

Razionale per un corretto approccio all'utilizzo dei marker di sepsi

M. Schinella^a, M. Ruscio^b

^aPatologia Clinica, Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto (TN)

^bLaboratorio Analisi e Microbiologia, ASS 4 Medio Friuli, San Daniele del Friuli (UD)

Riassunto

Un marcatore di sepsi dovrebbe essere: utile nella diagnosi precoce, caratterizzato da un'alta specificità e sensibilità, essere correlabile con la severità della malattia e quindi dotato di valore prognostico, possedere un tempo di emivita clinicamente utile, permettere diagnosi differenziale tra eziologia infettiva e non infettiva e non ultimo essere facilmente dosabile.

I marcatori disponibili sono numerosi: conta leucocitaria, Proteina C reattiva (PCR), Procalcitonina (PCT), endotossina, Citochine, recettore di IL-1, fattori del complemento, Endotelina-1, ICAM-1 e VCAM-1, fosfolipasi A2, PGE2, Lattoferrina, Neopterin, Elastasi.

Tuttavia, nessuno di essi è specifico per la sepsi la cui diagnosi non può essere conclusa sulla base della sola presenza, ma deve essere valutata nel contesto del quadro clinico suggestivo di sepsi. È quindi indispensabile valutare l'appropriatezza della richiesta dei singoli marcatori in collaborazione con il clinico in modo tale da sfruttarne le loro potenzialità: diagnostiche, di monitoraggio terapeutico e di prognosi.

In questo contesto ben si colloca il dosaggio della PCT come parametro utile allo scopo, sempre più documentato da un numero crescente di lavori scientifici.

Summary

Sepsis-markers: guideline for a rational use

A sepsis-marker should be useful in early diagnosis and characterized by a high sensitivity and specificity. It should be related with the disease importance and with the prognostic value.

A long half-life and an easy marker-dosage are necessary for a clinic use. The available markers are numerous: WBC, C-reactive protein (PCR), procalcitonin (PCT), endotoxin, cytochin, receptor for IL-1, complement factors, endotelin-1, ICAM-1 and VCAM-1, phospholipase A2, PGE2, lactoferrin, neopterin, and elastase. However, none of them is specific to sepsis and diagnosis must be evaluated in the context of the clinical evidence of sepsis. Collaboration with the clinical staff is essential to exploit their diagnostic, therapeutic and prognostic potentiality. In this context, the PCT-dosage utility is documented by a growing number of scientific work.

Key words: markers, sepsis, procalcitonin, C-reactive protein.

Il problema

La Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica (SIRS) è caratterizzata da almeno 2 dei seguenti sintomi o segni: temperatura >38 °C o <36 °C; frequenza cardiaca >90 bpm/minuto; frequenza respiratorio >20 atti/minuto o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg; leucociti >12.000 o <4.000 . La SIRS è il primo stadio di un processo infiammatorio sistemico a diversa eziologia (traumi, ustioni, infezioni, pancreatite, ecc) che determina l'attivazione di neutrofili, monociti, macro-

fagi e cellule endoteliali e la produzione di molecole (fattori del complemento, fattori della coagulazione, citochine, ecc.) che sono alla base del quadro clinico¹.

La sepsi è una infezione causata dall'invasione di tessuti, fluidi o cavità dell'ospite normalmente sterili da parte di microrganismi patogeni o potenzialmente tali associata alla SIRS. Si definisce sepsi grave la forma associata a disfunzione d'organo, ipofunzione o ipotensione. Lo shock settico è una sepsi con ipotensione, nonostante un adeguato

apporto di liquidi, associata a segni di ipofunzione o disfunzione d'organo quali: acidosi lattica, oliguria, alterazione acuta dello stato di coscienza².

Sepsi, miriade di risposte, aspetti controversi, soluzioni possibili: è l'emblematico titolo di una monografia di Antonino Gullo su tale problematica³.

Pertanto, batteriemia, SIRS, sepsi, sepsi grave e shock sono condizioni a differente prognosi di un processo evolutivo, che richiedono un attento riconoscimento da parte del medico curante. Questi concetti anche se utili ai clinici e ricercatori, non permettono la stadiazione o la prognosi della risposta del paziente all'infezione. Questa è la ragione dello sviluppo di progetti di collaborazione internazionale per condividere una standardizzazione della nomenclatura nell'intento di migliorare l'outcome del paziente settico⁴.

