nell'uomo. Infatti, mentre esperimenti su criceti hanno mostrato un abbassamento dei livelli di calcio ed un aumento delle concentrazioni di fosfato nel siero simultaneamente all'aumento del livello plasmatico di PCT in un modello di peritonite da *E. Coli* (23), i dati ottenuti sull'uomo sono inconsistenti e non sembrano confermare i risultati ottenuti sui modelli animali (1).

SIGNIFICATO CLINICO

A) Procalcitonina del plasma nella patologia

La concentrazione di PCT nel plasma e nel siero di soggetti adulti sani è inferiore a 0,5 ng/mL e tutti i valori superiori sono da considerarsi anormali (24). La concentrazione plasmatica di tale molecola è strettamente correlata con il tipo, l'estensione e la diffusione dell'infezione (24). Valori elevati di PCT, superiori a 2 ng/mL, si osservano in corso di infezioni batteriche severe, sepsi e sindrome da disfunzione multiorgano (MODS) (25,26,27,28,29,30,31). Un aumento di PCT è rilevabile anche nei soggetti affetti da malaria (32) mentre controverso è il ruolo della PCT nelle infezioni fungine generalizzate (33,34). Un lieve incremento di PCT, con valori tra 0,5 e 2 ng/mL, è presente in pazienti

con traumi multipli (18,19,20), ustioni (16,17) e dopo interventi sterili di chirurgia primaria (22). Nessun aumento di PCT si osserva in caso di infezioni localizzate ad un singolo organo (35) ed in patologie ad eziologia non batterica come infezioni virali molto severe (36), malattie autoimmuni (37) e neoplasie (38) in cui raramente sono presenti valori di PCT superiori a 2 ng/mL (24). Un discorso a parte meritano le polmoniti, in cui si riscontrano valori compresi tra 0,5 e 10 ng/mL come evidenziato da alcuni studi (25,39).

Per questo suo comportamento, la PCT può essere utile al clinico per sorvegliare i pazienti a rischio di infezione, in particolare nei reparti di terapia intensiva, stabilire una prognosi nel caso di infezioni batteriche severe, sepsi e MODS e per la diagnosi differenziale delle patologie infiammatorie batteriche (1,24).

Per quanto concerne la sorveglianza dei pazienti a rischio di infezione, la PCT è in grado di rivelare in modo accurato le complicazioni sistemiche dovute ad infezioni batteriche e di evidenziare la presenza di sepsi, shock settico o MODS. Con il termine sepsi severa ci si riferisce ad un'infezione batterica accompagnata da una sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e disfunzione d'organo, mentre con il termine shock settico si fa riferimento a sepsi o sepsi severa accompagnata da ipotensione necessitante la somministrazione di catecolamine (40). Disordini della perfusione regionale e della microcircolazione, disordini della coagulazione ed alterazioni metaboliche portano frequentemente a MODS che si conclude, se non si interviene con una terapia adeguata, con il decesso del paziente: l'aumento dei livelli di PCT costituisce quindi un allarme per un tempestivo rilevamento e cura della sequela della malattia (1). Esiste una buona correlazione tra PCT, attività infiammatoria e severità della sepsi come dimostrato da diversi studi (25,26,27,28,29,30,31). I primi dati sulla correlazione tra PCT e severità della sepsi risalgono ad uno studio di Zeni et al. del 1994 (27). In questo studio sono considerati 145 pazienti ricoverati d'urgenza per sospetta infezione e si vede che i livelli più elevati di PCT appartengono ai pazienti con i sintomi più gravi di sepsi. In un altro studio, condotto da Gramm et al. (29), su 63 pazienti con infezione accompagnata da infiammazione sistemica si può constatare che solo la PCT, insieme con lo score APACHE III (acute physiology and chronic evaluation system) e la neopterin, sono in grado di differenziare in modo significativo SIRS e sepsi severa. Parametri come CRP, IL6, IL8, IL10, conta dei leucociti ed elastasi sono molto meno accurati (29). L'uso della PCT comunque non rende sempre possibile una facile distinzione tra SIRS e sepsi. Secondo gli studi condotti da Oberhoffer et al. (30,31), la CRP fornisce ulteriori informazioni sulla diagnosi differenziale tra le due condizioni essendo prodotta anche in risposta ad infezioni di minore intensità e quindi più sensibile. Svantaggi di questa elevata sensibilità sono l'induzione non specifica ed il fatto che i valori di CRP, in presenza di SIRS, sono già notevolmente oltre il limite di normalità e non possono quindi fornire ulteriori informazioni nel caso di comparsa di sepsi. La CRP, inoltre, reagisce più lentamente della PCT a varia-

zioni dello stimolo infettivo/settico. Tutti gli altri parametri studiati come TNF, IL6, elastasi possiedono una capacità decisamente inferiore di distinguere la severità di un'infezione sistemica (30,31). Secondo gli studi condotti da Gramm et al. (29), il punto di cut-off per la diagnosi di sepsi severa e shock settico equivale a 5,5 ng/mL con una sensibilità dell'81% ed una specificità del 94% per la diagnosi di una infiammazione generalizzata. Altri autori hanno proposto concentrazioni di PCT comprese tra 5 e 10 ng/mL come valori soglia per la diagnosi di infiammazioni sistemiche severe secondarie ad infezioni. Concentrazioni plasmatiche di PCT superiori a 10 ng/mL sono quasi sempre indicative di infezione generalizzata e rendono necessario riformulare la diagnosi ed impostare una terapia specifica (41,42).

La PCT aumenta anche in caso di shock prolungati di eziologia non batterica come lo shock cardiogeno o lo shock durante MODS. I valori di PCT sono, in genere, più bassi di quelli trovati in presenza di infezioni batteriche. Si ipotizza che in queste condizioni la PCT sia indotta per traslocazione batterica (presenza di batteri patogeni ed endotossine nel sangue in seguito a disfunzioni della barriera dovute a difetto dell'attività immunitaria ed a disordini di perfusione regionale) e da citochine proinfiammatorie (43,44). Nello shock cardiogeno le concentrazioni di PCT rilevate all'inizio sono più basse rispetto a quelle rilevate nello shock settico primario. Se lo shock si protrae però per oltre 12 ore la PCT raggiunge i livelli di concentrazione riscontrati nello shock settico indicando la possibile comparsa di una sepsi (44).

