

Znaczenie prokalcytoniny w zapalnych chorobach tkanki łącznej

Procalcitonin in the management of inflammatory connective tissue diseases

Joanna Maciejewska-Stelmach, Paula Śliwińska-Stańczyk, Jan K. Łącki

Klinika Chorób Reumatycznych Instytutu Reumatologii w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jan K. Łącki, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: prokalcytonina, zapalne choroby tkanki łącznej, zapalenie.

Key words: procalcitonin, connective tissue diseases, inflammation.

Streszczenie

Prokalcytonina (PCT) jest prohormonem kalcytoniny, produkowanym w stanach fizjologii przez komórki C tarczycy. W stanach patologii ten polipeptyd, składający się z 116 aminokwasów o masie cząsteczkowej 13 kDa, jest syntetyzowany głównie poza tarczycą. Odgrywa znaczącą rolę w uogólnionej odpowiedzi zapalnej organizmu, wywołanej infekcją bakteryjną, grzybiczą i pasożytniczą. W tych procesach zapalnych prokalcytonina zachowuje się jak białko ostrej fazy. Wielkość wzrostu stężenia PCT w surowicy koreluje ze stopniem uogólnienia stanu zapalnego. W ciągu ostatnich lat rośnie zainteresowanie zastosowaniem prokalcytoniny w diagnostyce, ocenie skuteczności leczenia i rokowaniu u pacjentów z procesami infekcyjnymi. Oznaczenie tego parametru biochemicznego znalazło zastosowanie w wielu jednostkach chorobowych, w tym w zapalnych chorobach tkanki łącznej. W tej grupie chorób pomaga w różnicowaniu infekcyjnych i nieinfekcyjnych stanów gorączkowych. Stężenie PCT zmienia się inaczej niż pozostałych markerów stanu zapalnego w przypadku stanów gorączkowych wynikających z aktywności zapalnej choroby reumatoidalnej.

Prokalcytonina (PCT), będąca prohormonem kalcytoniny, jest polipeptydem składającym się z 116 aminokwasów o masie cząsteczkowej 13 kDa. Jest produkowana przez komórki okołopęcherzykowe tarczycy [1]. Za jej powstawanie odpowiada gen CALC-1 zlokalizowany na ramieniu krótkim chromosomu 11. W wyniku podziału prokalcytoniny na drodze proteolitycznej przy udziale dipeptydaz powstaje aminoprokalcytonina

Summary

Procalcitonin (PCT) is a prohormone of calcitonin produced physiologically by C-cells of the thyroid gland. PCT, a polypeptide consisting of 116 amino acids and with a molecular weight of 13 kDa is synthesized by extrathyroidal tissues during pathological processes. This protein plays a key role in the systemic inflammatory response syndrome caused by bacterial, fungal and protozoal infections. It behaves as an acute phase protein. High serum procalcitonin levels correlate with severe systemic infections. Recent studies have led to the conclusion that PCT may be useful in the diagnosis, treatment and prognosis of patients with infections. The assay of this biochemical parameter is made in many different diseases including systemic inflammatory rheumatic diseases. Elevation of PCT is useful in differentiation of infectious versus non-infectious fever in rheumatic diseases. PCT behaves differently to other markers of inflammatory response in the case of fever caused by disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases.

(N-ProCT) oraz kompleks kalcytoniny i karboksypeptydu I (CT:CCP-I), następnie przekształcany w kalcytoninę (CT) i katakalcynę (CCP-I) [2]. Wszystkie te peptydy są wykrywane w surowicy krwi w stanie fizjologicznym [3]. Stężenie prokalcytoniny jest wówczas bardzo niskie ze względu na jej magazynowanie wewnątrzkomórkowe i wynosi od 0,1 do 0,7 ng/ml w zależności od metody oznaczania.

Adres do korespondencji:

lek. Joanna Maciejewska-Stelmach, Klinika Chorób Reumatycznych, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 601 16 59 55, e-mail: asia.mak3@wp.pl

Praca wpłynęła: 21.11.2006 r.

