

Romatoloji pratiğinde kullanılan akut faz belirteçleri

Acute phase markers in rheumatology practice

Berivan Bitik

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Özet

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) en sık kullanılan akut faz yanıtı belirteçleridir. Romatoloji bilim dalında sıklıkla kullanılmakla birlikte, aile hekimliğinde, enfeksiyon hastalıkları ve acil servislerde de oldukça sık kullanılmaktadırlar. Bu yazıda, güncel bilimsel veriler ışığında klinik pratikte akut faz yüksekliğine neden olan durumlar ve klinik pratikte yorumlanmaları özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, romatoloji, enfeksiyon, malignite, vaskülit

Summary

Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) are the most frequently used acute phase reactants in clinical practice. They are commonly used in rheumatology practice, but they are also used in family medicine, infectious disease clinics and emergency services. This article summarizes the conditions that cause the high ESR and CRP.

Keywords: Erythrocyte sedimentation rate, CRP, rheumatology, infection, malignancy, vasculitis

İnsan vücudunun enfeksiyonlar, inflamatuvar romatolojik hastalıklar, alerjik ilaç reaksiyonları, cerrahi girişimler ya da travmalar sonrasında verdiği yanıtı akut faz yanıtı adı verilir. Bu yanıt sırasında kanda düzeyi artan ya da azalan kimyasallara akut faz proteinleri (AFP) adı verilir. Akut faz yanıtının birçok komponenti ve farklı kontrol mekanizmaları vardır. İnflamatuvar uyarı sonucu gelişen akut faz yanıtı ile doğal ve adaptif immun sistem aktive olur. AFP'nin büyük çoğunluğu IL-1, IL-6 ve TNF gibi sitokinlerin uyarısıyla hepatositlerden salınır. AFP'yi kandaki düzeylerine göre pozitif AFP (düzeyi artan) ve negatif AFP (düzeyi azalan) olarak ikiye ayırabiliriz. Akut faz yanıtı sırasında kanda düzeyi artan en önemli AFP'ler; CRP, fibrinojen, alfa1 antitripsin, haptoglobulin, seruloplazmin, serum amiloid A (SAA) ve kompleman 3'tür. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) inflamasyonu dolaylı yoldan gösteren bir belirteçtir. CRP, SAA ve prokalsitonin

inflamasyonu tespit etmek için kullanılan daha spesifik testlerdir. Prokalsitonin özellikle bakteriyel enfeksiyonların takibinde enfeksiyon hastalıkları kliniklerinde sık olarak kullanılmaktadır. SAA, CRP gibi inflamasyonu saptamada oldukça spesifik olsa da pahalı olması nedeniyle rutin pratikte öncelikle tercih edilmemektedir. Akut faz belirteçleri, her ne kadar akut belirteç olarak isimlendirilseler de hem akut hem de kronik inflamasyonda yükselme gösterirler. Klinik pratikte kolay ulaşılabildikleri ve ucuz oldukları için en sık kullanılan akut faz yanıtı belirteçleri ESH ve CRP'dir.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ESH, eritrositlerin antikoagülan eklenmiş dik duran tüp içerisinde dibe çökme hızı olarak tanımlanabilir. mm/saat olarak ifade edilir. ESH, kanda rulo formasyonu yapmış fibrinojenin varlığını gösterir. ESH yüksekli-

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Berivan Bitik. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.
e-posta: berivanbitik@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: Mart / March 5, 2018, Kabul tarihi / Accepted: Mayıs / May 29, 2018

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.romatolojidergisi.org
doi:10.2399/raed.19.42714
Karekod / QR code:



ğine yol açan en önemli protein fibrinojendir. Ancak immunoglobulinlerin varlığı da yüksekliğe katkıda bulunur. ESH klinik pratikte akut faz yanıtını değerlendirmek için kullanılan en eski yöntemdir. İnflamasyonun başlamasından sonra ortalama 24–48 saat içerisinde yükselmeye başlar. Fibrinojenin ve immunoglobulin G'nin yarı ömrünün uzun olması nedeniyle akut uyarı düzelse dahi ESH'nin eski değerine dönmesi zaman alır. ESH, bir çok faktörden etkilenmektedir. Normalde beklenen ESH düzeyi erkeklerde yaş/2, kadınlarda (yaş+10)/2'dir. Renal yetmezlikte 50–60 mm/saat'e çıkabilir.^[1] Normalden daha yüksek olabileceği durumlarda yanlış pozitif sonuçlara neden olur.