Con la sua capacità di identificare condizioni di infiammazione sistemica severa e di variare la sua concentrazione al modificarsi di queste, la PCT può essere utilizzata non solo per monitorare il paziente, ma anche per stabilire una prognosi (1). Aumento o persistenza di elevati valori di PCT indicano il progredire dell'attività infiammatoria e quindi una prognosi sfavorevole, mentre la diminuzione dei valori di PCT indica lo spegnersi della reazione infiammatoria, la rimozione del focolaio settico e quindi una prognosi favorevole. In casi mortali spesso i valori di PCT aumentano prima dello stadio terminale (1,24). L'aumento o la diminuzione dei livelli plasmatici di PCT possono quindi essere decisivi nello stabilire se siano necessarie altre procedure diagnostiche o se gli interventi terapeutici adottati siano da modificare o da confermare. La determinazione della PCT ha quindi conseguenze anche di carattere economico. Ad esempio, dopo rimozione chirurgica di un focolaio d'infezione, è possibile evitare ulteriori procedure diagnostiche se i valori di PCT diminuiscono rapidamente dopo l'intervento, mentre valori inalterati o crescenti indicano la necessità di procedere ad ulteriori accertamenti e di considerare un nuovo approccio terapeutico (1).

Con lo scopo di aumentare il valore prognostico della variazione delle concentrazioni di PCT è stato fatto un tentativo di identificare, sulla base di esperienze cliniche, i fattori che potessero influenzarne l'andamento. È risultato che, accanto al valore, anche l'entità e la durata della variazione, ossia la cinetica, della PCT sono molto impor-

tanti. Elemento comune a tutti gli studi è la constatazione che una diminuzione in giorni successivi dei livelli di PCT è associata ad una completa rimozione del focolaio d'infezione e ad una prognosi favorevole (1). Si deve tenere presente che, in alcuni pazienti, il decorso clinico prolungato è caratterizzato da valori bassi, anche se superiori alla norma, di PCT, ed occasionalmente anche in diminuzione, con minime variazioni del quadro clinico del paziente. In questi pazienti l'infiammazione clinica si manifesta solo debolmente pur in presenza di un focolaio batterico o infiammatorio. Bassi valori di PCT possono quindi indicare l'esaurimento e la down regulation del sistema immunitario. La terapia prescritta dovrebbe essere, in questi casi, specifica e clinicamente orientata.

B) Procalcitonina ed altri mediatori di infiammazione

Confrontando la PCT con le principali citochine, proteine con funzioni immunomodulatorie, ci si rende conto che queste ultime sono caratterizzate da un'emivita ed una stabilità relativamente basse che, pur consentendo loro di reagire velocemente a stimoli immunitari, non le rendono adatte ad essere utilizzate nella diagnostica clinica per la difficile validazione dei risultati normali e l'accorciamento della finestra diagnostica. Grazie ad un tempo di dimezzamento in vivo di circa 24 ore, la PCT assicura la conservazione e la memorizzazione dei valori indotti in un intervallo clinico ragionevole. L'andamento clinico delle concentrazioni plasmatiche di PCT è quindi stabile e facilmente interpretabile. L'aumento nella curva cinetica della PCT è solo leggermente posticipata rispetto alle citochine. La PCT è quindi anche adatta per la diagnosi della fase acuta. Un altro vantaggio della PCT rispetto alle citochine è la maggiore specificità della PCT per le infiammazioni di eziologia batterica. Molte citochine possono essere influenzate da eventi poco significativi per l'evoluzione e la prognosi della malattia, ma che provocano aumento transitorio dei valori. Le citochine sono inoltre caratterizzate da una marcata down regulation a cui è invece quasi del tutto insensibile la PCT. In alcune situazioni, ad esempio malattie autoimmuni o rigetto post-trapianto, spesso non è possibile diagnosticare infezioni sistemiche utilizzando le citochine perché queste sono già indotte dalla malattia di base. In simili contesti non si osserva, nelle citochine, la capacità, propria della PCT, di consentire una diagnosi differenziale, come confermato dai risultati di vari autori (45,46,47,48,49,50).

In confronto con la CRP, proteina di fase acuta sintetizzata dal fegato, la PCT si presenta, in corso di infezioni batteriche severe, sepsi e MODS, più specifica e meno sensibile. L'elevazione dei livelli plasmatici di CRP, infatti, si verifica anche in infezioni virali, fenomeni di rigetto acuto post-trapianto ed interventi chirurgici e può permanere per un tempo prolungato così da non permettere una valutazione del miglioramento della situazione clinica (51). La CRP mostra, rispetto alla PCT, un profilo cinetico più lento: nel plasma ha un'emivita di 24 ore, ma la sua produzione nel fegato continua generalmente per più giorni anche dopo la scomparsa dello stimolo infiammatorio, di modo che non è possibile valutare il miglioramento della situazione clinica dal

valore della sua concentrazione plasmatica (51).

Anche dal confronto con la neopterina, prodotto di degradazione del guanosintrifosfato sintetizzato dai monociti sotto stimolo dell'interferone γ (INF γ), si può constatare che le concentrazioni di tale parametro infiammatorio seguono generalmente l'andamento delle concentrazioni di PCT anche se la neopterina è meno specifica per le malattie batteriche. I suoi valori possono essere particolarmente elevati anche in infezioni virali, tumori ed altre malattie non batteriche. E' quindi meno adatta anche per la diagnosi di rigetto post-trapianto. Tale parametro è comunque in grado di distinguere tra evoluzione favorevole e sfavorevole in pazienti con sepsi e di differenziare tra SIRS, sepsi severa e shock settico (52).

