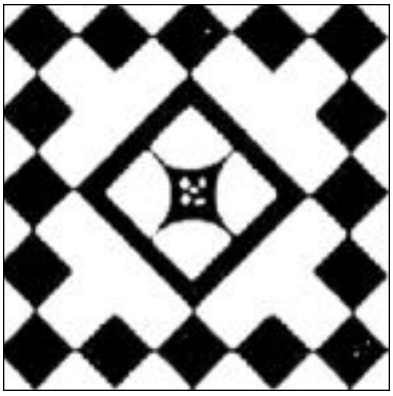
ISSN 0394 3291

Caleidoscopio
Italiano



Michael Meisner

Procalcitonina

Un nuovo, innovativo parametro di infezione

110

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1997

Caleidoscopio
Italiano

Michael Meisner

Università di Erlangen-Nuremberg
Germania

Procalcitonina

Un nuovo, innovativo parametro di infezione

110

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1997

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh, se MS-DOS il testo dovrà essere in formato RTF ed i grafici in formato PC.TIF o PC.Paintbrush.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio
Italiano

Editoriale

La procalcitonina (PCT) è il precursore della calcitonina umana prodotta da cellule neuroendocrine. Descritta per la prima volta nel 1992 come parametro nuovo ed innovativo delle malattie infettive, e nelle setticemie, in particolare da gram-negativi, ha suscitato subito un notevole interesse stimolando la ricerca che ha condotto alla produzione di una notevole letteratura scientifica.

La PCT viene prodotta, in queste condizioni, in risposta ad uno stimolo che sperimentalmente è stato simulato dalla somministrazione dell'endotoxina dell'Escherichia coli 0113:H10:k.

Tra tutti i parametri infiammatori, la PCT sembra dare la migliore garanzia diagnostica nella valutazione, nel monitoraggio e nella stima prognostica delle infezioni gravi e delle sepsi. Descritta all'inizio nell'adulto, la sua utilità è stata confermata anche quale utile marker per la diagnosi precoce delle infezioni neonatali ed è stata prospettata l'utilità del suo dosaggio anche nelle infezioni parassitarie, virali e da funghi oltre che in altre condizioni quali il monitoraggio delle sequele tardive a livello polmonare nei pazienti ustionati esposti per lungo tempo all'inalazione dei gas tossici.

Le principali indicazioni della PCT nella diagnostica clinica, sono la determinazione precoce di complicanze infettive con sintomatologia sistemica, il monitoraggio ed il controllo terapeutico di infezioni batteriche e parassitarie, la diagnosi differenziale di malattie infiammatorie e stati febbrili di eziologia sconosciuta (FUO), il monitoraggio di pazienti gravemente ammalati e la valutazione prognostica ed il controllo terapeutico della sepsi, dello shock e dell'insufficienza multipla.

Il volume che pubblichiamo costituisce una preziosa sintesi su un argomento che ha subito degli sviluppi notevoli in questi ultimi anni. Dopo aver percorso le caratteristiche biochimiche, l'Autore riporta quanto di più aggiornato sulla utilità del dosaggio della PCT nella sepsi, anche riferita ad altri parametri, ed in altre condizioni patologiche come lo shock cardiogenico e la rianimazione cardiopolmonare per arrivare ad esaminare le indicazioni al dosaggio e le problematiche del suo dosaggio in laboratorio.

L'Autore di questa monografia è il Dottor Meisner che si è interessato della Procalcitonina sin dal lontano Marzo del 1994 quando a Monaco, nel corso del "Terzo Congresso sulle conseguenze immuni del trauma, dello shock e della sepsi - Approccio terapeutico ed ai meccanismi", il Prof. Bohuon segnalò l'interesse che questa molecola assumeva in pazienti con infiammazione e sepsi.

Si trattava di una finestra che veniva aperta su un tema promettente poiché la PCT si presentava come molecola promettente nel corso di infezioni.

Negli anni successivi, il Dr Meisner il Dr Meisner ha fatto parte di un attivo gruppo di ricerca multicentrico sulla PCT che ha coinvolto personaggi come il Prof. Renhart di Jena, il Prof. Brunkhorst di Berlino, il Dr Reith di Würzburg e il Dr Tschaikowsky di Erlangen che hanno permesso di raccogliere una notevole quantità di informazioni su questo nuovo parametro di infezione che potrebbe essere usato routinariamente in clinica nella diagnosi di una paziente gravemente ammalato. Questa monografia rappresenta, senza dubbio, la sintesi di anni di ricerca di questo gruppo così attivo che ha il grandissimo pregio di essere aggiornata ai risultati delle ultime ricerche nel campo.

Sergio Rassu

1 Introduzione

1.1 Procalcitonina (PCT)

Per la diagnosi delle`patologie infiammatorie e per la determinazione dell'effettiva risposta immunitaria, sono disponibili, di norma, parecchi parametri di laboratorio. Attraverso specifici test chimico clinici è possibile identificare con precisione il tipo e l'attività dell'infiammazione in corso. Tra gli esami diagnostici annoverati nella routine quotidiana, esistono comunque test utili per monitorare ammalati a rischio e per controllare il decorso terapeutico di gravi patologie infiammatorie. Inoltre sono disponibili pochi parametri diagnostici in grado di differenziare le infezioni batteriche acute da altri tipi di infiammazione. La maggior parte dei parametri attualmente usati come indicatori della reazione infiammatoria come la temperatura corporea, il conteggio dei globuli bianchi, la velocità di eritrosedimentazione o la proteina C reattiva, sono aspecifici ed hanno scarsa affidabilità. La PCT è un parametro diagnostico innovativo con caratteristiche differenti rispetto agli indicatori della reazione infiammatoria attualmente disponibili. La PCT viene prodotta in modo selettivo, quando si è in presenza di infezioni batteriche, di sepsi e della sindrome da disfunzione di molti organi (MODS). La PCT non compare o compare in maniera poco significativa, in presenza di infezioni virali, patologie autoimmuni, neoplasie o interventi operatori traumatici. Pertanto la procalcitonina può essere usata per effettuare diagnosi differenziali di infezioni batteriche rispetto alle infezioni di origine non batterica e come parametro per il monitoraggio di ammalati a rischio. Può inoltre essere usata nel follow up di pazienti affetti da sepsi o MODS.

In condizioni sperimentali lo stimolo principale per il rilascio di PCT è l'esposizione ad endotossine batteriche (lipopolisaccaridi, LPS). Solo le infiammazioni sistemiche attive e non le infezioni batteriche locali determinano il rilascio di PCT. La procalcitonina è un parametro utile per il monitoraggio di pazienti ad elevato rischio di infezione. Dato che gli interventi traumatici non sono un elemento sufficiente per la produzione di PCT, fatta eccezione per gli interventi particolarmente invasivi ed estesi, la procalcitonina può essere utile come marker nei confronti delle infezioni post operatorie ed è in grado di preannunciare possibili complicazioni. In vivo il periodo di emivita è di circa 25-30 ore e la elevata stabilità nel plasma e nel siero ne consente l'impiego come parametro diagnostico utilizzabile nella routine giornaliera.

I capitoli seguenti metteranno in evidenza queste particolari peculiarità della PCT. Nel primo e nel secondo capitolo sono presentate le caratteristiche biochimiche ed il meccanismo di produzione della PCT. Nel terzo capi-

tolo sarà trattato il ruolo che la PCT assume come parametro per il controllo della terapia e per la valutazione della prognosi in pazienti con sepsi e con MODS. Il quarto capitolo, infine, riguarderà le indicazioni speciali con la descrizione di casi clinici e la comparazione con altri parametri usati nelle patologie infiammatorie.

Obiettivo di questa monografia è presentare al medico le esperienze fino ad oggi fatte con la PCT. Da tali esperienze e dalle conoscenze di base garantite da questa monografia, il clinico è invitato a riflettere circa questo interessante ed innovativo parametro per le patologie infettive.

1.2 Indicazioni sulla determinazione della PCT

La PCT (procalcitonina) è un parametro diagnostico per le infezioni batteriche. Oltre che nelle infezioni batteriche, si è visto che la concentrazione plasmatica di PCT aumenta nelle forme acute di malaria e nelle infezioni fungine. Il rilascio di PCT è determinato solamente dalla reazione sistemica dell'organismo verso l'infezione. Colonizzazioni batteriche locali, ascessi incapsulati ed infezioni localizzate e limitate non determinano rilascio di PCT. Persino in pazienti immunosoppressi si ottiene il rilascio di PCT solo dopo adeguata stimolazione. Le endotossine batteriche giocano il ruolo più importante nel meccanismo di rilascio della PCT. Perciò patologie non caratterizzate da evidente infiammazione batterica ma con documentato rilascio di endotossine batteriche, ad esempio dalla translocazione batterica nelle sepsi, SIRS (sindrome della risposta infiammatoria sistemica) e MODS, sono caratterizzate dall'aumento della concentrazione plasmatica della PCT.

La quantità di PCT rilasciata e quindi l'aumento della concentrazione plasmatica sono correlate all'estensione della reazione infiammatoria. Sia l'estensione anatomica del tessuto infetto che il grado di reazione sistemica dell'organismo determinano i livelli di PCT. Al termine della reazione infiammatoria acuta, la concentrazione di PCT diminuisce immediatamente secondo il tempo di emivita plasmatica. Pertanto la PCT può essere utilizzata come marker per il controllo post operatorio di rimozioni di focus batterici. La PCT, inoltre, è correlata alla gravità delle patologie settiche e allo sviluppo dell'attività infiammatoria. Pertanto la PCT non è soltanto un marker per il monitoraggio delle sepsi ma anche un parametro per la valutazione della prognosi e dell'efficacia dello schema terapeutico attuato.

Per queste caratteristiche fisiopatologiche, è possibile usare la PCT per la diagnosi differenziale delle infiammazioni acute. Può inoltre essere usata come parametro di controllo con un ampio spettro di indicazioni così come per il monitoraggio ed il controllo di ammalati a rischio in ICU (Unità di terapia intensiva).

Nel capitolo successivo sono riportate le indicazioni cliniche fino ad oggi note, correlate alla determinazione della PCT.

1.3 Rassegna delle principali indicazioni

Questa rassegna riporta le principali indicazioni della PCT, indicazioni che sono state raccolte in 5 gruppi:

Diagnosi delle infezioni con infiammazione sistemica

Nella popolazione sana la concentrazione plasmatica della PCT è di norma al di sotto dei limiti di determinazione del dosaggio immunoluminometrico (< 0.1 ng/ml, LUMItest PCT, BRAHMS Diagnostica, Berlino). Le concentrazioni di PCT (LUMItest PCT) al di sopra di 0.5 ng/ml stanno sempre ad indicare una infezione acuta o una infiammazione. Valori particolarmente elevati di PCT sono stati riscontrati in pazienti con gravi infezioni batteriche in fase acuta e con infiammazioni settiche. Le infezioni batteriche minori o localmente limitate non determinano rilascio di PCT o comunque sono associate a modesti aumenti della sua concentrazione plasmatica.

Controllo della terapia e decorso delle infezioni batteriche

La determinazione dei livelli di PCT può essere utile per seguire il decorso della malattia e per monitorare lo schema terapeutico in infezioni batteriche severe che mettono a rischio la vita quali peritoniti, infezioni estese dei tessuti molli e flemmoni, infiltrazione anastomotica, polmonite inclusa la broncopolmonite da aspirazione e l'ARDS (sindrome per carenza respiratoria nell'adulto) e altre infezioni. L'aumento della concentrazione di PCT è un segnale dell'aumentata reazione infiammatoria e dovrebbe portare ad una revisione della diagnosi. L'asportazione chirurgica di un focus infiammatorio oppure una corretta terapia antibiotica determinano l'abbassamento dei valori di PCT.

Diagnosi differenziale di malattie infiammatorie e febbre di origine sconosciuta (FUO)

L'utilizzo della PCT ha consentito di fare diagnosi differenziali nelle seguenti patologie:

. ARDS batterica in fase acuta nei confronti di ARDS sempre in fase acuta ma con eziologia tossica;

. pancreatite acuta biliare verso la pancreatite acuta di eziologia tossica;

. meningite (infantile) batterica verso la meningite virale;

. febbre di origine microbica nei confronti della febbre di origine non batterica in special modo nella diagnosi di febbre di origine sconosciuta (FUO) per esempio in pazienti immunodepressi.

La procalcitonina è inoltre in grado di fornire un ulteriore supporto nella diagnosi differenziale di tutte le malattie infiammatorie con eziologia sconosciuta.

Monitoraggio e controllo dei pazienti a rischio

. utilizzo routinario dopo interventi chirurgici;

. monitoraggio dell'infezione in pazienti pluritraumatizzati;

. controllo di pazienti in terapia immunosoppressiva per esempio dopo trapianto di organi;

. monitoraggio dei pazienti con degenza prolungata in unità di terapia intensiva oppure sottoposti a prolungata ventilazione meccanica.

Valutazione prognostica e controllo della terapia nella SEPSI, nello schock e nel MODS

. monitoraggio della sepsi e del MODS; valori elevati di PCT protratti nel tempo stanno ad indicare una infiammazione in corso. Da ciò consegue la necessità di fare ulteriori accertamenti diagnostici oppure di cambiare lo schema terapeutico;

. livelli di PCT costantemente in incremento sono un segnale inequivocabile di prognosi infausta;

. livelli di PCT in decremento indicano prognosi favorevole, miglioramento dell'infiammazione oppure adeguato trattamento terapeutico dell'infezione.

1.4 La PCT nei diversi settori della medicina

Numerosi studi clinici hanno messo in evidenza i vantaggi nella diagnosi e nel controllo della terapia che nei vari settori della medicina possono derivare dall'utilizzo della PCT. La PCT fornisce informazioni aggiuntive per l'effettuazione di diagnosi differenziali e per il controllo del decorso di infezioni e di infiammazioni severe, in comparazione con i protocolli diagnostici normalmente oggi in uso. Quanto detto è dimostrato dagli esempi che seguono.

Medicina Interna

. ARDS: differenziazione tra l'eziologia infettiva e non infettiva;

. pancreatite acuta: identificazione precoce della pancreatite biliare verso le pancreatiti ad eziologia tossica;

. identificazione dell'eziologia infettiva nelle febbri di origine sconosciuta (FUO);

. differenziazione delle infezioni virali e dei disordini autoimmuni nei confronti delle infezioni batteriche acute, anche sotto immunosoppressione.

Ematologia e Oncologia

. monitoraggio di pazienti immunosoppressi;

. neutropenia conseguente a chemioterapia;

. differenziazione delle infezioni virali da quelle batteriche;
. identificazione dell'eziologia della febbre in pazienti oncologici, indotta dalla riduzione del tumore o dalla chemioterapia nei confronti delle febbri batteriche, micotiche o con altre eziologie infettive.

Medicina dei trapianti
. differenziazione tra rigetto di organo in fase acuta o infezione virale verso infezione batterica o micotica;
. parametro generale per il monitoraggio delle infezioni batteriche;
. per escludere, prima del trapianto, infezioni batteriche acute o altre infezioni.

Pediatria e Neonatologia
. precoce indicatore per la differenziazione tra la meningite acuta ad eziologia batterica da quella ad eziologia virale;
. nella febbre acuta di neonati e bambini per la diagnosi precoce di infezione batterica sistemica e di sepsi.

Chirurgia
. nel decorso post operatorio come indicatore di complicazioni batteriche e infettive;
. per il controllo della terapia dopo eradicazione chirurgica di focus infettivo (es.: peritonite e infezioni del tessuto molle);
. monitoraggio del decorso di patologie quali la peritonite, l'infiltrazione anastomotica e la sintomatologia addominale aspecifica.

Unità di terapia intensiva di chirurgia e di anestesia
. monitoraggio del decorso della malattia;
. controllo della terapia;
. valutazione della prognosi di setticemia e MODS e differenziazione tra la sindrome della risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e la sepsi;
. monitoraggio di pazienti ad alto rischio, per ottenere informazioni precoci sulle complicazioni e sul peggioramento delle loro condizioni (es.: nel trauma del tessuto molle con infezioni secondarie, nei disturbi addominali con sintomatologia addominale aspecifica e peritonite, nelle malattie ad elevato rischio di complicazioni settiche);
. lesioni inalatorie in pazienti ustionati per la valutazione rapida della prognosi e la gravità del trauma inalatorio.

2 Biochimica

2.1 Biosintesi e struttura molecolare del peptide precursore della calcitonina

La procalcitonina è una proteina costituita da 116 aminoacidi, con un peso molecolare che è, approssimativamente, di 13 kDalton. La sequenza aminoacidica della PCT è identica a quella del pro-ormone della calcitonina. Essa comprende la sequenza della calcitonina dalla posizione 60 alla 91 (32 aminoacidi) (figura 1) (1,46). Nell'individuo sano e normale, la calcitonina con attività ormonale è prodotta e secreta dalle cellule C della tiroide dopo specifica proteolisi intracellulare del pro-ormone. Le concentrazioni plasmatiche del pro-ormone procalcitonina negli individui sani sono molto basse, dell'ordine di picogrammi, e comunque al di sotto dei limiti di determinazione del test impiegato per il dosaggio della PCT (< 0.1 ng / ml). In presenza di gravi infezioni batteriche, comunque, sono state riscontrate elevate concentrazioni plasmatiche di PCT senza che la concentrazione plasmatica della calcitonina cambiasse in modo significativo. La PCT è una proteina molto stabile in vivo e in vitro: nel plasma non degrada ad ormone attivo calcitonina. Il suo tempo di emivita in vivo è di circa 25-30 ore. La concentrazione plasmatica della PCT in presenza di gravi infezioni e di sepsi, varia da 1 a 1000 ng / ml.

La PCT, favorita da infiammazioni batteriche in atto, probabilmente non è prodotta dalle cellule C della tiroide. Attualmente si è propensi a credere che la PCT abbia origine da cellule neuro- endocrine del polmone o dell'intestino.

In concomitanza di infiammazioni batteriche e di sepsi, sono stati trovati nel plasma altri prodotti provenienti dalla rottura del peptide precursore della calcitonina. La PCT, comunque, rappresenta il principale prodotto proveniente da questo peptide (2, 16, 20, 21, 38).

Pochi studi hanno mostrato una significativa influenza esercitata dalla PCT sul metabolismo del calcio e dei fosfati (20,40). Un altro lavoro (25) riporta una correlazione poco significativa tra la PCT e le concentrazioni del calcio nel siero. Attualmente, pertanto, non è noto se esista una correlazione fisiopatologica tra bassi livelli di calcio e fosfati nella sepsi e la PCT.

La sintesi proteica della PCT e della calcitonina inizia con la traslazione di una proteina precursore di 141 aminoacidi (preprocalcitonina) dopo trascrizione del gene CALC-I. Attraverso proteolisi specifica, la PCT (116 aminoacidi) e, negli individui sani a livello intracellulare, la calcitonina (32 aminoacidi) sono liberate da questa proteina.

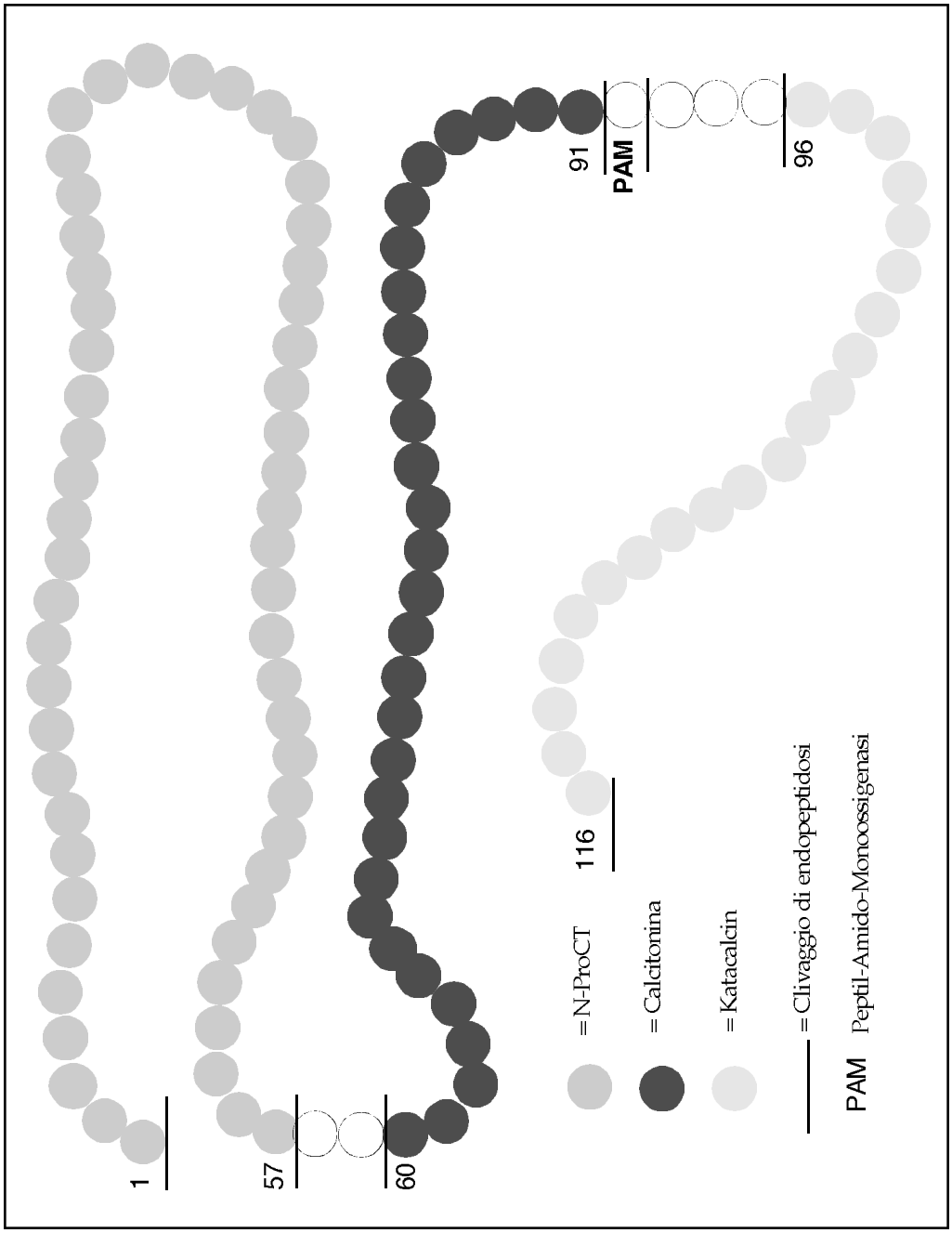


***Figura 1.** Descrizione schematica della sequenza aminoacidica della procalcitonina (**1**).*

La rottura proteolitica del peptide precursore della calcitonina comprendente le relative sequenze aminoacidiche, è descritta nel capitolo seguente.

La regolamentazione del genoma del gene calcitonina è descritta nel capitolo 2.2.

Dopo trascrizione del gene CALC-I, il trascritto primario è trasformato a mRNA, arrivando a una proteina di 141 aminoacidi con peso molecolare di circa 16 kDa. Questa proteina è la preprocalcitonina che comprende la sequenza segnale (aminoacidi 1-25), la regione N-terminale della procalcitonina ("N-ProCT"), la sequenza della calcitonina e la regione C-terminale della procalcitonina, detta "katacalcina" (figura 2) (1).

