

Neopterina como marcador de la activación inmune en infecciones víricas y bacterianas

A. Panero López, A. Nogales Espert

Resumen. *Objetivo.* La neopterina es una sustancia liberada por los macrófagos durante el proceso de activación del sistema inmune; por tanto, sus niveles se incrementan en las infecciones y quizá dicho incremento esté relacionado con la etiología de la infección. Se estudia el valor de la neopterina como marcador etiológico en infecciones víricas y bacterianas.

Material y métodos. Se determinan niveles de neopterina en orina de 194 niños sanos de 0 a 14 años para obtener valores normales para cada grupo etario. Se estudian, asimismo, los valores de neopterina en 91 niños con infecciones víricas y 42 con infecciones bacterianas, mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), expresando los resultados como cociente neopterina/creatinina (factor neopterina = FN).

Resultados. El FN se incrementó en 95,65% de las infecciones víricas y en 40,4% de las bacterianas ($p < 0,001$). Su sensibilidad en infecciones víricas fue 95,5% y su especificidad 92,7%, mientras que en las bacterianas fueron 40,4% y 92,7%, respectivamente.

Conclusiones. Los niveles de neopterina aumentan más frecuentemente en infecciones víricas que en bacterianas, alcanzando valores más altos y de forma más precoz en las primeras.

An Esp Pediatr 1996;45:597-602.

Palabras clave: Neopterina; Infecciones víricas; Infecciones bacterianas.

NEOPTERIN AS A MARKER OF IMMUNE ACTIVATION IN VIRAL AND BACTERIAL INFECTIONS

Abstract: *Objective:* Neopterin is released mainly by macrophages during immune system activation. Therefore, the production of neopterin should be increased by infections and its levels in blood and urine are perhaps in relation to the type of infection.

Patients and methods: Neopterin levels in urine were determined in 194 healthy children to obtain normal values. Levels of neopterin were also studied in 91 children with viral and 41 with bacterial infections by using high performance liquid chromatography (HPLC). The results are expressed by means of the neopterin/creatinine quotient (neopterin factor = NF).

Results: NF significantly increased in 95.6% of the viral infections (sensitivity of 95.6% and specificity of 92.7%) and in 40.4% of the bacterial infections (sensitivity of 40.4% and specificity of 92.7%).

Conclusions: NF rises more frequently in viral than in bacterial infections, reaching higher levels earlier in the former.

Key words: Neopterin. Viral infections. Bacterial infections.

Departamento de Pediatría. Hospital «Doce de Octubre». Madrid.

Correspondencia: Alberto Panero López

C/ Playa de Sambil, 9. Boadilla del Monte. 28669 Madrid.

Recibido: Noviembre 1995

Aceptado: Septiembre 1996

Introducción

Las pterinas, conocidas inicialmente como pigmentos naturales en algunos insectos, se ha comprobado que se incrementan en procesos patológicos que tienen en común una elevada proliferación celular⁽¹⁾.

Las pterinas son derivados del guanosín trifosfato (GTP), que es degradado inicialmente por la GTP-ciclohidrolasa magnesio dependiente (GTPCH), dando lugar finalmente a diversas sustancias de este grupo como biopterina, monapterina, lumacina, xantopterina, isoxantopterina y neopterina (6-D-eritrotrihidroxipropilpterina)^(2,3).

Tan sólo se conocen las funciones de algunas pterinas en el organismo humano. Así, sabemos que la aminopterina y ametopterina actúan como agentes antifólicos; o que la biopterina interviene en la síntesis de neurotransmisores al permitir la hidroxilación de aminoácidos aromáticos (fenilalanina y triptófano)⁽⁴⁾. Ciertas pterinas no conjugadas podrían estar involucradas en procesos de multiplicación celular, actuando en el comportamiento de los enlaces que gobiernan las características químicas de las bases habituales de los ácidos nucleicos^(5,6). Hasta hace poco se había considerado a la neopterina como un simple catabolito terminal de la degradación del GTP, pero recientemente se la ha intentando relacionar con la inhibición del metabolismo de los folatos en microorganismos patógenos intracelulares, así como con la modulación de los receptores de interleukina-2 linfocitarios⁽⁷⁾.

