



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

O volume plaquetário médio está reduzido em adultos com lúpus ativo



Guillermo Delgado-García^{a,*}, Dionicio Ángel Galarza-Delgado^{a,b}, Iris Colunga-Pedraza^b, Omar David Borjas-Almaguer^a, Ilse Mandujano-Cruz^a, Daniel Benavides-Salgado^a, Rolando Jacob Martínez-Granados^a e Alexandro Atilano-Díaz^a

^a Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario, Departamento de Medicina Interna, Monterrey, México

^b Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario, Servicio de Reumatología, San Nicolás de los Garza, México

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 10 de junho de 2015

Aceito em 13 de dezembro de 2015

On-line em 26 de fevereiro de 2016

Palavras-chave:

Lúpus eritematoso sistêmico

Volume plaquetário médio

Atividade da doença

Inflamação

Marcadores biológicos

Albumina sérica

R E S U M O

Antecedentes: Existem poucos biomarcadores disponíveis para avaliar a atividade da doença no lúpus eritematoso sistêmico (LES). O volume plaquetário médio (VPM) foi recentemente estudado como um biomarcador inflamatório. Atualmente não está claro se o VPM também pode desempenhar um papel como um biomarcador da atividade da doença em pacientes adultos com LES.

Objetivo: Investigou-se a associação entre o VPM e a atividade da doença em pacientes adultos com LES.

Métodos: Neste estudo retrospectivo, compararam-se dois grupos de pacientes adultos divididos de acordo com a atividade da doença (36 por grupo). Os indivíduos foram pareados por idade e gênero.

Resultados: O VPM esteve significativamente diminuído nos pacientes com doença ativa em comparação com os níveis em pacientes com doença inativa ($7,16 \pm 1,39$ versus $8,16 \pm 1,50$, $p = 0,005$). Em um nível de corte de $8,32$ fL, o VPM tem uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 41% para a detecção da atividade da doença. Encontrou-se uma correlação positiva modesta entre o VPM e a albumina ($r = 0,407$, $p = 0,001$), que por sua vez está inversamente associada à atividade da doença.

Conclusões: Em resumo, o VPM está diminuído em pacientes adultos com lúpus ativo e positivamente correlacionado com a albumina, outro biomarcador da atividade da doença. São necessários estudos prospectivos para avaliar o valor prognóstico desse biomarcador.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Mean platelet volume is decreased in adults with active lupus disease

A B S T R A C T

Background: Only a few biomarkers are available for assessing disease activity in systemic lupus erythematosus (SLE). Mean platelet volume (MPV) has been recently studied as an

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

* Autor para correspondência.

E-mail: grdelgadog@gmail.com (G. Delgado-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.12.003>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Mean platelet volume
Disease activity
Inflammation
Biological markers
Serum albumin

inflammatory biomarker. It is currently unclear whether MPV may also play a role as a biomarker of disease activity in adult patients with SLE.

Objective: We investigated the association between MPV and disease activity in adult patients with SLE.

Methods: In this retrospective study, we compared two groups of adult patients divided according to disease activity (36 per group). Subjects were age- and gender-matched.

Results: MPV was significantly decreased with respect to those of inactive patients (7.16 ± 1.39 vs. 8.16 ± 1.50 , $p=0.005$). At a cutoff level of 8.32 fL, MPV has a sensitivity of 86% and a specificity of 41% for the detection of disease activity. A modest positive correlation was found between MPV and albumin ($r=0.407$, $p=0.001$), which in turn is inversely associated with disease activity.

Conclusions: In summary, MPV is decreased in adult patients with active lupus disease, and positively correlated with albumin, another biomarker of disease activity. Prospective studies are needed to evaluate the prognostic value of this biomarker.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O tamanho das plaquetas se correlaciona com a sua atividade. Acredita-se que as reações autoimunes contribuem para a ativação plaquetária no lúpus eritematoso sistêmico (LES). Na verdade, existe uma correlação entre os valores de volume plaquetário médio (VPM) e doenças inflamatórias ativas.^{1,2} Recentemente, relatou-se que o VPM é maior em pacientes com LES juvenil. Além disso, esse parâmetro aumentou em paralelo com o índice de atividade e parece ser mais preciso do que a velocidade de hemossedimentação (VHS) e C3 na detecção da atividade da doença.³ No entanto, não está claro se o VPM também pode atuar como um biomarcador da atividade da doença em pacientes adultos com LES. Portanto, fez-se o presente estudo para testar essa hipótese.