La sequenza segnale o sequenza leader è una sequenza idrofobica che favorisce il legame tra la proteina e il reticolo endoplasmatico (ER). L'ER è la struttura più importante della cellula responsabile della sintesi proteica e della conseguente secrezione esocrina. La sequenza segnale è degradata nell'ER (Endopeptidase,EP) (figura 3) e la proteina rimanente è la procalcitonina (116 aminoacidi) (figura 1). La porzione mediana di questa molecola comprende la sequenza aminoacidica (aa) della calcitonina dalla posizione 60 alla 91. Questa sequenza è affiancata da aminoacidi polibasici (Lys-Arg e Gly-Lys-Lys-Arg). Queste sono le sequenze segnale per la proteolisi specifica fatta dall'enzima pro-ormone convertasi (PC) originando i principali prodotti di rottura della PCT: N-ProCt (57 aa), calcitonina (32 aa), Katacalcina (21 aa) e le loro combinazioni.

La struttura finale della calcitonina trae origine dalla formazione di una struttura ciclica attraverso le cisteine residue (cys 1 - cys 7), la rottura della glicina C-terminale (aa 3) attraverso la carbossipeptidasi e l'ammidazione di questa molecola (peptidyl glycine amidating monooxygenase, PAM) (figura 4) (1).

In condizioni metaboliche normali l'ormone calcitonina è secreto nel circolo ematico ed è regolato da stimoli calcio dipendenti. Il tempo di emivita della calcitonina nel plasma è di pochi minuti (3).

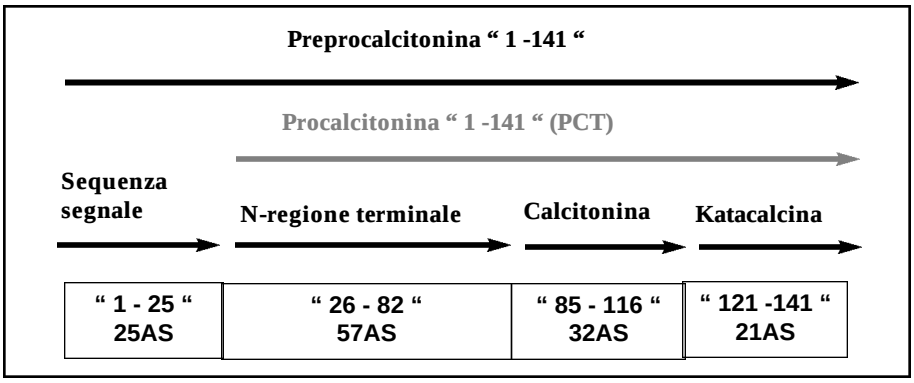


Figura 2. Preprocalcitonina, procalcitonina e prodotti di frammentazione (1).

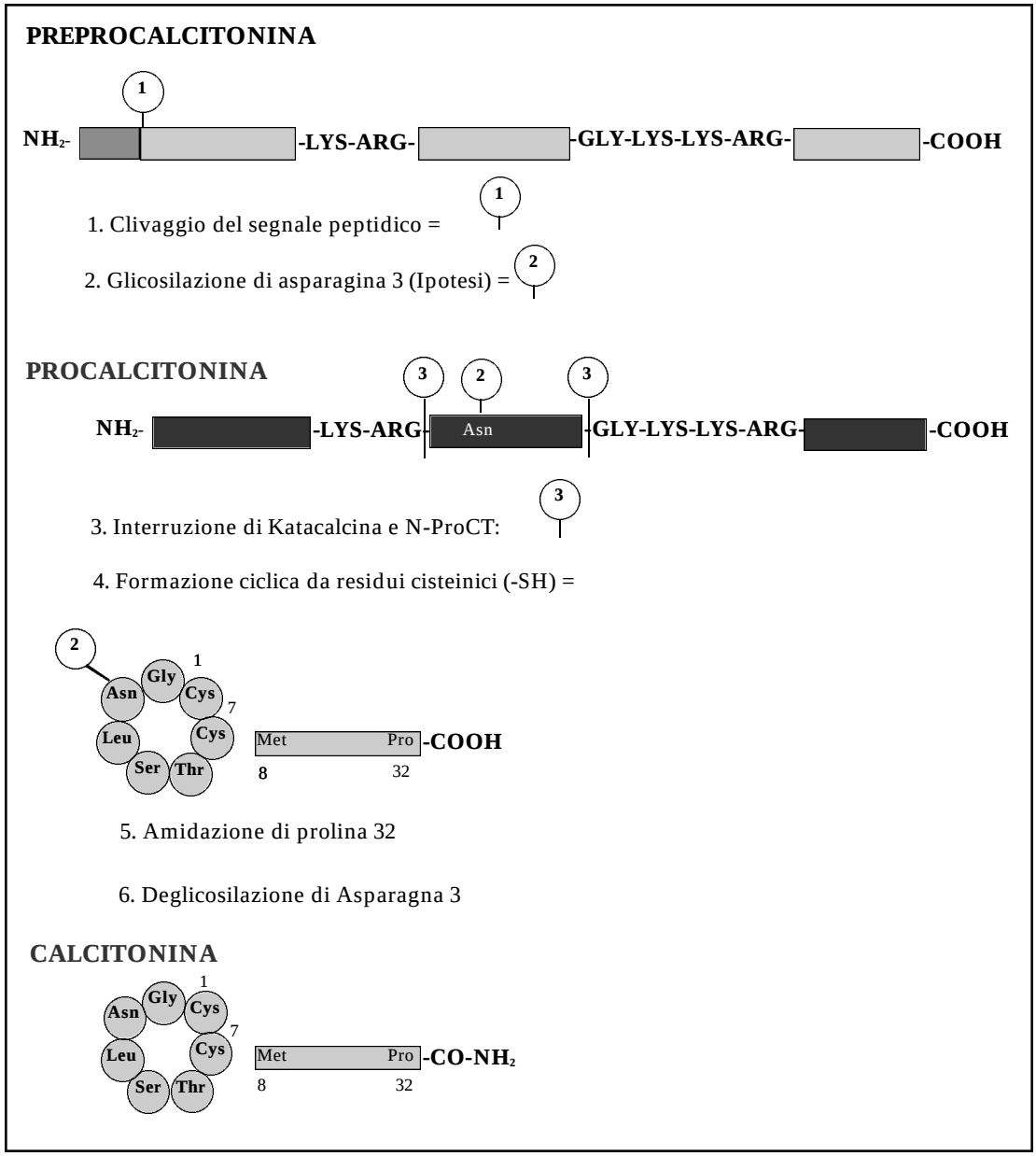


Figura 3. Biosintesi della calcitonina attraverso la procalcitonina (1).

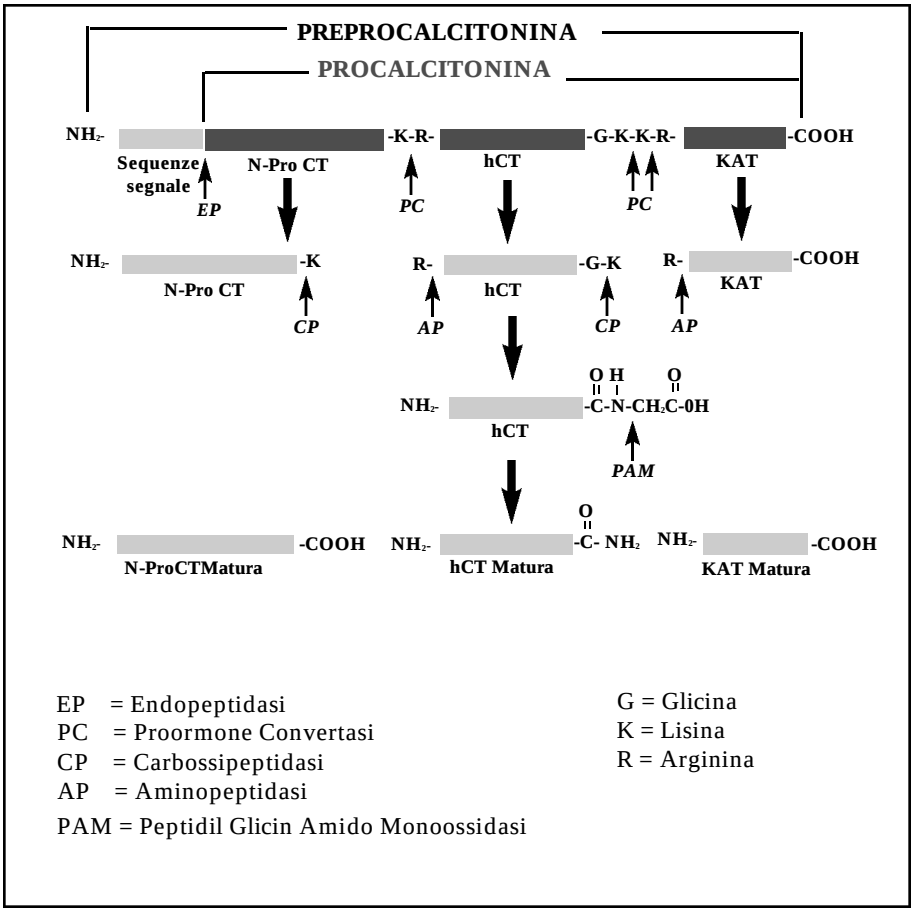


Figura 4. Rottura della preprocalcitonina con endopeptidasi specifiche (2).

In presenza di infezioni batteriche sistemiche, sepsi e MODS, sono state rilevate nel plasma alte concentrazioni di peptide precursore della calcitonina ma non si sono riscontrati aumenti dei livelli di calcitonina (38, 39). Tra questi peptidi il più importante è la procalcitonina che in vivo ha nel plasma un tempo di emivita di circa 25-30 ore.

Alcuni Autori hanno supposto che la secrezione di precursori di elevato peso molecolare della calcitonina (CT), come la PCT, sia in relazione ad una selezione alterata nell'apparato di Golgi causato da una citokina infiammatoria come per esempio TNF α (39, 40).

2.2 La famiglia genetica delle calcitonine

Attualmente sono noti quattro geni corrispondenti alla calcitonina con omologie nella sequenza nucleotidica. Questi geni sono chiamati tutti insieme "famiglia genetica della calcitonina", anche se non tutti producono l'ormone peptidico calcitonina. Il gene "CALC-I" è responsabile della produzione di calcitonina e del suo precursore procalcitonina e può darsi che questo gene sia il responsabile della produzione di procalcitonina indotta dallo stato infiammatorio.

Il gene CALC-I rappresenta uno dei primi esempi di processo denominato "splicing alternativo". Il trascritto primario può dare luogo a diversi mRNA per inclusione o esclusione dei diversi esoni presenti (figura 5). L'mRNA codificante la calcitonina è il principale prodotto della trascrizione CALC-I nelle cellule C della tiroide, mentre l'mRNA CGRP-I (CGRP = peptide correlato al gene calcitonina) è prodotto nel tessuto nervoso del sistema nervoso centrale e periferico (4).

La trascrizione primaria del gene CALC-I produce sei esoni i quali possono essere combinati attraverso lo splicing alternativo in tre diversi mRNA. I risultanti mRNA CT-1 e CT-2 codificano la preprocalcitonina e differiscono solo nella sequenza del peptide carbossiterminale I e II (figura 5). Il terzo trascritto primario dà luogo alla formazione di mRNA che non codificano per la calcitonina ma per il CGRP. Quest'ultimo è un peptide vasoattivo con proprietà vasodilatatrici; non ha influenza sui metabolismi del calcio e dei fosfati ed è sintetizzato in maniera prevalente nelle cellule nervose correlate alle cellule della muscolatura liscia dei vasi sanguigni (5, 6).

Gli altri geni non concorrono alla sintesi della calcitonina. Il gene CALC-II codifica solo per un precursore del CGRP-II ed è organizzato in modo simile a quello del gene CALC-I. La CGRP-II differisce dalla CGRP-I in tre aminoacidi. L'analisi della sequenza, comunque, ha indicato che la formazione di mRNA che codifica per la calcitonina a partire da questo gene è molto improbabile. Il CALC-III è probabilmente uno pseudogene che non trascrive nessuna proteina. Il gene CALC-IV codifica per un precursore contenente l'amilin-peptide. Questo gene contiene tre esoni. L'amilin-peptide ha una omologia di sequenza del 46% con il peptide CGRP.

E' possibile l'evenienza che esista un altro gene appartenente alla famiglia genetica della calcitonina poichè la produzione di PCT indotta dallo stato infiammatorio non trae, ovviamente, origine dalle cellule C della tiroide; la regolamentazione di questa proteina per quanto attiene la trascrizione è diversa da quella dell'ormone calcitonina mentre è molto più simile a quella delle citokine proinfiammatorie come per esempio il TNF α o la IL-6.

Le somiglianze strutturali nella organizzazione dei tre geni suggeriscono che la calcitonina e i CGRP-esoni derivano da un gene primordiale. I geni

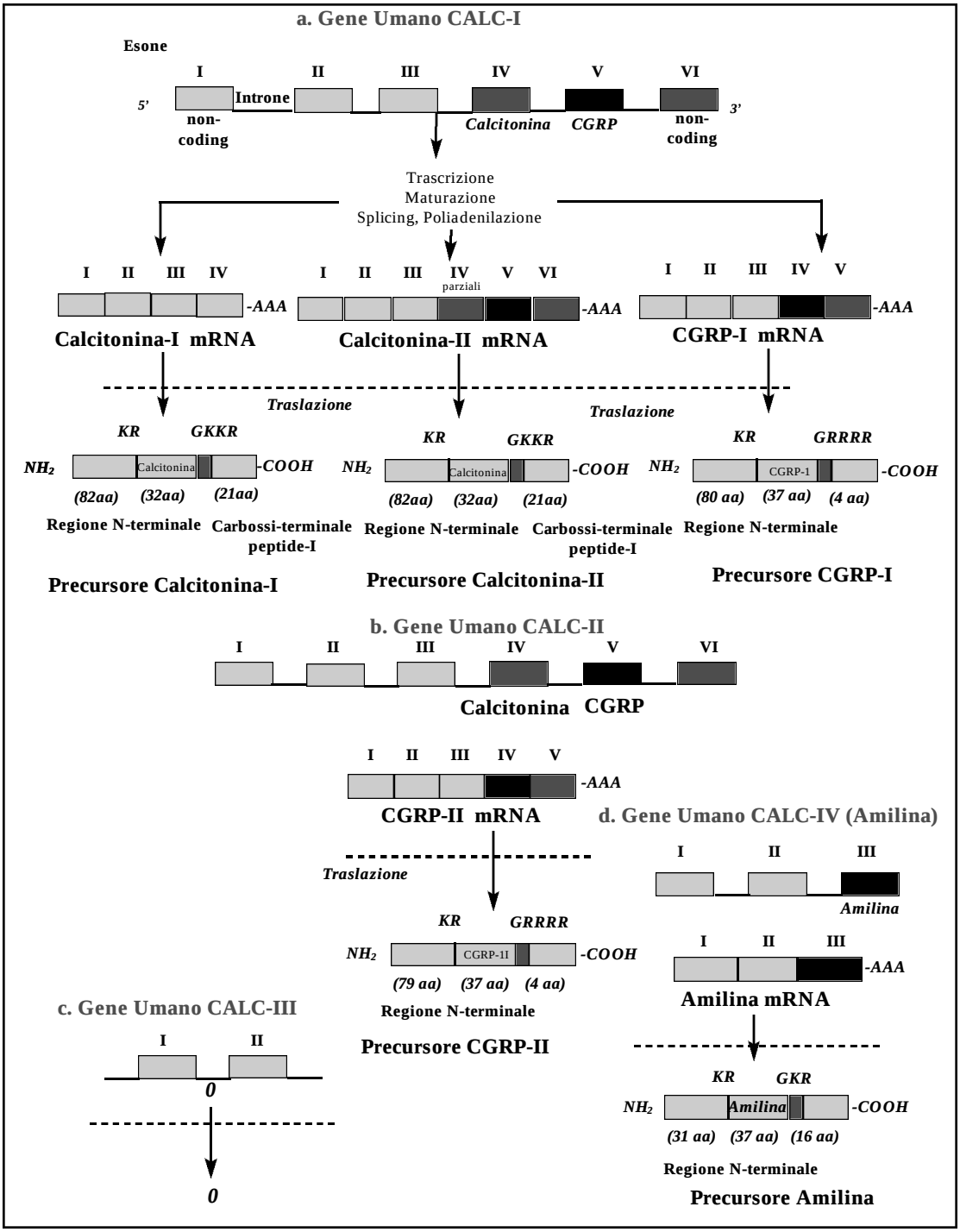


Figura 5. La famiglia genetica della calcitonina (4).

diversi e le proteine della famiglia genetica della calcitonina possono derivare da una duplicazione di gene e da diversi eventi nella sequenza (4).

2.3 PCT : un indicatore di infezioni batteriche, fungine e parassitarie

La PCT è un indicatore diagnostico delle infezioni batteriche con reazioni sistemiche da parte dell'organismo. Sperimentalmente la produzione di PCT nell'uomo può essere indotta da endotossine batteriche. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di PCT è stato inoltre trovato associato al MODS (sindrome da disfunzione multiorganica), alla sepsi e alla prolungata insufficienza circolatoria.

La produzione di PCT non è stimolata, se non occasionalmente e comunque a basse concentrazioni, dalle infezioni virali, dalle patologie neoplastiche ed autoimmuni. Le infiammazioni croniche non batteriche e le reazioni allergiche non determinano produzione di PCT.

Le concentrazioni di PCT in plasma e siero normale sono al di sotto di 0.1-0.5 ng/ml. Tutti i valori al di sopra di 0.5 ng/ml sono da considerarsi patologici. L'intervallo tra 0.5 ng/ml e circa 2 ng/ml di norma è considerato un range di "moderato aumento" o di "bassi" valori di PCT. I valori che superano i 3 ng/ml possono essere considerati "valori alti di PCT" e quelli che vanno da 30 a 100 ng/ml sino ai 1000 ng/ml vengono definiti valori "molto elevati". Questi valori molto aumentati di PCT si osservano solamente in gravi infezioni batteriche acute e a volte nella fase iperinfiammatoria del MODS e nella sepsi.

Le concentrazioni plasmatiche di PCT sono in stretta correlazione con la risposta sistemica della reazione infiammatoria e con l'estensione del tessuto infiammato coinvolto come pure con l'attività della risposta immunitaria. Le infezioni batteriche, limitate ad un singolo organo o a un piccolo organo e che non sono associate ai sintomi della infiammazione sistemica (es.: la febbre) o a reazioni settiche, determinano valori bassi di PCT che, nella maggior parte delle volte, non superano i 5 ng/ml circa. Occasionalmente si possono osservare incrementi aspecifici di PCT correlati a patologie non sostenute da batteri o parassiti, con valori che, nella maggior parte dei casi, non superano i 2 ng/ml. Questo è anche il caso di infezioni virali severe, disturbi autoimmuni o tumori maligni, se non ci sono sintomi di infezioni batteriche o di sepsi.

2.4 Induzione della PCT plasmatica

La produzione di PCT è stata stimolata in volontari sani attraverso l'inie-

zione intravenosa di piccole quantità di endotossina batterica. La PCT può essere osservata nel plasma due ore dopo l'iniezione di endotossina. Tra le 6 e le 8 ore successive la concentrazione di PCT aumenta rapidamente fino ad arrivare ad un plateau all'incirca 12 ore dopo l'iniezione (1, 7, 8, 9, 10). Nell'arco dei 2-3 giorni successivi i valori di PCT diminuiscono fino ad arrivare al loro valore normale (figura 6) (8).

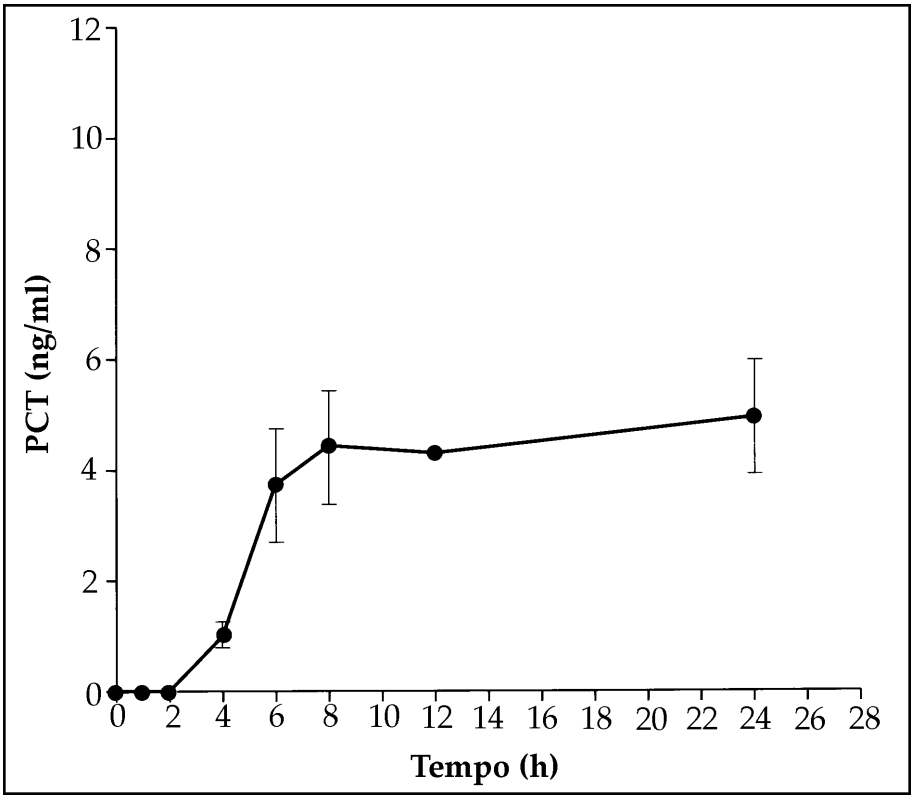


Figura 6. Concentrazioni plasmatiche di PCT (ng/ml) in volontari sani (n = 7) dopo iniezione di endotossina batterica (E. coli 0113:H10:K, 4 ng per kg di peso corporeo, tempo dell'iniezione = 0). Nelle 2 ore successive all'iniezione la PCT non è determinabile. I risultati sono presentati come media ± SE della media (SEM) (8).

