

# Il dosaggio della procalcitonina plasmatica in reumatologia

## *Plasma procalcitonin in rheumatic diseases*

C.A. Scirè, R. Caporali, C. Perotti<sup>1</sup>, C. Montecucco

Cattedra e Unità Operativa di Reumatologia, <sup>1</sup>Servizio di Immunoematologia Trasfusione, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

### SUMMARY

*Data on the origin and biological function of procalcitonin, the pro-hormone of calcitonin, are scarce. Since this peptide can be induced in bacterial invasive infections, serum procalcitonin levels may be useful in differential diagnosis of systemic inflammatory response syndrome. This review will focus on the clinical significance of changes in serum procalcitonin levels in patients with connective tissue diseases and other rheumatic disorders.*

Reumatismo, 2003; 55(2):113-118

### INTRODUZIONE

La procalcitonina (PCT) è il pro-ormone della calcitonina ed è stata come tale identificata nel 1975 da Moya e collaboratori (1). Nel 1993 fu descritta per la prima volta come proteina serica indotta da stati settici (2). Le prime pubblicazioni sull'argomento evidenziarono come la PCT fosse principalmente prodotta in corso d'infiammazione sistemica severa indotta da infezioni batteriche, mentre la sua concentrazione rimanesse bassa durante altri tipi d'infiammazione (ad esempio infezioni virali, malattie autoimmuni, rigetto da trapianto) (3). La fisiopatologia di tale molecola è ancora per gran parte oscura, così che poco se ne conosce della biochimica, dell'origine, dei meccanismi d'induzione e di un'eventuale funzione biologica (4). La PCT può essere indotta da numerosi stimoli tra cui endotossine batteriche, citochine proinfiammatorie ed eventi come traumi o shock (4). I suoi livelli rimangono invece bassi quando un'infezione non porta ad una risposta infiammatoria sistemica. È stato inoltre dimostrato uno stretto legame sia con l'entità sia con la cronologia del-

la risposta infiammatoria sistemica (3). In ragione di tali caratteristiche, la PCT è stata ritenuta un possibile ausilio nel monitoraggio del decorso della sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) in corso di sepsi. Da questo punto di vista, il ruolo della PCT è ormai ben definito nel paziente critico nell'ambito della terapia intensiva (3). Pazienti con malattie autoimmuni in fase d'attività, immunodepressi per la patologia stessa e per la terapia immunosoppressiva, presentano un elevato rischio di sviluppare infezioni sistemiche gravi. In tali pazienti, la diagnosi differenziale tra una fase d'attività della malattia autoimmune ed un'infezione disseminata è spesso difficile, dal momento che la presentazione clinica può essere simile. Alcuni studi hanno valutato la capacità della PCT nel discriminare tra malattia autoimmune in fase attiva e infezione d'origine batterica, riscontrando in genere differenze significative fra le due condizioni (5).

### ORIGINE DELLA PCT

La PCT appartiene ad una famiglia di proteine, che prende il nome di CAPA protein family e che comprende: i peptidi correlati al gene della calcitonina (CGRP I e CGRP II), l'amilina, la (pro-)calcitonina e l'adrenomedullina. Il gene della PCT è localizzato sul cromosoma 11 (CALC-I gene) e codifica per calcitonina, PCT e diversi prodotti di cli-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Carlomaurizio Montecucco  
Cattedra e Unità Operativa di Reumatologia  
P.le Golgi 2, 27100 Pavia  
e-mail: montecucco@smatteo.pv.it

vaggio. In seguito ad uno splicing alternativo vengono sintetizzati due tipi di PCT (I e II) che differiscono tra loro per i primi 8 residui C terminali. Nei diversi tessuti sono state identificate diverse concentrazioni di PCT-I e PCT-II m-RNA, anche se in assenza d'infezione è dimostrabile solo una debole trascrizione del gene CALC-I. Di conseguenza i livelli serici di PCT in soggetti sani sono molto bassi (10-50 pg/ml) (4).

