DIAGNOSI e GESTIONE CLINICA della SEPSI
13 Settembre 2018

NUOVI BIOMARCATORI DI SEPSI
Ruolo del Laboratorio di Biochimica Clinica

Marilena Minieri
Responsabile Corelab
UOC Medicina di Laboratorio
Policlinico Tor Vergata, Roma





William Osler

American College of Chest Physicians; Society of Critical Care Medicine Consensus Conference

SCCM/ESICM/ACCP/ ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock Sepsis-3

700 a.c.

Sepsis: putrefazione, decomposizione o marcescenza, intesa come una grave condizione clinica ad alto rischio di morte, correlata a un'infezione

1913

"con alcune eccezioni, sembra che il paziente muoia a causa della reazione del corpo all'infezione, piuttosto che a causa dell'infezione stessa"

1992

Introduzione del termine SIRS. La sepsi è definita come la presenza contemporanea di SIRS e infezione confermata

2001

This document reflects a process whereby a group of experts and opinion leaders revisited the 1992 sepsis guidelines and found that apart from expanding the list of signs and symptoms of sepsis to reflect clinical bedside experience, no evidence exists to support a change to the definitions.

2016

Disfunzione d'organo pericolosa per la vita, causata da una disordinata risposta dell'ospite a un'infezione

Figura 35.1: Storia delle definizioni di sepsi.

A cura di M. Ciaccio – G. Lippi
Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio
EdiSES

Diagnosi rapida per un trattamento rapido







Quale direzione ?



CONTRIBUTO del LABORATORIO

BIOMARCATORI di SEPSI



in grado di guidare rapidamente il
processo decisionale del clinico
in routine e in urgenza

BIOMARCATORI di SEPSI

- Favorire lo *screening* per indirizzare il clinico verso un *work-up* diagnostico mirato
- Facilitare la diagnosi precoce
- Dare utili indicazioni in merito alla prognosi
- Essere di ausilio per la scelta e la modulazione della terapia antibiotica

BIOMARCATORI di SEPSI

Le Società Scientifiche SIBioC e AcEMC hanno formulato una serie di raccomandazioni sulla base del consenso e in accordo al Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG) per l'utilizzo di biomarcatori di sepsi nella pratica clinica

ISS – Manuale metodologico http://www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG Maggio 2017

Tabella 35.1 Esami di laboratorio utili nei pazienti con sepsi

Test di laboratorio	Scopo
Procalcitonina	Diagnosi di sepsi e guida alla terapia antibiotica
Presepsina	Diagnosi di sepsi
MR-proADM	Indicatore prognostico
Proteina C reattiva	Diagnosi di sepsi
Emocoltura	Diagnosi eziologica di sepsi
Esame emocromocitometrico	Diagnosi di anemia e piastrinopenia
Bilirubina	Compromissione epatica
Aminotransferasi	Compromissione epatica
Creatinina	Compromissione renale
Glicemia	Scompenso metabolico
Test di coagulazione	Diagnosi precoce di CID (coagulazione intravascolare disseminata)
Troponine cardiache	Compromissione cardiaca
Acido lattico	Scompenso metabolico; Indicatore prognostico

A cura di M. Ciaccio – G. Lippi
Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio
EdiSES