Ulteriori indicatori dell'attività infiammatoria come la conta dei leucociti, la conta differenziale del sangue, la velocità di eritrosedimentazione degli eritrociti (VES) e l'aumento della temperatura corporea si sono rivelati altamente sensibili ma poco specifici e non in grado di riflettere un miglioramento od un peggioramento delle condizioni del paziente con sepsi severa o shock settico.

C) Indicazioni cliniche specifiche della PCT

La PCT può trovare indicazione in specifiche situazioni cliniche, soprattutto nei pazienti in gravi condizioni spesso ricoverati in unità di terapia intensiva.

Può servire, in prima istanza, a stabilire la prognosi e l'evoluzione clinica di pazienti con peritonite. I pazienti con peritonite presentano, generalmente, valori elevati di PCT. Questo può dipendere dal fatto che il peritoneo è altamente attivo nella risposta immunitaria e che la peritonite è quasi sempre accompagnata da segni di infiammazione sistemica. Poiché il peritoneo possiede una superficie largamente capillarizzata, la peritonite può rapidamente allargarsi, provocando un'infezione letale nelle vicinanze del sistema circolatorio. Nel caso in cui la peritonite si accompagni a sepsi, le concentrazioni massime di PCT sono generalmente più alte di quelle osservate in pazienti con infezioni localizzate. In caso di peritonite, la PCT ha un valore prognostico come evidenziato da diversi studi che mostrano come una diminuzione dei valori di PCT si associ ad un esito favorevole mentre un suo aumento sia legato ad un esito sfavorevole (53).

La PCT può essere utile nel periodo post-operatorio per monitorare il paziente e stabilirne la prognosi. Si è potuto verificare che, nel periodo post-operatorio è presente un aumento dei livelli plasmatici di PCT la cui entità è legata all'estensione ed alla natura dell'operazione. Gli incrementi di PCT, raramente superiori a 2 ng/mL, si osservano sempre tra il primo ed il secondo giorno post-operatorio soprattutto per interventi estesi, in particolare quelli di chirurgia addominale (54). Valori di 6 ng/mL si riscontrano in casi isolati a seguito di interventi complessi con complicità tardive (54,55,56). Le cause degli elevati valori di PCT dopo chirurgia maggiore non sono state ancora individuate con certezza, certo è che la presenza di un aumento costante e duraturo dei livelli di PCT nel post-operatorio è indicativo di possibili complicazioni e di cattiva prognosi. Secondo gli studi condotti da Reith et al. (55), un valore di PCT superiore a 1,5 ng/mL nel primo o secondo giorno post-operatorio è indice di pos-

sibile complicazione. Valori di PCT post-operatori di questa grandezza suggeriscono quindi la necessità di un attento monitoraggio del paziente o del proseguimento della terapia antibiotica (55). Se, dopo un intervento chirurgico, i valori di PCT sono utilizzati come parametro diagnostico, è raccomandabile la determinazione in routine sin dal primo giorno post-operatorio. Solo in questo modo i livelli plasmatici di PCT possono essere documentati in maniera appropriata e permettere la differenziazione tra valori elevati dovuti al trauma post-operatorio e valori elevati indotti da sepsi, mentre l'interpretazione di singoli valori sarebbe difficile (1,55).

La PCT può essere utilizzata anche nel monitoraggio di pazienti con traumi multipli in cui è possibile osservare valori di PCT simili a quelli post-operatori. I valori massimi sono in genere registrati nelle prime 12-24 ore dal trauma e possono raggiungere i 5 ng/mL. Valori elevati di PCT si riscontrano nei danni più severi e più frequentemente accompagnati da shock e MODS con un aumentato rischio di mortalità. I maggiori aumenti di PCT sono presenti nei traumi addominali severi e nella manifestazione tardiva di disfunzioni polmonari severe, mentre traumi addominali di entità moderata, danni alle estremità, al torace ed alla testa come anche disfunzioni renali ed epatiche tardive non influenzano i livelli di PCT. In questi pazienti, valori di PCT maggiori di 2 ng/mL 12 ore dopo il trauma sono indicatori di prognosi sfavorevole mentre valori inferiori indicano una elevata probabilità di sopravvivenza (18,19,20).

La PCT rappresenta anche un valido strumento diagnostico da utilizzare dopo i trapianti. Elevati livelli di PCT indicano la presenza di un'infezione sistemica già dopo poche ore dall'insorgere della stessa. Valori superiori a 10 ng/mL sono spesso osservati in pazienti trapiantati con sepsi ed infezioni batteriche severe. Al contrario in presenza di infezioni virali o reazioni di rigetto acuto non si verifica un significativo rilascio di PCT. Nella determinazione della PCT nei primi giorni dopo il trapianto si dovrebbe tenere presente la possibilità di un aumento non specifico post-operatorio, la cui entità dipende dal tipo di trapianto eseguito, es. trapianto di fegato. E' quindi necessario che il clinico stabilisca degli intervalli di riferimento per ogni tipo di trapianto e sia consapevole della cinetica della PCT post-trapianto (57,58,59). E' stato confermato che l'induzione di PCT dopo un trapianto non è negativamente influenzata dalla terapia immunosoppressiva. Elevate dosi di steroidi non inibiscono l'induzione di PCT e di TNF, mentre influenzano probabilmente la produzione di IL6 (1,57). La PCT può essere indotta in pazienti con shock settico anche dopo terapia mieloablativa, ad es. in caso di trapianto di cellule staminali autologhe od allogeniche (59). Un significativo aumento della concentrazione di PCT è stato riscontrato in molti pazienti dopo somministrazione di anticorpi OKT3. Questo rilascio di PCT in seguito alla somministrazione di questo tipo di anticorpi deve essere tenuto in considerazione per non interpretare erroneamente l'aumento dei valori di PCT come un'infezione (1,57). La PCT, vista la sua capacità di rivelare in breve tempo eventuali infezioni, può essere determinata anche prima del trapianto per escludere la presenza di infezioni floride in atto che impedirebbero tale intervento vista la

terapia immunosoppressiva che lo segue (57,58).