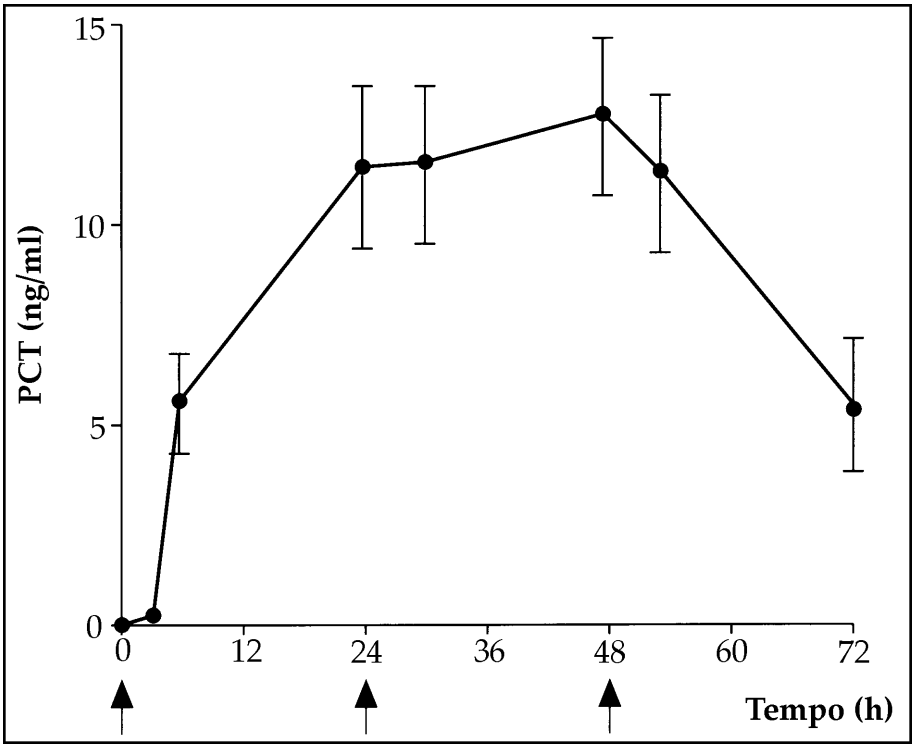


Figura 7. Concentrazioni plasmatiche di PCT (ng/ml) di 5 pazienti dopo 3 somministrazioni per via intravenosa di endotossina batterica (Salmonella abortus equi, 4 ng per kg di peso corporeo, ai tempi 0, 24 h e 48 h). I risultati sono riportati come media ± SE della media (SEM) (8, 9).

L'ulteriore somministrazione per via intravenosa di endotossina, fa si che i valori di PCT non aumentino di molto e non impedisce che diminuiscano dopo 72 ore dalla prima iniezione (1,7,9) (figura 7) (8,9). Si è pensato che questo abbassamento dei valori di PCT sia dovuto alla inibizione e soppressione della stimolazione del TNF-α da parte dell'endotossina più volte somministrata.

La casistica clinica non riporta abbassamenti dei valori di PCT così rimarcati come quelli osservati dopo somministrazione di endotossina per via iniettiva. Durante il decorso di sepsi gravi, i valori di PCT restano aumentati e le concentrazioni plasmatiche hanno un andamento parallelo alla situazione clinica del paziente e alla entità della risposta immunitaria. Comunque, in pazienti con infezioni in corso è possibile rilevare una lenta diminuzione dei

valori di PCT. Tali valori non si riportano nel range di normalità ma il più delle volte aumentano con lentezza stando ad indicare che la prognosi è sfavorevole e che l'infiammazione è ancora in corso.

La somministrazione di IL-2 può indurre produzione di PCT (11). In ogni caso iniezioni di IL-3 non hanno influito sulla PCT o TNF-α, ma sulla IL-6 (1). Dalle osservazioni sperimentali in vivo si evince che le endotossine batteriche e il TNF-α sono gli agenti che maggiormente inducono produzione di PCT.

2.5 PCT e Citokine

La rapida induzione di PCT dopo somministrazione di endotossine batteriche e la sua relazione con le citokine quali il TNF-α, suggeriscono l'esistenza di una stretta correlazione tra la PCT e le citokine proinfiammatorie.

L'incremento della PCT dopo stimolazione con iniezione intravenosa di endotossine batteriche si manifesta dopo l'aumento del TNF-α e dell'IL-6 . Il TNF-α e la IL-6 arrivano ai loro picchi di concentrazione rispettivamente dopo 90 e 180 minuti dalla iniezione di endotossina. I valori di PCT iniziano ad aumentare tra le 3 e le 6 ore dopo la stimolazione dell'endotossina manifestando la massima induzione dopo circa 6-8 ore.Il lungo tempo di emivita della PCT fa si che valori elevati si trovino ancora dopo 12-48 ore più come plateau che come picchi di concentrazione. Tra le 48 e le 72 ore i valori iniziano a diminuire (figure 6 e 7). In questo esperimento realizzato da Assicot et al., i valori della CRP (proteina C reattiva) non erano ancora aumentati dopo 6 ore dall'iniezione di endotossina (7).

Nella clinica si è osservato che esiste una correlazione tra i tempi di decorso della PCT, della IL-6 e del TNF-α.

Nelle infiammazioni acute, i valori di PCT aumentano poche ore dopo l'aumento dell'IL-6 e del TNF-α. Al termine dell'infiammazione, la PCT inizia a decrescere dopo la diminuzione dell'IL-6 e comunque prima che inizino a diminuire i valori di CRP.

Nelle infiammazioni subacute e croniche, le cinetiche della PCT, della CRP e delle citokine possono sembrare diverse rispetto ai dati trovati sperimentalmente. Informazioni ulteriori e discussione di casi sono riportati nei capitoli 3 e 4.

Nelle infiammazioni subacute e croniche, la PCT, l'IL-6 e la CRP hanno spesso un decorso parallelo. Rispetto alle citokine, comunque, non sono stati osservati per la PCT meccanismi che regolano l'abbassamento. Ciò può dipendere dal fatto che la PCT ha una ottima correlazione con la situazione clinica del paziente e quindi è un test adatto per monitorare la patologia. La stimolazione delle citokine quali il TNF-α

e l'IL-6 è aspecifica: per esempio dopo interventi traumatici; in tali situazioni queste citokine possono subire considerevoli variazioni nei loro livelli giornalieri, variazioni che stanno ad indicare una stimolazione acuta del sistema immune ma che rendono impossibile l'uso di questi parametri per seguire la malattia. Sebbene la CRP sia un parametro molto sensibile per le infiammazioni, non è utile per differenziare le infiammazioni batteriche dalle altre infiammazioni a causa della sua aspecificità. Inoltre è poco adatta per il follow up delle infiammazioni acute poichè il suo aumento dura per un tempo assai più lungo rispetto a quello della PCT. Questo è lo svan - taggio che la CRP presenta nel monitoraggio delle infiammazioni sistemiche.

2.6 Proprietà immunologiche

Il fatto che la PCT appaia immediatamente e che le sue concentrazioni aumentino in concomitanza di un attacco infiammatorio acuto, denuncia che la procalcitonina ha una funzione fisio-patologica nella risposta immunitaria.

Tuttavia la letteratura non dà informazioni certe e definitive sulla funzione immunologica della PCT nella risposta immunitaria. I primi studi disponibili realizzati da un gruppo di ricerca della università di Erlangen-Nuremberg (41,42) attestano che esistono chiare evidenze sulla influenza esercitata dalla PCT nei confronti del metabolismo del calcio e dei fosfati.

Da studi condotti in BRAHMS su globuli bianchi isolati, comunque, si è visto che la PCT causa inibizione superiore all'80% dell'acido arachidonico indotto da prostaglandine E2 e tromboxano B2, in una preparazione di linfociti umani a concentrazione solitamente trovata in pazienti settici (IC50 circa 17 ng / ml) (figura 8) (41,42). Questi studi suggeriscono che, anche in vivo, la PCT può modulare il metabolismo eicosanoide e che il suo effetto è alquanto simile a quello degli analgesici non steroidei (NSA, come ad esempio l'indometacina o l'aspirina). Tutto ciò può essere spiegato con l'inibizione dell'attività dell'enzima cicloossigenasi. I risultati di tali studi sono in via di pubblicazione.

Fino ad ora non si è osservato che la PCT determini stimolazione diretta di produzione di citokine (nostre osservazioni).

Dalla discussione degli aspetti funzionali della PCT, è degno di considerazione il fatto che la calcitonina abbia una struttura ad anello stabilizzata dalla cisteina alla fine della molecola (Cys 1 - Cys 7). Nella PCT questa struttura è nel mezzo della molecola, ammesso che sia presente. Inoltre, la prolina ammide nel residuo n-terminale della calcitonina, necessaria per l'attività biologica (46), nella PCT è parte integrale della catena aminoacidica. Pertanto è possibile che la PCT abbia una struttura terziaria diversa da quella della calcitonina, struttura che può essere di rilevanza funzionale nella fisiopatologia.

Sul piano genetico la presenza di un pro-ormone stabile di calcitonina in diverse

specie fa supporre l'ipotesi che la PCT possa essere una proteina funzionalmente attiva.

Inoltre, la specifica induzione della PCT nelle infiammazioni batteriche rafforza l'ipotesi che la PCT possa essere sintetizzata da un gene diverso e adeguato alla necessità. Comunque, attualmente non ci sono prove a sostegno di questa ipotesi.

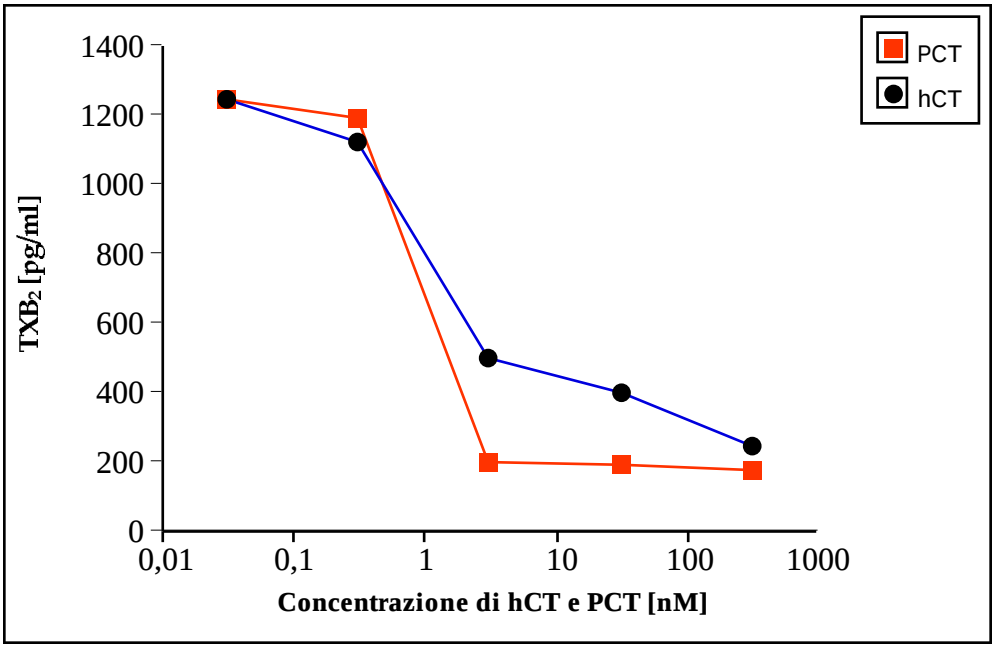


Figura 8. Inibizione dell'acido arachidonico indotto da tromboxano B2 (TXB2) in una preparazione di linfociti umani attraverso procalcitonina (PCT) e calcitonina umana (hCT) ex vivo. I risultati sono presentati come media ± l'errore standard della media (SEM) (41,42).

3. Sepsi, Shock e Mods

3.1 Correlazione alla gravità della Sepsi: monitoraggio, prognosi e controllo della terapia

Nella pratica clinica una delle più interessanti indicazioni della PCT è il monitoraggio degli ammalati a rischio ricoverati nelle unità di terapia intensiva (ICU) ed il follow up di pazienti con sepsi e con MODS.

Nella sepsi, nella sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e nel MODS, l'induzione di PCT spesso non è correlata al focus infiammatorio batterico. In questi ammalati gravi, la stimolazione della PCT avviene attraverso una iperattivazione generale del sistema immunitario. All'aumento delle concentrazioni di PCT può anche contribuire l'esposizione alle endotossine derivante dalla translocazione batterica. Al momento non si conosce il ruolo che hanno le citokine proinfiammatorie e la loro combinazione sull'induzione di PCT.

Nella sepsi, SIRS e MODS si osserva sempre l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di PCT. Sebbene i valori di PCT non siano direttamente correlati con la gravità della malattia, si è osservato che elevati valori di procalcitonina molto spesso si riferivano a gravi stati di sepsi e di MODS. Pertanto valori elevati di PCT sono un indicatore di una notevole attivazione del sistema immunitario e una grande reazione settica sistemica dell'organismo.

I primi dati sulla correlazione tra la PCT e la gravità della sepsi sono stati pubblicati da Zeni et al. nel 1993 (12). In questo studio sono stati valutati 145 pazienti ricoverati d'urgenza con il sospetto di infezione; tali pazienti sono stati divisi in 4 gruppi rispettando i criteri di Bone sullo shock settico. Si trovò che nelle sepsi più severe e nello shock settico i valori di PCT erano aumentati:

Classificazione di Bone	PCT [ng/ml]	Numero di pazienti
No sepsi	0.12 + 0.04	22
Sepsi	2.36 + 0.59	96
Sepsi grave	37.10 + 16.4	19
Shock settico	44.80 + 22	6

Inoltre, in questo studio, in pazienti con sepsi gravi e shock settico i valori di TNF-α erano in correlazione con i valori di PCT (test di Spearman, r = 0.477, p = 0.0067, n = 27).

Gramm et al. riferiscono di concentrazioni di PCT particolarmente elevate (PCT superiore a 10 ng/ml) in infezioni severe, mentre con focus di sepsi meno gravi nella maggior parte dei casi le concentrazioni di PCT erano al di sotto di 10 ng/ml (34). I risultati di questo studio sono riportati nella figura 9.

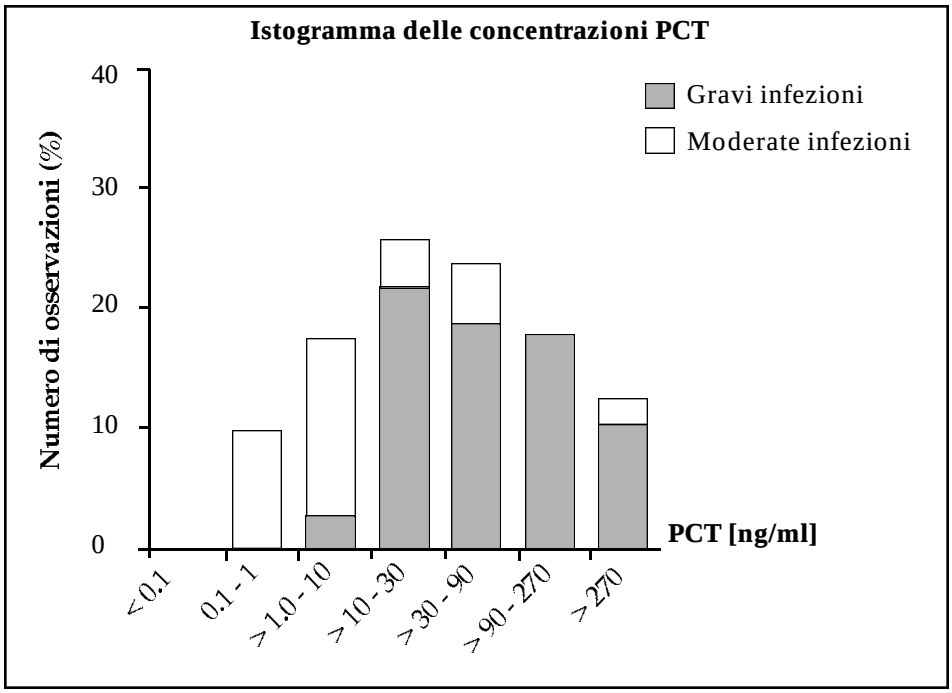


Figura 9. Frequenza distributiva delle massime concentrazioni seriche di PCT in pazienti con sepsi divisi secondo criteri clinici: infezioni modera - tamente severe (n=20), infezioni severe (n=43) (34).

Le variazioni dei valori di PCT nel corso della sepsi e dello shock settico riflettono l'aumento e il decremento della risposta immunitaria dell'organismo. Spesso i valori di PCT hanno un comportamento straordinariamente parallelo con la situazione clinica dei pazienti e forniscono una conferma precoce del buon risultato terapeutico o del miglioramento della malattia (figure 10 e 12).

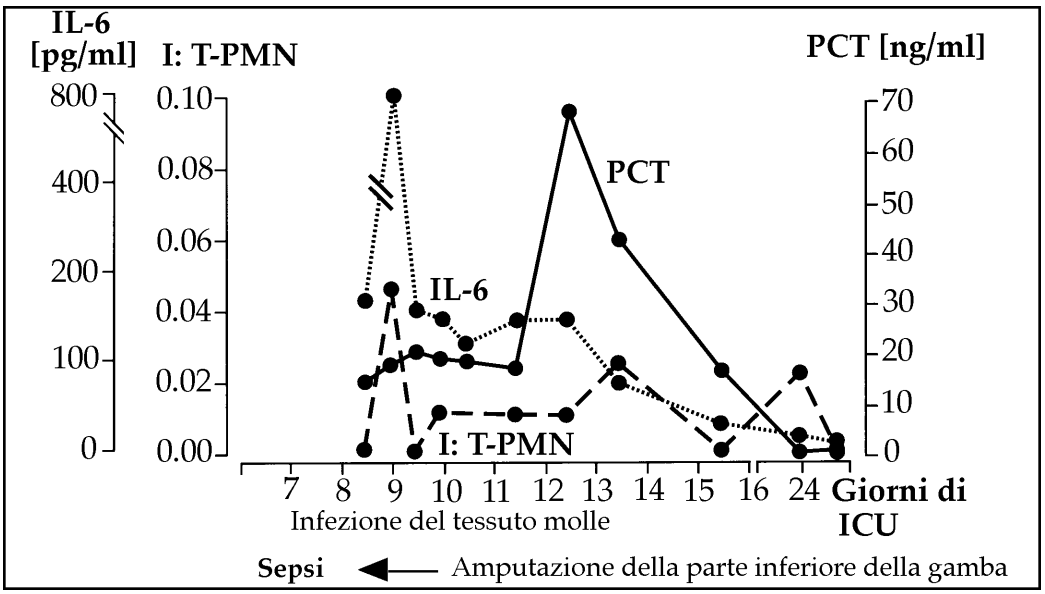


Figura 10. Maschio bianco di 23 anni con trauma multiplo e frattura esposta nella parte inferiore della gamba. In ottava giornata di ricovero il paziente mostrò sintomi settici dovuti, ovviamente, all'infezione del tessuto molle della parte inferiore della gamba. Successivamente, solo l'aumento della PCT confermò l'aggravamento dell'infezione tanto che la parte inferiore della gamba venne amputata. La situazione clinica migliorò rapidamente e le concentrazioni di PCT si abbassarono immediatamente. I:T-PMN = rapporto tra i granulociti neutrofili immaturi ed il totale (H.-J.Gramm, Clinic Benjamin Franklin, FU Berlin, dati gentilmente forniti dall'Autore).

Il rapido abbassamento della PCT da valori elevati verso valori normali, quasi sempre indica il miglioramento della situazione clinica (37,44). Le concentrazioni di PCT che non si abbassano rapidamente o che restano a livelli patologici (per esempio al di sopra di 1 o 2 ng/ml) spesso evidenziano la situazione critica del paziente (figure 11 e 13). Aumenti continuativi delle concentrazioni di PCT sono stati osservati in quasi tutti i casi conclusisi con esito fatale della malattia (nostre osservazioni).

La procalcitonina è un parametro appropriato per controllare l'esito favorevole di uno schema terapeutico. I valori di PCT aiutano il medico nella valutazione della prognosi. In assenza di un rapido abbassamento dei valori di PCT dopo specifica terapia, es.: l'asportazione chirurgica di un focus in-

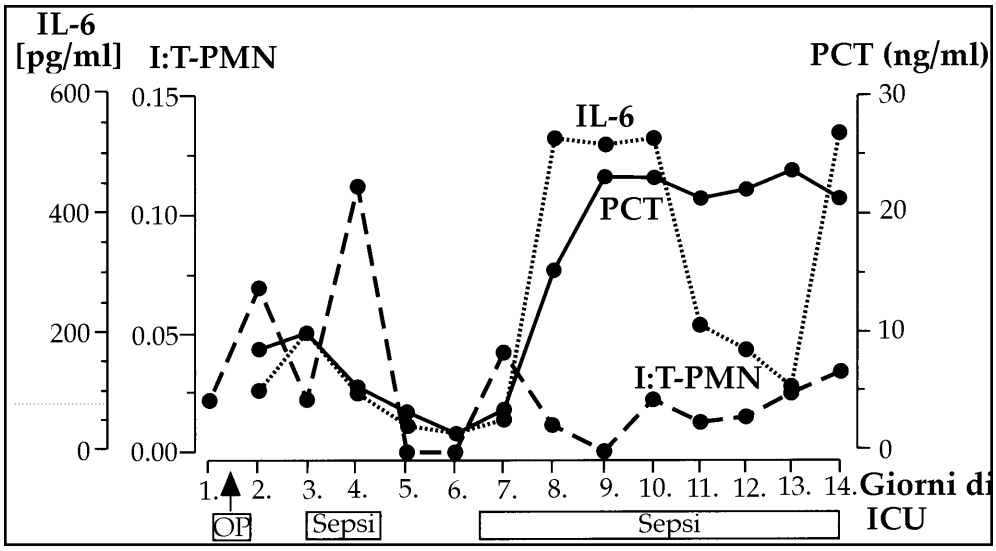


Figura 11. Paziente maschio di 65 anni con peritonite dopo perforazione del sigma da diverticolite. Gli incrementi delle concentrazioni plasmatiche di PCT correlano con la diagnosi clinica di sepsi ed indicano l'insuccesso dell'intervento sul focus. I:T-PMN = rapporto tra i granulociti neutrofili immaturi ed il totale (H.-J.Gramm, Clinic Benjamin Franklin, FU Berlin, dati gentilmente forniti dall'Autore).

fettivo, la prognosi resta incerta, mentre aumenti continui di tali valori indicano prognosi infausta (36 ,37, 44).

Reith et al. (36) hanno studiato le variazioni di PCT in 31 pazienti con sepsi e trattamento chirurgico sul focus settico. La completa guarigione (24 pazienti) determinò l'abbassamento dei valori di PCT in tutti i pazienti. Gli altri pazienti ebbero in media incrementi di PCT e morirono nel decorso della malattia.

Osservazioni simili sono state descritte da Gramm et al. (37). La PCT fu determinata in 1ª e 3ª giornata post operatoria in pazienti con peritonite. Di questi, quelli che sopravvissero (n = 17) presentarono una riduzione significativa della PCT mentre in quelli che non sopravvissero (n = 25) si osservò mediamente un aumento della PCT sebbene l'incremento dei valori medi non fosse significativo (figura 14).