Material e métodos

Amostra e desenho do estudo

Usou-se um desenho transversal, retrospectivo e comparativo. Obtiveram-se dados demográficos e laboratoriais pela revisão dos prontuários de todos os pacientes que tinham sido diagnosticados com LES em nosso hospital. Usaram-se os critérios de classificação do Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) para o diagnóstico, exceto para os pacientes que foram diagnosticados antes de esses critérios terem sido publicados, caso em que o diagnóstico foi feito com os critérios do American College of Rheumatology (ACR). A nefrite lúpica foi classificada de acordo com os critérios de classificação da International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) de 2003. Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade superior a 16 anos; diagnóstico de LES; e um Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (Mex-Sledai) pontuado no ambulatório (pacientes inativos) ou na admissão (pacientes ativos), conforme registrado por um colega reumatologista. Os critérios de exclusão foram: infecção, trombocitopenia, artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante (EA), doença inflamatória

do intestino (DII), psoríase e prontuário médico incompleto. A atividade geral da doença foi avaliada com o Mex-Sledai. Os pacientes com pontuação <2 foram classificados como inativos, enquanto aqueles com pontuação >5 foram classificados como ativos.^{4,5} Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade Autónoma de Nuevo León. Não foi necessário consentimento informado por escrito.

Teste

Coletaram-se amostras de sangue em tubos comuns e EDTA. Os últimos foram usados para o hemograma completo (HC). A maior parte dos HC de rotina foi elaborada com um analisador Cell-Dyn Rubi (Abbott Diagnostics, EUA), enquanto a maior parte dos parâmetros clínicos químicos (creatinina, ureia nitrogenada e albumina sérica) foi medida com um analisador DxC800 Synchron (Beckman Coulter, EUA). A determinação da VHS foi feita pelo método de Wintrobe, cujo limite normal superior era de 20 mm/h.

Análise estatística

Com base em um estudo prévio sobre o VPM no LES juvenil,³ calculou-se o tamanho da amostra com o uso de comparações de médias. O cálculo foi feito com um $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$ e um modelo bicaudal. Seria necessário um tamanho de amostra total de 60 (30 em cada grupo) para demonstrar uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os dados foram inicialmente analisados para determinar a sua normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os grupos foram feitas com os testes de qui-quadrado, t de Student ou U de Mann-Whitney, conforme o caso. As associações entre as variáveis foram exploradas com o coeficiente de correlação de Pearson ou rho de Spearman. Produziu-se uma característica de operação do receptor (ROC) para determinar o valor de corte no VPM (e de outros marcadores inflamatórios) com o mais alto nível de precisão na identificação de pacientes com atividade da doença. Calcularam-se a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo

Tabela 1 – Comparação paraclínica entre os grupos

Parâmetro	Ativo (n = 36)	Inativo (n = 36)	p	Teste
Hb (g/dL)	10,9 ± 1,97	12,69 ± 1,2	< 0,001	ST
CL (10 ⁹ /L)	6,46 ± 2,73	6,28 ± 2,76	0,781	ST
NEU (10 ⁹ /L)	4,81 ± 2,36 ^a	4,12 ± 2,49	0,237	ST
LIN (10 ⁹ /L)	1,12 ± 0,74 ^a	1,58 ± 0,67	0,008	ST
PLT (10 ⁹ /L)	269,88 ± 870,02	271,72 ± 698,07	0,922	ST
VPM (fL)	7,16 ± 1,39	8,16 ± 1,50	0,005	ST
VHS (mm/h)	31 (21,5-45)	22,5 (14,5-34,5)	0,021	MWU
Crea (mg/dL)	0,61 (0,57-0,89) ^a	0,64 (0,53-0,72)	0,60	MWU
BUN (mg/dL)	13,4 (10-22,75) ^a	12 (10-14)	0,12	MWU
Alb (g/dL)	2,73 ± 0,81 ^b	3,7 ± 0,27	<0,001	ST