ESH'nin normalden daha yüksek olabileceği durumlar şunlardır:

- İleri yaş
- Kadın cinsiyet
- Anemi
- Gebelik
- Renal yetmezlik
- Obezite

ESH'nin normalden daha düşük olabileceği durumlar; polisitemi, orak hücreli anemi, herediter sferositoz gibi konjenital anemiler, düşük fibrinojen seviyeleri ve ciddi karaciğer hastalıklarıdır.

C Reaktif Protein

CRP doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak karaciğerden sentezlenir. Mikroorganizmalara ya da hasarlanmış hücre komponentlerine bağlanarak kompleman aktivasyonu ile fagositoza yardımcı olur. Kompleman aktivasyonu, inflamasyon ve doku hasarına yol açan CRP aslında anti-inflamatuar etki gösterir. Vasküler hasarı göstermede oldukça hassastır. CRP ilk kez akut pnömokok pnömonisi geçiren hastaların kanlarında saptanmıştır. C harfi *Streptococcus pneumoniae* C polisakkaritinden gelmektedir. Akut faz yanıtında CRP kan düzeyi 4–6 saat içerisinde yükselmeye başlar. Kanda maksimum düzeyine iki gün içinde ulaşır. İnflamasyonun gerilemesiyle hızlıca normal düzeylere iner. CRP düzeyinin, ESH gibi diğer faktörlerden etkilenmesi beklenmez ancak obezitede, metabolik sendromda, diabetes mellitus'ta CRP değerleri hafif yüksek olabilir.^[2] CRP referans aralıkları laboratuvarlar arası farklılık göstermekle birlikte genel olarak 0–6 mg/L'dir.

hsCRP (*high sensitivityCRP*) testi ile kanda çok daha düşük seviyelerdeki CRP düzeyleri saptanabilir. Düşük düzeyli inflamasyonun göstergesi olan hsCRP, rutin pratikte henüz önerilmese de kardiyovasküler risk profilinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Plazma

hsCRP düzeyi <1 mg/L ise düşük risk, 1–3mg/L orta risk, >3 mg/L yüksek risk olarak kabul edilmektedir.^[3]

Akut Faz Yanıtı Belirteçlerinin Yorumlanması

İnflamasyonun beş önemli bulgusu ağrı, ısı artışı, kızamıklık, şişlik ve fonksiyon kaybını fizik muayene ile tespit edebiliyoruz. Klinik bulguların henüz çok belirgin olmadığı durumlarda tanıyı destekleyecek laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır. Enfeksiyon, doku travması ve iskemisi, cerrahi, romatolojik hastalıklar, yanıklar ve maligniteler akut faz yanıtına yol açarak ESH ve CRP yüksekliğine yol açabilirler.

Romatoloji pratiğinde, romatolojik hastalık tanısı olmayan ama ESH ve CRP'si yüksek olan birçok hasta değerlendirmekteyiz. Bu hastaların klinik ve laboratuvar bulguları spesifik bir inflamatuvar hastalık ile uyumlu ise tanısız bir güçlük sıklıkla yaşanmamaktadır. Ancak bu çerçevenin dışında kalan hasta grubunda dikkatli bir şekilde ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir. Ayırıcı tanı enfeksiyonlar ve malignitelerin dışlanması birincil amacımız olmalıdır. Üçüncü basamak bir sağlık merkezinde, ESH ve CRP yüksekliği ve nonspesifik klinik bulgularla romatoloji servisine yatırılan hastalarda saptanan akut faz yüksekliği nedenleri sırasıyla romatolojik hastalıklar, enfeksiyon ve maligniteler olmuştur.^[4] Aynı çalışmada romatolojik hastalık, enfeksiyon ve malignitelerde bulunan ortalama CRP değerleri sırasıyla 29, 75 ve 35 mg/L'dir. Romatolojik hastalıklarda özellikle CRP değerleri enfeksiyonlara ve malignitelere kıyasla daha düşük olma eğilimindedir.