Fino ad oggi, sono state indette 2 conferenze: un primo documento pubblicato nel 1992 dalla Conference dell'American collage of Chest Physicians (ACPP) e della Society of Critical Care Medicine (SCCM) parlò per la prima volta di Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) e caratterizzò i diversi quadri di sepsi². Nel 2001 una nuova conferenza di 29 esperti emise un documento nel quale oltre a convalidare i parametri del 1992, aggiunse altri segni, sintomi e test biochimici nell'intento di ridurre il rischio di outcome sfavorevole. Inoltre si auspicò una sostituzione dei criteri clinici con criteri biochimici o immunologici per identificare meglio la risposta immunologica⁵.

In sintesi:

- elaborazione e pubblicazione delle linee guida internazionali basate sull'evidenza della "Surviving Sepsis Campaign" volte a promuovere e migliorare la conoscenza della sindrome settica⁴;
- disseminazione e implementazione a livello mondiale delle linee guida che hanno portato al concetto di "bundle" definito come un gruppo di interventi relativi a una malattia che, quando eseguiti insieme consentono di ottenere migliori risultati di outcome rispetto a quando eseguiti singolarmente⁶.

Oggi c'è la necessità di individuare aree dedicate a pazienti che non richiedono cure intensive in senso stretto, ma che presentano bisogni assistenziali maggiori di quelli normalmente forniti in un reparto tradizionale. Continuare a ricoverare pazienti in grandi corsie indifferenziate senza una preliminare stratificazione del rischio, può comportare un trattamento sub-ottimale e un aumento di mortalità. Per questo sta diventando sempre più necessario⁷⁻⁸:

- sviluppare nuovi modelli di assistenza stratificati per "livello di intensità delle cure" tali da consentire un elevato livello assistenziale dei pazienti più gravi, assicurando l'ordinaria assistenza dei pazienti più stabili;
- riconoscere prontamente i pazienti che sono a rischio di rapido deterioramento clinico e/o di decesso attraverso una procedura di triage che consenta di individuare *ab initio* i pazienti con tali caratteristiche;
- identificare una metodologia di lavoro che permetta, fin dall'accettazione, di collocare il paziente in aree di degenza ad assistenza differenziata.

E proprio in questa ottica che abbiamo iniziato a valutare il dosaggio della PCT in rapporto all'Early Warning Score (MEWS), uno score utilizzato dall'unità operativa di Medicina interna dell'Ospedale di Rovereto (Tab. I), per

selezionare i pazienti che in base alla gravità del quadro clinico, necessitano di un ricovero in area semintensiva medica (Tab. II).

Quale marker scegliere?

In una recente review sulla definizione, epidemiologia e diagnosi della sepsi, sono elencati 42 biomarcatori candidati alla diagnosi di sepsi⁹.