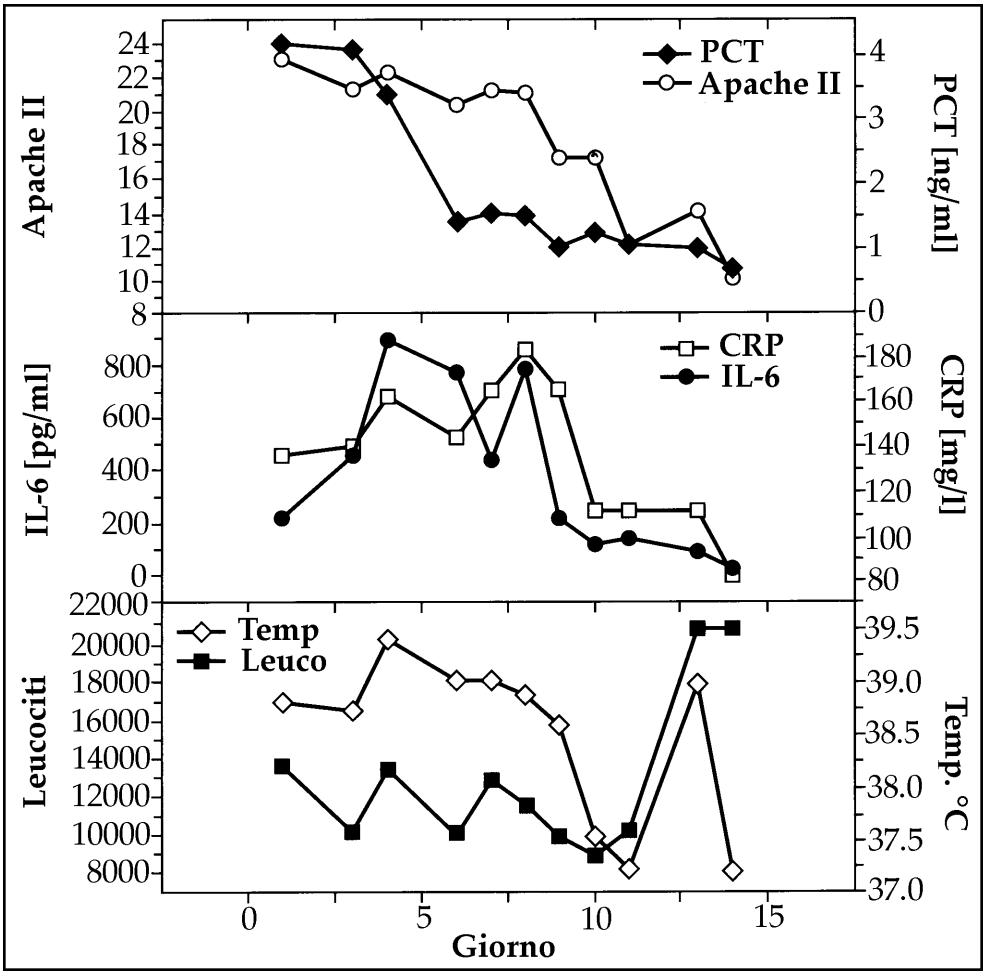


Figura 12. Intervento riuscito di perforazione dell'ileo con conseguente peritonite. Paziente donna di 35 anni, dimessa dall'unità di terapia intensiva in 14a giornata dall'intervento (M.Meisner, Th. Palmaers, University of Erlangen-Nuremberg).

3.2 Comparazione con altri parametri della reazione infiammatoria

La procalcitonina è utile per accertare l'attività immunologica conseguente alle infezioni batteriche sistemiche da sepsi e MODS e per monitorare i decorsi post operatori.

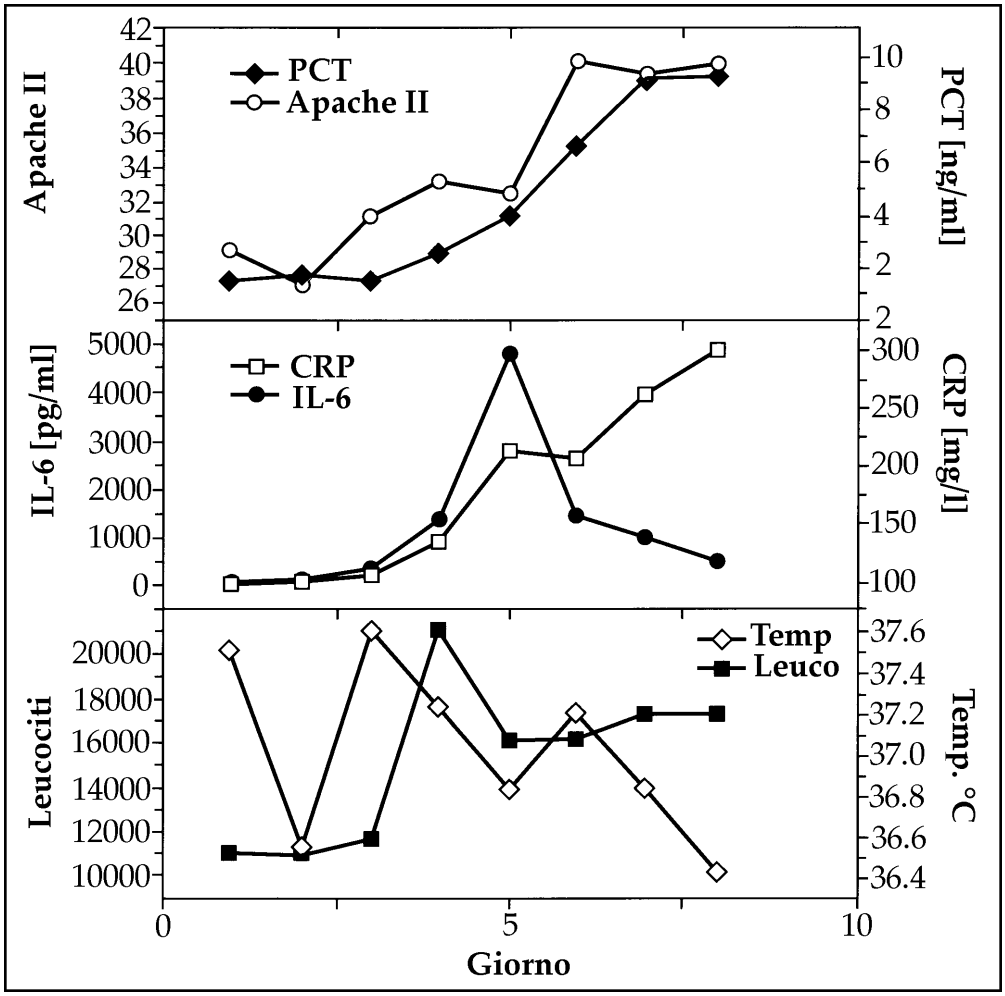


Figura 13. Donna di 70 anni con resezione della parete toracica e necrosectomia causata da una infiltrazione del tumore della mammella con superinfezione. Non fu possibile la totale eliminazione chirurgica dei tessuti infetti con conseguente mancato abbassamento dei valori di PCT dopo l'intervento (operazione = giorno 0). La paziente morì in ottava giornata dopo l'intervento, per sepsi e MODS (M.Meisner, Th. Palmaers, University of Erlangen).

Le citokine, quali l'α-TNF e l'IL-6, rapidamente cambiano la loro concentrazione giornaliera dal momento che sono soggette alla rapida regolamentazione verso il basso. Nel complesso sono possibili basse concentrazioni o

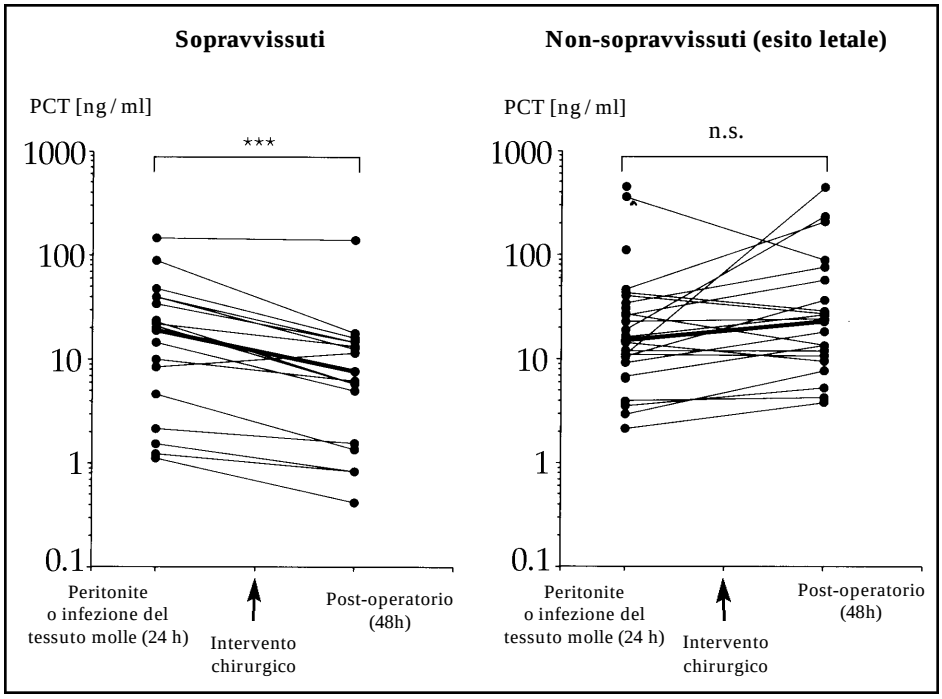


Figura 14. Concentrazioni seriche di procalcitonina in pazienti con peritonite dei quali 17 sopravvissero e 25 non sopravvissero. Tutti i pazienti subirono l'intervento chirurgico in 1ª giornata (, p > 0.001, n.s. non significativo, Wilcoxon - test) (37).***

abbassamento dei valori plasmatici delle citokine a dispetto dell'attività infiammatoria. Anche una accentuazione della sintomatologia settica potrebbe non essere rilevata dalle citokine ed il decesso non sempre è accompagnato dall'aumento della concentrazione plasmatica di queste ultime. I valori della IL-6 dopo gli atti operatori, possono aumentare in modo aspecifico tanto da non dare la possibilità di differenziare con le citokine le infezioni acute dalle cicatrizzazioni delle ferite post operatorie. I traumi operativi, ad eccezione degli interventi di maggiore entità, non rappresentano uno stimolo adeguato per la produzione di PCT.

Non è mai stata osservata una regolazione verso il basso per la PCT. In alcuni casi, comunque, si osserva un suo decremento a dispetto dell'infiammazione in corso, senza peraltro arrivare ai valori normali; successivamente la concentrazione aumenta di nuovo nel caso in cui la situazione clinica continui ad essere infausta. Nei nostri studi si osservò sempre un aumento della PCT nei pazienti con esito fatale.

La procalcitonina, inoltre, nei confronti delle citokine, presenta dei vantaggi pratici circa la manipolazione del siero. La PCT è una proteina veramente stabile nei liquidi organici. Non è necessaria la refrigerazione immediata dei campioni, come per le citokine, che possono essere prelevati e testati in maniera similare o insieme agli altri parametri ematici della routine di laboratorio.

La proteina C reattiva (CRP) è il classico marker dell'infiammazione come proteina che si manifesta nelle fasi acute. È un marker molto sensibile: può aumentare dopo semplici operazioni chirurgiche e spesso aumenta in presenza di infezioni virali e infezioni di importanza minore. In alcune situazioni ciò può costituire un vantaggio ma può anche essere uno svantaggio in relazione alle informazioni che si desidera avere. La CRP raggiunge i suoi massimi livelli anche nelle sepsi meno gravi (nostra osservazione). I valori aumentati di CRP possono restare elevati per diversi giorni oppure restare ai livelli patologici per più di una settimana dopo la fine dell'infiammazione o dopo il miglioramento della situazione clinica. Per contro, la PCT ha un ampio range dinamico negli stati gravi di sepsi e i valori elevati si riportano rapidamente nel range di normalità dopo eliminazione del fosus infettivo. Infezioni di minore gravità, infezioni non batteriche e traumi da intervento chirurgico di norma non inducono produzione di PCT.

Livelli patologici di CRP sono descritti anche in pazienti senza segni di infezione batterica acuta. Secondo i dati riportati da Gramm et al. (Clinic Benjamin Franklin, FU Berlin), pazienti di unità di terapia intensiva con traumi multipli ma senza i sintomi di infezioni batteriche, manifestarono incrementi nei valori della CRP; tali valori aumentarono in modo significativo fino alle dimissioni dall'unità di terapia intensiva (figura 15). Durante il periodo in cui questi pazienti restarono sotto osservazione, i valori di PCT aumentarono leggermente e, al momento delle dimissioni dall'unità di terapia intensiva, la media dei valori di PCT rientrò nel range di normalità e cioè sotto gli 0.5 ng/ml (figura 16).

Mentre sono riportati aumenti dei valori di CRP in infiammazioni non batteriche quali i disturbi infiammatori cronici come l'artrite reumatoide, i valori di PCT in questi pazienti di norma non subiscono aumenti.

La formula leucocitaria, la colorazione ematica differenziale e l'innalzamento della temperatura corporea sono altri indicatori dell'attività infiammatoria. Questi parametri, comunque, sono alquanto aspecifici, come è dimostrato nelle figure 10 e 11, come la relazione tra i granulociti immaturi e il conteggio dei granulociti totali. L'informazione fornita da questi parametri facilmente eseguibili, è utile anche se sul piano diagnostico, per un paziente di una unità di terapia intensiva, spesso danno un apporto limitato. La PCT può dare una informazione addizionale sulla attività della infiammazione rispetto agli altri parametri classici soprattutto per i pazienti gravemente ammalati.

Nel complesso, la procalcitonina è un parametro appropriato per il follow up dell'infiammazione settica e per la valutazione della prognosi e dell'efficacia dello schema terapeutico di ammalati critici.

3.3 Shock cardiogenico, disfunzione circolatoria e rianimazione cardiopolmonare (CPR)

Nella rianimazione cardiopolmonare (CPR) le concentrazioni plasmatiche di procalcitonina aumentano solo leggermente o non aumentano del tutto (< 1 ng/ml, F.M. Brunkhorst, General Hospital Neukolln, Berlin, comunicazione personale).

Il lieve incremento può essere determinato dalla traslocazione batterica dall'intestino durante la perfusione minima microcapillare nella CPR e conseguente danno cellulare.

F.M. Brunkhorst riporta le concentrazioni seriche di PCT in 9 pazienti nelle prime 12 ore dopo la CPR. Si trovò che tutti i valori erano leggermente aumentati, al di sotto di 0.9 ng/ml, ad eccezione di un paziente con prolungata CPR di 3 ore (concentrazione di PCT di 22.5 ng/ml). Questo paziente, comunque, ebbe un incremento della temperatura e una situazione circolatoria molto instabile (F.M. Brunkhorst, comunicazione personale).

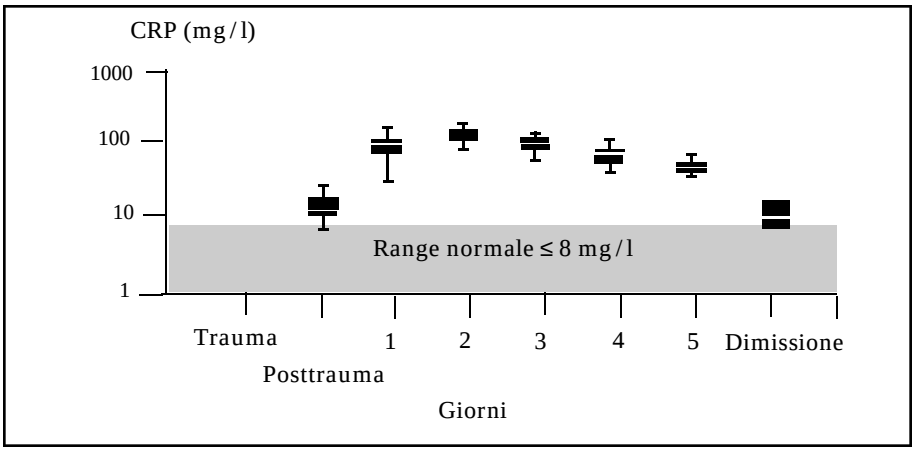


Figura 15. Concentrazione della CRP in pazienti di unità di terapia intensiva con traumi multipli, senza sintomi clinici di infezione. I valori medi sono aumentati in modo significativo al di sopra del range di normalità. Anche al momento delle dimissioni si osservarono valori elevati di CRP (dati gentilmente forniti da H. - J.Gramm, Clinic Benjamin Franklin, FU Berlin).

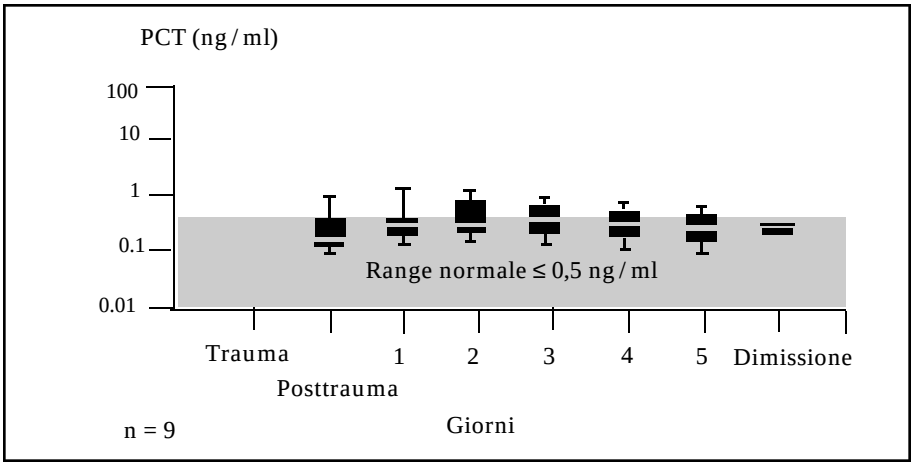


Figura 16. Concentrazioni di PCT di pazienti ricoverati per trami multipli in unità di terapia intensiva, senza sintomatologia clinica di infezioni. La PCT aumenta solo leggermente durante il periodo di osservazione. Al momento delle dimissioni le concentrazioni di PCT rientrano nel range di normalità e cioè meno di 0.5 ng/ml. (dati gentilmente forniti da H.-J.Gramm, Clinical Benjamin Franklin, FU Berlin).

Le concentrazioni di PCT inizialmente trovate nello shock cardiogenico (insufficienza cardiaca di sinistra o di destra) sono basse (1.8 ng / ml + 4.9) se comparate a quelle dello shock settico primario (89.5 + 132.9, p = 0.0001) (33). Nello shock cardiogenico prolungato con una durata maggiore di 12 ore, i valori di PCT si portano a livelli più elevati. Comunque questo aumento è minore di quello dello shock settico nello stesso intervallo di tempo (2.0 ng / ml ± 3.5 contro 14.5 ± 6.4, p = 0.04). I pazienti poi presentano un aumento della temperatura (< 38.5 °C) che sta a significare una specie di reazione infiammatoria derivante dallo shock cardiogenico prolungato.

Queste concentrazioni aumentate di PCT per prolungato shock settico, possono anche essere spiegate dalla traslocazione batterica dall'intestino e liberazione di endotossine batteriche durante la ridotta perfusione microcircolatoria nell'area splenica e nell'area di altri organi.

4. Diagnosi differenziale e indicazioni specifiche per la determinazione della PCT

4.1 ARDS: eziologia batterica e non batterica

La sindrome di sofferenza respiratoria acuta (ARDS) è caratterizzata da gravi alterazioni della struttura polmonare e dall'aumentata permeabilità capillare. La caratteristica forma alterata del polmone rilevabile ai raggi X e l'ipossemia refrattaria sono i tipici postumi di questa aumentata permeabilità capillare e delle profonde alterazioni cellulari della struttura polmonare.

Una serie di eziologie diverse possono dare origine all'ARDS. Ci sono eziologie infettive e batteriche e anche eziologie non infettive o tossiche, come il delirio, l'embolia, i disturbi autoimmuni o gravi effetti collaterali da farmaci. La prognosi e la terapia variano a seconda delle eziologie. I pazienti con ARDS con eziologia non infettiva dovrebbero essere prontamente identificati affinchè possano beneficiare dell'assistenza polmonare extracorporea (ECLA) o di una possibile terapia corticosteroidea. Spesso non è facile riconoscere dalle condizioni cliniche l'eziologia che sta alla base dell'ARDS. Finora non sono disponibili markers biochimici per contraddistinguere queste situazioni.

Nel caso in cui non si arrivi ad avere sufficientemente chiara l'eziologia dell'ARDS, la PCT può fornire un supporto diagnostico utile per prendere una decisione. Aumenti nel siero delle concentrazioni di PCT sono stati osservati in pazienti con ARDS di eziologia batterica e con concentrazioni medie superiori a 5 ng / ml (13). L'ARDS indotto da tossine, comunque, è stato caratterizzato da bassi livelli di PCT, di norma non eccedenti la concentrazione di 3 ng / ml ($p = 0.0003$, MWU-test) (13). Non fu possibile discriminare i due gruppi attraverso la determinazione dell'IL-6 e della CRP ($p = 0.1831$ e 1.0 rispettivamente) poichè entrambe i parametri aumentarono a causa di una infiammazione aspecifica. Solamente la neopterina fu in grado di differenziare i due gruppi. In ogni caso si osservarono sovrapposizioni tra i due gruppi evidenziate anche da un minor significato del MWU-test ($p = 0.0059$) (figure 17,18,19).

4.2 Polmonite e iperprocalcitoninemia

Non sempre sono stati descritti aumenti delle concentrazioni plasmatiche di PCT nella polmonite batterica acuta. I livelli di procalcitonina nella polmonite spesso non arrivano al valore superiore del range come si è visto

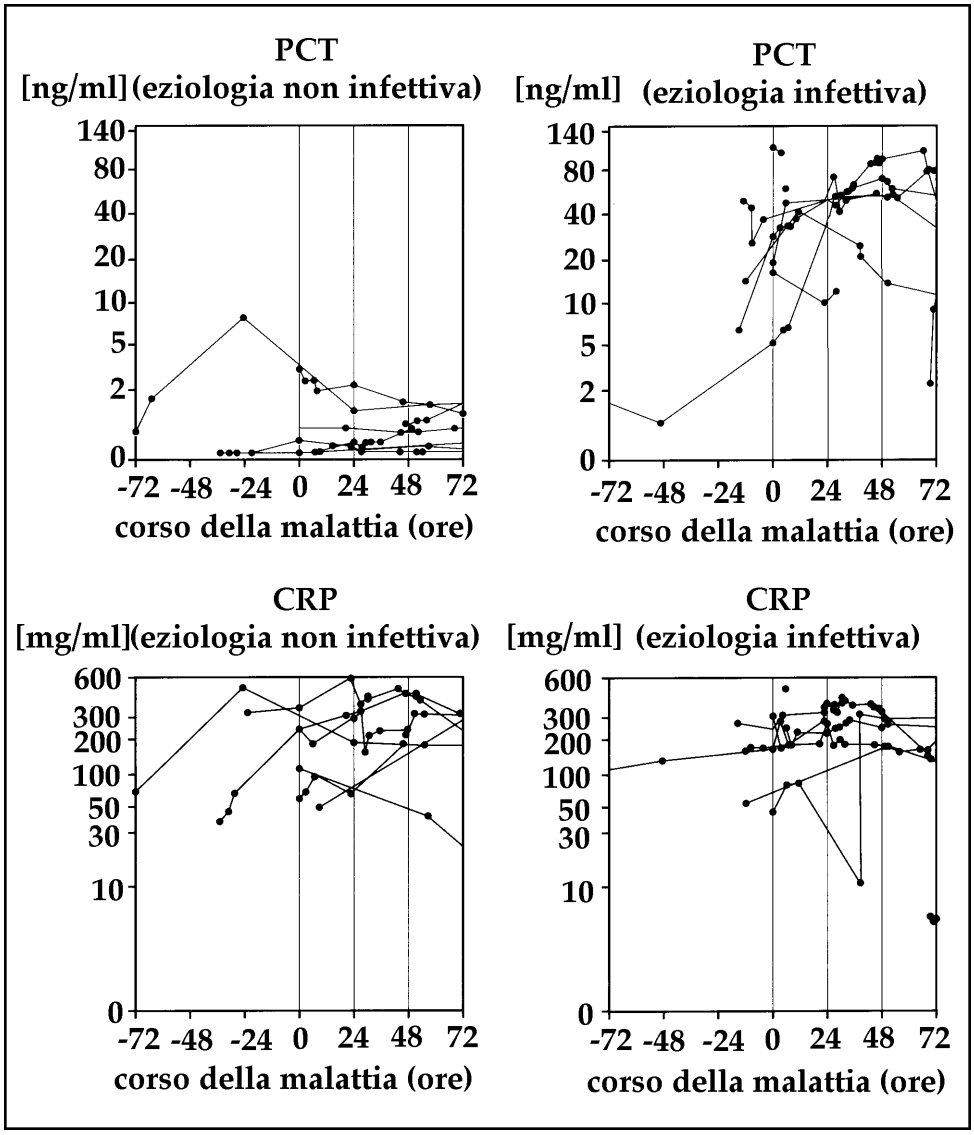


Figura 17. ARDS ad eziologia infettiva e non infettiva: concentrazioni aumentate della PCT relative al gruppo ad eziologia infettiva consente la differenziazione tra i due gruppi. Ciò non è possibile con l'uso della CRP. t = 0: inizio della malattia (ore) (F.M. Brunkhorst, Berlin, dati gentilmente forniti dall'Autore) (13).