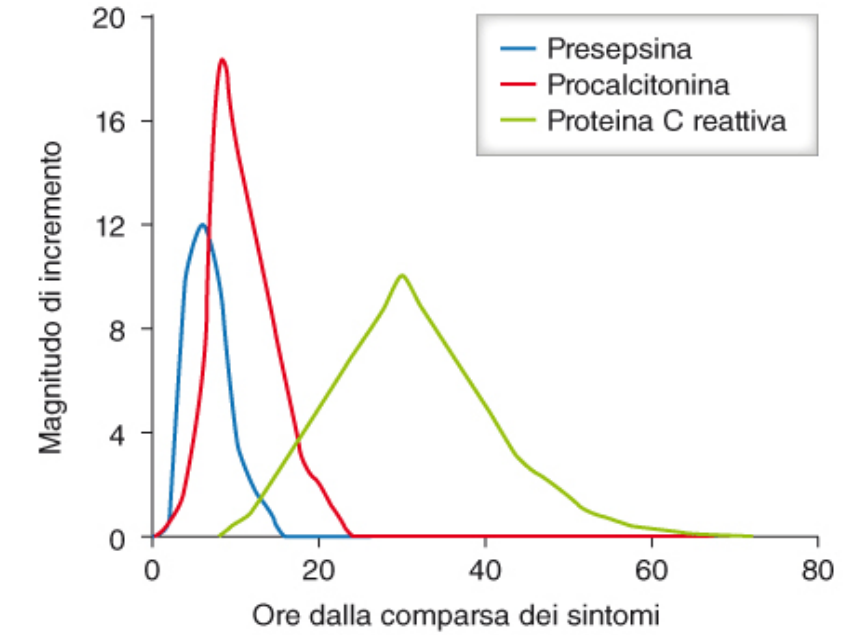
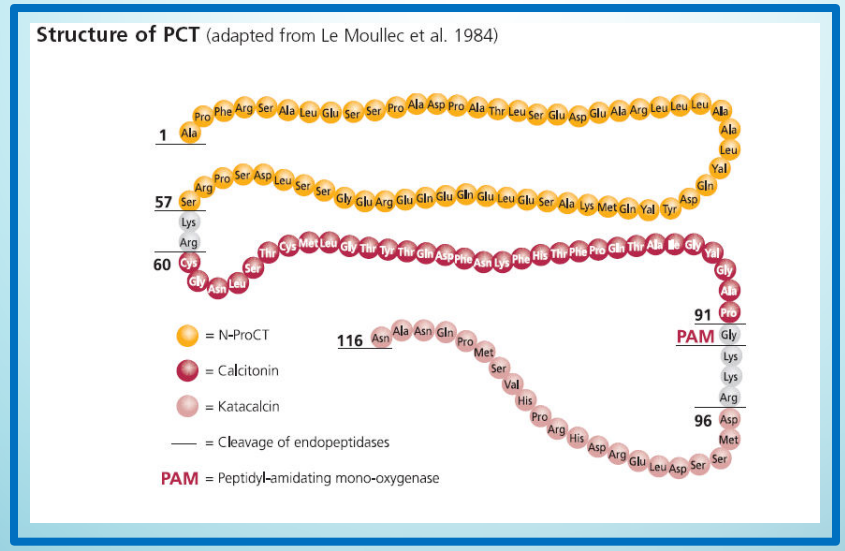


Figura 35.3: Cinetica di presepsina, procalcitonina e proteina C reattiva.

A cura di M. Ciaccio – G. Lippi
Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio
EdiSES