Una pronta diagnosi per escludere o confermare un'infezione batterica acuta, la valutazione della risposta infiammatoria sistemica all'infezione e la risposta alla terapia instaurata sono cruciali per il trattamento e la prognosi di questi pazienti¹⁰. I markers utilizzati normalmente (febbre, leucocitosi, proteina C reattiva, ecc.) spesso sono dotati di scarsa sensibilità e specificità e pertanto hanno una utilità limitata nella gestione di questi pazienti. La coltura batterica costituisce il gold standard per la diagnosi di infezione; tuttavia questo esame richiede tempo e non dà informazioni sulla risposta dell'ospite e non è in grado di distinguere tra colonizzazione batterica e complicazioni sistemiche come la risposta infiammatoria sistemica all'infezione o l'infezione batterica invasiva. Markers quali la procalcitonina (PCT) o la PCR rispondono sia all'infezione che all'infiammazione e quindi riflettono sia il dato microbiologico che la risposta dell'ospite, elemento molto importante per quanto riguarda prognosi ed esiti^{11,12}. Tuttavia, poiché si tratta di markers "indiretti" di infezione, la loro sensibilità e specificità per la diagnosi di infezione non è del 100% e varia tra i diversi gruppi di pazienti e tra le varie indicazioni. La PCT è stata trovata elevata per la prima volta nella sepsi nel 1993. La PCT fisiologicamente viene sintetizzata dalle cellule C della tiroide ma nella sepsi ha una origine extratiroidea. In volontari sani, la PCT diviene dosabile nel siero dopo 4 ore dalla somministrazione endovenosa di endotossina dell'*Escherichia coli*, mantiene un plateau che va da 8 a 24 ore, e segue l'aumento delle citochine proinfiammatorie (tumor necrosis factor- α e quindi interleuchina 6). La PCT si normalizza più rapidamente della PCR. Se la PCT sia più specifica per le infezioni rispetto alla citochine è ancora argomento di dibattito. Attualmente una serie di studi ha osservato che la PCT costituisce un marker superiore rispetto alla PCR per la diagnosi di infezione e/o sepsi batterica, ma qualche altro autore non è d'accordo. Una recente metanalisi di studi effettuati in pazienti ricoverati in unità di cura intensiva ha dimostrato come, in questi pazienti, la procalcitonina rappresenti un buon marker diagnostico biologico, superiore alla PCR, per sepsi, sepsi grave o shock settico. La PCT può aumentare nelle sindromi da risposta infiammatoria sistemica non settica (SIRS) e subito dopo un intervento chirurgico o dopo un trauma, senza evidente infezione. Le sue indicazioni meglio definite sono la meningite batterica nei bambini e la sepsi nei pazienti critici. La PCT nella sepsi è espressa in ogni tessuto.

Quale può essere il contributo del laboratorio alla clinica? Un'esperienza.

Nel corso dei primi mesi del 2007, in occasione di audit svolti in varie UO dell'ospedale di Rovereto, è stata concordata una valutazione della richiesta di PCT a distanza di 6 mesi. L'incidenza delle richieste ha interessato soprattutto l'UO di medicina seguita dalla geriatria e pediatria fer-

Tabella I. Valutazione del rischio/gravità del paziente.



Provincia Autonoma di Trento
Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari
Presidio Ospedaliero S. Maria del Carmine - Rovereto



Unità Operativa di Medicina

Direttore dr Mauro Mattarei

Note per la compilazione:

- La scheda va compilata in occasione del ricovero dal **personale infermieristico sentito eventualmente il parere del medico di guardia** e sottoscritta dall'infermiere.
- Le risposte alle domande aperte hanno una notevole importanza in relazione al corretto inquadramento del paziente per cui richiedono un'attenzione particolare.
- Per il paziente codificato come **paziente critico** sono ipotizzati come STANDARD ATTESI **4 accessi medici e 6 accessi infermieristici nelle 24 ore documentati in cartella.**

Etichetta dati
paziente

Valutazione del rischio/gravità del paziente

(Modified Early Warning Score QJ Med 2007)

SCORE	3	2	1	0	1	2	3	4	Score Totale
Età				≤ 55 aa		> 55 < 75		≥ 75	
Pressione sistolica mm Hg	< 70	71-80	81-100	101-199		≥ 200			
Freq. cardiaca (bpm)		< 40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥ 130		
Freq. respiratoria (atti/m')		< 9		9-14	15-20	21-29	≥ 30		
Saturazione O₂ %				96-100	94 (<96*)	92 (<94 *)	<92		
Temperatura °C		< 35		35-38,4		≥ 38,5			
AVPU score				Vigile	Risponde alla Voce	Risponde al Dolore	Non risponde		
Mobilizzato				Deambula	Con aiuto	Allettato			
Totale score	Paziente critico: Score > 7								

* Saturazione nel soggetto con alterazione dello stato di coscienza

Rischio	Molto basso	Basso	Medio	Alto	Molto alto
	0-3	4-5	6-7	8-11	≥ 12

Altri parametri ritenuti/riscontrati critici:

Ipercapnia.....

Acidosi

Glicemia > 300 mg/dl

Altri (vedi tabella 1)

Altre Valutazioni:

Conclusioni:.....