L'm-RNA della PCT appare essere classicamente indotta nelle cellule C della tiroide e nelle cellule neuroendocrine polmonari ed intestinali (6). Alcuni autori hanno inoltre dimostrato, mediante Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) semiquantitativa su monociti umani, l'induzione dell'm-RNA della PCT da parte del lipopolisaccaride (LPS) batterico e di alcune citochine pro-infiammatorie (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-2), e l'assenza di induzione da parte dell'IL-10 (6). Esistono tuttavia dati contrastanti e comunque non sembra che i leucociti circolanti giochino un ruolo importante nella produzione della PCT in corso di sepsi (7), come è tra l'altro suggerito dalla risposta conservata nei pazienti con aplasia midollare post-chemioterapica (8). Bracq et al. hanno dimostrato l'espressione del gene precursore della calcitonina (mRNA) nel fegato (9). Nijsten et al. hanno riscontrato la presenza di elevati livelli di PCT su colture di cellule epatiche, rilevando inoltre una specifica induzione da parte di alcune citochine proinfiammatorie (10). Meisner et al. hanno studiato la produzione di PCT in risposta ad uno stimolo endotossinico in un modello animale anepatico dimostrando l'assenza della risposta della PCT, a differenza di quella della IL-6 (4). Uno studio effettuato su pazienti sottoposti ad intervento di by-pass aorto-coronarico ha rilevato livelli venosi epatici di PCT significativa-

mente superiori a quelli arteriosi pre-epatici (11). In un modello animale di sepsi (Hamster E.coli) è stata invece dimostrata una espressione ubiquitaria dei geni dei precursori della calcitonina (12).

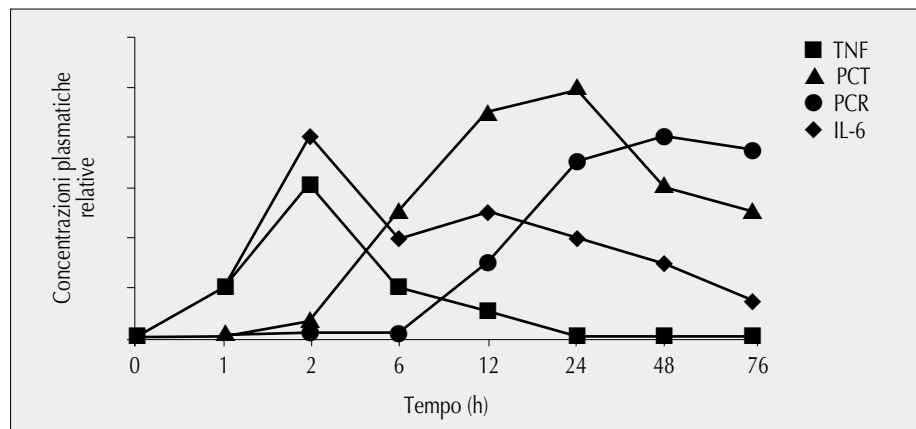
In conclusione, l'origine della PCT dosabile nel siero negli stati settici non è del tutto definita, anche se numerose evidenze supportano l'ipotesi di una sintesi extra-tiroidea, probabilmente a carico delle cellule del sistema monocito-macrofagico epatico (4).

## REGOLAZIONE DELLA PCT

La PCT può essere indotta da stimoli di diversa natura.

Nel 1999 Obheroffer et al. hanno dimostrato l'induzione della trascrizione di PCT m-RNA in colture cellulari di monociti del sangue periferico da parte di diversi stimoli. In primo luogo gli autori segnalavano una trascrizione significativamente aumentata in risposta al LPS batterico e al TNF- $\alpha$ , oltre che, in misura minore, a IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2 (6). Una sintesi vera e propria di PCT è stata dimostrata, in vivo, dopo la somministrazione parenterale in volontari sani di endotossina batterica (13). Esistono tuttavia evidenze di elevazione della PCT in assenza di infezione batterica ed in tali condizioni si riscontra spesso una massiva elevazione del TNF- $\alpha$ , parallelamente a quella di altri mediatori dell'infiammazione (14). Per tale ragione alcuni autori hanno suggerito come possa essere cruciale nel rilascio della PCT il coinvolgimento delle citochine proinfiammatorie piuttosto che un ruolo diretto del LPS o di altri prodotti batterici (15). In accordo con tale ipotesi, è stato dimostrato come i livelli di citochine proinfiammatorie aumentino prima del picco della PCT (16) (Fig. 1). Sabat et al. hanno inol-

**Figura 1** - Cinetica d'induzione del TNF- $\alpha$ , della IL-6, della PCT e della PCR. (Modificato da Meisner et al. (4)).



**Tabella 1** - Condizioni cliniche caratterizzate da un aumento dei livelli di procalcitonina, non legato ad infezione batterica disseminata.