Procalcitonina
PCT

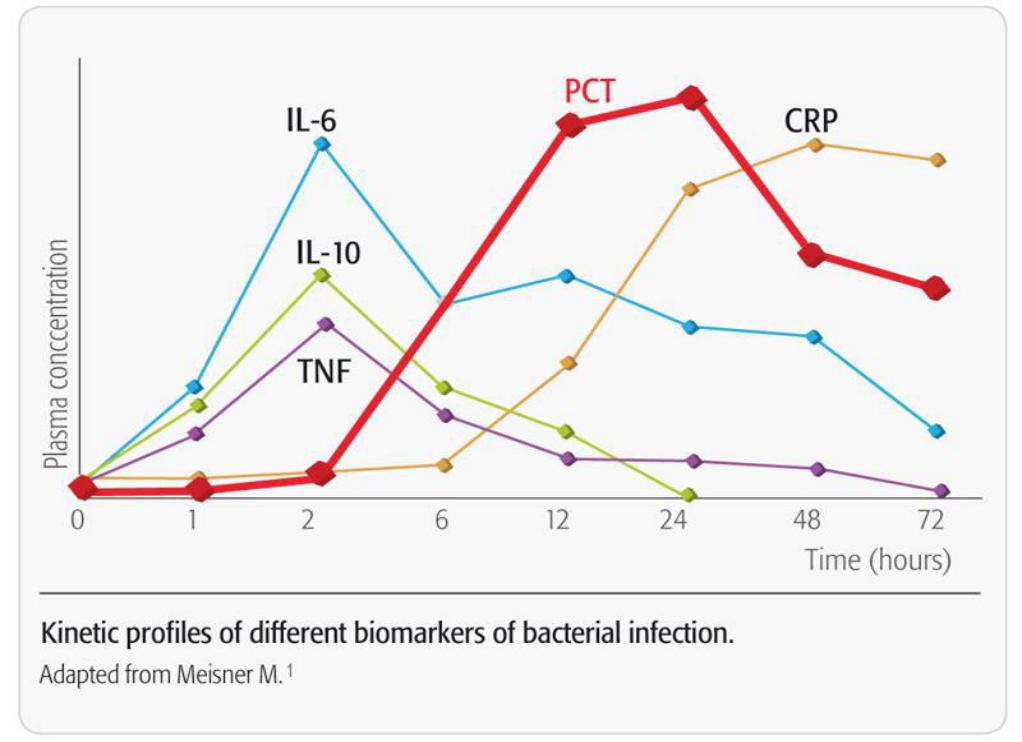


- Proteina di 116 aa e PM 14 KDa (scoperta da Moya nel 1975), prodotta dalle cellule C della tiroide
- Deriva dalla proteolisi intracellulare del precursore Pre-ProCalciTonina (Pre-PCT)
- Concentrazione fisiologica <0,05 ng/mL
- In caso di sepsi, la sintesi diventa prevelentemente extra-tiroidea

PCT

- incremento RILEVABILE già a 2 ore dall'esposizione batterica e IMMEDIATAMENTE dopo le citochine pro-infiammatorie
- incremento più rapido rispetto alla PCR

Cinetica



Kinetic profiles of different biomarkers of bacterial infection.
Adapted from Meisner M.[1]

Meisner M., J Lab Med (1999)

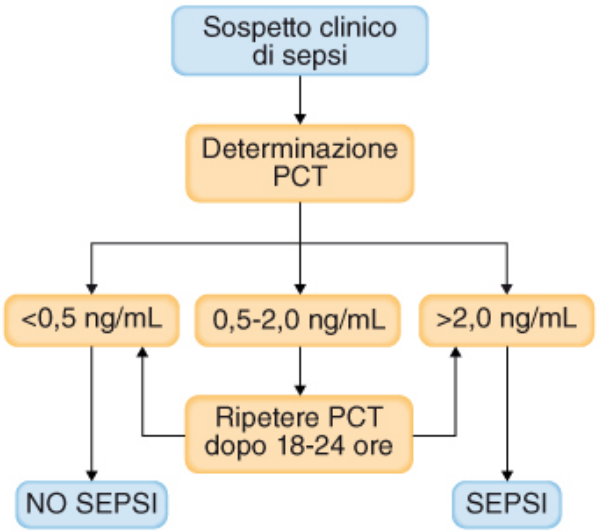


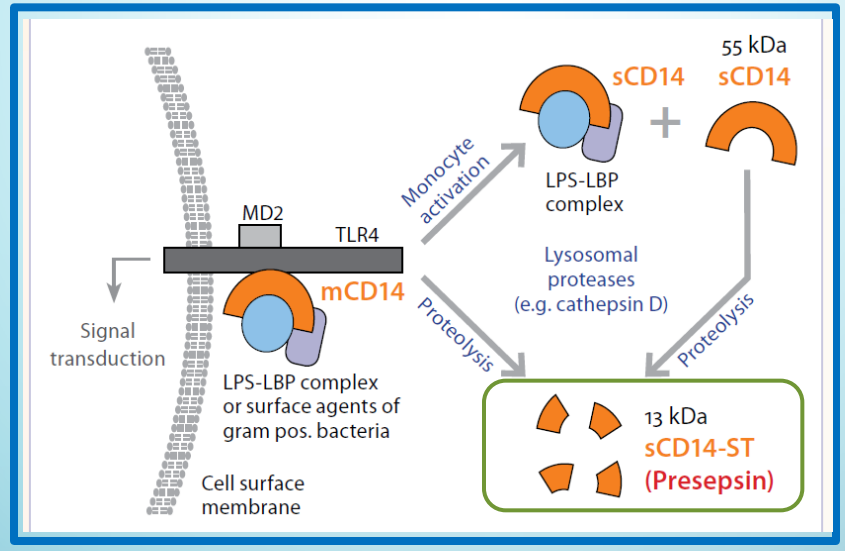
Figura 35.4: Algoritmo per la diagnosi di sepsi basato sui livelli di procalcitonina (PCT).