El sistema inmune celular está directamente implicado en la producción de neopterina, de forma que cuando es estimulado se incrementan notablemente los niveles de esta sustancia⁽⁸⁾. El proceso se inicia cuando el macrófago presenta el antígeno procesado a los linfocitos T, estimulándolos por medio de interleukina-1. Estos linfocitos T producen interleukina-2 que va a incrementar la respuesta linfocitaria y la secreción de linfocinas, como el interferón gamma, que va a retroactuar promoviendo la maduración de los macrófagos, para lo cual aumentará notablemente la síntesis de GTP⁽⁹⁾. Va a ser dicho interferón gamma el principal inductor de la síntesis de neopterina, siendo 400 veces más potente para ello que el interferón alfa o beta. Por tanto, se puede decir que la neopterina es un marcador indirecto de la actividad linfocitaria y directo de la actividad macrofágica^(10,11).

Hasta el momento actual, se han constatado incrementos de neopterina en diversos procesos en los que se activa el sistema inmune celular como: neoplasias⁽¹²⁻¹⁴⁾, enfermedades autoinmu-

Tabla I Tipo de infección y número de pacientes

Procesos víricos	Nº
Varicela	47
Meningitis linfocitaria	13
Bronquiolitis	11
Mononucleosis infecciosa	4
Catarro de vías altas	3
Hepatitis A	3
Neumonía vírica	2
Herpangina	2
Gingivostomatitis herpética	2
Traqueobronquitis	1
Síndrome boca-mano-pie	1
Síndrome hemofagocítico asociado a virus	1
Amigdalitis vírica	1
<i>Procesos bacterianos</i>	
Sepsis	7
Otitis aguda	5
Amigdalitis exudativa	5
Neumonía	4
Adenitis cervical	4
Enfermedad tuberculosa	4
Primoinfección tuberculosa sin enfermedad	3
Infección urinaria de vías bajas	3
Pielonefritis	2
Meningitis purulenta	1
Brucelosis	1
Artritis séptica	1
Absceso de Brodie	1
Absceso apendicular	1

nes⁽¹⁵⁻¹⁹⁾, trasplante de órganos⁽²⁰⁻²³⁾, inmunodeficiencias congénitas^(2,24) y SIDA⁽²⁵⁻²⁹⁾.

En algunas publicaciones se ha relacionado la elevación de los niveles de esta sustancia con la existencia de otras infecciones víricas^(1,2,10,30-34) y bacterianas^(2,35-37). Estos estudios en su mayor parte comprenden a un escaso número de individuos, habitualmente adultos, y en ninguno de ellos se establece una relación entre infecciones de una y otra etiología.

Material y métodos

Se han determinado niveles de neopterinina en orina de 133 niños, con edades entre 24 horas y 14 años, que padecían un proceso infeccioso agudo de etiología vírica, en 91 casos, o bacteriano, en 42 casos. La edad media del primero de estos grupos fue de 57,18 meses, incluyendo a 55 varones y 36 mujeres. En el grupo de las bacterianas la edad media fue de 61,53 meses, con 20 varones y 22 mujeres.

Entre las infecciones víricas se incluyen las siguientes patologías: varicela con 47 enfermos; bronquiolitis en 11 casos, de los cuales siete fueron por virus respiratorio sincitial, tres por parainfluenzae I y uno por adenovirus; meningitis víricas por virus de la parotiditis en cuatro casos y enterovirus en cinco; dos

Tabla II Valores de factor neopterinina en niños sanos

Edad (años)	FN medio	DS	n
0-1	751	254	5
1-4	592	294	20
4-7	371	201	66
7-10	257	120	64
10-14	173	48	39

DS: Desviación estándar; n: Número de individuos; FN: Factor neopterinina.