Hb, hemoglobina; CL, contagem de leucócitos; NEU, contagem absoluta de neutrófilos; LIN, contagem absoluta de linfócitos; PLT, contagem de plaquetas; VPM, volume plaquetário médio; VHS, velocidade de hemossedimentação; Crea, creatinina; BUN, nitrogênio da ureia sanguínea; Alb, albumina; ST, teste t de Student; MWU, teste U de Mann-Whitney.

Todos os resultados são expressos como média ± DP ou mediana (25-75%).

^a n = 35.

^b n = 32.

negativo (VPN). A menos que indicado de outro modo, todos os resultados são expressos como a média ± DP ou mediana (25-75%). As análises estatísticas foram feitas com o programa SigmaStat (v. 3.5, Erkrath, Alemanha) ou MedCalc (v. 14.12.0, Ostend, Bélgica) e um valor de *p* abaixo de 0,05 (*p* < 0,05) foi considerado significativo.

Resultados

Incluíram-se no estudo 72 pacientes; 36 foram classificados como tendo doença ativa (34 do sexo feminino, entre 18 e 64 anos) e 36 pacientes tinham doença inativa (35 do sexo feminino, entre 20 e 53 anos). As distribuições de idade e gênero foram semelhantes nos dois grupos (*p* = 0,83 e *p* = 0,55, respectivamente). Dez (27%) pacientes ativos foram diagnosticados durante a primeira internação, de modo que a quantidade de anos desde o diagnóstico foi significativamente diferente entre os grupos (1 [0-15] versus 5 [23/01], *p* = < 0,001). A percentagem de um diagnóstico prévio de diabetes não diferiu pela atividade da doença ([1, n = 70] = 2,57, *p* = 0,108, valor de *p* com correção de Yates). Os pacientes com doença ativa eram mais propensos a ter um diagnóstico prévio de hipertensão do que aqueles com doença inativa (38,2% versus 2,7%, [1, n = 70] = 13,74, *p* = < 0,001). Dez (27,7%) dos pacientes ativos tiveram nefrite lúpica (NL) comprovada por biópsia. Desses, 40% tinham NL ISN/RPS classe III, 30% tinham NL classe IV, 20% tinham NL classe V e 10% tinham NL classe II.

A hemoglobina, a contagem absoluta de linfócitos (LIN), o VPM e a albumina dos pacientes ativos foram significativamente menores em relação aos dos pacientes inativos, enquanto a VHS esteve comparativamente aumentada no primeiro grupo. A contagem de plaquetas e a creatinina não foram significativamente diferentes entre os grupos (tabela 1). Encontrou-se uma correlação positiva modesta entre o VPM e a albumina em pacientes com doença ativa (*r* = 0,407, *p* = 0,001). Não houve correlação significativa entre o VPM e a

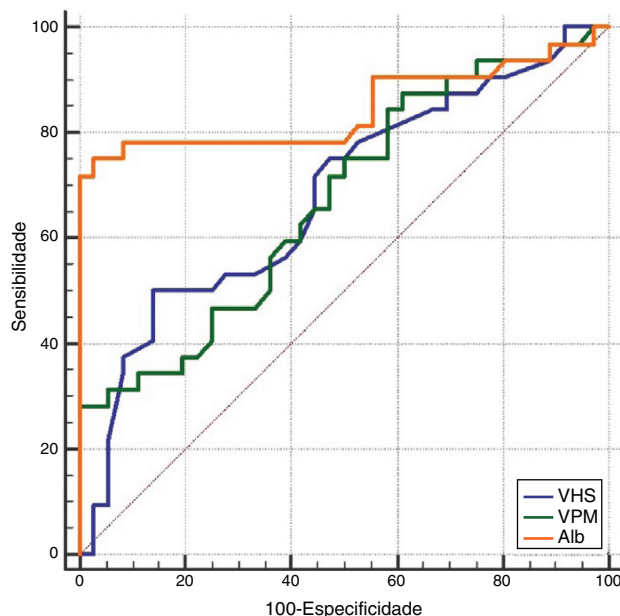


Figura 1 – Análise da curva de característica de operação do receptor (ROC) para o desempenho diagnóstico da VHS (linha azul), VPM (linha verde) e albumina (Alb, linha laranja).