A cura di M. Ciaccio – G. Lippi
Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio
EdiSES

PCT

SPECIFICITA' per
INFEZIONI BATTERICHE

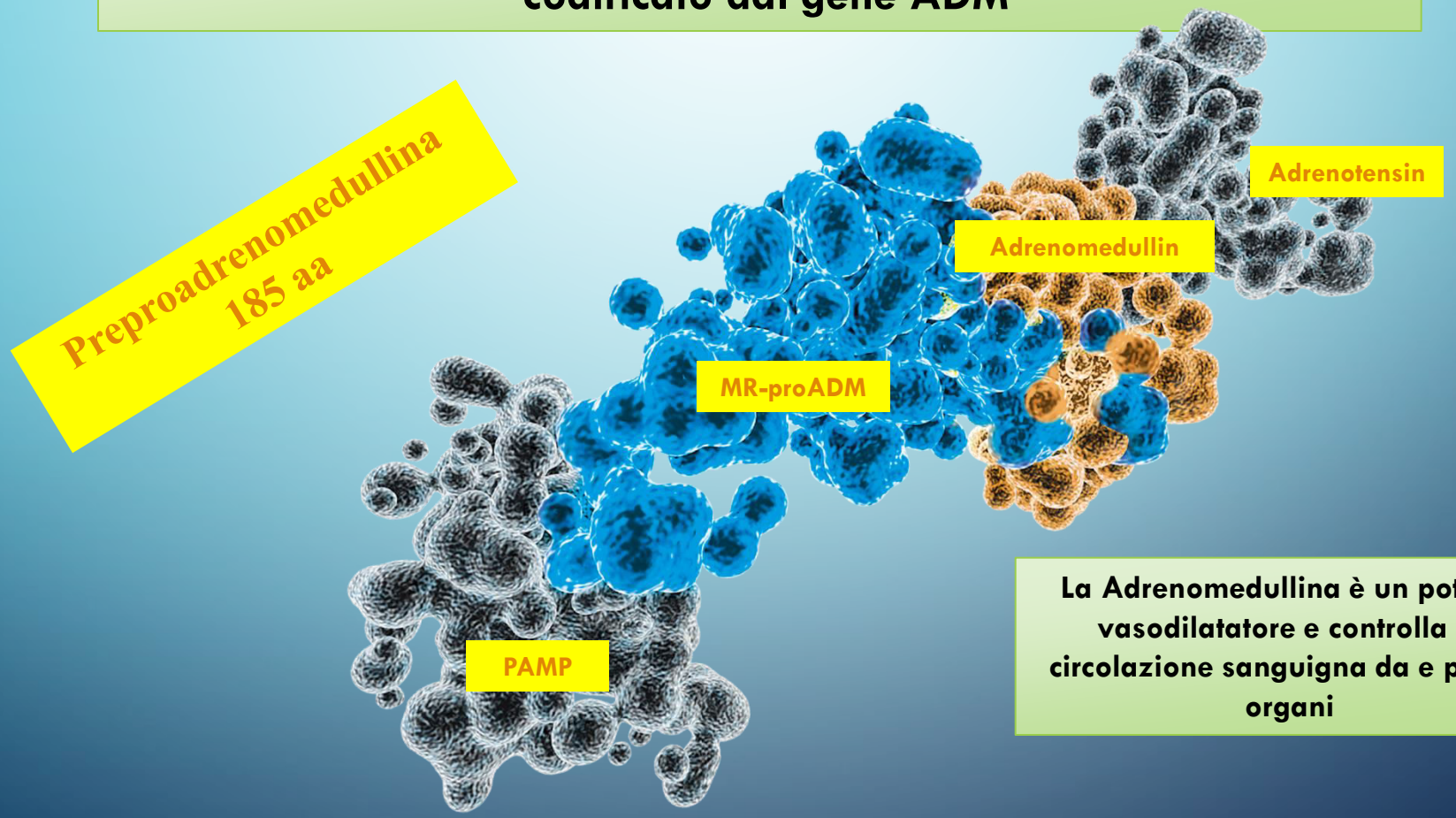
Presepsina



- La presepsina (sCD14-ST) è un frammento solubile del CD14, recettore presente sulla membrana dei fagociti
- Attiva la cascata infiammatoria nell'immunità innata e nei pazienti con sepsi
- Concentrazione fisiologica <6 μg/L
- In caso di sepsi, aumenta precocemente in modo significativo, ma ha bassa specificità