neumonías por virus respiratorio sincitial y gripe A; cuatro enfermos con mononucleosis infecciosa, tres por virus de Epstein-Barr y uno por citomegalovirus; tres episodios catarrales de vías altas por rinovirus; tres hepatitis A; dos niños con herpangina con cultivo de Coxackie B; dos estomatitis herpéticas por herpes simple tipo I; un episodio de traqueobronquitis por parainfluenzae III; un síndrome boca-mano-pie por Coxackie A; un síndrome hemofagocítico por citomegalovirus y una amigdalitis por adenovirus. Dentro de las bacterianas encontramos: cuatro linfadenitis cervicales y cinco faringoamigdalitis, todas ellas por estreptococo A; cuatro casos de enfermedad tuberculosa activa y tres primoinfecciones sin enfermedad; cinco otitis medias supuradas, en dos de las cuales creció estreptococo grupo A, en otra dos *Staphylococcus aureus* y un caso *Haemophilus influenzae*; cuatro neumonías, dos por neumococo y las otras dos por estreptococo A y *Mycoplasma*; seis cuadros sépticos, cinco por meningococo y uno por estreptococo B en un recién nacido; una meningitis purulenta por *Haemophilus* tipo B; tres infecciones urinarias de vías bajas y dos pielonefritis, todas por *E. coli*; una brucelosis; una artritis por *Haemophilus* tipo B; un absceso de Brodie en el que se cultivó *Staphylococcus aureus* y un absceso apendicular en el que se cultivaron varios gérmenes gramnegativos (Tabla I).

Únicamente se han incluido en este estudio aquellos pacientes en los que el diagnóstico etiológico no ofreció ninguna duda. A esta evidencia se llegó por la observación clínica y la confirmación mediante técnicas serológicas, hemocitométricas y bioquímicas, así como cultivos de fluidos biológicos para bacterias y virus. Las muestras de orina se recogían a primera hora de la mañana en ausencia de luz y se congelaban a -20°C hasta el momento de su procesamiento. Se obtuvieron como promedio siete muestras por individuo, cada 24 a 48 horas, con un tiempo medio de seguimiento de 14 días desde el inicio de la enfermedad.

El grupo control estaba constituido por 194 niños, con edades entre 24 horas y 14 años, en los que se realizó una única determinación de neopterinina, tras asegurarse de la ausencia de procesos patológicos que pudieran alterar el resultado. Como límite máximo de la normalidad para cada grupo de edad se ha considerado el resultado de la suma de la media \pm 2 desviaciones estándar.

Tabla III Niveles de factor neopterin en infecciones víricas

	<i>FN elevado</i>	<i>FN normal</i>	<i>VMPM</i>
Varicela	47	0	1.910,9
Meningitis linfocitaria	9	4	809,7
Bronquiolitis	11	0	2.650,1
Neumonía vírica	2	0	1.894
Mononucleosis	4	0	5.423,7
Catarro de vías altas	3	0	1.769
Hepatitis A	3	0	1.107,3
Herpangina	2	0	1.574
Estomatitis herpética	2	0	1.195,5
Traqueobronquitis	1	0	1.359
Síndr. boca-mano-pie	1	0	1.290
Síndr. hemofagocítico	1	0	6.789
Amigdalitis vírica	1	0	1.584

VMPM: Valor medio del pico máximo.

El procesamiento de la muestra se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). Una vez descongelada la orina, se diluía a 1/6 en agua bidestilada en un sistema Milli-Q-Millipore (Bedford, USA) y se filtraba a través de filtros Millex-MA (Millipore) de 0,45 micras. A continuación se inyectaba en un cromatógrafo de líquidos Waters (Milford, USA) compuesto por: inyector automático WTSP 710 B, bomba programable modelo 590, espectrofotómetro detector ultravioleta mod. 481, detector fluorimétrico de filtros modelo 420 A-C e integrador registrador de doble plumilla Data Module 730. Se empleó una columna cromatográfica Hypersil C18 de 5 minas (Tracer, Barcelona). Con los valores de neopterin y creatinina en orina se obtiene un cociente llamado Factor Neopterin (FN), medido en micromoles de neopterin/mol de creatinina. Éste es el valor que utilizaremos para obviar variaciones fisiológicas de la concentración de orina o alteraciones de la función renal.