La PCT può essere utilizzata nella diagnosi differenziale tra necrosi sterili ed infette in pancreatiti acute severe. Dagli studi di Rau et al. (49), che hanno confrontato i livelli di PCT e IL8 in tre gruppi, uno di pazienti affetti da pancreatite edematosa, uno di pazienti con necrosi sterile ed uno con necrosi infette, è emerso che, in presenza di necrosi infette, il valore di PCT è più elevato rispetto a quello riscontrabile in necrosi sterili od in pancreatiti edematose interstiziali. Con il valore di cut-off ottimizzato a 1,8 ng/mL per la PCT e a 112 pg/mL per l'IL8, da superarsi per almeno due giorni, la sensibilità nella predizione di necrosi infetta è del 94% per la PCT e del 75% per IL8. I valori di PCT ed IL8 osservati in pazienti con prognosi favorevole dopo rimozione chirurgica del tessuto necrotico diminuiscono significativamente nell'arco dei primi 3 giorni post-operatori rispetto ai valori pre-operatori, mentre in pazienti con prognosi sfavorevole generalmente persistono concentrazioni elevate. La CRP non è in grado di differenziare i due gruppi (49).

La PCT si rivela essere un importante strumento diagnostico per l'identificazione di pancreatiti causate da ostruzione del dotto biliare (46,47). Secondo gli studi condotti da Brunkhorst et al. (46), pazienti affetti da pancreatiti biliari presentano concentrazioni di PCT estremamente elevate ($60 \pm 13,6$ ng/ml) mentre pazienti con pancreatiti ad eziologia tossica (es. abuso di alcool) si caratterizzano per bassi valori di PCT ($0,39 \pm 0,38$ ng/mL). Non si osserva nessuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda i livelli di CRP, neopterinina, IL6 e bilirubina. Concentrazioni di PCT superiori a 1 ng/mL il giorno del ricovero dovrebbero quindi indicare la presenza di una ostruzione del sistema biliare. Gli autori dello studio raccomandano una tempestiva terapia antibiotica ed una colangiopancreatografia endoscopica retrograda (ERCP) in pazienti con iperprocalcitoninemia e pancreatite acuta con l'eccezione del caso in cui la pancreatite sia dovuta a colangite. Si deve comunque tenere presente che l'utilizzo della PCT nella diagnosi differenziale dell'eziologia biliare o tossica delle pancreatiti è utile solo nei primi stadi della malattia, dal momento che con il progredire della malattia intervengono anche altri fattori che influenzano l'induzione di PCT. Una diagnosi differenziale efficace presuppone che non siano intervenute ulteriori complicazioni costituite, ad esempio, da malattie batteriche concomitanti o shock settico.

La PCT può poi essere utilizzata nella diagnosi differenziale tra forme di sindrome da distress respiratorio (ARDS) di origine batterica e di origine tossica indotte, ad es. da alcool, farmaci, embolia polmonare, disordini autoimmuni. Negli studi di Brunkhorst et al. (48), i pazienti con ARDS di origine batterica hanno livelli di PCT sostanzialmente superiori a 5 ng/mL mentre solo un minimo aumento è presente nella forme di origine tossica. La differenziazione tra i due gruppi non è possibile con IL6 e CRP dal momento che questi parametri sono aumentati a causa di infiammazione aspecifica in entrambi i gruppi (48).

Mentre controverso è il ruolo diagnostico della PCT nelle infezioni fungine sistemiche (Candidosi, Aspergillosi) ed ul-

teriori indagini sono necessarie per poter confermare od escludere l'induzione di PCT in questi casi (33,34), la PCT può essere utile in soggetti affetti da malaria (35,60,61,62). Un aumento delle concentrazioni di PCT è osservato in presenza di malaria, sia nelle forme prive di complicazioni sia nelle forme più severe in cui si registrano i valori più elevati. Nel corso della terapia antimalarica le concentrazioni sieriche di PCT diminuiscono rapidamente nell'arco di pochi giorni come dimostrato da diversi studi (60,61,62). La presenza di correlazione tra livelli plasmatici di PCT e numerosità parassitaria iniziale può essere utilizzata come indicatore di severità della patologia. Inoltre, la correlazione tra PCT e livelli sierici di bilirubina risulta essere indicativa di danno epatico. La PCT non rappresenta comunque un mezzo diagnostico specifico per il plasmodio e non può sostituire indagini come la goccia spessa (1).

La PCT può servire anche per diagnosticare la presenza di infezioni batteriche gravi in pazienti immunosoppressi e leucopenici in quanto, rispetto ad altri parametri infiammatori (CRP, IL 6, IL 1), è sintetizzata e rilasciata normalmente in risposta a stimoli specifici (63,64). Anche nei pazienti con HIV, la malattia di base non influenza la sintesi ed il rilascio di PCT per cui l'aumento di tale parametro può servire come strumento diagnostico in caso di sepsi.