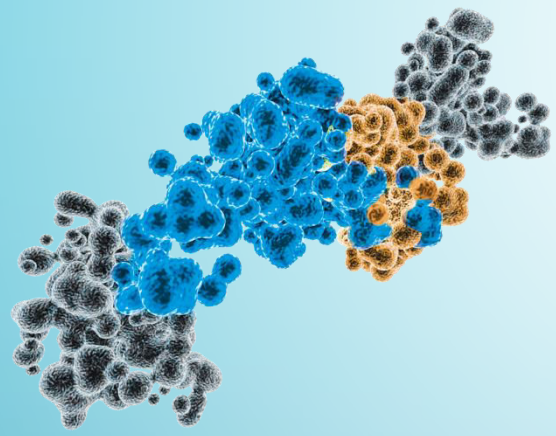
Adrenomedullina ADM

L'Adrenomedullina (ADM) è un ormone peptidico codificato dal gene ADM



La Adrenomedullina è un potente vasodilatatore e controlla la circolazione sanguigna da e per gli organi

MR-proADM



La quantificazione diretta della ADM non è di utilità a causa di:

- **emivita di 22 min**
- **rapida degradazione da parte di proteasi**
- **complessa procedura analitica**



La MR-proADM ha fornito la soluzione in quanto:

- **è una molecola stabile (emivita di diverse ore)**
- **è in rapporto 1:1 con la ADM**
- **misurazioni standardizzabili**

MR-proADM e disfunzione d'organo



marcatore precoce di insufficienza d'organo

aumenta come risposta di difesa al danno e alla disfunzione d'organo ristabilendone la funzione endoteliale

stabilizza la microcircolazione in risposta ad un'infezione

protegge dal danno d'organo indotto da LPS

….inoltre MR-proADM

- aumenta nelle infezioni sia batteriche che virali
- livelli correlano con la severità della sepsi
- elevato potere prognostico per la stratificazione del rischio