Bazı durumlarda hastalarda klinik bulgu olmasına rağmen ESH ya da CRP normal olabilir. Ya da tam tersi durumda hastanın klinik öyküsü ve fizik muayenesi normal olmasına rağmen ESH ve CRP yüksek çıkabilir. Böyle bir durumda hastaları takibe alıp, tekrarlayan ESH ve CRP ölçümleri yapmak en akıllıca olan yaklaşımdır. Örneğin bir romatoid artrit (RA) hastasında ESH ve CRP değerlerinin normal olması hastalığın aktif olmadığı anlamına gelmez. Ya da tam tersi durumda; ESH ve CRP değerleri normalin üstünde iken hasta klinik olarak stabil ise bu hastada RA aktiftir demek doğru olmayabilir.^[5] Bu tür durumlarda takiplerin ne kadar sıklıkta yapılacağı, hastanın klinik bulgularına ve kan değerlerine göre değişebilmektedir. Akut faz belirteçleri, kontrol mekanizmaları farklı olduğu için, uyarı durumunda birbirleriyle uyumlu olmayan bir şekilde yükselme gösterebilirler. Başka bir nokta ise; bir hastanın aynı uyarıya inflamatuvar yanıtı farklı zamanlarda farklı şekillerde gelişebilir. Tekrarlanan testler, özellikle ESH'nin yanlış pozitif ya da negatif ölçümlerinin yorumlanmasını kolaylaştırır.

Enfeksiyonlarda ESH ve CRP

Akut faz yanıtı belirteçlerinin enfeksiyon hastalıklarında kullanımı romatoloji pratiğinden çok öncesine dayanmaktadır. Klinik pratikte bu belirteçler en sık selülit, osteomyelit, nekrotizan deri enfeksiyonları, protez enfeksiyonları ve septik artrit takibinde kullanılmaktadırlar. Enfeksiyonlarda ESH ve CRP romatolojik hastalıklardan daha yüksek olma eğilimindedir. Amerika'da Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada, aşırı derecede ESH yüksekliği (>100 mm/saat) olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendiğinde en sık neden enfeksiyon olarak saptanmıştır.^[6] Selülit gibi yumuşak doku enfeksiyonlarında ESH >50 mm/saat, CRP ise 70 mg/L değerlerine çıkabilir.^[7] Nekrotizan cilt enfeksiyonlarında CRP değeri >150 mg/L'ye çıkabilmektedir.^[8]

ESH ve CRP enfeksiyon hastalıklarında en sık kullanılan akut faz belirteçleridir. Ancak özellikle son on yılda spesifik bakteriyel enfeksiyonlarda tercih edilen akut faz belirteci prokalsitonin (PCT) olmuştur. PCT'nin normal serum değeri <0.05 ng/mL'dir. PCT, akut uyarıdan ortalama 3-4 saat sonra yükselmeye başlar, 6-24 saat içerisinde pik değerine ulaşır. Dolayısıyla, kanda ESH ve CRP'den daha erken bir dönemde saptanabilir. Bir meta-analizde PCT'nin, bakteriyel enfeksiyonları non-enfeksiyöz nedenlerden ayırt etmede CRP'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.^[9] Akut solunum yolu enfeksiyonlu hastalarda, antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için PCT bakılmasının, gereksiz antibiyotik kullanımını ve bununla ilişkili yan etkileri azalttığı gösterilmiştir.^[10] PCT düzeyi <0.25 ng/mL ise antibiyotik kullanımından kaçınılması gerektiği önerilmektedir.^[11]