La PCT si rivela un utile parametro anche in pazienti con ustioni e lesioni da inalazione (16,17). Dallo studio di Carsin et al. (16), è stato possibile rilevare che, nel caso di ustioni, al momento del ricovero del paziente sia PCT che IL6 sono fattori prognostici della mortalità. Nei sopravvissuti si registra un valore mediano di PCT di 3,4 ng/mL rispetto ai 7 ng/mL riscontrati nei soggetti poi deceduti. L'attendibilità di tale parametro si rivela comunque minore rispetto all'unità clinica standard di ustione (Unit Burn Standard, UBS = percentuale della superficie corporea ustionata più 3 volte la superficie corporea con ustioni di 3° grado) in termini di valore prognostico. In questo studio i valori di PCT non si correlano con la lesione da inalazione ma con l'estensione delle ustioni gravi (più del 30% della superficie corporea). Secondo gli studi condotti da von Heimburg et al. (17), i picchi di PCT misurati in soggetti ustionati si correlano con l'estensione dell'area danneggiata. Questa osservazione non è altrettanto vera per i valori iniziali di PCT. I livelli plasmatici di PCT sono elevati anche al momento del ricovero. Un valore medio di PCT di 2,1 ng/mL è osservato per ustioni estese al 51% della superficie corporea. In caso di ustioni, la PCT aumenta entro 6 ore dall'evento iniziale mentre i livelli plasmatici di endotossine e $TNF\alpha$ aumentano solo in un secondo tempo ed in maniera molto lieve. Questi risultati suggeriscono che la PCT dopo un'ustione può essere indotta da fattori diversi dalle endotossine, dalla traslocazione batterica o dal $TNF\alpha$. La PCT si correla con le concentrazioni di lattato sierico, indice dell'estensione del danno tissutale (ipossia). La PCT può quindi indicare l'estensione del danno tissutale in pazienti ustionati, dal momento che i suoi valori massimi sono consistenti con l'UBS score entro le prime 24 ore (1).

Nel caso di polmonite, la PCT rimane generalmente bassa a causa della natura organo correlata dell'infezione

ed un suo aumento può essere utile per evidenziare la comparsa di complicazioni infettive caratterizzate da un'inflammatione sistemica (sepsi, shock settico).

Allo stesso modo, un aumento di PCT in corso di malattie autoimmuni, infiammazioni croniche non batteriche e neoplasie, patologie che normalmente non inducono la PCT, è indice della comparsa di infiammazione sistemica generalizzata di natura batterica (1).

D) La procalcitonina del siero nella patologia neonatale e pediatrica

Un discorso a parte merita il ruolo della PCT in neonati e bambini.

I valori di PCT sono fisiologicamente più elevati nei primissimi giorni di vita tanto che è necessario utilizzare un diverso intervallo di riferimento per neonati e nati pretermine. L'intervallo di riferimento per i primi due giorni di vita cambia nell'arco di poche ore. L'intervallo di riferimento degli adulti si applica dal terzo giorno di vita in avanti. Vari studi confermano che i livelli di PCT sono più elevati nei neonati senza che sia in atto un'infezione. Chiesa et al. (66) hanno misurato la concentrazione di PCT in 83 neonati sani elaborando un intervallo di riferimento comprendente il 95% dei valori rilevati nelle prime 48 ore di vita. I limiti inferiori dell'intervallo partono da 0,08 ng/mL appena dopo la nascita, raggiungono punte di 0,6 ng/mL da 21 a 24 ore dopo la nascita e ritornano ai valori iniziali a 48 ore di vita. I limiti superiori dell'intervallo sono pari a 0,7 ng/mL a poche ore dalla nascita, crescono gradualmente fino a raggiungere i 21 ng/mL a 21-24 ore dalla nascita e ritornano gradualmente a 2 ng/mL a 48 ore dalla nascita. Dopo 48 ore si verifica una marcata diminuzione di PCT ed il limite superiore dell'intervallo di normalità diviene inferiore a 2 ng/mL.

Numerosi autori hanno individuato nella PCT un importante marcatore per la diagnosi precoce della sepsi nei neonati (66,67,68,69). In caso di sepsi, i valori di PCT superano decisamente l'intervallo di riferimento specifico per l'età. La PCT reagisce più rapidamente agli stimoli infiammatori rispetto alla CRP durante le prime 12-24 ore dalla comparsa dell'infezione. La concentrazione sierica di PCT deve essere però interpretata con cautela nei neonati prematuri ed a termine presenti nei reparti di terapia intensiva. In questi casi, infatti, può succedere che particolari eventi come sindrome da distress respiratorio o alterazioni emodinamiche determinino un aumento di PCT anche in assenza di infezioni batteriche nei primi 10 giorni di vita (70).

Non solo nei neonati ma anche nei bambini la PCT si rivela utile per identificare condizioni di batteriemia e sepsi. Per questo gruppo di pazienti la PCT si correla con l'attività infiammatoria ed aumenta in risposta alle infezioni accompagnate da una reazione infiammatoria sistemica.

La PCT si rivela inoltre in grado, nei pazienti pediatrici, di differenziare le meningiti di origine batterica da quelle di origine virale presentandosi aumentata nelle prime e nella norma nelle seconde e di rivelare, con il suo aumento, la presenza di infezioni batteriche gravi in bambini oncologici, trapiantati e con malattie autoimmuni in cui altri indici infiammatori non danno risposta (67).

Sembra poi che, nei pazienti pediatrici, la PCT sia in grado di evidenziare la presenza di pielonefriti acute e si correli significativamente con la severità del danno renale (71).

E) La procalcitonina in fluidi corporei diversi da siero o plasma

Per quanto riguarda il comportamento della PCT in fluidi corporei diversi da siero o plasma, vi sono risultati discordanti. Meisner (1) sostiene che non si verifica alcun aumento specifico di PCT in fluidi corporei diversi da siero o plasma come possono essere il fluido cerebrospinale nelle meningiti, i liquidi ascitici in caso di peritonite, i fluidi pleurici o i lavaggi bronco-alveolari in presenza di polmoniti. (1). Altri autori invece affermano che, in caso di meningite batterica, la PCT si presenta aumentata nel fluido cerebro spinale e l'entità dell'aumento è direttamente correlata con la severità dell'infezione (72,73).

I valori di PCT misurati nelle urine oscillano in un ampio intervallo. A seconda della concentrazione delle urine, si osservano valori di PCT sia sostanzialmente inferiori, sia uguali ai livelli plasmatici. Approssimativamente, circa il 25% della concentrazione plasmatica può essere rilevata nelle urine (1,8). La funzione renale non influisce sui livelli plasmatici e sulla velocità di eliminazione plasmatica della PCT (1,7,8).