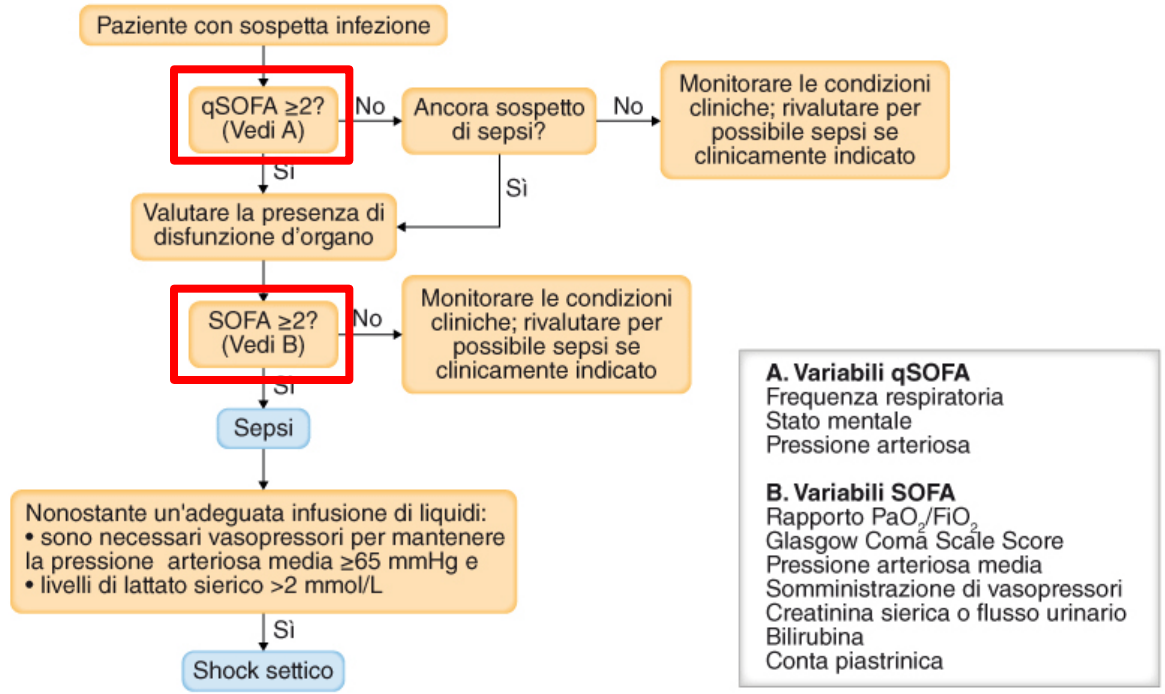
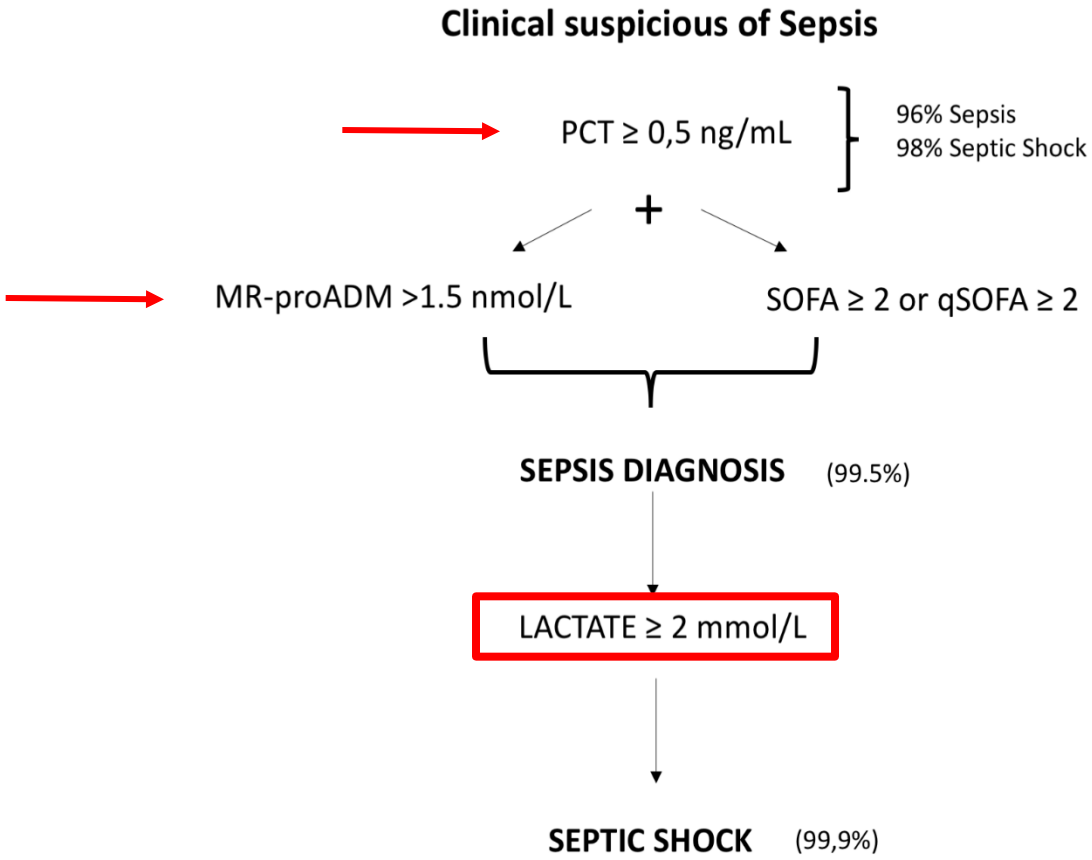


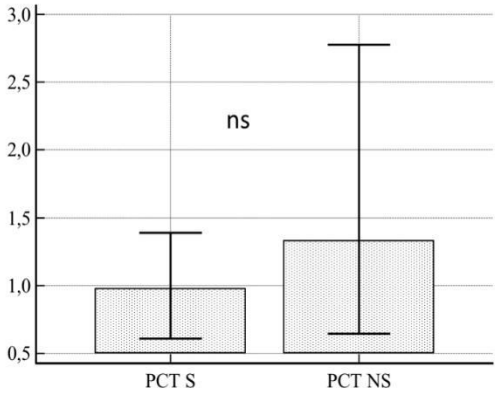
Figura 35.2: Algoritmo diagnostico per sepsi e shock settico. qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