VHS (*p* = 0,26). A análise da curva ROC para o VPM mostrou uma área sob a curva (ASC) de 0,685 (IC 95% 0,565-0,790, *p* = 0,003), com um valor de corte ideal de 8,32 fL (fig. 1). A sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN foram de 86%, 41%, 59% e 75%, respectivamente. A ASC para prever a atividade da doença foi de 0,658 (IC 95% 0,537-0,766, *p* = 0,015) para a VHS (fig. 1). Em um corte de 37 mm/h, a sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN foram de 44%, 86%, 76% e 60%, respectivamente. A ASC para a albumina, com um ponto de corte de 3,2 g/dL, foi de 0,845 (IC 95% 0,737-0,922, *p* = < 0,001) (fig. 1). A sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN foram de 75%, 97,2%, 96% e 81%, respectivamente. A comparação pareada entre as curvas ROC não mostrou diferença estatisticamente significativa (*p* = 0,054 e *p* = 0,947, respectivamente).

Discussão

Contrariamente às conclusões previamente relatadas no LES juvenil,³ neste estudo encontrou-se que o VPM era significativamente menor em pacientes adultos com doença ativa em comparação com aqueles classificados como tendo doença inativa. Embora vários trabalhos tenham indicado uma potencial ligação entre valores mais elevados de VPM e a doença inflamatória ativa, o oposto foi encontrado em outros estudos.^{1,2} No estudo que contava com maior amostra até o momento, o VPM estava diminuído em adultos com artrite reumatoide ativa e aumentou após o tratamento.⁶ Uma revisão feita recentemente não incluiu este trabalho.⁷ Em um pequeno estudo retrospectivo com 30 pacientes adultos com EA ativa, o VPM estava diminuído quando foram feitos os testes iniciais e aumentou após o tratamento.⁸ Não obstante, esse achado não foi reproduzido em um estudo maior.⁹ Os

pacientes adultos com DII (tanto em estágios ativos quanto em remissão) também têm um VPM menor quando comparados com os do grupo controle.¹⁰ Do mesmo modo, em crianças com febre reumática aguda, relatou-se um VPM diminuído, que aumentou após o tratamento.¹¹

Observa-se ativação das plaquetas em pacientes com LES e sua fisiopatologia pode incluir citocinas inflamatórias e complemento.^{12,13} Um mecanismo plausível para explicar a associação entre a diminuição no VPM e a atividade da doença poderia ser o consumo de grandes plaquetas ativadas em sítios extravasculares de inflamação.¹ No entanto, embora a ativação plaquetária esteja aumentada em pacientes com LES, esses pacientes têm plaquetas com tempo médio de vida normais,¹⁴ o que sugere que o consumo de plaquetas é mínimo. São necessários mais estudos para elucidar mais a fundo a causa dessa redução no tamanho das plaquetas.

Encontraram-se níveis séricos de albumina comparativamente menores naqueles com doença ativa. Foi detectada uma correlação positiva modesta entre o VPM e a albumina, que por sua vez está inversamente associada à atividade da doença.¹⁵ O VHS esteve significativamente elevado em pacientes com doença ativa. Isso está de acordo com a literatura existente, uma vez que elevações no VHS têm sido associadas à atividade da doença em geral.¹⁶ Curiosamente, não foi encontrada correlação entre a VHS e o VPM. Embora ambos os parâmetros sejam capazes de avaliar a atividade da doença, essa ausência de correlação em parte pode ser decorrente de esses biomarcadores refletirem dois processos biológicos distintos.

