



XLIII Corso di aggiornamento Alterazioni congenite ed acquisite della coagulazione



FONDAZIONE
INTERNAZIONALE
MENARINI

MEAN PLATELET VOLUME E MISURE CORRELATE

*Chiara Cerletti, Marialaura Bonaccio, Amalia De Curtis, Maria Benedetta Donati,
Licia Iacoviello e Giovanni de Gaetano*

Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione
IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed,
86077 Pozzilli (Isernia)

A partire dagli anni Sessanta, gran parte della ricerca scientifica si è concentrata sullo studio delle piastrine per via del loro coinvolgimento nei processi di emostasi e trombosi, entrambi fortemente condizionati dall'attivazione piastrinica. L'attenzione della gran parte dei ricercatori si è concentrata sulla funzione di queste cellule, piuttosto che sul loro numero e sugli altri indici misurati dall'esame emocromocitometrico.

Il contaglobuli, o contatore di Coulter dal nome del suo ideatore **Wallace H. Coulter** (1913-1998), si basa su un sistema impedenziometrico, che consente di analizzare le componenti figurate del **sangue**, tramite il loro passaggio sospese nei liquidi attraverso dei forellini dotati di due elettrodi che rilevano i cambiamenti di impedenza: il numero di impulsi elettrici rilevati corrisponde al numero di particelle, mentre l'ampiezza dell'impulso corrisponde alla dimensione di ogni singola cellula. Lo strumento originario è stato poi affinato, in vario modo, anche grazie all'introduzione di un citofluorimetro che legge la luce emessa dalla colorazione acida o basica di ogni cellula, permettendo di differenziare il singolo tipo di cellula e di ottenere la formula leucocitaria. L'uso dei counter automatici ha reso disponibile in maniera sempre più diffusa e affidabile, oltre alla conta piastrinica, la misura del volume piastrinico medio o *mean platelet volume* (MPV), diametro piastrinico medio o *mean platelet diameter* (MPD), l'ampiezza della distribuzione piastrinica o *platelet distribution width* (PDW) e il piastrinocrito o ematocrito piastrinico (PCT).

Il MPV, forse il parametro più studiato dopo la conta piastrinica, presenta una classica distribuzione gaussiana, che dimostra l'eterogeneità della dimensione piastrinica, e una discreta relazione inversa con la conta piastrinica, che suggerisce un controllo relativamente costante della massa totale piastrinica. Valori al di fuori della norma di MPV sono utili per studiare e differenziare tra forme ereditarie di macrotrombocitopenie e sindromi di "piastrine giganti" e altre condizioni ereditarie e tra trombocitopenie acquisite.

Il MPV aumentato, d'altra parte, è ritenuto un indicatore di piastrine "giovani", più reattive, che possono quin-

di giocare un ruolo nella aterotrombosi, accelerando la formazione di un trombo coronarico e innescando una cascata di eventi clinici, come l'infarto del miocardio.

La maggior parte dei lavori pubblicati sul MPV si sono focalizzati sull'associazione di questo parametro con varie condizioni cliniche e il loro *outcome*, in particolare le malattie ischemiche cardiovascolari e cerebrovascolari. Studi più recenti hanno rilevato anche un'associazione del MPV con il tromboembolismo venoso. E' difficile tuttavia stabilire se il volume piastrinico sia una possibile causa o una conseguenza della trombosi: a questa domanda hanno cercato di rispondere alcuni studi, che hanno seguito nel tempo (con *follow-up* variabili da alcuni mesi a vari anni) pazienti con infarto del miocardio, tromboembolismo venoso o fibrillazione atriale, rilevando un peggiore *outcome* nei soggetti che alla prima osservazione presentavano un MPV maggiore.

La relazione di questo parametro piastrinico con la mortalità in una popolazione generale è stato oggetto di pochi studi epidemiologici:

Il Copenhagen General Population Study ha evidenziato un'associazione significativa con l'infarto del miocardio nei soggetti nel terzile maggiore di MPV, ma non con la mortalità totale.

In uno studio austriaco la mortalità vascolare era significativamente associata al quintile più alto di MPV, rispetto al più basso: questo studio tuttavia presenta delle criticità, in quanto ha raccolto retrospettivamente un grandissimo numero (più di 200,000) di pazienti ricoverati in ospedale, senza poter analizzare le co-morbilità legate al motivo del ricovero.

Il Gutenberg Health Study infine ha trovato una associazione tra MPV e mortalità, che veniva persa, tuttavia, aggiustando i dati per malattia cardiovascolare.

