

Papel de los parámetros hematológicos en el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil en niños con artritis

Role of Hematological Parameters in the Diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis in Children with Arthritis

Aslıhan Sahin^a, Ozlem Bag^a, Balahan Makay^a, Cıgdem Omur Ecevit^a

^aHealth Sciences University Tepecik Training and Research Hospital. Izmir, Turkey

Recibido: 22 de junio de 2021; Aceptado: 13 de octubre 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La artritis infantil presenta un amplio diagnóstico diferencial por lo que el periodo de diagnóstico puede ser largo. Sin embargo, el diagnóstico y el tratamiento tempranos de la AIJ, que es la causa más común de artritis crónica, son importantes para el pronóstico de la enfermedad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Aunque entre los parámetros hematológicos existe un cambio en la relación neutrófilos-linfocitos y en la amplitud de distribución de las plaquetas en presencia de inflamación, su contribución al diagnóstico diferencial es limitada.

Resumen

El diagnóstico precoz y el tratamiento de la artritis son fundamentales para el pronóstico de la enfermedad. Especialmente durante la fase activa de la artritis idiopática juvenil (AIJ), es necesario un diagnóstico rápido para manejar la enfermedad adecuadamente. Se han investigado nuevos marcadores inflamatorios como la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y la proporción de monocitos a linfocitos (MLR), el volumen plaquetario medio (MPV) y en la amplitud de distribución plaquetaria (PDW) en varios trastornos inflamatorios. **Objetivo:** determinar el valor diagnóstico de NLR, MLR, MPV y PDW para diferenciar la AIJ en niños con artritis. **Pacientes y Método:** Estudio de casos y controles con 324 niños con artritis (casos) y 324 niños sanos (controles). Los niños con artritis se agruparon en AIJ y no AIJ. Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de niños de 0 a 18 años. Los parámetros hematológicos se registraron al momento del diagnóstico. Se analizaron la NLR, MLR, MPV y PDW en los grupos en estudio. **Resultados:** En el grupo de casos, el 52,8% fueron niños y el 47,2% niñas; la edad media fue de $7,7 \pm 4,0$ años. La NLR en el grupo de casos fue significativamente mayor que en el grupo control ($p = 0,001$). La media del MPV fue menor en el grupo de casos que en el grupo de control ($p = 0,001$). No hubo diferencias en NLR y MPV entre los grupos AIJ y no AIJ ($p = 0,062$, $p = 0,689$). El PDW medio del grupo AIJ fue menor que el del grupo sin AIJ ($p = 0,001$). **Conclusión:** El aumento de NLR puede indicar inflamación, pero no tiene superioridad para distinguir la AIJ de otras causas de artritis. El ancho de distribución de las plaquetas fue menor en los pacientes con AIJ, pero su utilidad clínica es limitada.

Palabras clave:

Artritis;
Niño;
Número de Leucocitos;
Volumen Medio de
Plaquetas;
Artritis Idiopática
Juvenil

Abstract

Early diagnosis and treatment of arthritis are essential for the prognosis of the disease. Especially during the active phase of juvenile idiopathic arthritis (JIA), a prompt diagnosis is necessary to manage the disease properly. New inflammation markers such as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), mean platelet volume (MPV), and platelet distribution width (PDW) have been investigated in various inflammatory disorders. This study aimed at the diagnostic value of NLR, MLR, MPV, and PDW in differentiating JIA in children with arthritis. **Patients and Method:** Case-control study with 324 children with arthritis (case group) and 324 healthy children (control group). Additionally, children with arthritis were grouped into JIA and non-JIA. Medical records of children aged 0-18 were retrospectively reviewed. Hematological parameters at the time of diagnosis were recorded. NLR, MLR, MPV, and PDW were analyzed in the study groups. **Results:** In the case group, 52.8% were boys, and 47.2% were girls; the mean age was 7.7 ± 4.0 years. The NLR in the case group was significantly higher than the control one ($p = 0.001$). The mean MPV was lower in the case group than the control group ($p = 0.001$). There were no differences in NLR and MPV between JIA and non-JIA groups ($p = 0.062$, $p = 0.689$). The JIA group's mean PDW was lower than the non-JIA group ($p = 0.001$). **Conclusion:** The increase in NLR may indicate inflammation but has no superiority in distinguishing JIA from other arthritis causes. Platelet distribution width was lower in JIA patients, but its clinical utility is limited.