Los valores límite de la normalidad del FN se han estimado en la media \pm 2 DS. La comparación de medias se realizó por medio de la t de Student, aplicando la corrección de Welch si las varianzas no eran homogéneas. En las variables cualitativas se estudió su asociación con la prueba de X^2 y el test de Fisher. También se han realizado pruebas no paramétricas como las de Wilcoxon, Mann-Whitney y Kruskal Wallis. Cuando se estimó preciso se realizó el análisis de la varianza según la fórmula de Scheffe y se calculó el coeficiente de correlación. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

Resultados

Los valores medios obtenidos en niños sanos se reflejan en la tabla II, expresados por grupos de edad.

Considerando el factor neopterin (FN) elevado, al que precede de la media \pm 2 desviaciones estándar del valor en niños sanos del mismo grupo de edad; en las infecciones víricas se pre-

Tabla IV Niveles de factor neopterin en infecciones bacterianas

	<i>FN elevado</i>	<i>FN normal</i>	<i>VMPM</i>
Linfadenitis	0	4	624
Amigdalitis estreptocócica	1	4	671,2
Tuberculosis (enfermedad)	3	1	939,5
Primoinfección tuberculosa	0	3	434,6
Otitis media	2	3	1.049,2
Neumonía	1	3	1.258
Sepsis	6	1	1.980,1
Meningitis purulenta	0	1	515
Infección urinaria	0	3	489,3
Pielonefritis	1	1	701,5
Brucelosis	1	0	2.053
Artritis séptica	1	0	2.901
Absceso de Brodie	1	0	1.292
Absceso apendicular	0	1	404

VMPM: Valor medio del pico máximo.

sentaron niveles elevados en 87 casos (95,6%), mientras que en las bacterianas se produjo en 17 casos (40,4%), diferencia que es estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En las tablas III y IV se detalla la presencia de FN elevado en cada una de las patologías estudiadas, así como la media del valor máximo alcanzado en cada una de ellas.

Para valorar la magnitud de la elevación del pico máximo del FN en cada tipo de infección, se ha utilizado el porcentaje de aumento de dicho valor por encima del límite superior normal para esa edad ($M \pm 2$ DS), que se considera que es el 100%. De esta forma se obvian las variaciones de dicho límite en función de la edad de cada paciente. La media de los valores más elevados de FN en las infecciones víricas fue 251,3% (DS: 16,9) y en las bacterianas fue 143,3% (DS: 20,8) con un rango de valores entre 36 y 958 micromoles de neopterin/mol de creatinina. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

El valor máximo de neopterin (FN) se alcanzó a los 4,75 días en el conjunto de todas las infecciones, a los 4 días en las víricas y a los 6,26 en las bacterianas ($p < 0,05$). Este valor máximo cayó a la mitad de su magnitud a los 3,87 días en las infecciones víricas y a los 3,66 en las bacterianas ($p > 0,05$). El pico máximo descendió hasta la tercera parte de su valor a los 4,5 días después de alcanzar el valor 1/2 en los procesos víricos y a los 3,94 en los bacterianos (Fig. 1).

La existencia de una elevación del FN no se asoció estadísticamente con la alteración de otros parámetros clínicos y analíticos útiles en la evaluación de las infecciones, como: fiebre, estado general, hepatomegalia, adenopatías, nivel de hemoglobina, número de leucocitos y cayados. Sólo se encontró asociación estadísticamente significativa ($p = 0,0044$) con la existencia de esplenomegalia, como se puede ver en la tabla V.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) estaba ele-

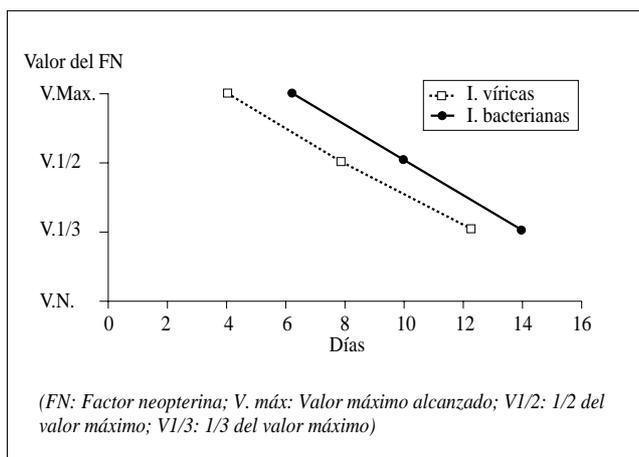


Figura 1. Evolución del factor neopterina en infecciones víricas y bacterianas.

vada en el 62% de los niños con infección bacteriana y en el 25% de los que presentaban un cuadro vírico. Este aumento no se asoció en ningún caso con la elevación de los niveles de neopterina ($p > 0,05$).