ASPETTI ANALITICI

A differenza della maggior parte delle citochine, la PCT è notevolmente stabile nei campioni di sangue raccolti. Le concentrazioni plasmatiche in vitro di PCT diminuiscono di circa il 12% a temperatura ambiente e del 6% ad una temperatura di + 4°C nelle 24 ore successive alla raccolta del campione. Il campione per la determinazione della PCT non richiede condizioni particolari di conservazione e può quindi essere raccolto insieme agli altri campioni di routine del laboratorio. I campioni possono essere conservati in frigorifero se l'analisi viene fatta entro 24 ore dalla raccolta mentre si consiglia il congelamento fino al momento dell'analisi se i tempi di conservazione o trasporto sono più lunghi. Sia il tipo di anticoagulante che la scelta di eseguire la determinazione di PCT su siero o plasma non influenzano i risultati (74). Ogni ospedale dovrebbe comunque standardizzare il metodo di raccolta dei campioni e il processo di coagulazione e conservazione in modo da minimizzare le discrepanze tra i valori ottenuti (1,74).

Differenti metodi per la determinazione di PCT sono disponibili in commercio. I diritti per le misurazioni cliniche dei precursori della calcitonina sono coperti da brevetto. Il possessore di brevetto, la ditta BRAHMS, fornisce i kits che includono un metodo immunoluminometrico (ILMA) chiamato LUMitest PCT, un metodo basato sulla tecnologia di emissione criptata amplificata a risoluzione temporale (TRACE) (Kryptor PCT) ed un esame rapido semiquantitativo (BRAHMS PCT-Q) su dispositivo a lettura diretta. Questi metodi sono disponibili sia come sistemi manuali semiautomatici sia come sistemi completamente

automatici. I risultati sono disponibili in un tempo che va da 19 minuti con Kryptor PCT a 30 minuti con il test rapido BRAHMS PCT - Q ad 1 ora con LUMItest PCT (3).

La sensibilità analitica dei metodi quantitativi è compresa tra 0,06 ng/mL (Kryptor PCT) e 0,1 ng/mL (LUMItest PCT), la sensibilità funzionale del metodo (coefficiente di variazione analitico pari al 20%) è approssimativamente pari a 0,3 ng/mL (ILMA) ed in qualche caso minore con la tecnologia Kryptor (3).

Il LUMItest PCT utilizza due anticorpi monoclonali murini, presenti in eccesso, contro calcitonina e catacalcina umana, leganti due siti differenti della medesima molecola di PCT. Uno di questi anticorpi è marcato con una sostanza luminescente (tracciante) mentre l'altro è fissato sulla parete interna della provetta (fase solida). L'intensità del segnale, direttamente proporzionale alla concentrazione di PCT nel campione, viene convertita in valori di concentrazione con un adeguato intervento di calibrazione a più punti. In alternativa si possono utilizzare "master curve" per ridurre il numero di standard richiesti e per impostare la curva di calibrazione; la determinazione della PCT mediante una curva standard completa è raccomandata nell'ambito di studi clinici o per un elevato numero di campioni (1,75).

Il Kryptor-PCT è basato su un anticorpo policlonale di pecora anti-calcitonina ed un anticorpo monoclonale anticatacalcina, che si legano alla sequenza della calcitonina e alla catacalcina presenti sulle molecole precursori della calcitonina. Né gli amminoacidi N-terminali della molecola (amminoprocacalcitonina o N-pro) né i differenti amminoacidi che distinguono PCT I da PCT II sono richiesti per il legame con l'anticorpo (3).

Quando si vuole ottenere una rapida determinazione della PCT, è possibile utilizzare il test rapido semiquantitativo BRAHMS PCT-Q. Con questo test si possono ottenere determinazioni semiquantitative dopo circa 30 minuti dalla raccolta di siero o plasma con possibilità di suddividere i risultati in 4 categorie sulla base della concentrazione di PCT (1). Si tratta di un test immunocromatografico che utilizza un anticorpo monoclonale murino anticatacalcina coniugato con oro colloidale (tracciante) ed un anticorpo policlonale anticacalcitonina ottenuto da pecora (fase solida).

Per concentrazioni superiori a 5 ng/mL il complesso sandwich può essere visto come una banda rossastra. L'intensità del colore della banda è direttamente proporzionale alla concentrazione di PCT nel campione e si correla con gli intervalli di concentrazione di PCT riportati su di una carta di riferimento. Tale metodica, a differenza di quelle viste precedentemente, non necessita di alcuno strumento o calibrazione anche se presenta lo svantaggio di dare risultati semiquantitativi (1,76,77). Valori di emoglobina superiori a 5 g/dL, propri di campioni emolizzati, possono limitare l'accuratezza della lettura ed influenzare il risultato del test. Per questo motivo, campioni decisamente emolizzati non dovrebbero essere processati con questa metodica. I lipidi e la bilirubina, invece, non influenzano i risultati del test. Nel caso in cui si ottenga un risultato positivo con test semiquantitativo, occorre riprocessare il

campione con LUMItest per una più precisa determinazione della concentrazione di PCT e per un accurato monitoraggio quotidiano dei livelli di PCT. Il monitoraggio quotidiano con il test BRAHMS PCT-Q per confronto visivo con il risultato del giorno precedente non è possibile in quanto il colore della banda del test può variare nell'arco di poche ore (1).

In aggiunta ai metodi sopra citati, è oggi disponibile, per la determinazione della PCT, un nuovo metodo completamente automatizzato a microparticelle (LIAISON BRAHMS PCT). Questo metodo mostra risultati concordanti e fornisce informazioni cliniche paragonabili a quelle ottenute con LUMItest PCT con grande rapidità ed accuratezza (78).

Si raccomanda comunque ad ogni laboratorio di determinare i propri valori di riferimento usando un gruppo rappresentativo di pazienti (1).