Keywords:

Arthritis;
Child;
Leukocyte Number;
Mean Platelet Volume;
Juvenile Idiopathic
Arthritis

Introducción

La artritis infantil abarca un grupo heterogéneo de trastornos, por lo que requiere un amplio espectro de diagnósticos diferenciales que van desde las enfermedades infecciosas hasta los trastornos inflamatorios multisistémicos¹. La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más común de la infancia. Su diagnóstico es difícil ya que, según los criterios de diagnóstico, esta debe tener una duración de más de seis semanas². Sin embargo, un diagnóstico rápido será esencial en la fase activa de la AIJ para controlar la enfermedad y prevenir sus comorbilidades.

No existe una prueba de referencia para el diagnóstico de la AIJ. Aunque las pruebas de laboratorio y las imágenes radiológicas ayudan al diagnóstico diferencial, el diagnóstico de la AIJ se basa en los hallazgos clínicos¹. Los marcadores inflamatorios no específicos más utilizados son la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). Sin embargo, sus beneficios son limitados e inespecíficos, por lo que se están investigando nuevas pruebas diagnósticas complementarias.

Estudios recientes indicaron diferencias en algunos marcadores presentes en el hemograma completo en enfermedades infecciosas e inflamatorias en comparación a los controles sanos. Estas investigaciones sugirieron que el índice neutrófilos-linfocitos (INL) y el índice monocitos-linfocitos (IML) pueden utilizarse como marcadores inflamatorios, como la leucocitosis y la trombocitosis^{3,4}.

Uno de los efectos de las citoquinas proinflamatorias producidas en el hígado en respuesta a la inflama-

ción sistémica es la estimulación de los megacariocitos. Esta condición genera la producción de plaquetas gigantes y reactivas⁵. Por lo tanto, los índices como el volumen plaquetario medio (VPM) y amplitud de distribución plaquetaria (PDW, por su sigla en inglés), que se sabe que están alterados por la síntesis plaquetaria, también varían en función del proceso inflamatorio⁶.

El volumen plaquetario medio y la amplitud de distribución plaquetario se estudiaron para demostrar la actividad de la enfermedad en diversas afecciones inflamatorias, como la infección crónica por hepatitis B, la fiebre mediterránea familiar, la artritis reumatoide (AR), la psoriasis y la espondilitis anquilosante⁷⁻⁹. Sin embargo, la literatura muestra resultados contradictorios y se basa principalmente en estudios en población adulta. Nuestro objetivo es evaluar los cambios en los marcadores inflamatorios en el hemograma y el valor diagnóstico del INL, el IML, el VPM y el PDW en el diagnóstico de la AIJ en niños con artritis.

Pacientes y Método

Diseño del estudio

Estudio de tipo caso-control. Se incluyeron en el estudio niños menores de 18 años que ingresaron en nuestro hospital por artritis entre 2012 y 2019. Se revisaron los diagnósticos y los resultados de laboratorio de los pacientes a partir de las historias clínicas de forma retrospectiva.

Selección de pacientes

El grupo de control estaba formado por niños sanos ingresados en nuestro hospital para la evaluación

preoperatoria de una cirugía electiva o un control rutinario, similares en edad y sexo al grupo de casos. Se excluyeron del grupo de control los niños con cualquier signo de infección o enfermedad sistémica. Además, los pacientes con artritis se agruparon como AIJ y sin AIJ.