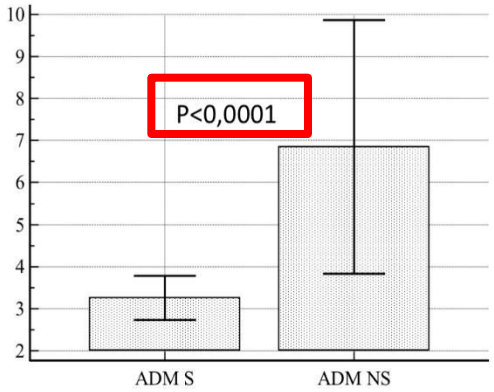
A cura di M. Ciaccio – G. Lippi
Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio
EdiSES

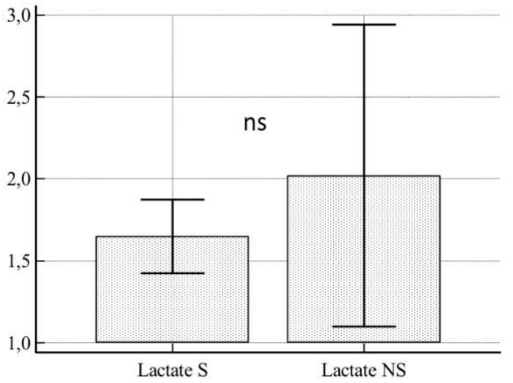
DIAGNOSTIC ALGORITHM

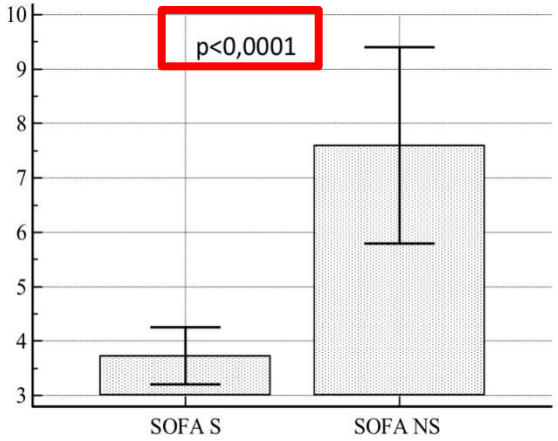


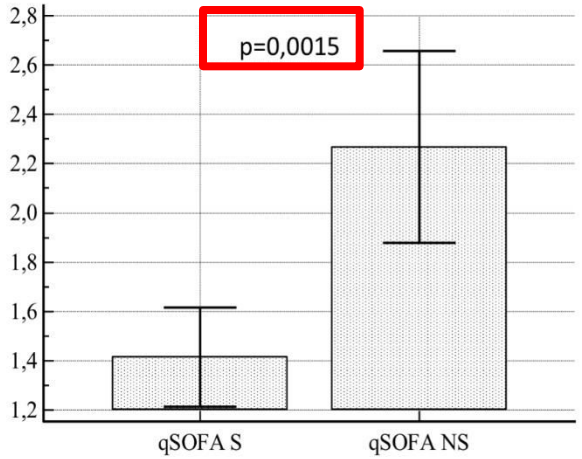
Algorithm for sepsis and septic-shock diagnosis: combination of rapid laboratory markers (PCT, MR-proADM and lactate) with clinical scores (SOFA and qSOFA).











Mann-Whitney test for independent samples: PCT, MR-proADM, lactate, Sofa and qSOFA scores comparison between survivors (S) and non-survivors (NS) in sepsis and septic shock.

In conclusion, PCT and MR-proADM test combination further demonstrated to be a good tool in sepsis diagnosis and prognosis suggesting their inclusion in the diagnostic algorithm for sepsis and septic shock beside SOFA and qSOFA scores.





Studi multicentrici
MR-proADM e SOFA score
nella sepsi e nella disfunzione multiorgano

Quello che noi facciamo è solo una goccia nell'oceano, ma se non lo facessimo l'oceano avrebbe una goccia in meno.