Funkcje biologiczne prokalcytoniny w zdrowym organizmie

Stężenie prokalcytoniny zależy od homeostazy szkieletu. Przy zwiększonym zapotrzebowaniu na kalcytoninę, wywierającej łagodny i przejściowy efekt hipokalcemiczny, dochodzi do zwiększonej transkrypcji genu CALC-1 i potranslacyjnego powstawania prokalcytoniny z CT-mRNA w komórkach neuroendokrynych tarczycy. W nich też dochodzi do przekształceń prokalcytoniny w kalcytoninę w sposób opisany powyżej, a następnie do magazynowania kalcytoniny w ziarnistościach wydzielniczych [2]. W pozostałych komórkach organizmu transkrypcja genu CALC-1 jest zahamowana [2, 4].

W przeciwieństwie do kalcytoniny, której okres półtrwania wynosi 10 min, prokalcytoninę cechuje długi okres półtrwania, wynoszący od 19 do 25 godz. [5]. Prawdopodobnie wynika to z łączenia się PCT z białkami osocza w wielkocząsteczkowe kompleksy. Na jej stężenie w surowicy krwi nie wpływa upośledzenie funkcji filtracyjnej nerek [6]. PCT nie wykazuje aktywności hormonalnej kalcytoniny.

Znaczenie prokalcytoniny w procesie zapalnym

Pod wpływem infekcji bakteryjnej, grzybiczej, pasożytniczej oraz uogólnionej odpowiedzi zapalnej organizmu dochodzi do indukcji ekspresji genu CALC-1 w komórkach neuroendokrynych jelit, płuc, wątroby, nerek, mięśni, adipocytach, które stają się głównym źródłem prokalcytoniny. Dowodem na jej ekotopową syntezę są wysokie stężenia PCT obserwowane u chorych po totalnej tyroidektomii [7]. Nieznaczne i przejściowe wytwarzanie PCT obserwowano również w leukocytach. Potwierdzają to badania przeprowadzone w grupie chorych ze znaczną leukopenią po chemioterapii i posocznicy, u których stwierdzono wysokie stężenia PCT w surowicy. Wytworzona w stanie zapalnym prokalcytonina nie ulega proteolizie do kalcytoniny, lecz w formie prohormonu zostaje uwolniona do krwiobiegu. Dlatego w stanach zapalnych nie obserwuje się zwiększonego stężenia kalcytoniny w surowicy krwi [3, 7].

Pobudzenie syntezy PCT może zachodzić na drodze bezpośredniej pod wpływem toksyn mikroorganizmów (np. lipopolisacharydów bakteryjnych) lub poprzez cytokiny prozapalne (TNF-alfa, IL-6, IL-1beta, IL-2). Dandona i wsp. po dożylnym podaniu endotoksyny bakteryjnej *E. coli* zaobserwowali wzrost stężenia PCT po 2–3 godz., ze szczytem między 4. a 6. godz. od podania. Wzrost stężenia cytokin prozapalnych w surowicy występujący już w pierwszej godzinie po podaniu endotoksyny poprzedzał zwiększanie się stężenia PCT [8]. Jednak w ba-

daniu przeprowadzonym przez Assicota i wsp. zwiększenie się stężenia PCT poprzedzało wzrost stężenia cytokin prozapalnych [7].