I kits disponibili in commercio misurano PCT I, PCT II e vari prodotti ottenuti dal taglio del precursore della calcitonina contenenti almeno i residui della calcitonina e della catacalcina. A scopo di ricerca, le concentrazioni dei vari prodotti di taglio dei precursori della calcitonina possono essere misurati con HPLC o con sistemi di anticorpi specifici per un certo prodotto. Paragonati ai risultati ottenuti utilizzando i kits in commercio, le tecnologie di ricerca possono portare a risultati di misure di concentrazione differenti per le diverse molecole precursore della calcitonina e, in relazione alle proprietà biochimiche di ogni prodotto di taglio, a differenti intervalli di riferimento normali o patologici per queste proteine. In questo senso possono giocare un ruolo le differenze nella cinetica di induzione e di eliminazione di queste molecole. Comunque la maggior parte degli studi descritti in letteratura è stato condotto usando il brevettato sistema di anticorpi disponibili in commercio. Perciò, le misure di concentrazione della PCT sono paragonabili tra i vari studi (3).

Per quanto concerne la determinazione della PCT in fluidi corporei diversi da plasma e siero, bisogna tenere presente che non può essere effettuata con la tecnologia standard del LUMItest PCT. A seconda della natura del campione da processare, si deve aggiungere un "siero zero" oppure si deve utilizzare un "recovery method" che prevede l'aggiunta di una quantità definita di PCT ad un campione addizionale e la misura di campioni di controllo (1).

CONCLUSIONI

Per la sua stabilità e la capacità di modificare la sua concentrazione al variare dello stimolo infettivo/settico, la PCT si rivela, rispetto a convenzionali indicatori di infiammazione come IL6, CRP, VES, conta dei leucociti, temperatura, particolarmente utile nei bambini e nei pazienti con traumi multipli, ustioni estese, interventi di chirurgia maggiore, trapianti, spesso ricoverati nei reparti di terapia intensiva.

In particolare, nei pazienti pediatrici, nei quali raramente è presente una sintomatologia specifica e la diagnosi

clinica deve essere supportata da indagini di laboratorio cliniche e microbiologiche, la PCT ha dimostrato di essere un indicatore precoce e specifico di infezione severa e sepsi.

Allo stesso modo, nei pazienti in condizioni cliniche severe, spesso ricoverati nelle unità di terapia intensiva, che necessitano di monitoraggio continuo per il possibile rischio di infezioni batteriche gravi e sepsi, la determinazione giornaliera della PCT si rivela utile per identificare possibile complicanze infettive/settiche, indice di cattiva prognosi, e seguire nel tempo il paziente con possibilità di modificare o confermare la terapia in atto.

BIBLIOGRAFIA

- Meisner M. La procalcitonina nella diagnostica e nel monitoraggio delle infezioni gravi. Aspetti biochimici e clinici. BRAHMS diagnostica 2001, 3° edizione
- Meisner M. Procalcitonin: experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. *J Lab Med* 1999;23:263-272
- Meisner M Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin *Clinica Chimica Acta* 2002;323:17-29
- Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF et al. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 1999;37: 789-797
- Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Luber A et al. Procalcitonin and CGRP-I expression in various human tissue. *Shock* 2001;16:109-112
- Bergmann A, Bohuon C. Decrease of serum dipeptylpeptidase activity in severe sepsis patients: relationship to procalcitonin *Clin Chim Acta* 2002;321: 123-126
- Meisner M, Schimdt J, Huettner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intens Care Med* 2000;26,suppl.2:212-216
- Meisner M, Lohs T, Hutteman E, Schimdt J, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of PCT in patients with normal and impaired renal function. *Anesthesiology* 1999;91suppl.3A:A326
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;88:670-671
- Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intens Care Med* 1998;24:888-892
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytochines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134:49-55
- Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylen ES et al. Procalcitonin and proinflammatory cytochine in interactions in sepsis. *Shock* 2000;14:73-8
- Assicot M, Grendel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet* 1993;341:515-518
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H et al. Sensitivity and specificity of various marker of inflammation for the prediction of TNF and IL 6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:1814-1818
- Becker KL, Nylen ES, Arifi AA, Thompson KA, Snider RH et al. Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med* 1997;25:1362-1365
- Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL 6, TNF and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* 1997;23:218-224
- von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Paulla N. Procalcitonin-a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* 1998;24:745-750
- Hergert M, Lestin HG, Scherkus M, Brinker K, Klett I et al. Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma. *Clin Lab* 1998; 44:659-670
- Benoist JF, Mimoz O, Assicot M, Edouard A. Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. *Clin Chem* 1998;44:1778-1179
- Benoist JF, Mimoz O, Assicot M. La procalcitonine dans le traumatismes severes. *Ann Biol Clin* 1998;56:571-574
- Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem* 1998;44:1343-44
- Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intens Care Med* 1998;24:680-684
- Steinwald PM, Becker KL, Nylen ES, Snider RH, White JC. Hyperprocalcitonemia of E. Coli sepsis in a hamster model: association with ipocalcemia and hyperphosphatemia. Abstract on the 10th Internal Congress of Endocrinology, June 1996, San Francisco. CA 1996
- Meisner M. Procalcitonin (PCT). *Clinical Laboratory Diagnostics Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*, Lothar Thomas (ed), 1st edition, TH-Books 1998;710-714
- de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioloro R, Yersin B et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparison in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607-613
- Al Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infection. *Eur J Med Res* 1996;1:331-333
- Zeni F, Viallon A, Assicot M, Tardy B, Vindimian M et al. Procalcitonin serum concentration and severity of sepsis. *Clin Intens Care* 1994;5 suppl.2:89-98
- Schroder J, Staubach KH, Zabel P, Stuber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbeck's Arch Surg* 1999;384:33-38
- Gramm HJ, Hannemann L. Activity markers for the inflammatory host response and early criteria for sepsis. *Clin Intens Care* 1996;7,suppl.1:1-3
- Oberhoffer M, Bitterlich A, Hentschel T, Meier-Hellmaan A, Vogelsang H et al. Procalcitonin (ProCT) correlates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions than other specific marker of the inflammatory response. *Clin Intens Care* 1996;7,suppl.1:1-46
- Oberhoffer M, Vogelsang H, Rubwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:363-368
- Al Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in acute malaria. *Eur J Med Res* 1997;2:206-208
- Christofilopoulou S, Charvalos E, Petrikos G. Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infection? Study of 14 cases. *Eur J Internal Med* 2002;13:493-495
- Beaune G, Bienvenue F, Pondarre C, Monneret G, Benvenue J et al. Serum procalcitonin rise is only slight in two cases of disseminated aspergillosis. *Infection* 1998;26:168-169
- Melzi d'Eril GV, Merlini G, Finazzi G, Bosoni T, Barakat B et al. Procalcitonin is not a reliable marker for the assessment of severity in acute pancreatitis without infectious complica-