El factor neopterina como marcador muestra una buena sensibilidad (95,5%), especificidad (92,7%), valor predictivo positivo (89,7%), valor predictivo negativo (96,9%) y valor global del test (93,8%) en los procesos víricos. En los cuadros de etiología bacteriana empeora la sensibilidad (40%), manteniendo unos buenos niveles de la especificidad (92,7%), aunque también disminuyen el valor predictivo positivo (62,9%) y negativo (83,6%), manteniendo un valor global aceptable (80,5%). Comparando ambos grupos, víricos y bacterianos la sensibilidad fue 95,6% y la especificidad fue 59,5%.

En la tabla VI se compara la sensibilidad del factor neopterina con la de otros marcadores de infección como la leucocitosis, desviación izquierda y velocidad de sedimentación; observándose que es sensiblemente mayor en las infecciones víricas.

Discusión

La neopterina es un marcador indirecto de la activación de los linfocitos T y directo de la activación de los macrófagos⁽¹¹⁾, incrementándose sus niveles tanto en sangre como en orina, cuando se activan estos últimos preponderantemente⁽⁷⁾. Hasta ahora se ha descrito la elevación de sus niveles en orina en determinadas infecciones víricas o bacterianas.

Sin embargo, se ha infravalorado la utilidad de la neopterina como marcador en la evaluación de múltiples procesos en los que se produce una activación del sistema inmune; y esto, a pesar del largo tiempo transcurrido desde el descubrimiento de la neopterina en plasma y orina humanos, y del sencillo procedimiento requerido para obtener las muestras necesarias para su estudio (una pequeña cantidad de orina sin ninguna técnica invasiva), que es especialmente interesante en el ámbito pediátrico.

Hasta ahora sólo se ha considerado seriamente el valor de la

Tabla V Asociación entre FN elevado y otros parámetros

- Fiebre > 38°C	p = 0,054
- Estado general	p = 0,074
- Hepatomegalia > 2 cm	p = 0,135
- Esplenomegalia > 2 cm	p = 0,0044
- Adenopatías > 2 cm	p = 0,25
- Hemoglobina < 11 g/dl	p = 0,37
- Leucocitosis > 15.000/mm ³	p = 0,41
- Leucocitosis < 4.000/mm ³	p = 0,59
- Neutropenia < 1.500/mm ³	p = 0,43
- Desviación izquierda	p = 0,59

neopterina en el seguimiento de la evolución de la infección por VIH en niños⁽²⁶⁾.

Nuestro propósito era establecer, en primer lugar, unos valores de referencia en niños sanos de nuestro medio, corroborar el incremento de este producto metabólico en diversos tipos de infecciones víricas y bacterianas y, finalmente, verificar si este hecho era significativamente mayor en uno u otro tipo de infección. No tenemos noticias de referencias bibliográficas que hagan mención de este último postulado.

En niños sanos se han obtenido unos valores bastante parejos a los mencionados por Shintaku y cols., disminuyendo a medida que aumenta la edad del individuo.

Puesto que en las enfermedades víricas y en las bacterianas producidas por gérmenes intracelulares, es estimulado primordialmente el sistema inmune celular, mientras que en los demás procesos bacterianos lo es la inmunidad humoral, se puede esperar que en los primeros se incremente más la producción de neopterina que en este último caso. Entre nuestros pacientes el 95,5% de los que presentaban una infección vírica mostraban niveles de neopterina por encima del límite estimado como normal para cada grupo de edad, hecho que sólo ocurría en el 40,4% de aquellos que padecían un cuadro bacteriano ($p < 0,001$).