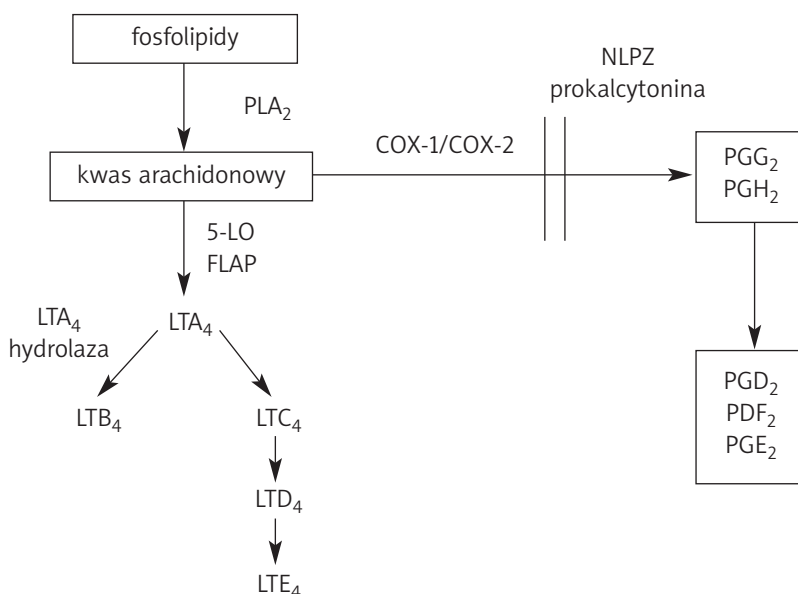
W stanach chorobowych wywołanych infekcjami bakteryjnymi, grzybiczymi czy pasożytniczymi stwierdza się niewielkie stężenia wewnątrzkomórkowe PCT, a podwyższone w surowicy krwi. Wielkość wzrostu stężenia PCT w surowicy, nawet do poziomu 1000-krotnie przekraczającego zakres normy, jest uzależniona od stopnia uogólnienia procesu zapalnego. Najwyższe stężenia zaobserwowano we wstrząsie septycznym, a nieznacznie tylko przekraczające normę w miejscowych stanach zapalnych, np. ropniach, zapaleniu oskrzeli, płuc, infekcjach dróg moczowych bez urosepsy [9]. Stężenie PCT nie ulega wzrostowi w miejscu zakażenia ani w płynach ustrojowych, np. w płynie stawowym w przebiegu infekcyjnego zapalenia stawu [10].

Mechanizm działania PCT nie jest do końca poznany. PCT bierze udział w odpowiedzi immunologiczno-zapalnej poprzez hamowanie cyklooksygenazy w reakcji kaskadowej przemian kwasu arachidonowego i w konsekwencji blokuje powstawanie prostaglandyny E₂ i tromboksanu B₂ w sposób podobny do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ryc. 1). Ze względu na dobre parametry kinetyczne PCT jest uważana za lepszy marker ostrej fazy niż CRP. W badaniach porównawczych przeprowadzonych u chorych z posocznicą wykazano, że wzrost stężenia PCT występuje wcześniej oraz szybciej ulega normalizacji niż zwiększenie się stężenia CRP po zastosowaniu skutecznej terapii [11].

Znaczenie prokalcytoniny w innych jednostkach chorobowych

Obecnie istnieje obszerne piśmiennictwo, dotyczące zastosowania pomiarów PCT w różnych dziedzinach medycyny. Na oddziałach intensywnej terapii u krytycznie chorych pacjentów z objawami uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) pomaga w rozpoznaniu posocznicy. Dokonanie profilu oznaczeń u danego pacjenta pozwala na ocenę skuteczności leczenia i ma znaczenie prognostyczne. Zauważono bowiem zmianę dynamiki stężeń PCT w surowicy pod wpływem skutecznej antybiotykoterapii oraz zwiększone stężenia PCT u pacjentów, którzy nie przeżyli, w porównaniu z tymi, którzy wyzdrowieli. Według Oberhoffer'a i wsp. kontrolowanie oznaczeń PCT w przypadku posocznicy ma większe znaczenie prognostyczne niż tradycyjnych parametrów, w tym leukocytozy, stężenia CRP, prędkości OB, podwyższonej temperatury ciała [12].

Oznaczenie stężeń PCT jest również przydatne w diagnostyce stanów gorączkowych o nieustalonej etiologii zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [13, 14]. Po-



Ryc. 1. Mechanizm działania prokalcytoniny i NLPZ.