Ricovero: Area Semintensiva Degenza normale

Data..... Firma:

Dimissione Decesso Trasferimento _____

Lungodegenza RSA Domicilio

Tabella II. Condizioni cliniche con indicazione a ricovero in area semintensiva*.

-
- A. Apparato cardiaco**
1. Bassa probabilità di infarto miocardico; escludere l'infarto miocardico.
 2. Infarto miocardico emodinamicamente stabile.
 3. Ogni aritmia emodinamicamente stabile.
 4. Ogni paziente emodinamicamente stabile senza evidenza di infarto miocardico ma che richiede pacing temporaneo o definitivo.
 5. Insufficienza cardiaca da media a moderata senza stato di shock (Classe III e IV NYHA).
 6. urgenze ipertensive con evidenza di danno d'organo.
- B. Apparato polmonare**
1. Paziente stabile dal punto di vista medico, collegato al ventilatore per lo svezzamento o per terapia cronica.
 2. Paziente emodinamicamente stabile con evidenza di compromissione degli scambi gassosi e concomitanti malattie che potenzialmente potrebbero peggiorare l'insufficienza respiratoria, con necessità di osservazione frequente e/o pressione positiva continua nasale.
 3. Pazienti che richiedono frequente monitoraggio dei parametri vitali o fisioterapia polmonare aggressiva.
- C. Turbe neurologiche**
1. Pazienti con ictus stabilizzato che richiedono frequente valutazione neurologica o frequenti aspirazioni o cambi posturali.
 2. Pazienti con emorragia subaracnoidea dopo clipping di aneurisma cerebrale che richiedono osservazione per cogliere segni di vasospasmo o idrocefalo.
 3. Pazienti con turbe neurologiche croniche ma stabili, come le malattie neuromuscolari, che richiedono frequenti interventi infermieristici.
 4. Pazienti con emorragia cerebrale di grado I-II in attesa di intervento chirurgico.
- D. Ingestione di farmaci e Overdose da sostanze di abuso**
1. Ogni paziente che richiede frequente monitoraggio neurologico, polmonare o cardiaco a causa di ingestione di farmaci o overdose di droghe ma che è emodinamicamente stabile.
- E. Turbe gastrointestinali (GI)**
1. sanguinamento gastrointestinale con minima ipotensione ortostatica, responsiva alla fluido-terapia.
 2. Sanguinamento da varici gastroesofagee
 3. Insufficienza epatica acuta con parametri vitali stabili.
- F. Sistema endocrino**
1. Pazienti con chetoacidosi diabetica che richiedono infusione endovenosa continua di insulina o frequenti somministrazioni di boli di insulina durante la prima fase di assestamento terapeutico dopo il recupero dalla chetoacidosi diabetica.
 2. Stato iperosmolare con risoluzione del coma.
 3. Tireotossicosi o stato ipotiroidico che necessita frequente monitoraggio.
- G. Paziente chirurgico (quando raramente vengono in Medicina per problemi internistici rilevanti)**
1. Pazienti nel postoperatorio di interventi di chirurgia maggiore, emodinamicamente stabili ma che richiedono rianimazione con liquidi e trasfusioni a causa di grossi spostamenti di liquidi nei compartimenti corporei.
 2. Pazienti postoperatori che richiedono stretto monitoraggio infermieristico durante le prime 24h. Alcuni esempi sono: endoarteriectomia carotidea, ricostruzioni vascolari periferiche, pazienti neurochirurgici che richiedono frequenti esami neurologici, revisioni di shunt venoperitoneali, trapianto renale, etc.
- H. Altre situazioni**
1. Sepsis appropriatamente trattata e in via di risoluzione senza evidenza di shock o di insufficienza secondaria d'organo.
 2. Pazienti che richiedono una somministrazione di liquidi strettamente controllata.
 3. Ogni paziente che richiede frequente osservazione infermieristica o una grande impegno di tempo per il trattamento delle ferite che non è compreso nelle categorie sopra esposte può essere tenuto considerato per il ricovero in intermedia (per esempio: malattia di Addison, insufficienza renale, delirium tremens, ipercalcemia).
-