VARIABLES ANALIZADAS

Los parámetros hematológicos se registraron en el momento del diagnóstico. Los hemogramas completos se midieron en el sistema de análisis celular Counter UniCel® DxH 800 (Beckman Coulter Inc, EE. UU.). Todas las muestras se analizaron en los primeros 30 minutos tras su toma de acuerdo con los estándares de calidad de nuestro hospital. En los grupos de casos y controles se analizaron estadísticamente el recuento de glóbulos blancos (RGB), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), el recuento absoluto de monocitos (RAM), el recuento absoluto de linfocitos (RAL), el INL y el IML.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó según los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética (2017/184).

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los análisis se realizaron con el software SPSS versión 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EE. UU.). Los datos demográficos y clínicos se analizaron de forma descriptiva y se presentaron como proporciones del total de pacientes. Para los datos categóricos se utilizaron números (n) y porcentajes (%). Se utilizó la media \pm desviación estándar cuando los datos continuos eran compatibles con la distribución normal. Los datos numéricos con distribución normal se compararon con la prueba "t" de Student. Las comparaciones para las variables categóricas se realizaron mediante la prueba χ^2 . El rendimiento de las pruebas diagnósticas se evaluó mediante el análisis ROC. El valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el estudio participaron 324 niños con artritis y 324 niños sanos. En el grupo de casos, los niños y las niñas correspondieron al 52,8% y el 47,2%, respectivamente. La edad media del grupo de casos fue $7,7 \pm 4,0$ años y la del grupo de control fue $7,1 \pm 3,4$ años, observándose igualdad de la edad media entre los grupos ($p = 0,074$). La distribución de niños y niñas en el grupo de casos y de control fue similar ($p = 0,720$). El diagnóstico más frecuente en el grupo de casos fue la

Púrpura de Henoch-Schönlein (HSP, por su sigla en inglés) (tabla 1).

Las medias del RGB, RAN, RAM e INL del grupo de casos fueron significativamente mayores que las del grupo de control ($p = 0,001$; cada una) (tabla 2). En cambio, las medias de RAL e IML del grupo de casos y del grupo de control fueron similares ($p = 0,806$, $p = 0,480$, respectivamente) (tabla 2). En cuanto al recuento y los índices de plaquetas, la media del recuento de plaquetas en el grupo de casos fue mayor que en el grupo de control, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$). Además, la media del VPM fue menor en el grupo de casos que en el grupo de control ($p = 0,001$). No hubo diferencias significativas en la media del PDW entre los grupos ($p = 0,928$) (tabla 2).

De los 324 pacientes del grupo de casos, 44 (13,6%) fueron diagnosticados con AIJ. En los grupos de artritis con AIJ y sin AIJ, la distribución de niñas y niños fue similar ($p = 0,090$). La edad media del grupo con AIJ fue mayor que la del grupo sin AIJ ($9,0 \pm 4,3$ años vs. $7,5 \pm 3,9$ años; $p = 0,019$). Sin embargo, las medias de RGB ($p = 0,142$), RAN ($p = 0,074$), RAL ($p = 0,159$) y RAM ($p = 0,808$) no fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos. Asimismo, las medias del INL e IML fueron similares ($p = 0,062$; $p = 0,250$, respectivamente). No hubo diferencias en el recuento medio de plaquetas ni en el VPM ($p = 0,492$ y $p = 0,698$, respectivamente) (tabla 3). La media del PDW del grupo con AIJ fue inferior a la del grupo sin AIJ ($p = 0,001$). Al evaluar el valor de PDW con la curva ROC, la sensibilidad fue del 61,4% y la especificidad del 60,4% ($AUC = 0,646$) para $PDW < 15,5$ para AIJ (figura 1).