Lo studio Moli-sani, uno studio prospettico di coorte, che ha raccolto tra il 2005 e il 2010 circa 25,000 soggetti di età superiore ai 35 anni e che ha potuto finora seguire con un *follow-up* medio di 8 anni, ha recentemente permesso di testare la possibile associazione tra MPV e mortalità in una popolazione generale.

Questo tipo di studio risponde alla domanda se piccole variazioni nel range tradizionalmente considerato normale di MPV, possano effettivamente corrispondere a un aumento o a una riduzione a lungo termine del rischio di morte in individui adulti apparentemente sani.

Le analisi statistiche dei dati sono state eseguite su 17,402 soggetti dello studio Moli-sani, avendo escluso i partecipanti con valori mancanti, questionari medici incompleti, o che si erano persi al *follow-up*.

E' stato esaminato inizialmente tutto il campione e successivamente due sottogruppi, formati da soggetti con o senza malattia cardiovascolare al reclutamento iniziale.

La metodologia di misura del MPV è stata particolarmente standardizzata per quanto riguarda le variabili pre-analitiche e analitiche, ad es. eseguire il prelievo a digiuno, sempre nello stesso range di orario, analisi entro 3 ore dal prelievo, eseguite con lo stesso contacellule (Coulter HMX, Beckman Coulter, IL, Milan, Italy) e dallo stesso operatore, etc.

Si sono registrate 925 morti per tutte le case durante un follow-up medio di 8 anni (pari a 137,547 anni-persona). Il quintile di MPV più alto (MPV medio = 10.0 fL) è stato associato ad una riduzione del 21% della mortalità (HR=0.79; 95% CI 0.64-0.98), rispetto al quintile più basso (MPV medio = 7.4 fL), in un modello multivariato, controllato per conta piastrinica e leucocitaria, PDW e livelli di proteina C reattiva.

L'associazione risultava ancora più forte (HR=0.64; 95% CI 0.50-0.81) nel sottogruppo libero da eventi cardiovascolari alla linea di base. Al contrario, si è trovata una associazione inversa nei 920 soggetti che avevano avuto un precedente evento cardiovascolare, essendo l'MPV più alto associato ad un maggiore rischio di morte (HR=1.69; 95% CI 1.05-2.72 per il quintile più alto vs il più basso, con una p di interazione=0.048).

La conclusione di questo studio è che un aumentato MPV si associa ad un rischio minore di morte nella popolazione generale e nella sottopopolazione di soggetti senza rischio cardiovascolare iniziale, ma è un marker predittivo di morte nei pazienti cardiovascolari. Una storia di malattia cardiovascolare risulta quindi un modificatore dell'effetto tra MPV e mortalità generale.

L'analisi delle cause specifiche di morte indica che le morte per cause non vascolari e per cause tumorali sono le principali responsabili dell'associazione inversa di MPV con la mortalità.

Bibliografia essenziale

1. de Gaetano G. A new blood corpuscle: an impossible interview with Giulio Bizzozero. *Thromb Haemost.* 2001;86:973-9.

2. Noris P, Zaninetti C. Platelet counting and measurement of platelet dimensions. IN: *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders.* Springer Int. Publ 2017; Gresele P et al, eds. pp571-587.

3. Lippi G, Franchini M. Platelets and immunity: the interplay of mean platelet volume in health and disease. *Expert Rev Hematol.* 2015;8:555-7.

4. Biino G, Portas L, Murgia F, Vaccargiu S, Parracciani D, Pirastu M, Balduini CL. A population-based study of an Italian genetic isolate reveals that mean platelet volume is not a risk factor for thrombosis. *Thromb Res.* 2012;129:e8-13.

5. Sloan A, Gona P, Johnson AD. Cardiovascular correlates of platelet count and volume in the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol.* 2015;25:492-8.

6. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, Endler G. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1215-8.

7. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39,531 participants from the general population. *J Thromb Haemost.* 2011;9:49-56.

8. Panova-Noeva M, Schulz A, Hermanns MI, Grossmann V, Pefani E, Spronk HM, Laubert-Reh D, Binder H, Beutel M, Pfeiffer N, Blankenberg S, Zeller T, Münzel T, Lackner KJ, Ten Cate H, Wild PS. Sex-specific differences in genetic and nongenetic determinants of mean platelet volume: results from the Gutenberg Health Study. *Blood.* 2016;127:251-9.

9. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, de Curtis A, Persichillo M, Cerletti C, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L; MOLI-SANI study Investigators. Mean platelet volume is associated with lower risk of overall and non-vascular mortality in a general population. Results from the Moli-sani study. *Thromb Haemost.* 2017;117:1129-40.