* Linee Guida SCCM - ACCM modificate (Crit Care Med 1998; 26:607-10)

mo restando le richieste dalla rianimazione costanti, ma numericamente inferiori per via del numero dei pazienti. Proprio per questa maggiore richiesta da parte della medicina interna abbiamo eseguito un primo studio retrospettivo su 79 pazienti nell'arco di tempo di 3 mesi che presentavano manifestazioni di possibile infezione batterica acuta (febbre, ipotensione o stato confusionale non giustificabile con altre cause). Abbiamo voluto vedere se la PCT è un marker diagnostico utile di infezione batterica, sepsi, sepsi grave o shock settico, rispetto ad altri markers quali PCR o leucocitosi. Questi parametri sono stati con-

frontati con il risultato degli esami colturali, la risposta alla terapia antibiotica instaurata e la diagnosi finale, con l'obiettivo di valutare l'accuratezza della richiesta della procalcitonina serica come test diagnostico di infezione batterica.

La PCT è stata misurata utilizzando un analizzatore automatico KRYPTOR (Brahms GmbH – Germany) in plasma EDTA sfruttando la tecnologia TRACE; il metodo per la determinazione della proteina C reattiva H.S. Olympus si basa su reazione immunoturbidimetrica amplificata al lattice. Il conteggio leucocitario è stato eseguito su analizzatore Sysmex.

I valori negativi per PCT sono stati 59.5% contro 5.1% per PCR. I valori positivi per PCT sono stati 40,5% contro 94.9% per PCR. La distribuzione dei due parametri PCT e PCR è stata rapportata alla variabile infezione che ha mostrato: 39.2% di patologie non settiche, 39.2% di infezione locale, 12.7% di sepsi, 6.3% di sepsi grave, 2.5% di systemic inflammatory response syndrome. Il parametro leucociti ha presentato il 60.8% di conteggi inferiori a $10.0 \times 10^9/L$ ed il 39.2% di conteggi superiori a $10.0 \times 10^9/L$.

Il dosaggio della procalcitonina, nel reparto di Medicina Interna, è stato utile nelle seguenti situazioni cliniche: precoce ed attendibile individuazione delle patologie settiche e rapida valutazione del grado di severità, identificazione dell'eziologia infettiva in febbri di origine sconosciuta, differenziazione tra infezioni virali o esacerbazioni acute di malattie autoimmuni e infezioni batteriche acute, monitoraggio dell'evoluzione della malattia infettiva e follow up della terapia. Nella nostra casistica, la procalcitonina ha mostrato maggiore accuratezza rispetto alla PCR ed al conteggio dei leucociti, discriminando le infezioni locali dalle sepsi.

Una successiva valutazione ha riguardato il dosaggio della procalcitonina nelle batteriemie confrontandola con la PCR e le emocolture.

La casistica ha interessato 1358 campioni per procalcitonina, 798 per PCR e 1529 per emocoltura. In particolare, la valutazione della PCT verso emocolture ha permesso di formulare le seguenti considerazioni:

- emocolture da gram+ possono essere correlate in maniera evidente con i livelli di PCT appena superiori al livello di riferimento, mentre le emocolture da gram- con livelli di PCT decisamente alte.
- si è constatata una buona correlazione tra emocolture negative e livelli di PCT al di sotto del limite di riferimento, confermando l'elevato valore predittivo negativo della PCT.

Bibliografia

1. O'Brien JM, Ali NA, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. *Am J Med* 2007; 120:1012-22.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Flein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-55.
3. Gullo A. Sepsis, miriade di risposte, aspetti controversi, soluzioni possibili. Springer Verlag Publ; 2004.
4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit care Med* 2003; 31: 1250-6.
6. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit care Med* 2007; 35:1105-12.
7. Kahan JM, Bates DW. Improving sepsis care. The road ahead. *Jama* 2008; 299:2322-4.
8. Duckitt RW, Buxton-TR, Walker J, Cheek E, Bewick V, Venn R, et al. Worthing physiological scoring system: derivation and validation of a physiological early-warning system for medical admissions. An observational, population-based single-centre study. *Br J Anaesth* 2007; 98:769-74.
9. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* 2007; 335:879-83.
10. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355:1699-713.
11. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1737-41.
12. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J respir Crit Care Med* 2008; 177:498-505.