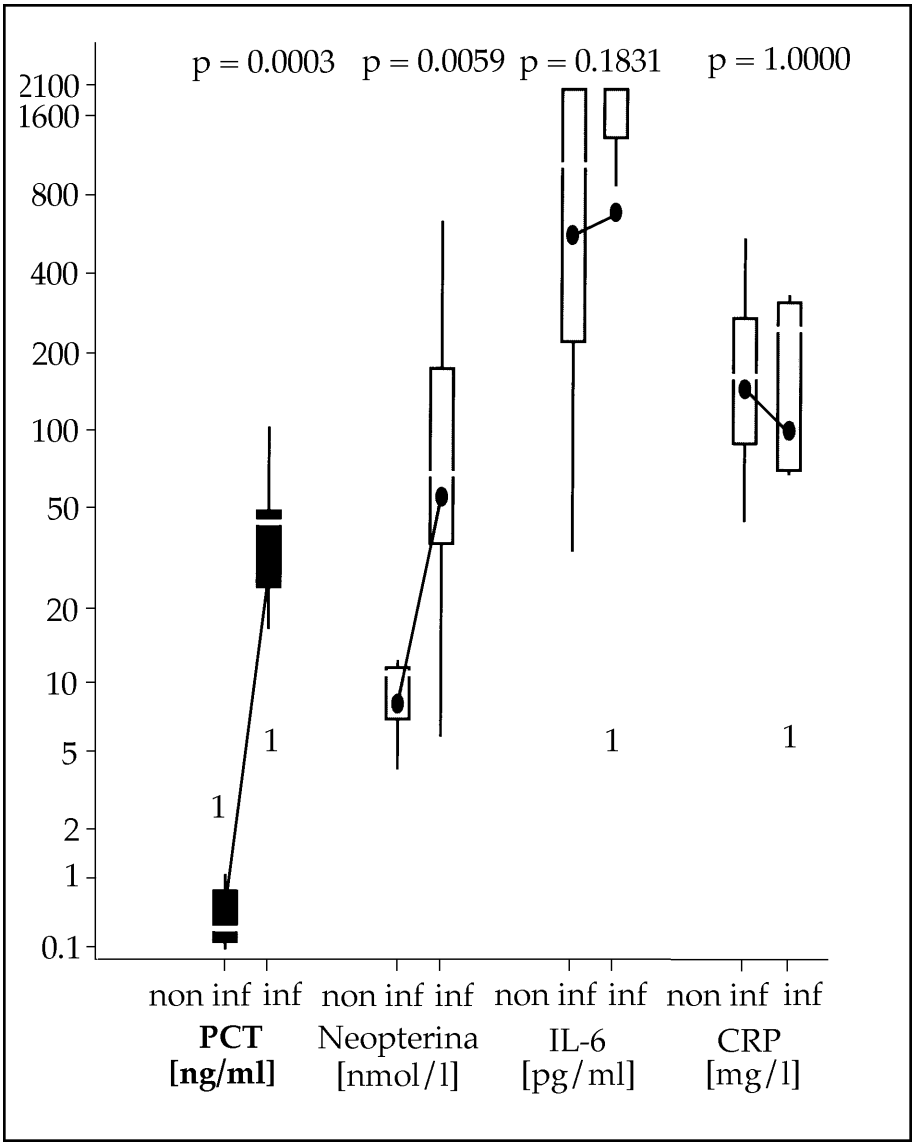


Figura 18. Grafico delle massime concentrazioni di PCT , neopterina, IL-6 e CRP relativo alle prime 24 ore dall'insorgenza dell'ARDS. I gruppi presentano la malattia ad eziologia infettiva e non infettiva (tossica). I valori di PCT non oltrepassarono mai il valore più basso del range e cioè 0,5 ng/ml, mentre il gruppo ad eziologia infettiva presentò valori medi di PCT di 45 ng/ml. I risultati sono espressi come mediana (-), media (.), SEM e concentrazioni minime e massime (13). (F.M. Brunkhorst, Berlin, dati gentilmente forniti dall'Autore) (13).

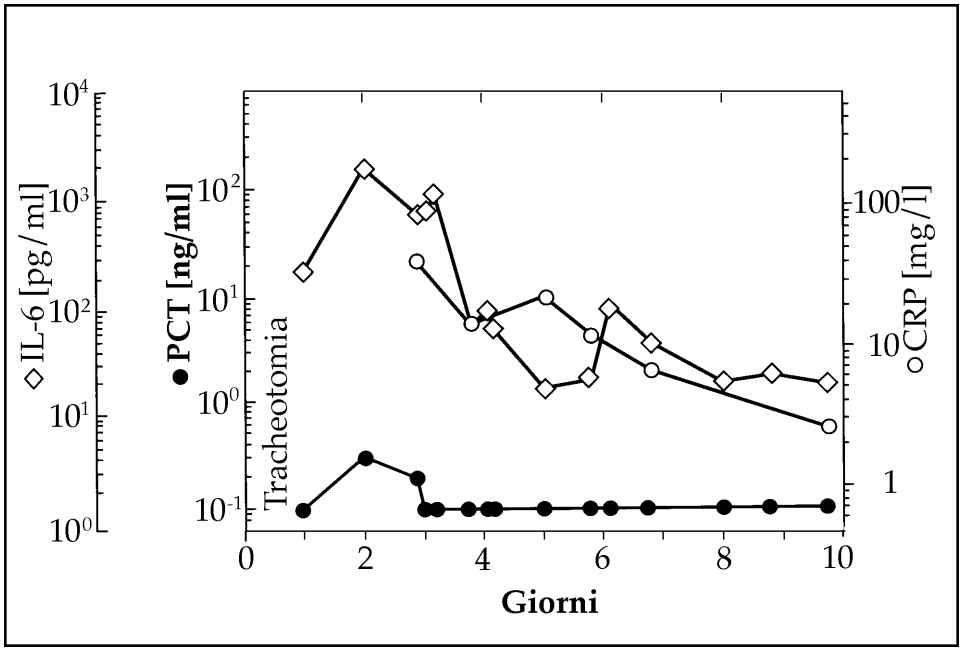


Figura 19. Caso clinico di ARDS non infettivo dopo esposizione a enalapril con conseguente edema della glottide e ARDS. L'IL-6, la CRP e la PCT si riferiscono a 10 giorni di malattia. I valori di procalcitonina non oltrepassano mai il valore più basso del range e cioè 0,5 ng/ml (34).

nella sepsi, nella peritonite e nelle gravi infezioni del tessuto molle a secondo della estensione dell'infiammazione (figura 23). Ciò non significa che in qualche caso le concentrazioni di PCT non possano essere discretamente elevate. Le ragioni di questi bassi valori di PCT e le relative conclusioni, apparentemente inconsistenti, non sono ancora note: possono presentarsi maggiormente in occasione di processi infiammatori "locali", specialmente con le broncopolmoniti. Nel caso in cui la polmonite fosse complicata da sintomi settici o dall'ARDS, i valori di PCT diventano molto alti.

Nylen et al. hanno descritto un aumento della calcitonina immunoreattiva in 12 pazienti con polmonite acuta isolata (2). Analogamente, Gramm et al. riferiscono circa valori di PCT aumentati nella polmonite (H.-J. Gramm, Clinic Benjamin Franklin della "Libera Università di Berlino", comunicazione personale) (37). Come nella polmonite di origine virale, sono state trovate nel siero solo concentrazioni molto basse di molecole di calcitonina immunoreattiva (2). Nelle infezioni virali del polmone, dove di norma non si riscontrano aumenti della PCT, bisognerebbe tenere presente

che dopo breve tempo, in parecchi casi, queste infezioni sono accompagnate da superinfezioni batteriche che portano ad un aumento della procalcitonina anche se secondario. Anche per la polmonite, l'aumento delle concentrazioni di PCT rientra nella reazione sistemica del sistema immunitario a fronte di infiammazioni batteriche.

Speciali forme di polmonite

Nella broncopolmonite da aspirazione si è notato che di norma aumentano le concentrazioni di PCT [(2) e nostre osservazioni], probabilmente a causa di una con - comitante superinfezione batterica. Se non insorgono complicazioni a seguito del - l'aspirazione, i valori di PCT si abbassano nell'arco di pochi giorni (figure 20 e 21).

I valori di PCT consentono di differenziare le forme tossiche di ARDS dalle forme batteriche o settiche. Vedi anche il capitolo 4.1.

Nelle patologie polmonari croniche, altrimenti nella popolazione sana, è riscontrabile un lieve aumento di molecole immunoreattive del precursore della calcitonina. Becker et al. (14) hanno descritto un modesto aumento di PCT nei fumatori e in pazienti con patologia ostruttiva polmonare cronica (COPD). Queste concentrazioni, comunque, sono appena al di sopra dei valori normali relativi alla popolazione sana. Queste risultanze si possono spiegare nei fumatori di sigarette con l'infiammazione cronica e le superinfezioni batteriche da diminuita clearance bronchioalveolare.

Fisiopatologia

Nei disturbi polmonari, in aggiunta ai meccanismi patologici di infiammazione sistemica di stimolazione della PCT, può anche essere trattato l'effetto patobiologico locale sulle cellule neuroendocrine, per esempio nelle lesioni da fumo di sigarette o da ustioni per inalazione. In criceti tiroidectomizzati dopo esposizione al fumo di sigaretta, è stato riscontrata la deplezione del peptide calcitonina da parte di cellule neuroendocrine del polmone (15). Si è pensato che la secrezione di queste cellule neuroendocrine possa essere non solo di tipo paracrino ma anche di tipo ematocrino nella circolazione sanguigna, con conseguente aumento della concentrazione ormonale nel plasma (16).

4.3 Pancreatite acuta: confronto tra l'eziologia biliare e tossica

Nella pancreatite acuta, l'identificazione precoce dell'eziologia della malattia è importante sul piano terapeutico. In caso di eziologia biliare con ostruzione del dotto biliare causata, per esempio, da calcoli, è essenziale la rapida disobliterazione mentre nella colangite è sufficiente la terapia antibiotica. La pancreatite emorragica, la necrosi del pancreas o la sepsi biliare

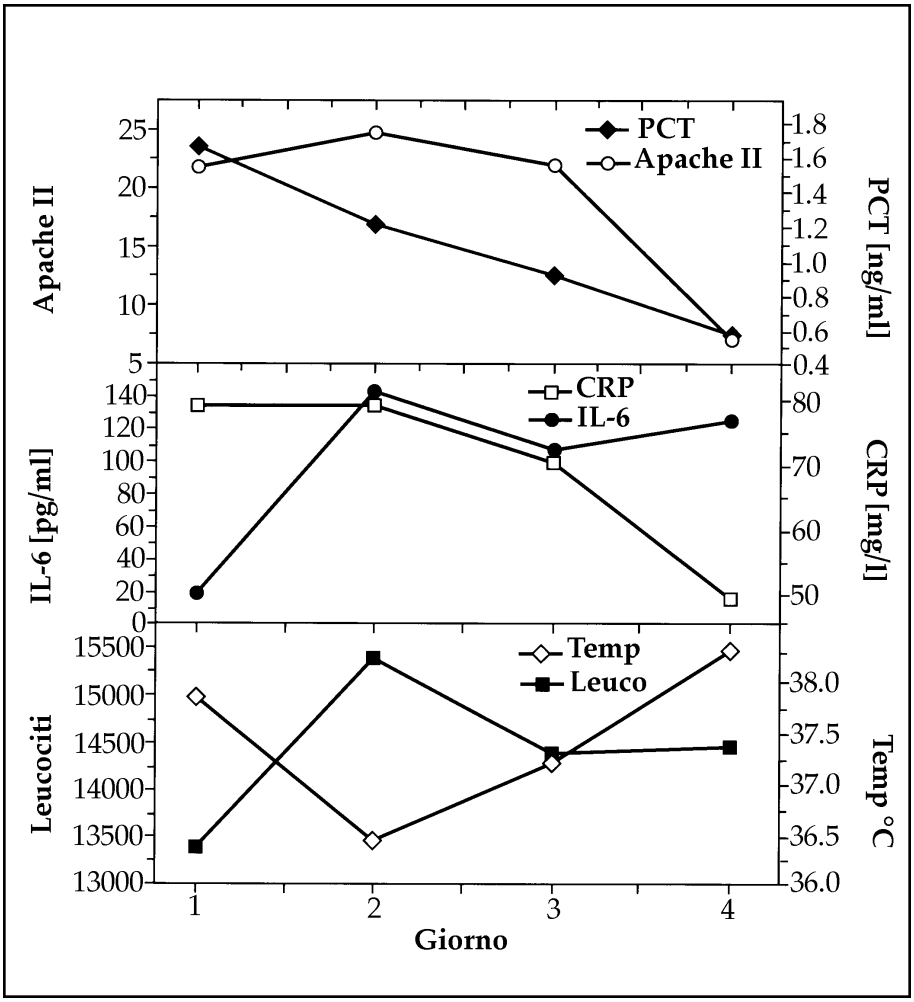


Figura 20. Caso clinico di broncopolmonite acuta da spirazione senza complicazioni. La massiccia quantità di aspirato venne accertata e materialmente rimossa attraverso broncoscopia. Dopo terapia antibiotica, le concentrazioni di PCT si abbassarono rapidamente in accordo al miglioramento clinico (Th.Palmaers, M.Meisner, Università di Erlangen-Nuremberg).

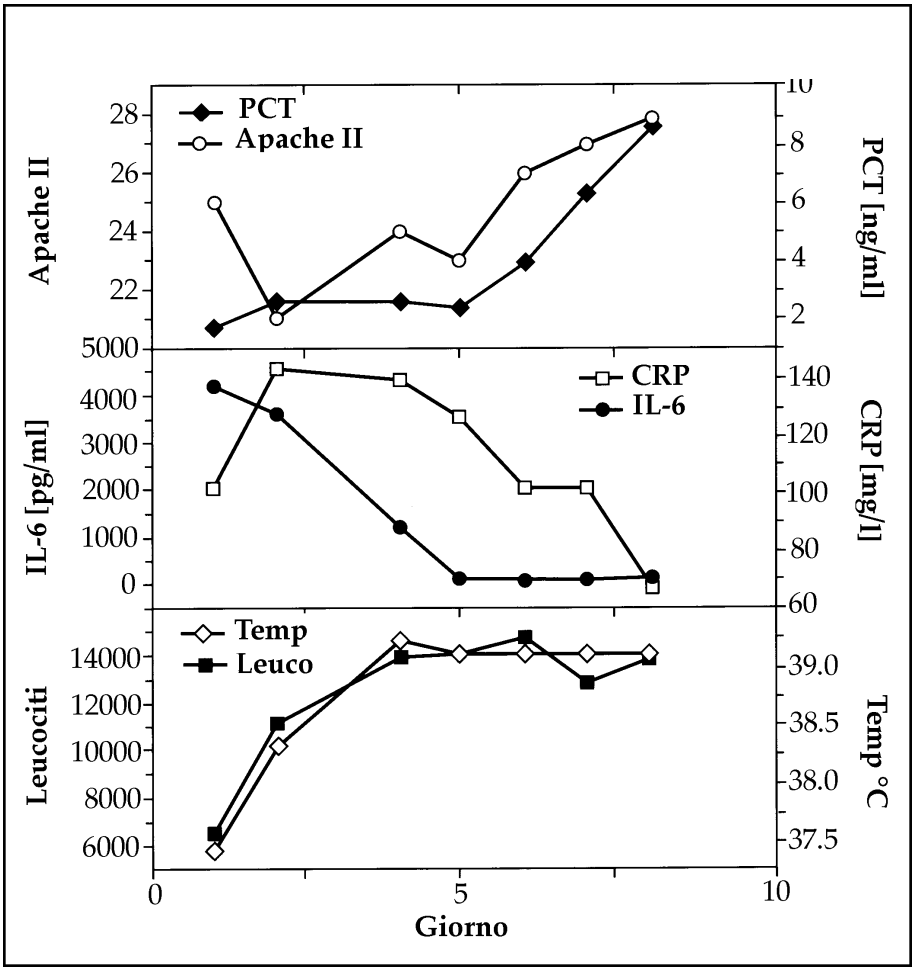


Figura 21. Caso clinico di broncopolmonite da aspirazione fulminante con conseguente ARDS in paziente maschio di 17 anni. Sul piano clinico ci fu un continuo aggravamento della situazione polmonare tanto che, in 8ª giornata il paziente venne trasferito in una unità specializzata ed attrez - zata per l'assistenza polmonare extracorporea (ECLA). Le concentrazioni di PCT che all'inizio erano basse, aumentarono rapidamente dalla 6ª giornata dall'insorgenza della malattia (Th. Palmaers, M.Meisner, Università di Erlangen-Nuremberg).

sono possibili complicazioni della pancreatite acuta. In accordo con gli studi di Brunkhorst et al. (17,45), i pazienti affetti da pancreatite biliare mostrano alte concentrazioni seriche di PCT (60.8 ng / ml ± 136, n = 13). I pazienti affetti da pancreatite con eziologia tossica, per esempio da abuso di etanolo, presentano un moderato aumento delle concentrazioni seriche della PCT (0.39 ± 0.38 ng / ml, n = 19) (figura 22). La validità di questa osservazione è limitata al caso in cui non compaiano contemporaneamente alla pancreatite acuta, altre complicazioni o altre infezioni batteriche. Nella colangite acuta oppure con concomitanti complicazioni sistemiche, la PCT si innalza ai suoi massimi livelli. Questo studio riporta la correlazione tra i livelli dei valori e la mortalità. Nei pazienti con pronunciata iperprocalcitoninemia, gli Autori suggeriscono un tempestivo trattamento antibiotico e una colangiografia endoscopica retrograda (ERC), salvo che sia la colangite acuta a dare origine alla malattia (17,45).

Poichè l'ipertensione portale è spesso osservata nella cirrosi epatica causata dall'etanolo, vale la pena rimarcare che in pazienti con ipertensione portale, indipendentemente dal tipo di eziologia, è possibile avere concentrazioni seriche di PCT leggermente aumentate. Questa osservazione vale soprattutto nell'ipertensione portale scompensata (F.M.Brunkhorst, Neukolln General Hospital, Berlin, comunicazione personale). Una spiegazione possibile di tale aumento della PCT può essere l'aumentata traslocazione batterica dall'intestino a causa della congestione venoso-portale.

4.4 Peritonite

Contrariamente a quanto accade per la polmonite, nella peritonite sono sempre state riscontrate alte concentrazioni plasmatiche di PCT. Il motivo di questa osservazione si basa sul fatto che il peritoneo possiede una vivace risposta immunitaria che, quasi all'inizio di ogni infiammazione, si associa alle reazioni sistemiche. Questa osservazione è in armonia con il fatto che l'estensione anatomica dell'infiammazione influenza indirettamente l'aumento della PCT. Poichè il peritoneo è un organo esteso con una superficie grande e ben capillarizzata e la sua è una infiammazione spesso importante che può estendersi con rapidità in una grande area, si capisce come mai si presenti con alti livelli di PCT. Nelle irritazioni peritoneali localmente confinate, per esempio l'appendicite o la colicistite, le concentrazioni di PCT aumentano in maniera moderata o non aumentano affatto.