Como se puede apreciar en la tabla III, dentro del grupo de las viriasis tan sólo encontramos cuatro enfermos con valores normales de neopterina, todos ellos con meningitis aséptica. Por el contrario, entre las bacterianas predominan los valores normales (Tabla IV), excepto en procesos producidos por gérmenes intracelulares, como la tuberculosis, y en las sepsis. Estos resultados coinciden con los de otros autores como Fuchs⁽³⁵⁾ o Strohmaier⁽³⁷⁾.

El valor medio del pico máximo alcanzado de FN es significativamente mayor en los procesos víricos, en términos absolutos, y también lo es, en términos relativos, la proporción en que sobrepasa el límite de la normalidad; siendo del 251% en éstos y del 143% en los bacterianos ($p < 0,001$).

Los niveles de neopterina siguen una evolución bastante paralela a la de la infección aguda, coincidiendo con las aseveraciones de Fuchs y cols.⁽³⁵⁾. El valor máximo se alcanza algo antes en las infecciones víricas (4 días) que en las bacterianas

Tabla VI Sensibilidad de diferentes marcadores

	Sensibilidad
Leucocitosis-Vir	5,5%
Leucocitosis-Bact	16,6%
Desviación izquierda	16,6%
VSG-Vir	25%
VSG-Bact	62%
FN-Vir	95,6%
FN-Bact	40,0%

Leucocitosis-Vir: Leucocitos en infecciones víricas. Leucocitosis-Bact: Leucocitosis en infecciones bacterianas. VSG-Vir, Bact: Velocidad de sedimentación en infecciones víricas o bacterianas. FN-Vir, Bact: Factor neopterin en infecciones víricas o bacterianas.

(6,26 días) y el descenso hacia valores normales sigue curvas casi paralelas, con una pendiente ligeramente mayor en las bacterianas (Fig. 1). Cuanto mayor es la magnitud del valor máximo más tardíamente se alcanza dicho valor (coeficiente de correlación = +0,23). Existe una buena correlación entre la producción de neopterin y la evolución clínica, la temperatura y el estado general del paciente en el momento del diagnóstico, lo cual confirma a dicha sustancia como un buen marcador biológico de la actividad de procesos víricos o bacterianos con afectación multisistémica. Su valor predictivo es más escaso en las infecciones bacterianas localizadas, a juzgar por los resultados obtenidos.

Tanto la sensibilidad como la especificidad de este marcador son muy elevadas en los procesos de etiología vírica; por contra, en aquellas enfermedades de etiología bacteriana presenta una buena especificidad, pero encontramos una alta proporción de falsos negativos y, por tanto, una baja sensibilidad. Estos datos corroboran los referidos por otros autores que reivindican complicaciones infecciosas de origen vírico, como enfermedad por citomegalovirus tras trasplantes renales^(31,32), o en la identificación de donantes de sangre con infecciones víricas clínicamente latentes⁽³⁹⁾.

En el conjunto de nuestros casos-problema hemos obtenido una asociación casi significativa ($p = 0,097$) entre la elevación de la velocidad de sedimentación y del FN, aun cuando la primera, como era de esperar, predomina cuando la etiología es bacteriana y este último cuando es vírica.

Como se puede ver en la tabla VI, al comparar la sustancia objeto de nuestro estudio con otros marcadores de infección que se utilizan habitualmente en clínica, como leucocitosis, desviación izquierda de la fórmula leucocitaria o VSG, comprobamos que la sensibilidad de la neopterin es notablemente mayor que la de todos ellos, con la excepción de la VSG en las infecciones bacterianas.

Conclusiones

1. Los niveles de neopterin se incrementan más frecuentemente en las infecciones víricas que en las bacterianas.

2. El nivel máximo alcanzado por el factor neopterin es significativamente más alto en los procesos víricos.

3. El pico máximo de los valores de neopterin se alcanza más precozmente en los procesos de etiología vírica que en los bacterianos.

4. La neopterin es un marcador más sensible y específico en las infecciones víricas y la velocidad de sedimentación lo es en las bacterianas.