Fig. 1. Mechanism of action of procalcitonin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's)

zwala na rozróżnienie etiologii bakteryjnej od nieinfekcyjnych przyczyn gorączki, w których jej stężenie jest prawidłowe lub nieznacznie podwyższone. Wykazuje przy tym większą czułość i specyficzność w porównaniu z CRP. Co więcej, na jej stężenie w surowicy nie wpływają leki immunosupresyjne, w odróżnieniu od CRP. To umożliwia skuteczniejsze stosowanie antybiotyków i zmniejsza ryzyko wystąpienia oporności bakteryjnej. Stężenie PCT jest też przydatne w różnicowaniu infekcji bakteryjnej od wywołanej przez wirusy. W przypadku etiologii wirusowej, np. zapalenia płuc, zapalenia opon mózgowych czy infekcyjnego zapalenia wsierdza, jej stężenie pozostaje w normie [7, 15].

Prokalcytonina ma również zastosowanie w różnicowaniu przyczyn ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), osiągając znaczne stężenia w przypadku etiologii bakteryjnej [16]. Stwierdzenie podwyższonych stężeń PCT w surowicy chorych z długo utrzymywanym dostępem żylnym, np. w celu żywienia parenteralnego, monitorowania ośrodkowego ciśnienia żylnego, hemodializy, często poprzedza wystąpienie objawów klinicznych posocznicy.

W przypadku ostrego napadu malarii również obserwowano bardzo wysokie stężenia PCT, ulegające redukcji po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego pod wpływem leczenia [17]. W uogólnionych infekcjach grzybiczych także obserwuje się wzrost jej stężeń, zwłaszcza wywołanych przez *Aspergillus*.

Przejściowy wzrost stężenia PCT, utrzymujący się 1–2 doby, występuje u pacjentów po urazach me-

chanicznych oraz po operacjach chirurgicznych. Wysłano hipotezę, że jest to związane z pourazowym zwiększeniem stężeń cytokin prozapalnych i przejściową endotoksemią bakteryjną. Wielkość wzrostu PCT wykazuje dodatnią korelację z ciężkością urazu i zakresem operacji [18]. Utrzymywanie się wysokich stężeń PCT w późniejszym okresie pooperacyjnym wskazuje na powikłania infekcyjne i gorzej rokuję.

Oznaczenia PCT są również przydatne w transplantologii. Wysokie stężenia PCT u chorych po przeszczepach nerki, płuc, wątroby czy serca przemawiają bardziej za wystąpieniem infekcji bakteryjnej niż ostrego odrzucania (GvHD) [19]. Jednak w trakcie leczenia ostrego odrzucania globulinami antymocytarnymi wysokie stężenia PCT nie wskazują na współwystępowanie infekcji.

Występowanie wysokich stężeń PCT w ostrym martwiczym zapaleniu trzustki sugeruje zakażenie tkanek martwiczych i tym samym pomaga w podjęciu decyzji o konieczności leczenia chirurgicznego. Wzrost stężenia PCT w surowicy odzwierciedla wystąpienie translokacji bakteryjnej przez ścianę jelita w przebiegu ostrego zapalenia trzustki. Makay i wsp. porównywali zgodność oznaczeń PCT z wynikami uzyskanymi z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej trzustki. Wyniosły one dla biopsji cienkoigłowej: czułość 92% i specyficzność 100%, natomiast dla prokalcytoniny czułość wynosiła 75%, a specyficzność 83% [20]. To badanie wykazało, że prokalcytonina obok biopsji cienkoigłowej może być stosowana do diagnostyki zakażonej martwicy w ostrym zapaleniu trzust-

ki, ma przy tym dodatkową zaletę, jaką jest jej nieinwazyjny charakter. Utrzymywanie się wysokich stężeń PCT po chirurgicznym leczeniu martwicy zakażonej wskazuje na obecność posocznicy. Oznaczanie stężeń PCT w ostrym zapaleniu trzustki ma również wartość rokowniczą. Wysokie stężenia PCT korelują ze złym rokowniem. W przypadku chemicznych zapaleń płuc zwiększenie się stężenia PCT jest wprost proporcjonalne do stopnia uszkodzenia płuc [21]. Udar cieplny jest także związany ze wzrostem stężeń PCT, które korelują z wymaganym do wyzdrowienia czasem ochładzania [22].