Malignitelere ESH ve CRP

Bir dokuda devam eden kronik inflamasyon ile kanser gelişimi arasında bir ilişki olduğu tıp literatüründe iyi bilinen bir fenomen haline gelmiştir. Birçok prekanseröz lezyon inflamatuvar bir komponent içermektedir. Kronik sistit ile mesane kanseri ilişkisi ya da kronik servisit ile serviks kanseri arasındaki ilişki bu fenomene bir örnektir. Japonya'da yapılan büyük ölçekli iç içe geçmiş prospektif vaka kontrol çalışmasında, 494 gastrik kanserli hastada inflamasyonun mide kanseri gelişimiyle bir ilişkisi olup olmadığı araştırılmış, inflamasyonun göstergesi olarak CRP ve SAA kullanılmıştır.^[12] Bu çalışmada CRP/ SAA'nın genel dağılımı mide kanseri gelişimiyle ilişkili bulunmamış ancak hastalar CRP/SAA yüksek ve düşük olanlar şeklinde iki gruba kategorize edildiğinde, CRP ve SAA yüksekliği ile artmış gastrik kanser riski arasında bir ilişki saptanmıştır. Başka bir çalışmada 29 intravasküler *large-B cell* lenfomalı hastanın %96'sında CRP değeri >50 mg/dL bulunmuştur.^[13]

CRP'si aşırı yüksek olan hastalarda enfeksiyonlar gibi malignitelerin de ekarte edilmesi gerekmektedir. Bening yumuşak doku tümörlerini, yumuşak doku sarkomlarından ayırt etmede, hsCRP testinin bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştıran bir çalışmada, yüksek hsCRP düzeylerinin sarkom varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[14] Postmenapozal kadınlarda hsCRP'nin yüksek olmasının meme kanseri riskini arttırdığı iddia edilmiştir.^[15]

İnflamatuvar miyopatilerden dermatomyozit ve polimiyozitte (DM/PM), özellikle tanıdan sonraki ilk üç yılda malignite gelişme riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.^[16] Bu risk DM'de bir miktar daha yüksektir. Bir meta-analizde, DM/PM hastalarında ESH'nin >35 mm/saat ve CRP seviyesinde yükseklik olması diğer bir takım faktörlerle birlikte artmış malignite riski ile ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla takipte olan DM/PM hastalarında takip değerleri dışında anormal yükselen akut faz belirteçleri durumunda malignite araştırması yapılmalıdır.

Romatolojik Hastalıklarda ESH ve CRP

SLE hastalık alevlenmesi ve akut enfeksiyonların klinik bulguları sıklıkla birbirlerine benzer. Bu nedenle çoğu zaman, SLE tanısı konulan bir hastada enfeksiyonların ekarte edilmesi gerekmektedir.^[17] CRP, SLE alevlenmelerinde çok yüksek değerlere çıkmaz hatta normal seviyede de kalabilir. Bir çalışmada 85 SLE hastasının dosyaları retrospektif olarak taranmış.^[18] Hastalar, hastalık alevlenmesi, aktif enfeksiyonu olanlar ve her ikisi de olan şeklinde üç gruba ayrılmışlar. Hastaların ESH'leri hastalık alevlenmesi ve aktif enfeksiyon durumlarında anlamlı değişiklik göstermemiş ancak hsCRP değerleri enfeksiyonu olan grupta hastalık alevlenmesi olanlara göre belirgin yüksek bulunmuştur. Yazarlar hsCRP değerinde yükselme olmasının aktif enfeksiyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. SLE hastalık aktivasyonunda, sadece etkilenen vücut bölgesine bağlı CRP değerlerinde yükselme olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^[18,19] Bu çalışmalarda SLE eklem ya da pulmoner tutulumunda enfeksiyondan bağımsız olarak CRP değerleri yüksek bulunmuştur. SLE'de bakteriyel enfeksiyonların ayırt edilmesinde prokalsitonin tercih edilecek bir yöntem olabilir.