H.-J.Gramm et al. (Berlino) hanno analizzato le concentrazioni seriche di PCT in pazienti affetti da sola polmonite, sola peritonite e in pazienti affetti da polmonite o peritonite associate a sintomi settici. Le massime concentrazioni di PCT di ciascun gruppo durante il decorso della malattia sono riportate in figura 23 (37). In caso di sepsi, le concentrazioni massime di PCT

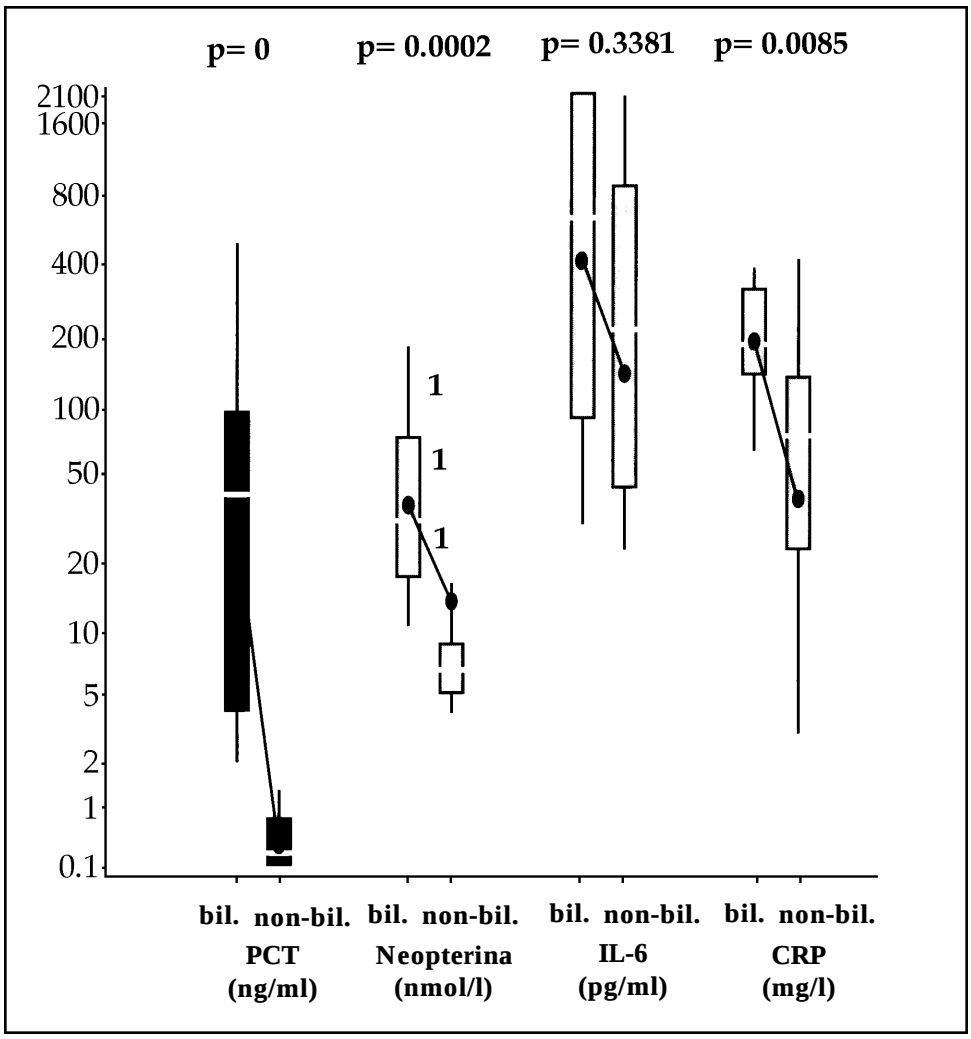


Figura 22. Grafico della PCT, neopterina, IL-6 e CRP con pancreatite biliare (bil, n = 10) e pancreatite tossica (non-bil, n = 16). I risultati sono riportati come mediana (-), media (.), SEM e concentrazioni minime e massime, MWU-test (F.M.Brunkhorst, dati gentilmente forniti dall'Autore) (17).

sono generalmente più alte di quelle in assenza di sepsi. Comunque in caso di peritonite la differenza dovuta alla presenza o assenza di sepsi non è significativa poichè i valori di PCT sono già alti con la sola peritonite.

Per la peritonite, la PCT è anche un prezioso marker prognostico. In uno studio di H.B. Reith relativo a 162 pazienti, fu possibile discriminare i

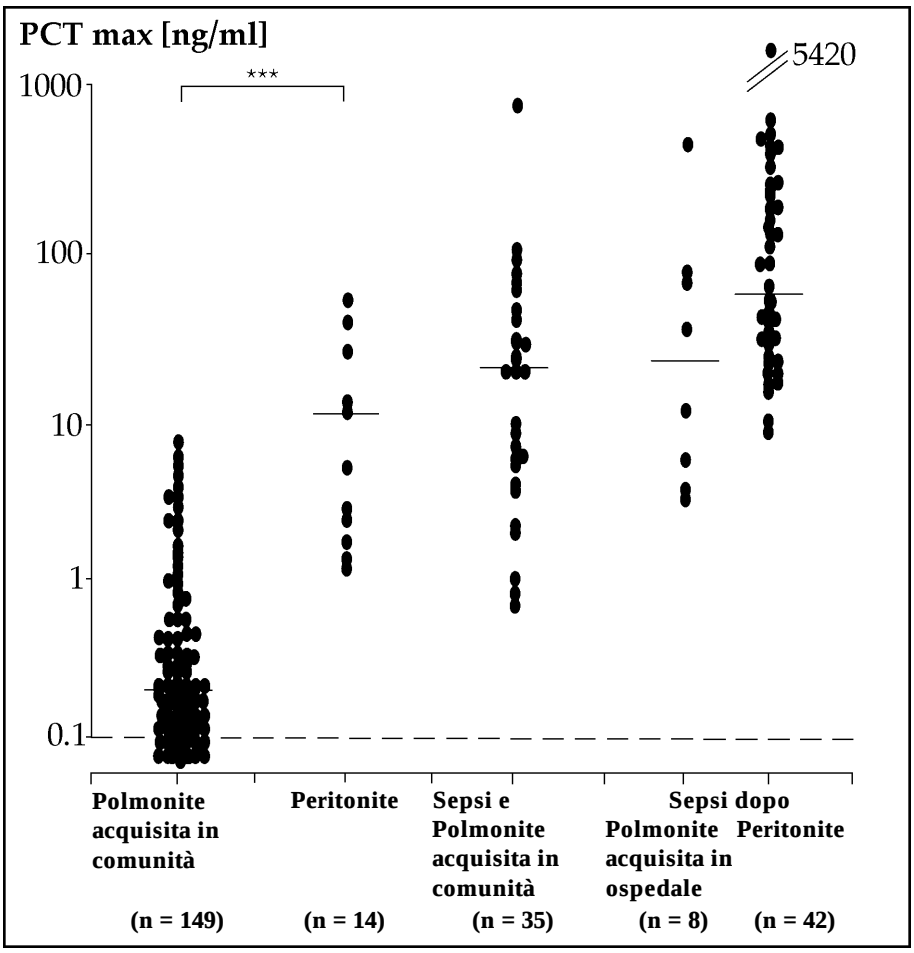


Figura 23. Procalcitonina serica nella polmonite e nella peritonite in presenza e in assenza di sintomi settici (concentrazioni massime). Le barre indicano la media di ciascun gruppo. Le medie dei gruppi che si riferiscono alla polmonite e alla peritonite non associate ad altre patologie (gruppi 1 e 2) sono significativamente diverse (MWU-test, p<0.001) (37).

pazienti con decorso letale della malattia da quelli con guarigione, attraverso l'andamento della PCT dal giorno del ricovero fino alla 3ª giornata, con l'84% di sensibilità e il 91% di specificità. In pazienti affetti da peritonite con decorso letale, le concentrazioni plasmatiche di PCT aumentarono o rimasero invariate durante il periodo di osservazione, mentre i valori relativi ai pazienti che raggiunsero la guarigione, diminuirono (44).

4.5 La PCT nel periodo post operatorio

Diversamente dalle citokine e dagli altri parametri di laboratorio per le infiammazioni, le concentrazioni plasmatiche di PCT di norma non subiscono aumenti sostanziali nel periodo post operatorio. A seguito di semplici interventi chirurgici senza contaminazioni batteriche o liberazione di endotossine, come per esempio l'operazione di ernia, la chirurgia ossea delle estremità o interventi simili, la PCT resta nel range di normalità (<0.5 ng/ml) durante il periodo post operatorio (figura 24) (H.B.Reith, Surgical Clinic and Policlinic of the University of Wurzburg, comunicazione personale e nostre osservazioni). A seguito di interventi di maggiore portata, come per esempio gli ampi interventi addominali (intervento di Whipple, gastrectomia), o specialmente dopo la resezione dell'esofago oppure nella circolazione extracorporea della chirurgia a cuore aperto, si osservano piccoli e medi aumenti delle concentrazioni seriche di PCT dalla 2ª alla 3ª giornata dopo l'intervento; normalmente non si superano i 2 o 3 ng/ml ma a volte si può arrivare a circa 10 ng/ml (H.J.Gramm, Clinica Benjamin Franklin, FU Berlino, comunicazione personale e nostre osservazioni). In un periodo post operatorio senza complicazioni e con una normale guarigione della ferita, i valori di norma non aumentano dopo il terzo giorno ma si abbassano rapidamente dopo il secondo o terzo giorno per portarsi nel range di normalità; ciò in accordo con il periodo di emivita della PCT che è di circa 25-30 ore. Praticamente in ogni giornata i valori dovrebbero ridursi almeno della metà rispetto a quelli del giorno precedente. In presenza di complicazioni come infiammazioni oppure difficoltà di guarigione della ferita, si presenta soltanto un lieve abbassamento della PCT oppure, nel caso di infiammazioni sistemiche o di sintomi settici, si presentano alte concentrazioni di PCT che continuano ad aumentare. Questo fatto dovrebbe far scaturire un ulteriore accertamento diagnostico oppure un intervento terapeutico. Una giustificazione possibile dell'aumento delle concentrazioni di PCT nei periodi seguenti ad interventi chirurgici di grande portata, in modo particolare nella resezione dell'esofago, potrebbe essere la temporanea liberazione di endotossine dovuta alla manipolazione dei tessuti per esempio dell'intestino oppure a traslocazione batterica per esempio a causa della compromessa perfusione microcircolatoria nella circolazione extracorporea.

4.6 Chirurgia dei trapianti

Con il trapianto di organi, la normale reazione immunitaria dell'organismo viene soppressa per via farmacologica per evitare il rigetto dell'omotrapianto. Attraverso l'uso di corticosteroidi, ciclosporina, altri agenti ed altri metodi immunosoppressivi si causa la compromissione del sistema immuni-

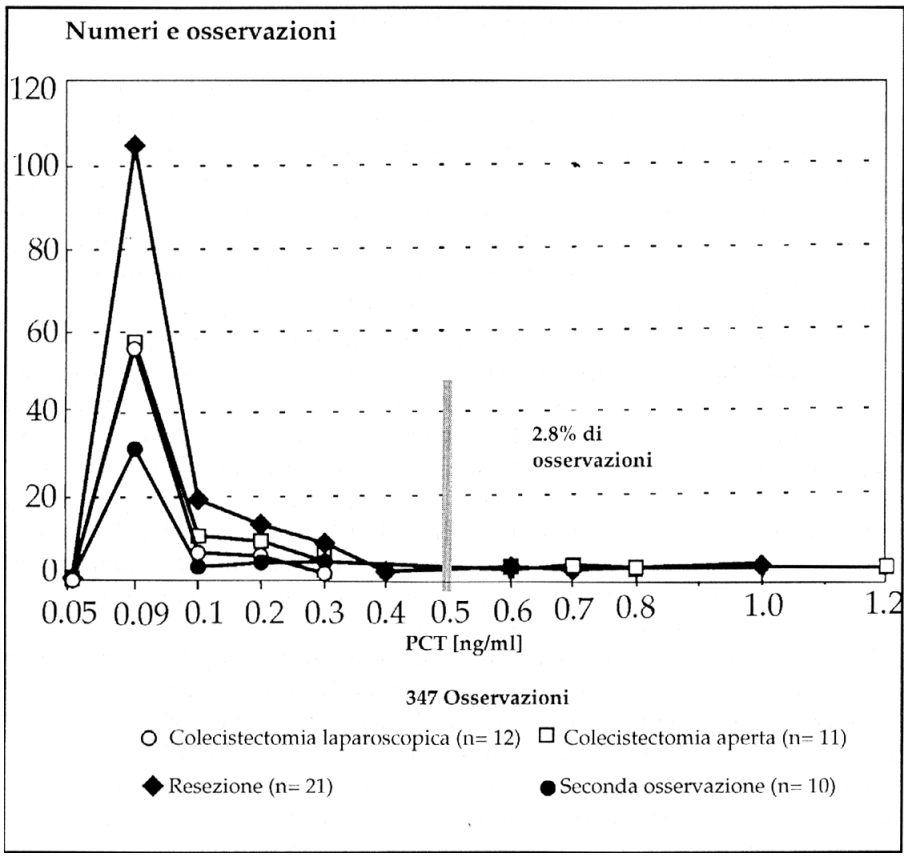


Figura 24. Istogramma delle concentrazioni massime di PCT postoperatorie dopo interventi chirurgici. Il range normale di 0.5 ng/ml è superato solo in pochi casi (H.B. Reith, Surgical Clinic and Policlinic of the University of Wurzburg, dati gentilmente forniti dall'Autore).

tario per garantire la tolleranza nei confronti dell'organo estraneo. Dopo il trapianto d'organo, specialmente nel primo periodo post operatorio, è possibile che si manifestino complicazioni di natura batterica, virale o micotica. Nella fase acuta del rigetto dell'organo trapiantato si deve determinare prontamente da che tipo di complicazione il rigetto trae origine poichè la terapia cambia a secondo della complicazione. La diagnosi differenziale deve fornire immediati chiarimenti ma qualche volta è difficoltosa da fare.

Sono state determinate da Stahler e da Hammer di Monaco, le concentrazioni seriche di PCT in 30 pazienti con trapianto di cuore e in 9 pazienti con trapianto di fegato nel periodo immediatamente successivo all'intervento (18). Si trovò che i pazienti senza infezione ma con rigetto dell'organo in fase

acuta avevano concentrazioni plasmatiche di PCT normali o appena aumentate. Al contrario, pazienti con infezioni funginee o batteriche avevano significativi aumenti della PCT (range da 1.0 a 487.5 ng/ml). Non fu trovata nessuna correlazione con la gravità delle infezioni. L'esito favorevole della terapia antibiotica fu documentato dall'abbassamento delle concentrazioni di PCT. Secondo questo studio i pazienti che presentarono diminuzione dei valori di PCT non morirono a causa di complicazioni infettive mentre i pazienti morti a causa di complicazioni settiche letali avevano alti livelli di PCT peraltro in continuo aumento.

In conclusione la PCT può essere utilizzata come parametro addizionale per discriminare le infezioni batteriche e micotiche nei rigetti d'organo in fase acuta oppure le infezioni virali nella chirurgia dei trapianti (18,43). Un'altra possibile indicazione della PCT è il dosaggio plasmatico immediatamente prima della procedura di trapianto e cioè quando il paziente è ammesso alla operazione. Dato che il tempo disponibile è limitato, una volta che l'organo è assegnato e che il paziente ricevente è avvertito, analogamente alla CRP la PCT può mettere in evidenza la presenza di una infiammazione acuta e pertanto dare ulteriori informazioni su possibili infezioni non rilevate.

4.7 Meningiti batteriche e Sepsi in neonati e bambini

In neonatologia ed in pediatria è fondamentale la diagnosi rapida e precoce di infezioni batteriche sistemiche. Poichè questi piccoli pazienti spesso non manifestano una specifica sintomatologia, è necessario che la diagnosi clinica sia prontamente supportata da test microbiologici di laboratorio. La CRP, fra gli altri parametri disponibili, è un indicatore sensibile, precoce e attendibile delle infiammazioni sistemiche. Poichè i valori di CRP possono aumentare in presenza di infezioni di minor peso quali le infezioni batteriche locali o addirittura un raffreddore, questa proteina non sempre è adatta per attestare la gravità di un'infezione. La PCT, al contrario, non è influeanzata dalle infezioni minori aumentando i propri valori solamente in presenza di infezioni batteriche sistemiche all'insorgere dell'infiammazione settica (22). L'uso della CRP non sempre consente di differenziare le infezioni batteriche da quelle non batteriche mentre ciò è possibile con la PCT. Inoltre la PCT fornisce ulteriori informazioni sulle infiammazioni acute in neonatologia ed in pediatria.

Gli studi di Assicot (23) e di Gendrel (22) indicano che i livelli serici di PCT non aumentano in presenza di colonizzazioni batteriche periferiche, di infiammazioni locali e di infezioni virali. Gravi infezioni batteriche sistemiche e le sepsi sempre fanno aumentare in modo significativo la PCT. I risultati ottenuti da Gendrel sono riportati nella figura 25. Nella parte più bassa del range della CRP non c'è una netta separazione dei gruppi mentre la PCT presenta alte concentrazioni solo nella sepsi.

Le concentrazioni seriche di PCT nella meningite acuta, sono significativamente diverse a secondo che si tratti di meningite ad eziologia virale oppure di meningite batterica (24).

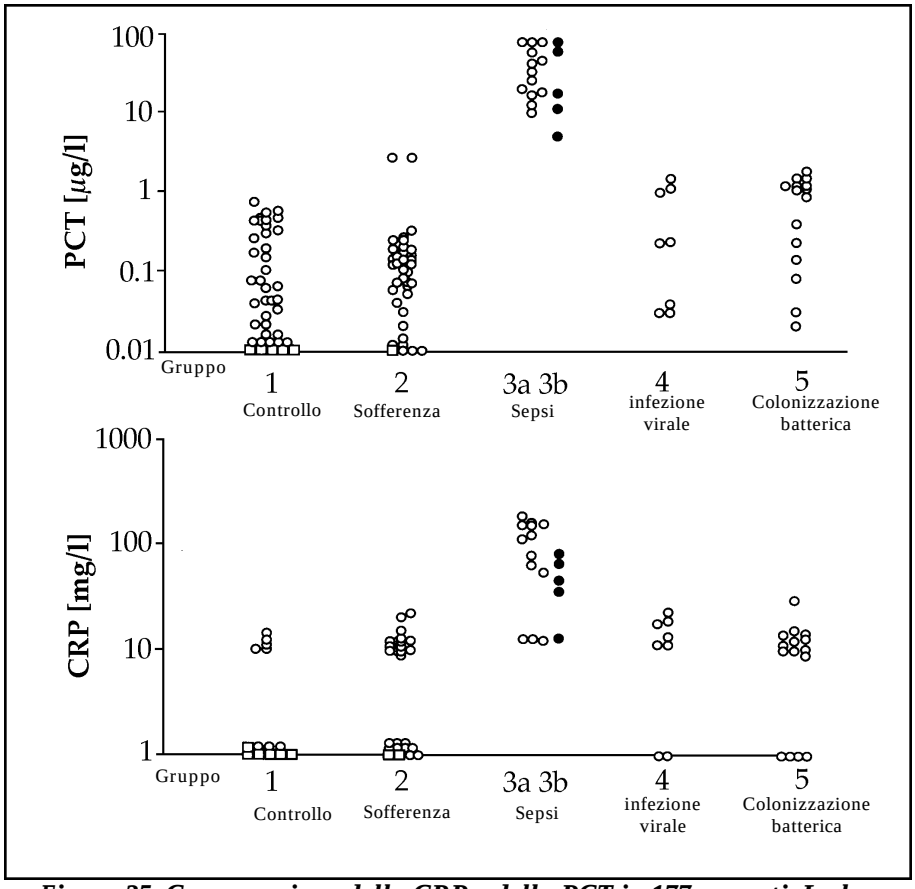


Figura 25. Comparazione della CRP e della PCT in 177 neonati. La bassa specificità della CRP nelle infezioni batteriche sistemiche comparata alla PCT emerge dalla distribuzione dei valori di CRP e PCT. I pazienti sono suddivisi in un gruppo di controllo (1, n = 86), in un gruppo con sintomi di di stress senza segni clinici di infezione (2, n = 50), in un gruppo con sintomatologia clinica di sepsi con positività delle colture ematiche o del liquido cerebrospinale (3a e 3b, n = 13), in un gruppo con infezioni virali (4, n = 8, colture ematiche negative e isolamento positivo del virus), in un gruppo con colonizzazione batterica (5, n = 15, coltura mucocutanea positiva e colture ematiche e delle urine negative). Il range di normalità della PCT è al di sotto di 0.5 ng/ml (22).

Gendrel et al. accertarono le concentrazioni di PCT in 42 bambini affetti da meningite acuta (24); di questi, 15 bambini affetti da meningite batterica presentavano concentrazioni di PCT comprese tra 9.1 a oltre 100 ng/ml (57.9 di media) mentre gli altri 27 bambini con meningite virale e comunque non batterica presentavano bassi livelli di PCT con valori compresi tra 0 e 1.2 ng/ml e con una media di 0.33 ng/ml perfettamente all'interno del range di normalità. Il dosaggio della CRP non riuscì a separare adeguatamente i due gruppi.

4.8 Malattie tropicali e malaria

Nelle forme gravi di malaria così come nelle forme di malaria senza complicazioni, sono stati osservati aumenti delle concentrazioni seriche di PCT; concentrazioni molto elevate sono state misurate nelle forme più gravi della malattia. Nel corso della terapia i valori si abbassano nell'arco di pochi giorni. Nei pazienti studiati da Davis et al. (25) le concentrazioni seriche di PCT correlavano con la bilirubina serica fornendo un indice della funzionalità epatica; invece non si trovarono correlazioni con la creatinina, con la quantità di parassita nel sangue e con la Glasgow coma score. Di norma, con la malaria da falciparum può presentarsi ipocalcemia (26). Comunque, le concentrazioni di calcio nel siero (calcio ionizzato) non erano in correlazione con la PCT (25).

La melioidosi è un'altra malattia tropicale nella quale sono state riscontrate concentrazioni di PCT molto alte (27). Ciò non costituisce una sorpresa visto che la melioidosi è indotta da un batterio appartenente agli pseudomonas, P. pseudomallei, e visto che questa malattia può essere fulminante e spesso può essere letale. I sintomi della malattia non sono sempre chiari poichè variano dai dolori aspecifici ai sintomi gastrointestinali e febbre improvvisa fino alla setticemia, polmonite e formazione di ascessi. L'aggressione tempestiva con antibiotici è essenziale. La melioidosi è endemica nel sud-est asiatico e nel nord Australia. Una buona correlazione tra le concentrazioni seriche di PCT e la gravità della malattia è stata vista anche per la melioidosi (27).

4.9 Malattie autoimmuni, infiammazioni croniche non batteriche e malattie neoplastiche

Le infiammazioni croniche non batteriche non inducono produzione di PCT. Anche le malattie autoimmuni e le altre malattie sistemiche che a volte si manifestano con grave sintomatologia infiammatoria come vasculite o lupus eritematoso sistemico, di norma non determinano incrementi della concentrazione plasmatica di PCT.

Brunkhorst e Haubitz presso il "MHH"(University Hospital Hannover)(comunicazione personale) considerarono 68 pazienti affetti da vasculite e riscontrarono che la PCT cadeva nel range di normalità per quasi tutti i pazienti. Anche nella fase acuta della malattia, come per esempio nel morbo di Wegener, non si trovarono valori di PCT aumentati al di sopra del valore normale di 0.5 ng/ml. G.R.Burmester e A.Krauser dell'University Clinic Charitè di Berlino studiarono 200 pazienti affetti da patologie reumatoidi e malattie autoimmuni (comunicazione personale). Fra questi c'erano pazienti con artrite reumatoide, sarcoidosi, dermatomiosite, miosite, sclerodermia diffusa, miosite fibrosa, lupus eritematoso sistemico e pazienti affetti da asma allergica, reazioni di tipo 1 e edema angioneurotico (28). In questi pazienti si trovarono concentrazioni di PCT che nella maggior parte dei casi rientravano nel range di normalità e cioè < 0.5 ng/ml. C.Bohuon analizzò le concentrazioni seriche di PCT di 17 pazienti affetti da proctocolite (29): la PCT fu sempre al di sotto di 1 ng/ml. Tre pazienti di questo gruppo con valori di PCT compresi tra 0.5 e 1 ng/ml ebbero la leucocitosi con modesto aumento della temperatura. In conclusione, se pazienti affetti da patologie infiammatorie croniche non batteriche presentano valori di PCT significativamente elevati, significa che molto spesso è presente simultaneamente una attiva infezione batterica.

Pazienti con neoplasie o tumori maligni solitamente presentano concentrazioni plasmatiche di PCT normali o leggermente aumentate. In questi pazienti i livelli di PCT aumentano solo nel caso in cui sia presente una infiammazione sistemica batterica.

