

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

Προκαλσιτονίνη και λοιμώξεις

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(5):602-604
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(5):602-604

**N. Βαλλιάνου,
Π. Κουταλάς**

Παθολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Πολυκλινική
Αθηνών», Αθήνα

Procalcitonin and infections

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ενδοτοξίνη
Λοιμώξεις
Προκαλσιτονίνη
Σηπτικό shock
Σήψη

Υποβλήθηκε 27.3.2007
Εγκρίθηκε 22.5.2007

Η προκαλσιτονίνη είναι ένα προπεπτιδίο της καλσιτονίνης, μοριακού βάρους 13 kDa. Όπως είναι γνωστό, η καλσιτονίνη είναι η υπεύθυνη για την ομοιοστασία του ασβεστίου ορμόνη και παράγεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένου, όπου η προκαλσιτονίνη διασπάται σε καλσιτονίνη, κατακαλσίνη και ένα πρωτεϊνικό κατάλοιπο. Σε υγιή άτομα, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης στο αίμα είναι $<0,1$ ng/mL. Σε βακτηριακές καθώς και σε μυκητιασικές λοιμώξεις οι τιμές της προκαλσιτονίνης ανευρίσκονται αυξημένες σε άλλοτε άλλο βαθμό, εξαρτώμενες από τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Έτσι, σε σηπτικούς ασθενείς, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης μπορεί να αυξηθούν 5.000–10.000 φορές, ενώ τα επίπεδα της καλσιτονίνης παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά όρια.¹ Σε αντίθεση με το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής της καλσιτονίνης (10 min), ο χρόνος ημίσειας ζωής της προκαλσιτονίνης είναι περίπου 24 ώρες.^{2,3}

Οι ενδοτοξίνες των Gram (-) βακτηρίων διεγείρουν την απελευθέρωση της προκαλσιτονίνης στον ορό. Η αύξηση της προκαλσιτονίνης ανιχνεύεται ήδη εντός δύο ωρών μετά από την ενδοτοξιναιμία ή τη βακτηριαιμία και φθάνει στο μέγιστο σε 6–12 ώρες. Σε λοιμώξεις που δεν προκαλούν την εμφάνιση του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, η προκαλσιτονίνη του ορού κατά κανόνα παραμένει σε σχετικά χαμηλά επίπεδα. Αντιθέτως, σε λοιμώξεις που συνοδεύονται από το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης η προκαλσιτονίνη είναι πολύ αυξημένη.

Στις περιπτώσεις του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης που οφείλεται σε σοβαρές και επικίνδυνες λοιμώξεις, όπως συμβαίνει στη σοβαρή σήψη ή στο σηπτικό shock, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης του ορού είναι ιδιαίτερα αυξημένα, σε αντίθεση με τις

αντίστοιχες περιπτώσεις που δεν οφείλονται σε λοίμωξη, όπου τα επίπεδά της είναι χαμηλά.

Η προκαλσιτονίνη έχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία (85%) και ειδικότητα (91%) για την επισημάνση των ασθενών με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης που οφείλεται σε σήψη, συγκρινόμενη με την IL-2, την IL-6, την IL-8, τη CRP ή τον TNF- α . Η διάκριση μεταξύ λοιμωδών και μη λοιμωδών αιτιών του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης φαίνεται να επιτυγχάνεται σε ένα σοβαρό ποσοστό με τη βοήθεια και της προκαλσιτονίνης, η οποία συνεπώς είναι ιδιαίτερα χρήσιμη και κρίσιμη για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Έτσι, εκτός από την πρώιμη διάγνωση, η προκαλσιτονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον καθημερινό έλεγχο της εξέλιξης και γενικά της πορείας της λοίμωξης, καθώς και για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής θεραπείας. Με άλλα λόγια, η προκαλσιτονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός αλλά και ως αξιολογός θεραπευτικός δείκτης, υπό την έννοια ότι είναι σε θέση να δώσει απάντηση στο κρίσιμο ερώτημα εάν η επιλεχθείσα αντιβιοτική αγωγή ήταν η ενδεδειγμένη, κρινόμενη από το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Συνεπώς, η παρακολούθηση της τιμής της έχει, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, εξαιρετική προγνωστική αξία.⁴