Ailevi Akdeniz ateşi (*familial Mediterranean fever*, FMF) hastalarında ataklar sırasında ESH ve CRP değerlerinde yükselme olur. Ataksız dönemde bu değerler genellikle normale döner. FMF hastalarının %25'inde devam eden subklinik inflamasyon nedeniyle, ataksız dönemde de akut faz belirteçleri yüksek seyredebilir.^[20] FMF hastalarının birinci derece yakınlarında da AFP'lerin yüksek olabileceği bir çalışmada gösterilmiştir.^[21]

Vaskülitlerde ESH ve CRP

Vaskülitlerin büyük bir kısmında ESH ve CRP'de yükseklik saptanmaktadır. Vaskülit ayırıcı tanısında da enfeksiyon ve malignitelere dikkat etmemiz gerekmektedir. Klinik ve patolojik bulgularla birlikte, ESH'nin 50 mm/saat ve üzerinde olması 1990 Amerikan Romatoloji Cemiyeti dev hücreli arterit sınıflama kriterlerinden birisidir.^[22] İngiliz Romatoloji Cemiyeti, ESH'ye ek olarak CRP değerinin 10 mg/L ve üzerinde olmasını da sınıflandırma kriterlerine dahil etmiştir.^[23] ESH, polimiyalji romatikada (PMR) kortikosteroid tedavisi öncesi prognostik bir gösterge olarak kullanılmaktadır. ESH >40 mm/saat olan bayan hastalarda yan etki riskini azaltmak için kortikosteroid tedavisi ile beraber metotreksat kullanılması da önerilmektedir.^[24] Kortikosteroid tedavisi ile klinik bulguları düzelen PMR hastalarında CRP düzeyleri persistan olarak yüksek seyrediyorsa hastalık nüks etme riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir.^[25]

Detaylı hasta öyküsü ve fizik muayenesi ESH ve CRP yüksekliği olan hastaların ayırıcı tanısında yapılması gereken tetkikleri sınırlayabilmektedir. Radyolojik tetkikler laboratuvar testlerinden sonra genellikle başvurduğumuz ikinci basamaktır. Radyolojide USG, BT, MRG sıklıkla tercih edilen yöntemlerdir. Ocak 2018'de klinik pratikte dev hücreli arteritlerde radyolojik testlerin kullanımı ile ilgili EULAR kılavuzu yayınlanmıştır.^[26] Bu kılavuzda aşağıdaki öneriler yer almaktadır:

- Temporal arterit şüphesi olduğunda (yeni başlayan baş ağrısı, görme problemleri, çene kladikasyonu, ESH ve CRP yüksekliği) temporal arter renkli Doppler USG ilk tercih edilecek yöntem olmalıdır. USG'de arter duvarında inflamasyonu gösteren 'halo' işareti temporal arterit için tipiktir.
- Kranium tutulumu dışında dev hücreli arterit düşünüldüğünde, damar duvarı inflamasyonunu saptamada USG, PET, MRG ya da BT kullanılabilir. Torasik aortiti tespit etmek için USG'nin yeterli olmayacağını akılda bulundurmamız gerekir.
- Takayasu şüphesi olan durumlarda MRG ilk tercih edilen radyolojik yöntem olmalıdır. Günümüzde Takayasu arteriti tanısında konvansiyonel anjiyografi artık önerilmemektedir.
- Konstitüsyonel semptomları olan ileri yaştaki hastalarda, dev hücreli arterit ya da PMR için tipik belirtiler yok ise enfeksiyonların ve malignitelerin ayırıcı tanısında PET BT yardımcı olabilir.