Carcinoma a cellule C della tiroide
Carcinoma polmonare a piccole cellule
Carcinoma broncogeno squamoso
Iperensione portale (Stadio C di Child)
Granulomatosi di Wegener
Interventi chirurgici
Colpo di calore
Ustioni
Politraumatismi
Shock cardiogeno protratto
Multiple Organ Dysfunction Syndrome
Perfusione tissutale con TNF- $\alpha$ o IL-6
Neonati
Alte concentrazioni di citochine proinfiammatorie (?)

tre evidenziato, in pazienti sottoposti a trapianto renale che ricevevano anticorpi anti-pan-T-cellule, una relazione temporale tra i livelli di TNF- $\alpha$  e PCT, anche in assenza d'infezione batterica in atto (17). I risultati di tali osservazioni non sono tuttavia conclusivi dal momento che non è dimostrato un effetto dose-dipendente e non è escluso un possibile stato settico transitorio concomitante.

Questi risultati sono tuttavia in accordo con dati precedenti che suggeriscono l'importanza di stimoli non settici nell'induzione della PCT. Ad esempio, Nijsten et al. hanno evidenziato un marcato aumento della PCT dopo infusione di TNF- $\alpha$  ricombinante umano, in pazienti con sarcomi non resecabili dei tessuti molli (15). Gli stessi autori hanno inoltre dimostrato l'inducibilità della PCT in frammenti di tessuto epatico stimolato con TNF- $\alpha$ . Al di là del meccanismo fisiopatologico, i contesti clinici in cui comunemente si riscontra un'elevazione della PCT serica sono riportati nella tabella 1.

## FUNZIONI DELLA PCT

Numerosi studi sono stati finalizzati ad identificare specifiche azioni biologiche della PCT, anche se con risultati deludenti e spesso contraddittori. Alcuni autori hanno riportato un'aumentata mortalità, in modelli animali di sepsi, nei casi in cui fosse somministrata per via parenterale la PCT ed una mortalità ridotta invece nei casi pretrattati con anticorpi anti-PCT (18). Esistono tuttavia evidenze opposte che sostengono il ruolo "antinfiammatorio" della PCT, riportando ad esempio un effetto inibitorio sulla sintesi del TNF- $\alpha$  (19). È stato suggerito un ruolo della PCT nella regolazione della

NO sintetasi inducibile, ma i risultati al momento disponibili sono tra loro contrastanti (20, 21). Anche il possibile ruolo della PCT nell'ipocalcemia osservata negli stati settici è controverso, non essendo mai stata dimostrata l'attività calcitonino-simile di questo pro-ormone (22, 23).

Secondo alcuni autori, la PCT potrebbe agire come cofattore multifunzionale. Si può inoltre supporre che, data la complessità dello *splicing* dei geni CALC, esistano regolazioni tessuto-specifiche dei loro prodotti di trascrizione (4). I dati presenti in letteratura sono comunque tutt'altro che sufficienti per poter anche semplicemente abbozzare un profilo fisiopatologico di questa postulata "ormochina" (16).

## UTILIZZO CLINICO DELLA PCT SERICA NELLE MALATTIE REUMATICHE

In alcune malattie reumatiche risulta talvolta difficile discriminare tra un quadro d'infiammazione sistemica legato alla malattia e la presenza di una sovrinfezione batterica severa. Il fatto che la PCT sia particolarmente indotta nelle infiammazioni sistemiche sostenute da infezioni batteriche può quindi giustificare il dosaggio serico nel processo di diagnostica differenziale tra le due condizioni sopra menzionate.

La determinazione della PCT nella pratica clinica si basa sull'utilizzo di un test immunoluminometrico (LUMitest® PCT). In tale metodica vengono utilizzati due anticorpi monoclonali che legano rispettivamente la catacalcina e la calcitonina. Il primo anticorpo è fissato sulla parete interna della provetta, mentre il secondo è dotato di un tracciante luminescente che consente una misura. Con tale metodica vengono riconosciute sia la PCT I sia la PCT II, oltre a diversi prodotti di clivaggio contenenti residui della calcitonina e della catacalcina. Il valore di riferimento per i livelli sierici nei soggetti sani è fissato per questo test a 0,5 ng/ml.