Bohuon et al. (29) riferiscono di 30 pazienti affetti da mieloma e da morbo di Waldenstrom. 24 di questi pazienti avevano concentrazioni di PCT al di sotto di 0.1 ng/ml ed i restanti 6 valori compresi tra 0.1 e 1 ng/ml. Fra 37 pazienti con cancro della prostata, 35 avevano valori normali di PCT al di sotto di 0.1 ng/ml mentre gli altri 2 avevano valori aumentati a causa di una concomitante grave infezione del sistema urogenitale. Brunkhorst et al. (General Hospital Neukolln di Berlino, comunicazione personale) studiarono le concentrazioni seriche di PCT in 10 pazienti affetti da differenti tumori maligni, tra cui carcinoma bronchiale e linfoma; si trovarono livelli di PCT moderatamente innalzati in 3 pazienti nonostante che le concentrazioni seriche di neopterina fossero aumentate in modo evidente.

Alcuni tumori maligni sono in grado di sintetizzare procalcitonina o peptidi simili per un fenomeno paraneoplastico. Oggi si sa che due patologie neoplastiche sono in grado di produrre peptidi simili alla calcitonina o peptidi precursori della calcitonina: il carcinoma delle cellule C midollari della tiroide e il carcinoma delle piccole cellule del polmone (30,31,35). Queste cellule maligne sono in grado di sintetizzare simultaneamente sia la calcitonina che la procalcitonina determinando, conseguentemente, un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambe le molecole.

4.10 La PCT e la diagnosi differenziale tra le infezioni virali e batteriche

Le infezioni virali non causano produzione di procalcitonina. Anche nelle forme più severe non si rileva aumento delle concentrazioni plasmatiche di PCT oppure, se c'è, è di modesta entità. La stimolazione istantanea di produzione della PCT indotta dalle infezioni batteriche acute oppure dalla sepsi, non si riscontra se l'infezione è di origine virale. Questa caratteristica può aiutare a distinguere le infezioni batteriche da quelle virali. In bambini affetti da meningite, si osserva una differenza significativa dei valori di PCT a secondo che l'eziologia sia batterica o virale (Gendrel et al., 24). Pertanto la procalcitonina è un marker sensibile e precoce della meningite batterica.

Nei pazienti affetti da HIV non sono stati visti aumenti delle concentrazioni di PCT anche negli stadi più avanzati della malattia (32). Valori normali di PCT oppure incrementi modesti accompagnano le epatiti B e le infezioni da CMV (F.M.Brunkhorst, Clinic Neukolln, Berlino, comunicazione personale).

Queste caratteristiche assumono rilevante importanza in tutti quei casi in cui la rapida diagnosi e la differenziazione tra eziologia batterica e virale consentono un immediato e corretto intervento terapeutico.

Considerato che molti di questi pazienti sono immunocompromessi, cioè sono soggetti con neutropenia, con chemioterapia in corso o hanno avuto un trapianto di organo, si può pensare che essi traggano vantaggio dalla determinazione della PCT.

5. Aspetti di laboratorio

5.1 Determinazione della PCT con un dosaggio immunoluminometrico (ILMA) - LUMItest PCT

La determinazione della PCT con un test immunoluminometrico (ILMA) eseguibile in non più di due ore, è di semplice realizzazione.

Il kit LUMItest PCT per la determinazione quantitativa nel siero o nel plasma umano della procalcitonina, è prodotto dalla B.R.A.H.M.S. Diagnostica di Berlino, Germania ed è distribuito dalla Medical Systems S.p.A. di Genova. Ulteriori informazioni su questo test sono riportate sul manuale delle istruzioni fornito dal produttore.

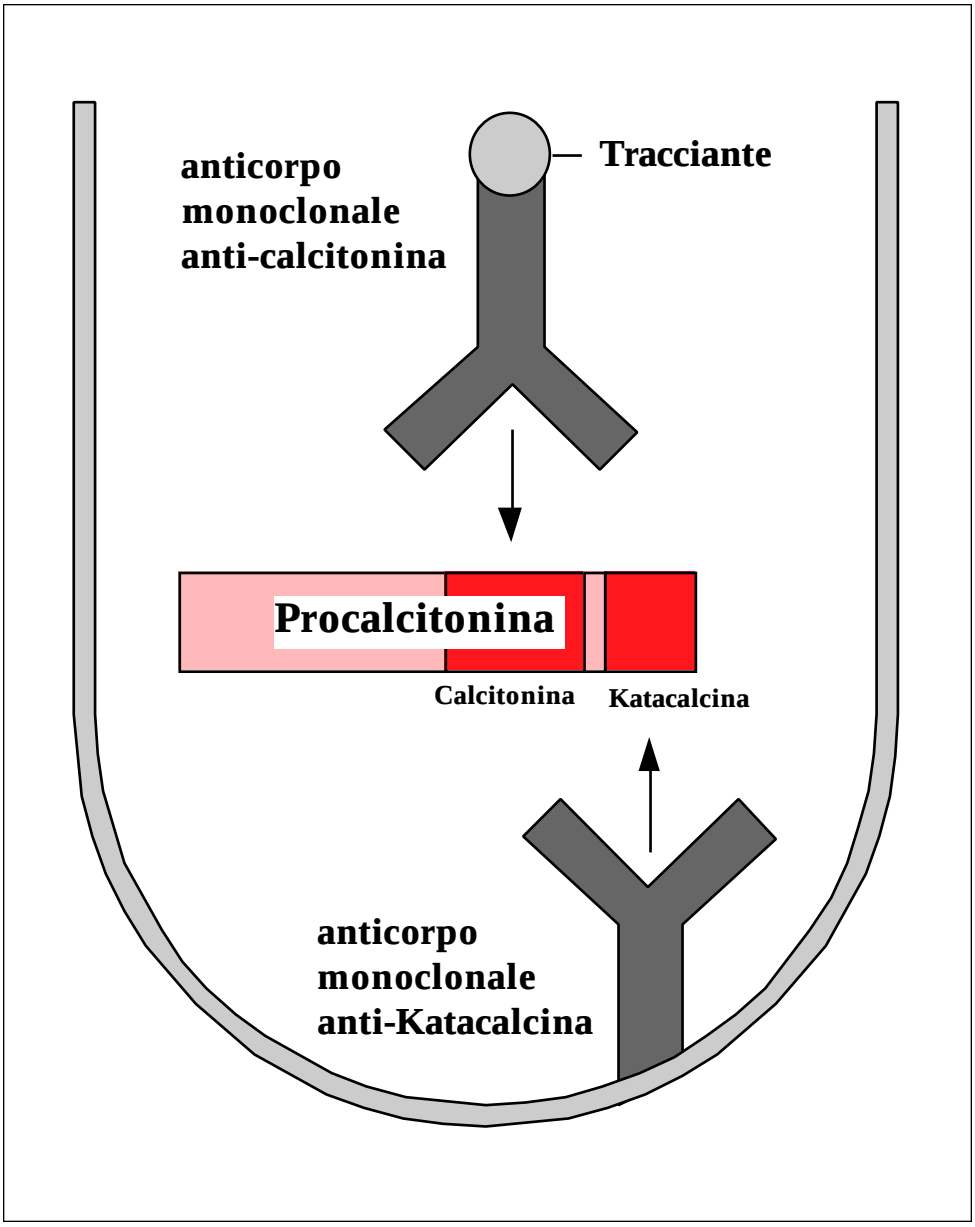
LUMItest PCT è un dosaggio immunoluminometrico (ILMA) quantitativo utilizzato per dosare quantitativamente la PCT nel siero e nel plasma umano. Due anticorpi monoclonali antigene- specifici che legano la PCT (antigene) in due siti leganti differenti (i segmenti della calcitonina e della catakalcina) sono aggiunti in eccesso. Uno di questi anticorpi è marcato con una sostanza luminescente (tracciante) mentre l'altro è fissato sulla parete all'interno della provetta (sistema coated tube).

Durante l'incubazione, entrambi gli anticorpi reagiscono con le molecole di PCT del campione per dare un "complesso sandwich". Il risultato è che l'anticorpo marcato con la sostanza luminescente si lega sulla superficie interna del tubo. A reazione completata, l'eccesso di tracciante viene rimosso totalmente dall'interno del tubo.

Successivamente si determina la quantità di tracciante rimasto sulle pareti all'interno del tubo di reazione misurando il segnale luminescente con un luminometro e con i reagenti LUMItest Basiskit. L'intensità del segnale luminescente (RLU) è direttamente proporzionale alla concentrazione di PCT nel campione. Si costruisce una curva utilizzando standard a concentrazione nota di antigene (standard calibrati contro PCT umana intatta sintetica). Le concentrazioni incognite della PCT contenuta nel siero o nel plasma dei pazienti possono essere determinate per estrapolazione dalla curva.

5.2 KitILMA LUMItest PCT

Il kit LUMItest PCT, un test immunoluminometrico (ILMA) per il dosaggio della PCT nel siero o nel plasma umano, fornisce i coated tubes, i reagenti e gli standards per realizzare 100 determinazioni.


anticorpo
monoclonale
anti-calcitonina
Tracciante
Procalcitonina
Calcitonina
Katacalcina
anticorpo
monoclonale
anti-Katacalcina

Contenuto KIT LUMItest PCT

A **Coated tubes** (tubi di reazione)
coattati con anticorpo anti-PCT (monoclonale, di topo),
2 set da 50 tubi, **pronti per l'uso**.

B **Tracciante**
marcato luminescente (derivato dell'acridinio)
anticorpo anti-PCT (monoclonale, di topo),
1 fiala, **liofilizzata**, soluzione colorata in azzurro,
29 ml dopo ricostituzione con tampone C.

C **Tampone**
per la ricostituzione del tracciante B,
1 fiala contenente 29 ml, **pronta per l'uso**

G **Siero zero** (siero umano)
per la ricostituzione di standards e controlli,
1 fiala contenente 4 ml, **pronta per l'uso**

S1-S6 **PCT standards**
6 fiale, **liofilizzate**
Da ricostituire ciascuna con 0.25 ml di siero zero G (PCT-free) prima dell'uso.
Range di concentrazione: 0.08 (def.); 0.3-0.7; 1.5-2.5; 16-24; 160-240; 400-600 ng / ml
Le concentrazioni precise sono riportate sul foglietto interno.

K1-K2 **PCT controlli 1 e 2**
2 fiale, **liofilizzate**
Da ricostituire ciascuna con 0.25 ml di siero zero G prima dell'uso.
Per le concentrazioni vedere il foglietto interno.

Stabilità Tenere nota delle date di scadenza riportate sul kit. Le date sono valide per i reagenti sigillati. Nel caso in cui si facciano meno di 100 determinazioni, per i reagenti ricostituiti devono essere rispettate le seguenti condizioni di conservazione: gli **standard ricostituiti** vanno conservati a -20 °C (3 scongelamenti possibili); il **tracciante ricostituito** regge bene per tre giorni a 4 °C altrimenti va conservato a -20 °C (3 scongelamenti possibili).

Accessori addizionali e strumentazione necesaria

Accessori
- Kit base LUMItest
- Kit di lavaggio LUMItest
- provette da 12 x 75 mm per avviare il luminometro e per stabilire il blank dei reagenti (RLW / NSB)
- micropipette (20 µl, 250 µl) con punte di plastica a perdere
- acqua distillata

A richiesta
- rack di decantazione / sostegno per 50 tubi
- foglio adesivo

Strumento
- miscelatore di campione (es. Vortex)
- rotore orizzontale (es. Janke und Kunkel, IKA Labortechnik KS 250)
- luminometro con 2 iniettori (es. AutoCliniLumat LB 952 o LB 954, Laboratorium Prof. Berthold, Wildbad, D).
- dispensatore (5 ml) per la soluzione di lavaggio
- lavatore manuale per le procedure di lavaggio / decantazione

Contenuto del KIT base LUMItest

Il kit base LUMItest fornisce i reagenti sufficienti per 1000 misurazioni in chemiluminescenza:

BR1 Reagente 1 del kit base
0.5% di H_2O_2 in HNO_3 0.1 M
3 bottiglie contenenti ciascuna 105 ml, pronto per l'uso

BR2 Reagente 2 del kit base
idrossido di sodio 0.25 M
3 bottiglie contenenti ciascuna 105 ml, pronto per l'uso

BK1 Controllo 1 del kit base
2 fiale, liofilizzate; 2 ml ciascuna dopo ricostituzione con acqua distillata

BK2 Controllo 2 del kit base
2 fiale, liofilizzate; 2 ml ciascuna dopo ricostituzione con acqua distillata

1. Numerare i coated tube (a, b)			S1 - S6	K1, K2	P1 ecc.
2. Pipettare	Standards	µl	20	-	-
	Controlli	µl	-	20	-
	Siero campione	µl	-	-	20
3. Pipettare	Tracciante	µl	250	250	250

4. Incubare 2 ore ± 15 minuti a temperatura ambiente (max 25 °C) su shaker rotante (170-300 r.p.m.)

5. Decantare Aggiungere 1 ml di soluzione di lavaggio in ogni tubo prima di decantare in liquido

6. Lavare Aggiungere 1 ml di soluzione di lavaggio in ogni tubo per 4 volte e decantare il liquido.
Capovolgere i tubi e lasciarli asciugare su carta bibula per 5 - 10 minuti.

7. Trasferire Collocare tutti i tubi nel luminometro.

8. Misurare Effettuare le misurazioni con l'iniezione automatica dei reagenti 1 e 2 del kit base.

Nota

Se i campioni non vengono analizzati nelle 4 ore successive al prelievo, devono essere conservati a -20 °C. Bisognerebbe evitare ripetuti congelamenti e scongelamenti.

1. Preparazioni

- Consentire ai coated tube, reagenti, sieri o plasmi di portarsi alla temperatura ambiente.
- Ricostituire standards e controlli.
- Agitare con garbo prima dell'uso standards, sieri di controllo, sieri o plasmi dei pazienti (evitare la formazione di schiuma).
- Ricostituire il tracciante.
- Numerare i coated tube (a, b per i replicati).
- Preparare la soluzione di lavaggio (aggiungere acqua distillata ai 40 ml di concentrato arrivando al volume finale di 21).
- Sistemare il luminometro sulla posizione di ready (iniezione dei reagenti del kit base).

Nota
In caso di necessità è possibile unire i reagenti di più kit purchè i numeri di lotto siano gli stessi.

2.
Pipettare 20 µl di standards PCT a concentrazioni crescenti nei tubi S1a, b ..... S6a, b. Pipettare 20 µl di ciascun controllo nei tubi K1a,b, K2a,b e 20 µl di ciascun siero o plasma campione nei tubi P1a,b ecc. Nella dispensazione dei campioni è necessario usare una punta di plastica nuova per ogni siero o plasma al fine di evitare il trascinamento di PCT .

Nota
È necessario non cambiare la matrice dei campioni in esame (siero oppure plasma) durante le analisi di follow up.

3.
Pipettare 250 µl di tracciante in tutti i tubi di reazione.

4.
Agitare i tubi per un breve tempo su un agitatore per garantire l'omogeneità dei liquidi. Coprire i tubi di reazione con il foglio adesivo e incubare successivamente su un rotore orizzontale (170-300 r.p.m.) per 2 ore ± 15 minuti a temperatura ambiente (max. 25 °C).

Attenzione!
È importante proteggere i tubi di reazione dalla luce durante l'incubazione. I tubi di reazione non devono mai essere esposti alla luce diretta.

5.
Terminato il periodo di incubazione, aggiungere 1 ml di soluzione di lavaggio a ciascun tubo prima di eliminare per decantazione il liquido.
Nell'aggiungere la soluzione di lavaggio, assicurarsi che la parte superiore delle pareti dei tubi di reazione siano completamente umide di soluzione di lavaggio (vedi figura). Ciò per garantirsi la rimozione di eventuali residui di tracciante legatisi nella parte superiore delle pareti dei tubi.

6.
Successivamente aggiungere per quattro volte la soluzione di lavaggio a tutti i tubi di reazione (cfr. nr. 5 e la figura) e decantare tutto il liquido dopo ogni lavaggio.
Dopo l'ultimo lavaggio, capovolgere i tubi e lasciarli asciugare per 5-10 minuti su carta bibula pulita. Successivamente picchiettare leggermente i tubi sulla carta bibula per rimuovere il liquido rimanente.

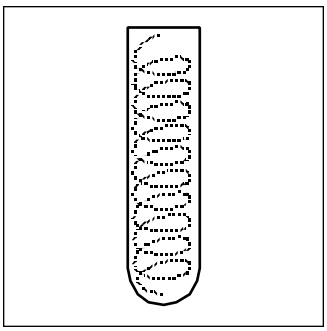


Figura: corretta aggiunta della soluzione di lavaggio.

7.
Collocare tutti i tubi nel luminometro nell'ordine stabilito dal protocollo di lettura.

8.
Iniziare la misurazione della luminescenza con l'iniezione automatica di 300 µl dei reagenti 1 e 2 del kit base LUMItest. Si raccomanda che il tempo di misurazione di ciascun tubo sia di 1 secondo.

Calcolo dei risultati

Per le analisi di LUMItest PCT supportate da computer, è disponibile uno speciale programma per i dosaggi immunoluminometrici (per la valutazione dei dati è consigliabile l'algoritmo spline) compatibile con il luminometro e con l'hardware dei computer usati.
Attraverso l'uso della curva standard è possibile la determinazione diretta dei valori delle concentrazioni in ng/ml dei campioni incogniti con l'uso dei valori misurati del segnale luminescente.

Esempio di calcolo

Valori di segnale (RLU = unità relative di luce) ottenuti con un Auto CliniLumat LB 952.
(Laboratorium Prof. Berthold, Wildbad, D).

Tubi di	RLU (a)	RLU (b)	RLU (media)	ng PCT/ml
Standard S1	137	139	138	(def.) 0.08
Standard S2	333	316	324	0.5
Standard S3	964	957	961	2.0
Standard S4	8 753	9 079	8 916	20
Standard S5	103 860	104 530	104 195	200
Standard S6	245 380	234264	239822	500
Paziente P1	14 296	14 866	14581	31.5

Le misurazioni dei valori di segnale variano da un lumenometro all'altro. Pertanto i valori sopra riportati sono solo orientativi.

5.3 Caratteristiche del dosaggio: precisione, sensibilità, diluizioni e interferenze

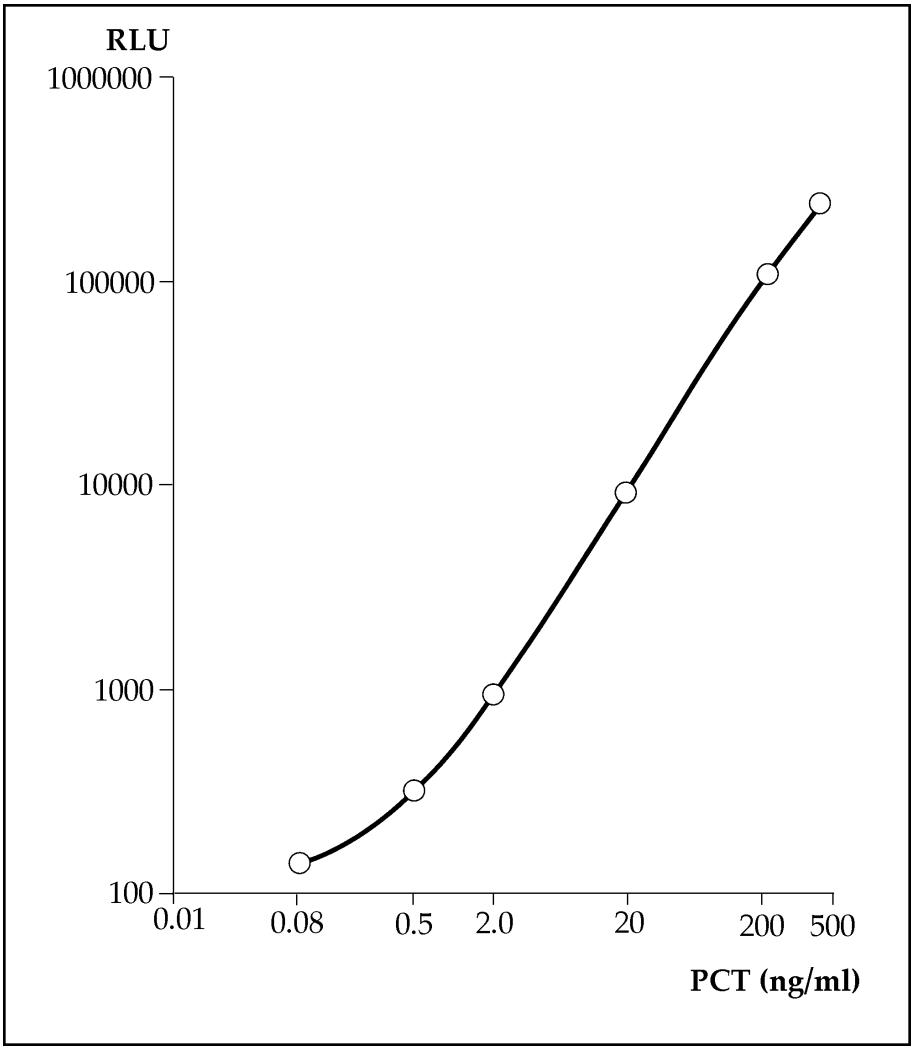
Precisione

Profilo di precisione inter-assay

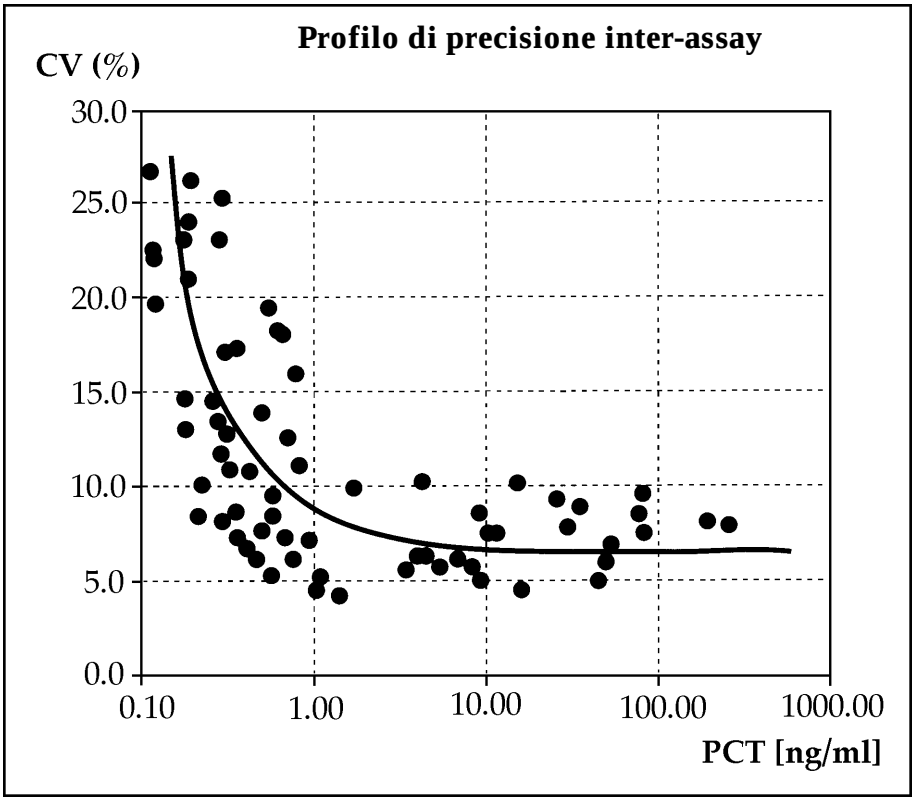
Sono stati misurati in duplicato i sieri di 70 pazienti a 21 °C in dieci serie indipendenti. La sensibilità funzionale del dosaggio, il più basso valore misurato con una precisione del 20% della variazione massima inter-assay, è approssimativamente di 0.3 ng / ml.