Sonuç

Yanık, travma, cerrahi gibi akut faz yanıtını tetikleyecek bir durum dışında, ESH ve CRP yüksekliğinin en sık ne-

denleri enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar ve malignitelere dir. Bu üç durumun da hastalık erken döneminde konstitüsyonel şikayetler, artralji, ESH ve CRP yüksekliği gibi nonspesifik ortak belirtileri vardır. Bu tür hastalarda izlenmesi gereken yol ile ilgili bir kılavuz bulunmamaktadır. Böyle bir kılavuzun hazırlanması da hastalık çeşidinin çok olması nedeniyle pek mümkün görünmemektedir. Nonspesifik klinik bulguları ve ESH/CRP yüksekliği olan hastalarda yapılması gereken ilk iki basamak, detaylı bir hasta öyküsü almak ve detaylı bir fizik muayene yapmak olmalıdır. Hasta öyküsü ve fizik muayenesi genellikle araştırmada istenmesi gereken kan ve görüntüleme tetkiklerini sınırlayacaktır. Çok yüksek ESH ve CRP yüksekliği durumunda uzmanlık alanından bağımsız olarak bir hekimin ilk hedefi enfeksiyonları ekarte etmek olmalıdır. Ayırıcı tanıda klinik bulgular rehberliğinde USG, BT ya da MRG istenmeli, gereken durumlarda hasta ilgili bölümlere yönlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Shusterman N, Kimmel PL, Kiechle FL, Williams S, Morrison G, Singer I. Factors influencing erythrocyte sedimentation in patients with chronic renal failure. Arch Intern Med 1985;145:1796-9.
2. Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3:512-20.
3. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al.; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499-511.
4. Bitik B, Mercan R, Tufan A, et al. Differential diagnosis of elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels: a rheumatology perspective. Eur J Rheumatol 2015;2:131-4.
5. Wolfe F, Michaud K. The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. J Rheumatol 1994;21:1227-37.
6. Daniels LM, Tosh PK, Fiala JA, Schleck CD, Mandrekar JN, Beckman TJ. Extremely elevated erythrocyte sedimentation rates: associations with patients' diagnoses, demographic characteristics, and comorbidities. Mayo Clin Proc 2017;92:1636-43.
7. Lazzarini L, Conti E, Tositti G, de Lalla F. Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital. J Infect 2005;51:383-9.
8. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. Crit Care Med 2004;32:1535-41.
9. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2004;39:206-17.

10. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95–107.
11. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, Vats V, Pitrak DL, Aronson N. Procalcitonin-guided antibiotic therapy [Internet]. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Oct. Report No.: 12(13)-EHC124-EF.
12. Sasazuki S1, Inoue M, Sawada N, et al; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Plasma levels of C-reactive protein and serum amyloid A and gastric cancer in a nested case-control study: Japan Public Health Center-based prospective study. *Carcinogenesis* 2010;31:712–8.
13. Brunet V, Marouan S, Routy JP, et al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: a retrospective study of 29 case reports. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5985.
14. Nakamura T, Matsumine A, Iino T, et al. Role of high-sensitivity C-reactive protein in the differentiation of benign and malignant soft tissue tumors. *Anticancer Res* 2014;34:933–6.
15. Agnoli C, Grioni S, Pala V, et al. Biomarkers of inflammation and breast cancer risk: a case-control study nested in the EPIC-Varese cohort. *Sci Rep* 2017;7:12708.
16. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96–100 .
17. Sciascia S, Ceberio L, Garcia-Fernandez C, Roccatello D, Karim Y, Cuadrado MJ. Systemic lupus erythematosus and infections: clinical importance of conventional and upcoming biomarkers. *Autoimmun Rev* 2012;12:157–63.
18. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman MH. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:588–97.
19. Amezcua-Guerra LM, Springall R, Arrieta-Alvarado AA, et al. C-reactive protein and complement components but not other acute-phase reactants discriminate between clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Clin Lab* 2011;57:607–13.
20. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:509–14.
21. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet* 1999;353:1415.
22. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum* 1990;33:1135–6.
23. Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:506–15.
24. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2569–80.
25. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, et al. Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study. *Arthritis Rheum* 2005;53:33–8.
26. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636–43.