A differenza di quanto è stato fatto in altri ambiti clinici, gli studi volti a determinare l'andamento e quindi l'utilizzo clinico della PCT nelle malattie autoimmuni sistemiche non sono numerosi. Il primo studio è stato condotto da Eberhard et al. nel 1997 (5). Questi autori hanno valutato l'utilità del dosaggio dei livelli sierici di PCT nel discriminare le infezioni disseminate dalle riacutizzazioni di malattia in pazienti con malattie autoimmuni sistemiche. Sono stati selezionati complessivamente 42 pazienti 18 dei quali con diagnosi definita di

lupus eritematoso sistemico (LES) e 24 di vasculite sistemica ANCA associata (AAV). Di questi pazienti sono stati indagati i valori di PCT e sono stati messi in relazione al grado d'attività della malattia, definita secondo parametri standardizzati (SLAM e BVAS), e alla presenza o meno d'infezione batterica disseminata. I risultati di tale studio non hanno evidenziato differenze significative tra i livelli di PCT in relazione al grado d'attività della malattia. Nei casi in cui è stata dimostrata un'infezione batterica (polmonite, setticemia, sinusite, infezione delle vie urinarie), era invece costantemente rilevata un'elevazione dei valori di PCT significativamente superiore a quella dei sieri dei pazienti senza infezione in atto. Le infezioni batteriche, tuttavia, erano state riscontrate solo in pazienti con AAV. I valori di PCT non erano correlati alla presenza o al grado dell'insufficienza renale eventualmente associata; inoltre l'elevazione della PCT risultava moderata, senza mai raggiungere i valori riscontrabili in corso di sepsi generalizzata severa. I risultati di questo studio sono stati criticati sia per l'esiguo numero di casi, sia per l'analisi condotta su più campioni di siero di uno stesso paziente. Inoltre, poiché i risultati positivi sono stati ottenuti solo in casi di AAV, non è possibile trarre conclusioni provate circa il comportamento della PCT in altre malattie autoimmuni ed in particolare nel LES (24, 25).

I valori di PCT in corso di granulomatosi di Wegener sono stati indagati in uno studio condotto da Moosig et al. (26). Questi autori hanno indagato i livelli di PCT in 26 pazienti affetti da malattia generalizzata riscontrando una debole ma significativa correlazione tra l'attività della malattia, quantificata con il Disease Extent Index score, ed i livelli di PCT. Veniva inoltre riscontrata una associazione della PCT con la VES, la PCR, il recettore solubile per l'IL-2 ed il titolo degli ANCA. I ricercatori concludevano che il dosaggio della PCT potesse ugualmente rivestire un ruolo nella diagnostica differenziale tra malattia attiva ed infezione batterica in atto, anche se era possibile un modesto innalzamento dei valori dovuto semplicemente all'attività della malattia di base.

Nello stesso anno un altro gruppo di ricercatori ha valutato i livelli di PCT in pazienti con AAV, LES ed artrite reumatoide (AR) in vario stato d'attività e in assenza d'infezione clinicamente evidente (27). Da questo lavoro emergeva come i valori di PCT fossero inferiori a 0.5 ng/ml, nel 95% dei pazienti con AR o LES, ed inferiori a 0.89 ng/ml, per i pazienti con AAV. Veniva pertanto consigliato di

mantenere il cut-off di normalità a 0.5 ng/ml per LES e AR ma di aumentarlo a 1 ng/ml per le AAV. Più recentemente sono stati pubblicati dati riguardanti i livelli di PCT in 19 pazienti con LES ricoverati per febbre superiore 38°C, confrontati con 11 pazienti affetti da LES, ma in fase di remissione. I pazienti dello studio sono stati suddivisi sulla base del riscontro di infezione virale (3 pazienti), non virale (9 pazienti) e con riattivazione della malattia di base (7 pazienti). Non vi erano differenze significative riguardo alle concentrazioni di PCR nei diversi gruppi mentre vi era una differenza significativa nella conta leucocitaria tra i pazienti con infezione batterica e quelli con riaccensione di malattia. La differenza maggiore tuttavia veniva evidenziata per i livelli di PCT che si mantenevano costantemente nei limiti della norma nei pazienti con infezione di origine virale o riattivazione di malattia, mentre subivano un'elevazione significativa in corso di infezione batterica (28).