Bibliografía

- 1 Wachter H, Hausen A, Grassmayr K. Erhöhte Ausscheidung von Neopterin im Harn von Patienten mit malignen Tumoren und mit Viruserkrankungen. *Hoppe-Seyley's Z Physiol Chem* 1979;**360**:1957-1960.
- 2 Niederwieser A, Joller P, Seger R y cols. Neopterin in AIDS, other immunodeficiencies, and bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr* 1986;**64**:333-337.
- 3 Curtius H, Heintel D, Ghisla S, Kuster T, Leimbacher W, Niederwieser A. Tetrahydrobiopterin biosynthesis. *Eur J Biochem* 1985; **148**:413-419.
- 4 Hyland K, Smith I, Howells DW. Normal concentration of tetrahydrobiopterin in the cerebrospinal fluid of patients with dihydrobiopterin reductase deficiency. En: Cooper BA, Whitehead VM (eds). *Chemistry and biology of pteridines*. Berlin: Walter de Gruyter, 1986; 395-398.
- 5 Wachter H, Hausen A, Reider E, Schweiger M. Pteridine excretion from cells as indicator of cell proliferation. *Naturwissenschaften* 1980;**67**:610-611.
- 6 Reibnegger G, Fuchs D, Hausen A, Knops O, Wachter H. Quantum chemical aspects of pterins in comparison with guanine and deazaguanine derivatives. En: Pfeleiderer W, Wachter H, Curtius C (eds). *Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines*. Vol 2. Berlin/New York: Walter de Gruyter, 1983; 35-52.
- 7 Ziegler I. Production of pteridines during hematopoiesis and T-lymphocyte proliferation in the control of cytokine signal transmission. *Med Res Rev* 1990;**10**:95-114.
- 8 Neopterins in Clinical Medicine. *The Lancet* 1988;**1**:509-511.
- 9 Ziegler I. Accumulation and release of pteridines during stimulation of human peripheral blood mononuclear cells: participation in the control of antigen induced t-cells expansion. En: Wachter H, Curtius C, Pfeleiderer W (eds). *Biochemical and clinical aspects of pteridines*. Berlin/New York: Walter de Gruyter 1985;**4**:347-361.
- 10 Bitterlich G, Gyöngyi S, Werner S y cols. Selective induction of mononuclear phagocytes to produce neopterin by interferons. *Immunobiol* 1988;**176**:228-235.
- 11 Kern P, Rokos H, Dietrich M. Raised serum neopterin levels and imbalances of T-lymphocyte subsets in viral diseases, acquired immune deficiency and related lymphadenopathy syndromes. *Biomed Pharmacother* 1994;**38**:407-411.
- 12 Revuelta N. Neopterin como marcador de actividad del sistema inmunitario; métodos analíticos. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. Julio, 1991.
- 13 Reibnegger GJ, Bichler AH, Dapunt O. Neopterin as a prognosis indicator in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Res* 1986;**46**:950-955.
- 14 Von Ingersleben G, Sonchon R, Fitzner R. Serum neopterin levels in lung and breast cancer patients undergoing with radiotherapy and/or chemotherapy. *Internat J Biol Markers* 1988;**3**:135-139.