Zaobserwowane u noworodków zwiększenie się stężenia PCT w pierwszych dobach życia w warunkach prawidłowych powinno ulec obniżeniu. Utrzymujący się wzrost stężenia PCT świadczy o infekcji bakteryjnej. Na podstawie badania Korczowskiego i wsp., przeprowadzonego na noworodkach i niemowlętach z posocznicą, wykazano, że początkowo wysokie stężenia PCT po zastosowaniu skutecznego leczenia ulegały szybkiemu obniżeniu, wyprzedzając poprawę stanu klinicznego. Z kolei przy nieskutecznym leczeniu stężenia PCT wzrastały i były największe tuż przed zgonem [23].

Pacjenci po oparzeniach, u których nie obserwuje się zwiększenia stężenia PCT z reguły przeżywają, natomiast występowanie bardzo wysokich stężeń PCT bezpośrednio po zdarzeniu wiąże się z wysoką śmiertelnością. Ci pacjenci, u których wzrost stężenia PCT wystąpi w okresie późniejszym, często umierają z powodu posocznicy.

Prokalcytonina jest także użyteczna w diagnostyce chorób nowotworowych. W raku rdzeniastym tarczycy jest markerem, a zwiększone jej stężenia obserwuje się w zespołach paraendokrynych, występujących w raku drobnokomórkowym płuc, rakowiaku oraz w guzach neuroendokrynych, np. *phaeochromocytoma* [3].

Pacjenci zarażeni wirusem HIV bez współistniejącej infekcji mają niskie stężenia PCT, które znacznie wzrastają przy współwystępowaniu infekcji bakteryjnej, szczególnie wywołanej pałeczkami Gram-ujemnymi.

Oznaczenie PCT jest również użyteczne w diagnostyce ostrego zapalenia stawów. W nagłych sytuacjach różnicuje pacjentów z ostrym bakteryjnym zapaleniem stawów i pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, reaktywnym zapaleniem stawów oraz krystalopatią. W bakteryjnym zapaleniu stawów zwiększone stężenia PCT charakteryzuje wysoka specyficzność oraz niska czułość, odwrotnie niż w przypadku CRP, dlatego w praktyce klinicznej wskazane jest łączne oznaczenie tych mediatorów.

PCT znalazła również zastosowanie w różnicowaniu stanów gorączkowych w chorobach autoimmunologicznych. Korczowski i wsp., badając grupę dzieci z chorobami autoimmunologicznymi, wykazali, że PCT w porównaniu z OB, CRP okazała się jedynym parametrem

biochemicznym różnicującym aktywność procesu immunologicznego od powikłań zakaźnych [24].

Rola prokalcytoniny w chorobach zapalnych tkanki łącznej

Prokalcytonina okazała się również przydatna w diagnostyce gorączek u pacjentów z chorobami reumatoidalnymi. Po raz pierwszy tym zagadnieniem zainteresowali się Eberhard i wsp. w 1997 r. Wykazali oni u osób z wysoką aktywnością choroby (tocznem rumieniowatym układowym czy zapaleniem naczyń) zwiększenie w surowicy krwi stężenia IL-6, neopteryny przy prawidłowym stężeniu PCT. U osób gorączkujących z powodu infekcji wystąpił natomiast znaczny wzrost stężenia PCT w ostrej fazie, ze stopniowym jej obniżeniem w trakcie skutecznej antybiotykoterapii [25].

Shin i wsp. przeprowadzili badanie u gorączkujących chorych z tocznem rumieniowatym układowym, w którym grupa pacjentów z dużą aktywnością choroby wg skali SLEDAI charakteryzowała się niskim stężeniem PCT, podobnie jak grupa chorych z infekcją wirusową, natomiast pacjenci z zakażeniem o etiologii bakteryjnej i grzybiczej wykazywali wysokie stężenia PCT, stopniowo obniżające się po antybiotykoterapii i uzyskaniu normalizacji temperatury ciała [26].