Misurazione di concentrazioni di PCT molto alte; diluizione dei campioni

È sempre possibile la diluizione 1:4 dei campioni senza causare perdite delle reali concentrazioni di PCT.



Curva standard LUMItest PCT.



In presenza di elevate concentrazioni di PCT, sopra i 1500 ng/ml, si presenta quello che viene definito "effetto gancio". Pertanto le concentrazioni al di sopra di 500 ng/ml, limite superiore del range del test, devono essere controllate con una diluizione del campione.

Interferenze

Le seguenti sostanze, strutturalmente simili alla PCT, sono state valutate relativamente alle possibili interferenze con la PCT. La tabella riporta le concentrazioni limite di tali sostanze al di sotto delle quali non determinano nessuna interferenza nel dosaggio della PCT.

Sostanze	**Concentrazioni non interferenti**
Calcitonina (umana)	≤ 10 ng / ml
Katacalcina (umana)	≤ 10 ng / ml
α-CGRP umana (*)	≤10 000 ng / ml
β-CGRP umana (*)	≤10 000 ng / ml
Calcitonina (salmone)	≤10 000 ng / ml
Calcitonina (anguilla)	≤10 000 ng / ml
(*) Calcitonin gene-related peptide	

5.4 Range di riferimento (dati preliminari)

La tabella che segue riporta i valori di PCT ottenuti sperimentalmente in particolari condizioni infiammatorie.

Pazienti	**PCT [ng/ml]**
Soggetti normali	< 0.5
Processi infiammatori cronici	< 0.5 - 1
Infezioni virali (epatite B acuta)	< 0.5 - 2
Infezioni batteriche localizzate da lievi a moderate	< 0.5 - 2
SIRS (traumi multipli, ustioni)	5 - 20
Infezioni batteriche gravi, sepsi, insufficienze multiple	10 - 1000

Per seguire il decorso di una infiammazione è necessario che la PCT venga misurata almeno una volta al giorno durante tutto il periodo della malattia. All'aumento dei valori di PCT corrisponde l'aumento dell'attività infiammatoria, mentre alla diminuzione della PCT corrisponde l'attenuazione dell'attività infiammatoria e cioè una prognosi favorevole.

Sarebbe opportuno che ogni laboratorio determinasse i suoi valori di riferimento dosando la PCT su un gruppo rappresentativo di pazienti. Pertanto i dati riportati nella tabella sovrastante sono soltanto una indicazione orientativa.

Ringraziamenti

Nel marzo 1994, il prof. Bohuon riportò le caratteristiche della PCT (procalcitonina) in pazienti con infiammazioni e sepsi in occasione del "*Third Intenational Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsi - Mechanisms and Therapeutic Appoaches*" tenutosi a Monaco. I suoi dati sembrarono così promettenti che decisi di rivolgere la mia attenzione a questa nuova proteina infettiva. Il prof. Bohuon mi informò che la PCT nei campioni di plasma poteva essere determinata dalla Henning Diagnostica, ora B.R.A.H.M.S. Diagnostica GmbH di Berlino, Germania. Così spedimmo i campioni di siero dei nostri pazienti alla B.R.A.H.M.S. per le analisi.

Nel corso dei due anni successivi, gruppo di ricerca della PCT di Jena (prof. Reinhart), di Berlino (dr Brunkhorst, dr. Gramm), di Wurzburg (PD dr Reith) e di Erlangen (dr. Meisner, PD dr. Tschaikowsky) intrattennero stretti contatti scambiandosi conoscenze e informazioni relative alla PCT e sulle sue implicazioni diagnostiche. In occasione di numerosi workshop organizzati dalla B.R.A.H.M.S. attraverso il dr. Beier ed il sig. Kalantzakis, i gruppi di studio furono d'accordo nell'affermare che la PCT è un interessante parametro per le patologie infettive; parametro che dovrebbe essere utilizzato di routine nella diagnosi clinica relativa a pazienti gravemente ammalati. Questa monografia raggruppa i risultati di tutte queste esperienze.

Desidero ringraziare il dr. Brunkhorst, il dr. Gramm ed il dr. Reith per avermi fornito le loro esperienze e per avermi dato il benestare a pubblicare i loro risultati e stampare i grafici con i loro dati. Ringrazio il PD dr. Tschaikowsky dell'università di Erlangen-Nuremberg per il supporto fornitomi attraverso il dibattito e la continua discussione dei dati. Ringrazio il gruppo di lavoro sulla PCT che ha collaborato alle mie ricerche, sig.na A.Scholer, sig.na A.Gemm, sig.ri M.Kuhn, A.Lietzmann, Th.Palmaers, J.Schmidt, St.Schnabel, Ch.Spiessl e la sig.na C.Sebastian. Della società B.R.A.H.M.S. Diagnostica ringrazio il dr. W.Beier ed il sig. Y.S.Kalantzakis e il comitato di direzione per aver fornito il supporto indispensabile per la realizzazione delle ricerche e per la pubblicazione di questa monografia.

Lo scopo di questa pubblicazione è quello di presentare la PCT, di spiegarne i meccanismi di induzione nelle diverse condizioni fisiopatologiche e cliniche arrivando, in tal modo, a razionalizzarne l'impiego nella diagnostica clinica di routine. Presto saranno disponibili altri dati biochimici, immunologici e clinici ed altri parametri correlati alle patologie infettive derivanti dalle ricerche in corso e dalla esperienza clinica quotidiana. Questa è la cosa più importante poichè la PCT non è soltanto un parametro per le malattie infettive ma svolge anche una funzione fisiopatologica nella risposta immunitaria acuta.

Erlangen, 14 luglio 1996 dr. Michael Meisner.

Bibliografia

1) Petitjean S., Assicot M.: Etude de l'immunoreactivite calcitonine-like au cours des processus infectieux. Diplome d'etudes approfondies de biotechnologie, Universite Paris V (1992-1993).

2) Nylen E., Snider R., Thompson K., Rohatgi P, Becker K.: Pneumonitis associated hyperprocalcitoninemia (im Druck, 1996).

3) Ardaillou R. et al.: Metabolic clearance rate of radioiodinated human calcitonin in man. J. Clin. Invest. 1970, 49: 2345-52.

4) Becker K.L. et al.: Small cell lung carcinoma cell line express mRNA for calcitonin and alpha-and beta-calcitonin gene related peptide. Cancer Lett., 1994, 81: 19-25.

5) Brain S.D., Tippins J.R., Morris H.R., Macintyre K., William T.J.: Potent Vasodilator activity of calcitonin gene related peptide in human skin. J. Invest. Dermatol. 1986, 87: 533-6.

6) Rosenfeld M.G., Mermod J.J., Amara S.G., Swanson L.W., Sawchenko P.E., Rivier J., Vale W.W., Evans R.M.: Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing . Nature 1983, 304: 129-135.

7) Assicot M., Mackensen A., Petitjean S., Engelhardt R., Bohuon C.: Kinetics of the appearance of procalcitonin following endotoxin administration (im Druck, 1996).

8) Dandona P., Nix D., Wilson M.F, Aljada A., Love J., Assicot M., Bohuon C.: Procalcitonin increase atter endotoxin injection in normal subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994, 79/6: 1605-8.

9) Petitjean S., Mackensen A., Engelhardt R., Bohuon C., Assicot M.: Induction de a procalcitonine circulante apres administration intraveineuse d'endotoxine chez l 'homme. Act. Parm. Biol. Clin. 1994, 265-8.

10) Assicot M., Mackensen A., Petitjean S., Engelhardt R., Bohuon C.:

Induction of circulating procalcitonin following intravenous administration of endotoxin in humans. Abstract International Conference on Endotoxins Amsterdam IV. 17.5.1993.

11) Guidet B., Staikowsky F., Omenstadt G.; Rev. Prat., 1993, 1: 13-17.0.

12) Zeni F., Vallon A., Assicot M., Tardy B., Vindimian M., Page Y., Lafond P., Bertrand J.C., Bohuon C.: Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. (Abstract) Suppl. Clin. Intens. Care, 1994, 5: 2.

13) Brunkhorst F.M., Forycki Z.F., Beier W., Wagner J.: Discrimination of infectious and non infectious etiologies of the adult respiratory distress syndrome (ARDS) with procalcitonin immunoreactivty (Abstract) Suppl. Clin. Intens. Care, 1995, 6: 3.

14) Becker K.L., Gazdar A.F.: Procalcitonin in chronic obstructive pulmonary disease: The endocrine lung in health and disease. Ed. W.B. Saunders, Philadelphia 1984.

15) Tabassian A.R., Nylen E.S., Giron A.E., Snider R.H., Cassidy M.M., Becker K.L.: Evidence for cigarette smoke-induced calcitonin secretion from lungs of man and hamster. Anat. Rec. 1998, 42: 2313-2319.

16) Becker K.L., O'Neill W.J., Snider R.H., Nylen E.S., Moore C.F., Jeng J., Silva O.L., Lewis M.S., Jordan M.H.: Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? Anatomic. Record, 1993, 236: 136-8.

17) Brunkhorst F.M., Forycki Z.F, Beier W., Wagner J.: Early identification of biliary pancreatitis with PCT. A new inflammatory parameter. (Abstract) Gut, 4th United European Gastroenterology Week, Berlin, 1995.

18) Staehler M., Hammer C.: Procalcitonin as a postoperative marker for the differentiation of acute rejection versus bacterial or fungal infection in heart and liver transplant patients (im Druck, 1996).

19) Nylen E.S., O'Neill W, Jordan M.H., Snider R.H., Moore C.F, Lewis M., Silva O.L., Becker K.L.: Serum Procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. Horm. metab. Res. 1992, 24: 439-442.

20) O'Neill W J., Jordan M.H., Lewis M.S., Snider R.H., Moore Ch.F,

Becker K.L.: Serum calcitonin may be a marker for inhalation injury in burns. J. Burn Care Rehabil., 1992, 13/6: 605-616.

21) Nylen E.S., Jeng J., Jondan M.H., Snider R.H., Thompson K.A., Lewis M.S., O'Neill W. J., Becker K.H.: Late pulmonary sequela following burns: persistence of hyperprocalcitonemia using a 1 57 aminoacid N-terminal flanking peptide assay. Respirat. Med., 1995, 89: 41-6.

22) Gendrel D., Assicot M., Raymond J., Moulin F., Francoual Ch., Badoual J., Bohuon C.: Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. J. Pediatrics April 1996, 128(4): 570-3.

23) Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., Bohuon C.: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet, 1993, 341: 515-8.

24) Gendrel. D., Raymond J., Assicot M., Moulin F., Bergeret M., Badoual J., Bohuon C.: Procalcitonin in bacterial and viral meningitis in children. (Abstract) ICAAC 20. Sept. 1995.

25) Davis T.M.E., Assicot M., Bohuon C., St. John A., Li G.Q., Anh T K.: Serum Procalcitonin concentrations in acute malaria. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 88: 6, 670-1, 1994.

26) Davis T.M.E., Li G.Q., Sponcor J.L. X.B., St. John A.: Serum ionized calcium, serum and intracellular phosphate, and serum parathormone concentrations in acute malaria. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 87, 49-53, 1994.

27) Smith M.D., Suputtamongkol Y., Chaowagul W., Assicot M., Bohuon C., Petitjean S., White N.J.: Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. Clin. Infect. Diseas. 1995, 20: 641-5.

28) Brunkhorst F.M., Forycki Z.F., Wagner J.: Lebensbedrohliches Glottisödem und pulmonales Hyperpermeabilitatsodem (ARDS) nach Enalapril-Exposition-Differentialdiagnostische Bedeutung der Procalcitonin-lmmunreaktivitat. (Abstract) Intensivmedizin, 32: 6, 1995, 493.

29) Bohuon C., Petitjean S., Assicot M.: Blood Procalcitonin is a new biological marker of the human septic response. New data on the specifity. (Abstract) Suppl. Clinic. Intens. Care, 1994, 5/2.

30) Bernard A. R., Huber M. B., Birnbaum R. S., Aron D. C., Lindall A. W.,

Lips K., Baylin St. B.: Medullary thyroid carcinomas secrete a noncalcitonin peptide corresponding to the carboxyl-terminal region of preprocalcitonin. J. Clin. Endocrin. Metab., 1983, 56: 802-7.

31) Bertagna X.Y., Nicholson W.E., Pettengill O.S., Sorenson G.D., Mount Ch. D., Orth D.N.: Ectopic produstion of high molecular weight calcitonin and corticotropin by human small cell car cinoma celis in tissue culture: evidence for separate precursors. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1978, 47/6: 1390-3.

32) Bohuon C., Assicot M.: Procalcitonin: a new innovative sepsis marker (im Druck, 1996).

33) Brunkhorst F.M., Forycki Z.F, Wagner J.: Procalcitonin immunoreactivity in severe human shock. (Abstract) Suppl. Intens. Care Med., 1995, 21.

34) Gramm H.-J., Beier W., Zimmermann J., Qedra N., Hannemann L., Boese-Landgraf J.: Procalcitonin (ProCT) -A biological marker of the inflammatory response with prognostic pro perties. (Abstract) Suppl. Clin. Intens. Care, 6/2, 1995, 71.

35) Becker K.L., Snider R.H., Silva O.L., Moore M.F.: Calcitonin heterogeneity in lung cancer and medullary thyroid cancer. Acta Endocrinol. 1978, 89: 89-99.

36) Reith H.B., Mittelkötter U., Kaman S., Beier W., Dohle J., Kozuschek W.: Procalcitonin ein Parameter for die Diagnostik des septischen Verlaufes? Langenb. Arch. Chir., (im Druck, 1996).

37) Gramm H.J., Dollinger P., Beier W.: Procalcitonin ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. Chir. Gastroenterol., 1995, 11 (Suppl. 2): 51-54.

38) Becker K.L., Nylen E.S., Thompson K.A., Snider R.H.: The hyperprocalcitonemia of severe infections: associated secretion of other constituents of pro hormone. (Abstract) The 77th annual meeting of the endocrine society, Washington, June 14-17, 1995.

39) Becker K.L., Nylen E.S., Thompson K.A., Snider R.H.: Procalcitonin as a diagnostic and prognostic parameter of infection and/or

inflammation. (Abstract) Treizieme congres francais d'endocrinologie, Nancy, August 31-September 2, 1995.

40) Becker K.L., Nylen E.S., Thompson K.A.: Preferential hypersecretion of procalcitonin and its precursors in pneumonitis: a cytokine-induced phenomenon? (Abstract) Endotoxemia and Sepsis Congress, Philadelphia, June 19-20, 1995.

41) Meisner M., Tschaikowsky K., SpiebI Ch., Schüttler J.: Procalcitonin -a marker or modulator of the acute immune response? (Abstract) Intensive Care Medicine 1996, 22 (suppl. 1): 14.

42) Meisner M., Tschaikowsky K., SpiebI Ch., Schüttler J. Hemmung der Arachidonsäure induzierten Prostaglandin-Produktion in humanen Lymphozyten durch Procalcitonin. Der Anästhesist 1996, 45 (suppl. 1): (in Druck).

43) Gerad Y, Hober D., Petitjean S., Assicot M., Bohuon C., Mouton Y., Wattre, P.: High serum procalcitonin level in a 4-year old liver transplant recipient with disseminated candidiasis. Infections, 1995, 23, vol. 5: 60/310.

44) Reith H.B., Lehmkuhl P, Beier W., Högy.: Procalcitonin-ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis. Chir. Gastroenterol., 1995, 11 (suppl. 2): 47-50.

45) Brunkhorst F.M., Forycki Z.F, Wagner J.: Frühe Identifizierung der biliären akuten Pankreatitis durch Procalcitonin-lmmunreaktivität-vor läufige Ergebnisse. Chir Gastroenterol., 1995, 11 (suppl. 2): 42-46.

46) Le Moullec J.M. Jullienne A. Chenais J., Lasmoles F, Guliana J.M., Milhaud G., MouChtar M.S.: The complete sequence of human preprocalcitonin Febs, 1984, 167: 93-97.

Indice

Editoriale . . . . . pag. 3

1. Introduzione . . . . . » 5
   1.1 Procalcitonina (PCT) . . . . . » 5
   1.2 Indicazioni sulla determinazione della PCT . . . . . » 6
   1.3 Rassegna delle principali indicazioni . . . . . » 7
   1.4 La PCT nei diversi settori della medicina . . . . . » 8

2. Biochimica . . . . . » 10
   2.1 Biosintesi e struttura molecolare del peptide precursore della calcitonina . . . . . » 10
   2.2 La famiglia genetica delle calcitonine . . . . . » 15
   2.3 PCT: un indicatore di infezioni batteriche, fungine e parassitarie » 17
   2.4 Induzione della PCT plasmatica . . . . . » 17
   2.5 PCT e citokine . . . . . » 20
   2.6 Proprietà immunologiche . . . . . » 21

3. Sepsi, Shock e Mods . . . . . » 23
   3.1 Correlazione alla gravità della sepsi: monitoraggio, prognosi e controllo della terapia . . . . . » 23
   3.2 Comparazioni con altri parametri della reazione infiammatoria . » 27
   3.3 Shock cardiogeno, disfunzione circolatoria e rianimazione cardiopolmonare (CPR) . . . . . » 31

4. Diagnosi differenziale e indicazioni specifiche per la determinazione della PCT . . . . . » 33
   4.1 ARDS: eziologia batterica e non batterica . . . . . » 33
   4.2 Polmonite e iperprocalcitoninemia . . . . . » 33
   4.3 Pancreatite acuta: confronto tra l'eziologia biliare e tossica . . . . . » 37
   4.4 Peritonite . . . . . » 40
   4.5 La PCT nel periodo post operatorio . . . . . » 43
   4.6 Chirurgia dei trapianti . . . . . » 43
   4.7 Meningiti batteriche e Sepsi in neonati e bambini . . . . . » 45
   4.8 Malattie tropicali e malaria . . . . . » 47
   4.9 Malattie autoimmuni, infiammatorie croniche non batteriche e malattie neoplastiche . . . . . » 47
   4.10 La PCT e la diagnosi differenziale tra le infezioni virali e batteriche . . . . . » 49

5. Aspetti di laboratorio . . . . . » 50
5.1 Determinazione della PCT con un dosaggio immunoluminometrico (ILMA): LUMItest PCT . . . . . » 50
5.2 KitILMA LUMItest PCT . . . . . » 50
5.3 Caratteristiche del dosaggio: precisione, sensibilità, diluizioni e interferenze . . . . . » 57
5.4 Range di riferimento . . . . . » 60

Ringraziamenti . . . . . » 61
Bibliografia . . . . . » 62
Indice . . . . . » 67

Caleidoscopio
Italiano

1. **Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio '83**
2. **Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino.* Giugno '83**
3. **Rassu S.: *L'ipofisi.* Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.: *La prolattina.* Aprile '84**
5. **Rassu S.: *Il pancreas endocrino.* Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio '84.**
7. **Rassu S.: *L'obesita'.* Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.* Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1).* Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.* Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.* Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.* Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH.* Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β-endorfina plasmatica e liquorale.* Agosto '85.**
15. **Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1).* Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.* Dicembre '85.**
17. **Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.* Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.* Marzo '86.**
19. **Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.* Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica.* Luglio '86.**
21. **Limone P.: *Il feocromocitoma.* Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.* Novembre '86.**
23. **Bolcato A.: *Allergia.* Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico.* Febbraio '87.**
25. **Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche.* Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina.* Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea.* Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale.* Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche.* Settembre '87.**
30. **Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica.* Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali.* Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario.* Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:*Neuroendocrinologia dello stress.* Marzo '88.**
34. **Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro.* Maggio '88.**

35. **Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare.* Giugno '88.**
36. **Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2).* Luglio '88.**
37. **Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia.* Novembre '88.**
38. **Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili.* Gennaio '89.**
39. **Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie.* Febbraio '89.**
40. **Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni.* Marzo '89.**
41. **Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.* Aprile '89.**
42. **Palleschi G.: *Biosensori in Medicina.* Maggio '89.**
43. **Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I.* Giugno '89.**
44. **Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.* Luglio '89.**
45. **Contu L., Arras M..: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.* Settembre '89.**
46. **Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio.* Ottobre '89.**
47. **Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E. : *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.* Gennaio '90.**
48. **Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P. : *La coriogonadotropina umana.* Febbraio '90.**
49. **Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.**
50. **Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.**
51. **Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.**
52. **Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.**
53. **Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva.* Luglio '90.**
54. **Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari.* Agosto '90.**
55. **Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C).* Settembre '90.**
56. **Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1:patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.**
57. **La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.**
58. **La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.**
59. **Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.* Marzo '91.**
60. **Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica.* Aprile '91.**
61. **Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici.* Maggio '91.**
62. **Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.**
63. **Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogèni*. Luglio '91.**
64. **Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.**
65. **Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.* Settembre '91.**
66. **Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.**
67. **Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica.* Gennaio '92.**
68. **Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico.* Febbraio '92.**
69. **Rizzetto M.: *L'epatite Delta.* Marzo '92.**
70. **Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali.* Aprile '92.**
71. **Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.* Luglio '92.**
72. **Cordido F. , Peñalva A. , De la Cruz L. F. , Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita.* Agosto '92.**
73. **Contu L.., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.**
74. **Ferrara S.:*Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.**

75. **Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.**
76. **Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.**
77. **Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa.* Febbraio '93.**
78. **Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin.* Marzo '93.**
79. **Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.**
80. **Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.**
81. **Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.**
82. **Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.**
83. **Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.* Novembre '93.**
84. **Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza.* Dicembre '93.**
85. **Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio 94.**
86. **Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfociti B*. Febbraio '94.**
87. **Rossetti R.: *Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.**
88. **Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.**
89. **Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.**
90. **Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.**
91. **Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.**
92. **Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.**
93. **Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.**
94. **Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.**
95. **Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.**
96. **Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.**
97. **Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.**
98. **La Vecchia C., D'avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimen - tazione clinica*. Dicembre '95.**
99. **Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.**
100. **Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma.* Marzo '96.**
101. **Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.**
102. **Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale.* Maggio '96.**
103. **Fiori G.M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.**
104. **Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.**
105. **Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative. Ottobre ' 96.**
106. **Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.**
107. **Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.**
108. **Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.**
109. **Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.**
110. **Meisner M.: *PCT Procalcitonina*. Marzo '97.**

Caleidoscopio

Rivista mensile di Medicina

anno 15, numero 110

user
KNIGHT-RIDDER INFORMATION

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0360 509973
E-mail: rassu@mbox.vol.it

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Letizia Cuccuru

Servizio Abbonamenti
Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 803498- 809070.
Internet URL: http://www.vol.it/pandora
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay, Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
ALGRAPHY S.n.c.
Passo Ponte Carrega, 62 R. - GENOVA
tel. 010/8366272 - Fax 010/8358069

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Marzo 1997
Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR 627/78