Recentemente è stato pubblicato uno studio effettuato su pazienti affetti da patologia renale, finalizzato a verificare l'utilità della PCT nel discriminare tra infezione batterica e risposta infiammatoria di altra natura (29). Tra i casi presi in esame figuravano 23 pazienti affetti da patologia autoimmune sistemica (LES, AAV, AR), comprendenti due casi di Sindrome di Goodpasture. Gli autori, complessivamente, riscontravano valori più elevati nei casi con complicanze infettive. Al contrario, non rilevavano significative variazioni nei livelli di PCT legate alla malattia autoimmune sistemica, all'insufficienza renale o alla terapia immunosoppressiva. In due casi tuttavia venivano riscontrati elevati valori di PCT anche in assenza di infezione.

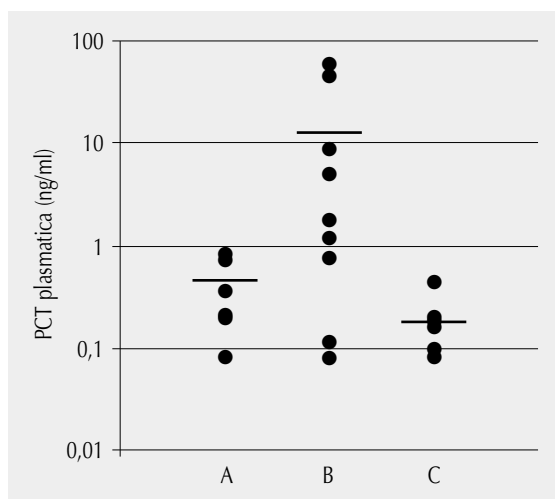
Sempre nell'ambito delle malattie reumatiche è stato condotto uno studio volto a determinare l'utilità dei parametri di laboratorio, tra cui la PCT, nel discriminare tra artriti settiche e microcristalline (30). Dai risultati ottenuti non emergono differenze significative riguardo alla PCT, mentre VES, PCR e altri marcatori d'infiammazione risultano significativamente più elevati nelle forme settiche pur con un'ampia sovrapposizione dei valori tra i due gruppi.

## **RAZIONALE DEL DOSAGGIO DELLA PCT IN REUMATOLOGIA**

Alla luce dei dati consegnati alla letteratura, si può affermare che la PCT sia un valido marcatore di infezione batterica e fungina disseminata anche se non è chiaro quale sia il meccanismo della sua in-

duzione e della sua eventuale funzione. Sono tuttavia numerose le osservazioni di contesti clinici non settici caratterizzati da elevazione della PCT, che ne limitano la specificità. La sensibilità risulta a sua volta limitata alle condizioni di infezione disseminata essendo scarsi i dati sul ruolo della PCT, anche determinata mediante metodiche ultrasensibili, come marcatore di infezioni localizzate.

Pur con queste limitazioni il dosaggio della PCT sembra rivestire una discreta utilità clinica in situazioni particolari. Nella nostra esperienza clinica, ad esempio, abbiamo potuto valutare il comportamento dei valori di PCT nei pazienti con malattie autoimmuni reumatiche ricoverati per sindrome infiammatoria sistemica. In particolare abbiamo studiato 16 pazienti febbrili di cui 2 affetti da AR, 6 da LES, 3 da polimiosite (PM), 1 da sclerosi sistemica (SSc) e 4 da AAV. In figura 2 sono riportati i valori del dosaggio serico della PCT in 7 casi con sintomatologia febbrile imputabile esclusivamente a flare di malattia ed in 9 con sovrapposizione infettiva, accanto ad un gruppo di controllo di 11 pazienti affetti da patologia autoimmune sistemica in fase attiva ma non febbrile. È evidente come il parametro esaminato risulti discriminante nella maggior parte dei casi costituendo un valido, anche se ovviamente non assoluto, sussidio diagnostico differenziale. Da un punto di vista pratico si può concludere che il dosaggio della PCT, insieme al monitoraggio dei parametri clinici e delle proteine della fase acuta, possa rivestire una non trascurabile utilità nella valutazione del paziente reumatologico febbrile, guidando nella diagnostica differenziale tra riacutiz-



**Figura 2** - Livelli di PCT in 7 pazienti febbrili con malattia autoimmune in fase attiva (3 AAV, 2 LES, 1 AR, 1 PM) senza complicanza infettiva (A), in 9 pazienti febbrili con malattia autoimmune sistemica (1 AAV, 4 LES, 1 AR, 2 PM, 1 SSc) e dimostrata infezione batterica in atto (B) e in 11 pazienti con malattia autoimmune sistemica in fase attiva (3 AAV, 2 LES, 3 AR, 2 PM, 1 SSc) ma non febbrili (C).