Również przeprowadzone w późniejszym okresie badania potwierdziły, że prokalcytonina pomaga w różnicowaniu stanów gorączkowych, wynikających z aktywności choroby reumatoidalnej, gdzie jej stężenie pozostaje niskie, a infekcjami bakteryjnymi i grzybiczymi towarzyszącymi zapalnej chorobie tkanki łącznej, w których osiąga wysokie stężenia. Jest to parametr, który charakteryzuje się dobrą czułością (73,6%) oraz specyficznością (89,4%) w wykrywaniu infekcji bakteryjnych w tej grupie chorych [14].

Stężenie prokalcytoniny zmienia się inaczej niż pozostałych mediatorów stanu zapalnego, które w obu tych sytuacjach są podwyższone, m.in. liczba białych krwinek, prędkość OB, stężenie CRP, neopteryny, IL-6, SSA. Badania te przeprowadzano u osób z tocznem rumieniowatym układowym, zapaleniem naczyń przebiegającym z obecnością przeciwciał ANCA (ziarniniaku Wegenera i mikroskopowym zapaleniem naczyń), młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobie Behçeta, twardziną skóry, zapaleniem skórno-mięśniowym [14, 27]. Wyjątek stanowi choroba Stilla, w której występuje wzrost stężenia PCT niezależnie od wystąpienia zakażenia bakteryjnego [14]. Prawdopodobnie jest to związane z silną indukcją syntezy PCT przez TNF-alfa w przebiegu choroby.

Schwenweger i wsp. po uzyskaniu wyników swoich badań, zaproponowali punkt odcięcia stężenia PCT

uznanego za normę poniżej 0,5 ng/ml w toczeniu rumieniowatym układowym i reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz poniżej 1 ng/ml w zapaleniu naczyń z obecnością przeciwciał ANCA z uwagi na to, że w tych jednostkach chorobowych stężenie PCT może rosnąć do 1 ng/ml nawet pod nieobecność zakażenia [27].

Praktyczne znaczenie oznaczeń prokalcytoniny w zapalnych chorobach tkanki łącznej

W praktyce klinicznej często zachodzi potrzeba przeprowadzania diagnostyki stanów gorączkowych u pacjentów poddanych immunosupresji. Leczenie immunosupresyjne predysponuje te osoby do infekcji, które mają u nich tendencję do szybkiego uogólnienia i zwiększonej śmiertelności.

Oznaczenie PCT ma implikacje w zastosowaniu odpowiedniego leczenia u gorączkujących pacjentów z chorobami reumatoidalnymi. Przy wzroście aktywności choroby leczenie będzie polegało na zwiększeniu immunosupresji, natomiast w przypadku zakażenia na zastosowaniu antybiotykoterapii i czasowym zmniejszeniu immunosupresji. Ze względu na odmienne cele terapii istotne staje się ustalenie rozpoznania. Ponadto oznaczenie PCT pozwala na szybsze zastosowanie odpowiedniej terapii, ponieważ czas potrzebny do uzyskania wyników posiewów jest znacznie dłuższy niż trwa oznaczenie stężenia PCT w surowicy.

Ustalenie przyczyn gorączki u pacjentów z chorobami reumatoidalnymi często pozwala na uniknięcie niepotrzebnej antybiotykoterapii. Występowanie w aktywnej fazie choroby oraz w zakażeniach takich samych nieswoistych objawów zapalenia, jak gorączka, podwyższenie tradycyjnie oznaczanych parametrów stanu zapalnego często skutkuje długim stosowaniem antybiotykoterapii, zanim zostanie ustalone ostateczne rozpoznanie. Wyjątek wśród białek ostrej fazy stanowi stężenie CRP w toczeniu, które w aktywnej fazie choroby z reguły pozostaje niskie, by ulec znacznemu wzrostowi w przypadku pojawienia się infekcji bakteryjnych.