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών επιβεβαιώνουν ότι η προκαλσιτονίνη είναι δείκτης σοβαρών λοιμώξεων και σηψαιμίας.⁵ Ασθενείς με επίπεδα προκαλσιτονίνης $\leq 0,5$ ng/mL είναι απίθανο να έχουν σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock, ενώ επίπεδα >2 ng/mL απαντώνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για σηψαιμία ή σηπτικό shock.^{6,7} Επίπεδα προκαλσιτονίνης >10 ng/mL απαντώνται σε ασθενείς που έχουν οργανική ανεπάρκεια σε όργανο απομακρυσμένο

από την εστία της λοίμωξης.^{8,9}

Η μέτρηση της προκαλσιτονίνης στον ορό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της σοβαρότητας της λοίμωξης ή της σηψαιμίας και γενικά σχετίζεται καλά με το βαθμό και τη σοβαρότητα της σήψης. Υψηλές τιμές προκαλσιτονίνης περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τους Assicot et al σε παιδιά με σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις και οι ερευνητές αυτοί πρότειναν την προκαλσιτονίνη ως ειδικό δείκτη για βακτηριακές λοιμώξεις.⁷ Μέχρι στιγμής αυτό δεν είναι πλήρως αποδεκτό, αν και η πλειονότητα των ερευνητών δέχεται ότι η προκαλσιτονίνη μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων. Σε μια μελέτη, παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές προκαλσιτονίνης συγκριτικά με εκείνα που έπασχαν από ιογενή μηνιγγίτιδα.¹⁰ Σε ασθενείς με νεκρωτική παγκρεατίτιδα, η προκαλσιτονίνη ήταν καλύτερος δείκτης επιλοίμωξης της παγκρεατικής νέκρωσης συγκριτικά με τη CRP και την IL-8, με θετική προγνωστική αξία σχεδόν ίση με τη βιοψία των παγκρεατικών νεκρωμάτων διά λεπτή βελόνη.¹¹

Εκτός από τις ενδοτοξίνες, η παραγωγή προκαλσιτονίνης επάγεται και από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που απελευθερώνονται σε έναν τραυματισμό, σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, σε σοβαρά εγκαύματα ή σε καρδιογενές shock και μάλιστα σε βαθμό που σχετίζεται με τη βαρύτητα της ιστικής καταστροφής. Στις περιπτώσεις σοβαρών τραυματισμών, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης

φθάνουν στα μέγιστα επίπεδα στις 3 πρώτες ημέρες και στη συνέχεια υποχωρούν. Τα αρχικώς αυξημένα επίπεδα της προκαλσιτονίνης σε πολυτραυματίες καταδεικνύουν τον κίνδυνο εμφάνισης σηπτικών επιπλοκών και πολυοργανικής ανεπάρκειας.¹² Το ίδιο ισχύει και για ασθενείς μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιά.¹³ Ακόμη, ασθενείς που εμφάνιζαν επίπεδα προκαλσιτονίνης >5 ng/mL μετά από by-pass είχαν μεγαλύτερη θνητότητα εντός του νοσοκομείου.

Η μέτρηση της προκαλσιτονίνης φέρεται να είναι χρήσιμη –μαζί με τη δοκιμασία της ναπροξένης– στη διερεύνηση του παρατεινόμενου πυρετού άγνωστης αιτιολογίας, όσον αφορά στην ύπαρξη βακτηριακής λοίμωξης.