zazione di malattia e complicanza settica sovrapposta. Risulta in ogni caso parallelamente opportuno tenere conto delle limitazioni legate alla scarsa sensibilità del dosaggio della PCT nelle infezioni non disseminate, come per esempio le artriti settiche, oltre alla possibile elevazione non specifica della PCT in condizioni non infettive caratterizzate da livelli particolarmente elevati di citochine proinfiammatorie.

## RIASSUNTO

I dati relativi all'origine ed alle funzioni biologiche della procalcitonina, il pro-ormone della calcitonina, sono scarsi, anche se è ben nota l'induzione di questo peptide in corso d'infezioni batteriche disseminate. Numerose recenti pubblicazioni hanno dimostrato l'utilità del dosaggio della procalcitonina nella diagnostica differenziale della sindrome da risposta infiammatoria sistemica. La specificità della procalcitonina come test diagnostico è tuttavia limitata dalla sua elevazione in una serie di condizioni non correlate ad infezione.

Verranno qui discussi in particolare il significato clinico e l'utilità del monitoraggio della procalcitonina nelle malattie reumatiche.

**Parole chiave** - Procalcitonina, malattie autoimmuni, infezioni sistemiche, LES.

**Key words** - Procalcitonin, autoimmune diseases, systemic infection, SLE.

## BIBLIOGRAFIA

1. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975; 55: 407-13.
2. 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.

3. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193-200.

4. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 17-29.
5. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1250-6.
6. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49-55.
7. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34-5.
8. Sauer M, Tiede K, Volland R, Fuchs D, Zintl F. Procalcitonin in comparison to C-reactive protein as markers of the course of sepsis in severely immunocompromised children after bone marrow transplantation. *Klin Padiatr* 2000; 212: 10-5. [Abstract]
9. Bracq S, Machairas M, Clement B, Pidoux E, Andreoletti M, Moukhtar MS, et al. Calcitonin gene expression in normal human liver. *FEBS Lett* 1993; 331: 15-8.
10. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 458-61.
11. Silomon M, Bach F, Ecker D, Graeter T, Grundmann U, Larsen R. Procalcitonin after extracorporeal circulation. Synthesis in the hepatosplanchnic region. *Anaesthesist* 1999; 48: 395-8. [Abstract]
12. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
13. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-8.
14. Monneret G. Dear PCT, you are not a specific marker of bacterial infection. *Intensive Care Med* 2002; 28: 377-8.
15. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 458-61.
16. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27: 1814-8.
17. Sabat R, Hoflich C, Docke WD, Oppert M, Kern F, Windrich B, et al. Massive elevation of procalcitonin plasma levels in the absence of infection in kidney transplant patients treated with pan-T-cell antibodies. *Intensive Care Med* 2001; 27: 987-91.
18. Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-6.
19. Monneret G, Pachot A, Laroche B, Picollet J, Bienvenu J. Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced TNF production by human circulating blood cells. *Cytokine* 2000; 12: 762-4.
20. Hoffmann G, Totzke G, Seibel M, Smolny M, Wiedermann FJ, Schobersberger W. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med* 2001; 29: 112-6.
21. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med* 2002; 30: 2091-5.
22. Lind L, Carlstedt F, Rastad J, Stiernstrom H, Stridsberg M, Ljunggren O, et al. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 93-9.
23. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30: 757-62.
24. Espinosa-Morales R, Escalante A. Use of procalcitonin as a diagnostic test: comment on the article by Eberhard et al. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 567-8.
25. Moosig F, Reinhold-Keller E, Csernok E, Gross WL. Limitations on the usefulness of procalcitonin as a marker of infection in patients with systemic autoimmune disease: comment on the article by Eberhard et al. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 566-7.
26. Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E, Schmitt W, Gross WL. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1531-3.
27. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998; 26: 274-6.
28. Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Baek HJ, Lee EB, Kim HA, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 988-9.
29. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffel H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol* 2002; 15: 297-301.
30. Soderquist B, Jones I, Fredlund H, Vikerfors T. Bacterial or crystal-associated arthritis? Discriminating ability of serum inflammatory markers. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 591-6.