Wczesne ustalenie rozpoznania i szybciej podjęte leczenie zapobiega rozwojowi powikłań i zmniejsza śmiertelność oraz skraca czas hospitalizacji. Seryjne oznaczenie PCT u pacjenta z infekcją jest pomocne w kontrolowaniu reakcji na zastosowaną terapię oraz w rokowaniu. Ograniczeniem w stosowaniu PCT jest brak zwiększenia jej stężenia lub też nieznaczne zwiększenie w miejscowych procesach zapalnych. Dodatkowo występuje zależność między czynnikiem etiologicznym zakażeń a stężeniem PCT w surowicy. Bardzo wysokie stężenia PCT obserwuje się w uogólnionych infekcjach bakteryjnych, grzybiczych i malarii, natomiast

wzrost stężenia PCT nie występuje w zakażeniach wirusowych i wywołanych przez *Borrelia burgdorferi*.

Wnioski

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań wydaje się, że prokalcytonina jest użytecznym parametrem biochemicznym, służącym różnicowaniu etiologii stanu zapalnego u osób z zapalnymi chorobami tkanki łącznej. Metoda oznaczenia PCT w surowicy jest łatwa do wykonania, a wynik możliwy do uzyskania w krótkim czasie. Ponadto stężenie PCT koreluje z ciężkością infekcji, jej przebiegiem i śmiertelnością. Stosowanie oznaczeń stężeń PCT w praktyce klinicznej pozwala na przyspieszenie diagnostyki, pomaga w podjęciu decyzji terapeutycznych, monitorowaniu leczenia i ocenie rokowania. Jednak do pełnej oceny stanu klinicznego chorego konieczne jest porównanie stężeń PCT z dynamiką zmian w badaniu podmiotowym i przedmiotowym innymi markerami stanu zapalnego i parametrami wydolności narządowej.

Piśmiennictwo

1. Becker KL, Nyles ES, White JC, et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1512-25.
2. Becker K, Muller B, Nylén ES, et al. Calcitonin gene family of peptides. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, Becker KL (ed.). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; 520-34.
3. Snider RH Jr, Nylén ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation; immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997; 45: 552-60.
4. Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578-84.
5. Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, et al. Procalcitonin – a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation. *Transpl Immunol* 1998; 6: 235-41.
6. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 79-87.
7. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
8. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-8.
9. Korczowska E. Rola prokalcytoniny w diagnostyce chorób wewnętrznych. *Pol Merk Lekarski* 1999; 7: 251-2.

10. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 303-10.
11. Schroder J, Staubach KH, Zabel P, et al. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 33-8.
12. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, et al. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 363-8.
13. Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 895-903.
14. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 123-8.
15. Marc E, Menager C, Moulin F, et al. Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an. *Arch Pediatr* 2002; 9: 358-64.
16. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27: 2172-6.
17. Davis TM, Assicot M, Bohuon C, et al. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 670-1.
18. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680-4.
19. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, et al. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: a variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit Care Med* 2000; 28: 555-9.
20. Makay R, Issekutz A, Banga P, et al. Role of procalcitonin rapid test in the differential diagnosis of uninfected and infected forms of acute pancreatitis. *Magy Seb* 2003; 56: 31-3.
21. Nylen ES, O'Neill WJ, Jordan MH, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992; 24: 439-43.
22. Nylen ES, Al Arifi A, Becker KL, et al. Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med* 1997; 25: 1362-5.
23. Korczowski B, Błaszkiwicz P, Chrzęstek-Spruch H. Stężenie prokalcytoniny w surowicy krwi noworodków i niemowląt z posocznicą. *Pediatr Pol* 1998; 73: 259-63.
24. Korczowski B, Kowalczyk JR, Bijak M i wsp. Prokalcytonina, białko C-reaktywne i odczyn opadania krwinek czerwonych w aktywnej fazie chorób autoimmunizacyjnych u dzieci. *Pol Merk Lekarski* 2003; 15: 155-7.
25. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, et al. 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.
26. Shin KC, Lee YJ, Kang SW, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 988-9.
27. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, et al. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998; 26: 274-6.