Há poucos biomarcadores disponíveis para avaliar a atividade da doença no LES. Um biomarcador ideal deve ser facilmente medido, ser reprodutível e ser sensível a alterações na atividade da doença.¹⁷ Nesse estudo, não houve diferença estatisticamente significativa na precisão geral entre o VPM e a VHS para a detecção da atividade da doença. Além de ser um teste amplamente disponível, o VPM também tem bom custo-benefício. Em um nível de corte de 8,32 fL, o VPM tem uma sensibilidade elevada (86%) para a detecção da atividade da doença. Um teste altamente sensível é importante principalmente quando é usado para identificar uma condição grave, mas tratável (como um surto de lúpus).

Que se tem conhecimento, este é o primeiro estudo a analisar especificamente a relação entre o VPM e a atividade da doença em pacientes adultos com LES. Vários autores identificaram um estudo prévio que encontrou VPM diminuído em pacientes adultos com LES.^{1,3} No entanto, o referido estudo não foi destinado a demonstrar que o VPM está associado à atividade da doença; seu real objetivo foi comparar o desempenho de dois contadores de células automatizados.¹⁸

O intervalo de tempo entre a amostragem e o processamento não foi controlado no presente estudo. No entanto, encontrou-se uma diminuição no VPM em pacientes adultos com doença ativa e VPM aumentado (não diminuído) ao longo do tempo em tubos de EDTA.² Flebotomistas e técnicos de laboratório eram cegos em relação ao estado clínico do paciente, desse modo intencionalmente excluindo um viés. Além disso, o diagnóstico de hipertensão foi mais frequente em pacientes com doença ativa, mas isso provavelmente não afetou os resultados do presente estudo, pois a hiper-

tensão está associada a um aumento do VPM, e não à sua diminuição.^{19,20}

Em resumo, o VPM está diminuído em pacientes adultos com lúpus ativo e positivamente correlacionado com a albumina sérica, outro biomarcador da atividade da doença. São necessários estudos prospectivos para avaliar o valor prognóstico desse biomarcador.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47-58.
- Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med.* 2012;44:805-16.
- Yavuz S, Ece A. Mean platelet volume as an indicator of disease activity in juvenile SLE. *Clin Rheumatol.* 2014;33:637-41.
- Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol.* 1992;19:1551-8.
- Arce-Salinas A, Cardiel MH, Guzmán J, Alcocer-Varela J. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996;23:846-9.
- Kim DA, Kim TY. Controversies over the interpretation of changes of mean platelet volume in rheumatoid arthritis. *Platelets.* 2011;22:79-80.
- Beinsberger J, Heemskerck JW, Cosemans JM. Chronic arthritis and cardiovascular disease: Altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:345-52.
- Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2008;75:291-4.
- Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Bulur S, et al. The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF-alpha therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. *Platelets.* 2010;21:126-31.
- Öztürk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:334-41.
- Sert A, Aypar E, Odabas D. Mean platelet volume in acute rheumatic fever. *Platelets.* 2013;24:378-82.
- Boilard E, Blanco P, Nigrovic PA. Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:534-42.
- Habets KL, Huizinga TW, Toes RE. Platelets and autoimmunity. *Eur J Clin Invest.* 2013;43:746-57.
- Kutti J, Bergström AL. Platelet kinetics in systemic lupus erythematosus (SLE), with special reference to corticosteroid and azathioprine therapy. *Scand J Rheumatol.* 1981;10:266-8.
- Yip J, Aghdassi E, Su J, Lou W, Reich H, Bargman J, et al. Serum albumin as a marker for disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2010;37:1667-72.

16. Stojan G, Fang H, Magder L, Petri M. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus*. 2013;22:827-34.
17. Jung JY, Bae CB, Suh CH. Promising biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Med Diagn*. 2013;7:601-13.
18. Turner-Stokes L, Jones D, Patterson KG, Todd-Pokropek A, Isenberg DA, Goldstone AH. Measurement of haematological indices of chronic rheumatic disease with two newer generation automated systems, the H1 and H6000 (Technicon). *Ann Rheum Dis*. 1991;50:583-7.
19. Varol E, Akcay S, Icli A, Yucel H, Ozkan E, Erdogan D, et al. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;45:67-72.
20. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Toms TE, Douglas KM, Kitas GD. Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2010;9:45-50.