- tions. *Clin Chem* 2000;46:428-430
36. Bohoun C, Petitjean S, Assicot M. Blood procalcitonin is a biological marker of the human septic response. New data on specificity. *Clin Intens Care* 1994;5,suppl2:88
 37. Ghillani PP et al e Bellet D. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Canc Res Dec* 1998;49:6845-6851
 38. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM et al. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997;40:1250-1256
 39. Brunkhorst FM, Al Nawas B, Krummenauer F, Forycky ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:93-100
 40. Members of the American Association of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American Association of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874
 41. Grendel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2
 42. Hatherill M, Jones G, Lim E, Tibby M, Murdoch IA. Procalcitonin aids diagnosis of adrenocortical failure. *Lancet* 1997;350:1749-50
 43. Engelmann L, Gundelach K, Pilz U, Werner M. Procalcitonin (PCT) and its relationship to endotoxin (ETX) in sepsis. *Intens Care Med* 1996;22, suppl.3:333
 44. Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G, Heinz G, Huber. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intens Care Med* 2003;29:1384-1389
 45. van Dissel JT. Procalcitonin and other markers of infection. What should be their role in clinical practice? *Clin Microb Infect Dis* 2002;8:70-73
 46. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Early identification of biliary pancreatitis with PCT. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1191-2
 47. Brunkhorst FM, Forycky ZF, Beier W, Wagner J. Early identification of biliary pancreatitis with PCT. A new inflammatory parameter. *Gut* 1995;37 suppl.2:111.
 48. Brunkhorst FM, Forycky ZF, Wagner J. Discrimination of infectious and non infectious etiologies of the adult respiratory distress syndrome (ARDS) with procalcitonin immunoreactivity. *Clin Intens Care* 1995;6:3
 49. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A et al. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832-840
 50. Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, Hobel G, Fraunberger P et al. Procalcitonin: a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation. *Transplant Immunology* 1998;6:235-241
 51. Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K et al. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:275-279
 52. Fuchs D, Wachter H. Neopterin. *Clinical Laboratory Diagnostics Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*, Lothar Thomas (ed), 1st edition, TH-Books 1998;707-710
 53. Gramm HJ, Dollinger P, Beier W. Procalcitonin- a new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir Gastroenterol* 1995;11 suppl.2:51-4
 54. Lindberg M, Hole A, Johnsen H, Asberg A, Rydning A et al. Reference intervals for procalcitonin and C reactive protein after major abdominal surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:189-192
 55. Reith HB, Mittelkotter U, Debus ES, Kussner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998;15:260-265
 56. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaest* 1998;15:202-209
 57. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, Brunkhorst FM, Kliem V et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation-will it add to diagnostic accuracy?. *Clin Transplantation* 1998;12:206-211
 58. Kunz D, Pross M, Konig W, Lippert H, Manger T. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL 6 and cellular immune status in the early phase after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 1998;30:2398-2399
 59. Zintl F, Sauer M, Fuchs D, Hermann J, Reinhart K. High serum procalcitonin (PCT) concentrations in children and adults after hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) - an indicator for poor prognosis in severe infections. *Blood* 1996; 88 suppl.1:266b
 60. Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, Julch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with Plasmodium falciparum malaria. *J Infect Dis* 2001;183:1161-1164
 61. Hollenstein U, Looareesuwan S, Aichelburg A, Thalhammer F, Stoiser B et al. Serum procalcitonin levels in severe Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1998, 59:860-863
 62. Davis TME, Assicot M, Bohoun C, St. John A, Li GQ, Ahn TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:670-671
 63. Al Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996;24:434-436
 64. Lestin F, Lestin HG, Burnstein C, Anders O, Freund M. Provisional experience with procalcitonin, C-reactive protein, neopterin, selected cytokines, and hemostatic parameters in patients with malignant haematological diseases and febrile neutropenia induced by cytostatic treatment. *Clin Lab* 1998;44:451-461
 65. Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV1. *J Infect* 1997;35:41-46
 66. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664-672
 67. Chiesa C, Pacifico L, Mancuso G, Panero A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. *Infection* 1998;26:236-240
 68. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F et al. C reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003;49: 60-68
 69. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoul C et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;128:570-73
 70. Lapillone A, Basson E, Monneret G, Biennu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *The Lancet* 1998;351:1211-1212

71. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner, Sakran W et al. Procalcitonin as a marker of acute pielonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:409-412
72. Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Scand J Clin Invest* 2001;61:567-574
73. Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 2001;29:209-212
74. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A et al. Procalcitonin - influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood sample on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Biochem* 1997;35:597-601
75. Morgenthaler N, Struck J, Fischer-Schulz C, Bergmann A. Sensitive immunoluminometric assay for the detection of procalcitonin. *Clin Chem* 2002;48:788-790
76. Guerin S. Evaluation of procalcitonin detection by immunochromatography: the PCT-Q test of BRAHMS. *Ann Biol Clin* 2000;58:613-614
77. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schimdt J, Lestin HG et al. Clinical experiences with a new, semiquantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:989-995
78. Hubl W, Krassler J, Zingler C, Pertschy A, Hentschel J et al. Evaluation of a fully automated procalcitonin chemiluminescence immunoassay. *Clin Lab* 2003;49:319-327