- 15 Gadducci A, Ferdeghini M, Malagnino G, Prontera C, Fanucci A, Annicchiarico C, Bianchi R, Fioretti P, Facchini V. Elevated levels of serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;**52**:386-391.
- 16 Hannonen P, Tikanoja S, Hakola M, Mottonen T, Viinikka L, Oka M. Urinary neopterin index as a measure of rheumatoid activity. *Scand J Rheumatol* 1986;**15**:148-152.
- 17 Niederwieser D, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Reibnegger G, Wachter H, Huber C. Neopterin as a new biochemical marker in the clinical assessment of ulcerative colitis. *Immunobiol* 1985;**170**:320-326.
- 18 De Benedetti F, De Amici M, Aramini L. Correlation of serum neopterin concentrations with disease activity in juvenile dermatomyositis. *Arch Dis Child* 1993;**69**(2):232-235.
- 19 Wagner R, Hayatghebi S, Rosenkranz M, Reinwein D. Increased serum neopterin levels in patients with Grave's disease. *Exp Clin Endocrinol* 1993;**101**:249-254.
- 20 König P, Margreiter R, Huber Ch. Neopterin levels in long-term renal allograft recipients. *Immunobiol* 1985;**169**:208-212.
- 21 Niederwiesser D, Huber C, Gratwohl A, Bannert P, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Speck B, Wachter H. Neopterin as a new biochemical marker in the clinical monitoring of bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 1984;**38**:497-500.
- 22 Oldhafer KJ, Schaefer O, Wonigeit K, Ringe B, Pichlmayr R. Monitoring of serum neopterin levels after liver transplantation. *Transplant Proc* 1988;**20**:671-673.
- 23 Kameoka H, Takahara S, Takano Y, Moutabarrik A, Kokado Y, Ishibashi M, Sonoda T, Okuyama A. Serum and urinary neopterin in renal transplant patients. *Int Urol Nephrol* 1994;**26**:107-115.
- 24 Fuchs D, Ebell W, Friedrich W, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Wachter H. Urinary neopterin in infants with primary immunodeficiency. *Immunobiol* 1988;**177**:1-6.
- 25 Bogner JR, Matuschke A, Heinrich B, Eberle E, Goebel F. Serum neopterin levels as a predictor of AIDS. *Klin Wochenschr* 1988;**66**:1015-1018.
- 26 Kofler H, Fuchs D, Hintner H, Wachter H, Fritsch P. Urinary neopterin: an early marker of HIV infection. *Eur Clin Microbiol* 1987;**6**:698-699.
- 27 Crocchiolo PR, Lizioli A, Bedarida G, Panzeri MP. CD4+: Neopterin ratio significantly improves correlation with the Walter Reed staging system if compared with CD4+ and neopterin considered separately. *AIDS* 1988;**2**:481-486.
- 28 Ellaurie M, Calvelli T, Rubinstein A. Neopterin concentrations in pediatric human immunodeficiency virus infection as a predictor of disease activity. *Pediatr Infect Dis* 1992;**11**:286-289.
- 29 Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter H, Fuchs D. Correlation of body mass index with urinary neopterin in individuals infected with human immunodeficiency virus. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;**104**:150-154.
- 30 Howells DW, Smith I, Hyland K. Dihydroneopterin and CNS infections (letter). *Lancet* 1987;**2**:686-687.
- 31 Bäckman L, Ringden O, Björkhem I. Monitoring of serum B2-microglobulin and neopterin levels in renal transplant recipients: increased values during impaired renal function and cytomegalovirus infection. *Transpl Proc* 1988;**20**:410-412.
- 32 Bäckman L, Ringden O, Björkhem I. Monitoring of serum neopterin levels in renal transplant recipients: increased values during impaired renal function and cytomegalovirus infection. *Nephron* 1987;**46**:319-322.
- 33 Reibnegger G, Anhuber I, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Prior C, Werner E, Wachter H. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *Hepatology* 1988;**8**:771-774.
- 34 Prior C, Hausen A, Reibnegger G, Vogel W, Fuchs D, Judmaier G, Werner E, Wachter H. Potential of urinary neopterin excretion in differentiating chronic non-a non-B hepatitis from fatty liver. *Lancet* 1987;**2**:1235-1237.
- 35 Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. *Lung* 1984;**162**:337-346.
- 36 Benfield TL, Schattenkerk JK, Hofmann B, Jensen BN, Nielsen TL, Lundgren JD. Differential effect on serum neopterin and serum beta-2-microglobulin is induced by treatment in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis* 1994;**169**:1170-1173.
- 37 Strohmaier W, Redl H, Schlag G, Inthorn D. D-erythroneopterin plasma levels in intensive care patients with and without septic complications. *Critical Care Med* 1987;**15**:757-760.
- 38 Shintaku I, Isshiki G, Hase Y, Tsuruhara T, Oura T. Normal pterin values in urine and serum in neonates and its age-related change throughout life. *J Inher Metab Dis* 1982;**5**:24.
- 39 Reibnegger G, Fuchs D, Grubauer G, Hausen A, Wachter H. Neopterin excretion during incubation period, clinical manifestations and reconvalescence of viral infection. En: Pfeleiderer W, Wachter H, Curtius C (eds). *Biochemical and clinical aspects of pteridines*. Berlin/New York. *Walter de Gruyter* 1985;**4**:433-447.