Συμπερασματικά, ένας ιδανικός δείκτης για τις βακτηριακές λοιμώξεις θα ήταν αυτός που θα επέτρεπε την πρόωμη διάγνωση, θα παρείχε πληροφορίες για την πρόγνωση και την έκβαση της νόσου και θα διευκόλυνε στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Η προκαλσιτονίνη, συγκρινόμενη με άλλους συνηθέστερα χρησιμοποιούμενους δείκτες, φαίνεται ότι εκπληρώνει καλύτερα τις παραπάνω προϋποθέσεις και γι' αυτόν το λόγο η σημερινή προτίμηση στην προκαλσιτονίνη έχει μια στερεή επιστημονική βάση, αν και –μέχρι στιγμής τουλάχιστον– η προκαλσιτονίνη δεν χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας και φαίνεται ότι θα υπάρξει αρκετός δρόμος ακόμα μέχρι να αποκτήσει τη γενική αποδοχή που έχουν άλλοι διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες, όπως για παράδειγμα η CRP.

ABSTRACT

Procalcitonin and infections

N. VALLIANOU, P. KOUTALAS

Department of Internal Medicine, "Athens Polyclinic" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(5):602–604

Procalcitonin is a precursor of the hormone calcitonin, which is involved in calcium homeostasis. It is produced by the C-cells of thyroid gland where it is cleaved into calcitonin, katalcalcin and a protein residue. It is not released into the blood stream of healthy individuals, but with the derangements that a severe infection with associated systemic response syndrome brings, the blood levels of procalcitonin may rise to particularly high values. In the blood procalcitonin has a half-life of 25 to 30 hours. Measurement of procalcitonin can be used as a marker of severe infections or sepsis and generally correlates well with the degree of sepsis. Procalcitonin has the greatest sensitivity (85%) and specificity (91%) for differentiating between patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and those with sepsis, when compared with IL-2, IL-6, IL-8, CRP and TNF- α . An ideal marker for bacterial infections should permit early diagnosis, provide information about the course and prognosis of the disease and facilitate therapeutic decisions. Procalcitonin covers these features better than other, more commonly used, biomarkers and thus the current enthusiasm for procalcitonin has a solid scientific basis. In spite of its advantages, the test is not used routinely and has yet to gain widespread acceptance.

Key words: Endotoxin, Infections, Procalcitonin, Sepsis, Septic shock

Βιβλιογραφία

1. ASSICOT M, GENDREL D, CARSIN H, RAYMOND J, GUILBAUD J, BOHOUON C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993, 341:515–518
2. BRUNKHORST FM, HEINZ U, FORYCKI ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998, 24:888–889
3. DANDONA P, NIX D, WILSON MF, ALJADA A, LOVE J, ASSICOT M ET AL. Procalcitonin increases after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79:1605–1608
4. CHRIST-CRAIN M, STOLZ D, BINGISSER R, MULLER C, MIENDIGER D, HUBER BR. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174:84–93
5. MEISNER M. *Procalcitonin (PCT): A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects*. 3rd revised and extended ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000
6. DEWERRA I, JACCARD C, CORRADIN SB, CHIOLERO R, YERSIN B, GALLATI H. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997, 25:607–613
7. MULLER B, BECKER KL, SCHACHINGER H, RICKENBACHER PR, HUBER PR, ZIMMERLI W. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000, 28:977–983
8. MONNERET G, LABAUNE JM, ISAAC C, BIENVENU F, PUTET G, BIENVENU J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997, 86:20–212
9. MEISNER M, TSCHAIKOWSKY K, PALMAERST, SCHMIDT J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care Med* 1999, 3:45–50
10. GENDREL D, RAYMOND J, ASSICOT M, MOULIN F, INIGUEZ JL, LEBON P. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997, 24:1240–1242
11. RAU B, STEINBACH G, GANSAUGE F, MAYER JM, GRUNERT A, BEGER HG. The potential role of procalcitonin and interleukin-8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997, 41:832–840
12. WANNER GA, KEEL M, STEEKHOZER U, BEIER W, STOCKER R, ERTEL W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000, 28:950–957
13. REITH HB, MITTELKOTTER U, DEBUS ES, KUSSNER C, THIEDE A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998, 15:260–265

Corresponding author:

N. Vallianou, 21 S. Sliman street, GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: nvallianou@ath.forthnet.gr