Tabla 1. Diagnóstico de pacientes con artritis

	n = 324	%
HSP	95	29,3
Sinovitis transitoria	64	19,8
AIJ	44	13,6
FRA	31	9,6
Desconocido	27	8,4
FMF	22	6,8
Neoplasia	14	4,3
Brucelosis	11	3,4
Kawasaki	2	0,6
LES	1	0,3
Salmonella	1	0,3

HSP: Púrpura de Henoch-Schönlein. AIJ: Artritis Idiopática Juvenil. FRA: Fiebre Reumática Aguda. FMF: Fiebre Mediterránea Familiar. LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

Tabla 2. Marcadores inflamatorios en hemograma completo en los grupos de casos y controles

	Caso (n = 324) Media ± DE	Control (n = 324) Media ± DE	p
RGB (/mm ³)	11.501 ± 4.785	7.826 ± 2.049	0,001
RAN (/mm ³)	7.471 ± 4.366	3.871 ± 1.547	0,001
RAL (/mm ³)	3.136 ± 1.684	3.164 ± 1.115	0,806
RAM (/mm ³)	708 ± 390	578 ± 515	0,001
INL	3,2 ± 2,9	1,4 ± 0,8	0,001
IML	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,7	0,480
Recuento de plaquetas (/mm ³)	411.490 ± 348.088	329.791 ± 139.190	0,001
VPM (fL)	8,4 ± 1,1	9,0 ± 0,9	0,001
PDW (%)	15,7 ± 0,6	15,7 ± 1,8	0,928

DE: Desviación Estándar. RGB: Recuento Glóbulos Blancos. RAN: Recuento Absoluto de Neutrófilos. RAL: Recuento Absoluto de Linfocitos. RAM: Recuento Absoluto de Monocitos. INL: Índice Neutrófilos-Linfocitos. IML: Índice Monocitos-Linfocitos. VPM: Volumen Plaquetario Medio. PDW: Amplitud De Distribución Plaquetaria.

Tabla 3. Marcadores inflamatorios en hemograma completo en los grupos con AIJ y sin AIJ

	AIJ (n = 44) Media ± DE	Sin AIJ (n = 280) Media ± DE	p
RGB (/mm ³)	12.487 ± 5.709	11.346 ± 4.615	0,142
RAN (/mm ³)	8.840 ± 5.531	7.255 ± 4.123	0,074
RAL (/mm ³)	2.803 ± 1.333	3.188 ± 1.728	0,159
RAM (/mm ³)	695 ± 393	710 ± 391	0,808
INL	4,3 ± 4,1	3,1 ± 2,7	0,062
IML	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,2	0,250
Recuento de plaquetas (/mm ³)	445.045 ± 137.748	406.217 ± 370.329	0,492
VPM (fL)	8,3 ± 1,2	8,4 ± 1,1	0,698
PDW (%)	15,5 ± 0,4	15,8 ± 0,6	0,001

DE: Desviación Estándar. RGB: Recuento Glóbulos Blancos. RAN: Recuento Absoluto de Neutrófilos. RAL: Recuento Absoluto de Linfocitos. RAM: Recuento Absoluto de Monocitos. INL: Índice Neutrófilos-Linfocitos. IML: Índice Monocitos-Linfocitos. VPM: Volumen Plaquetario Medio. PDW: Amplitud De Distribución Plaquetaria.

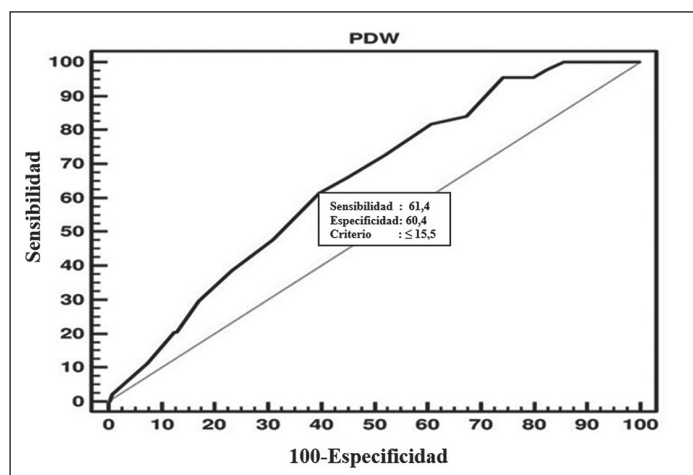


Figura 1. Curva ROC para el Amplitud De Distribución Plaquetaria (PDW) en el grupo de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) y sin AIJ (AUC: 0,646).

Discusión

La evaluación de la artritis en la infancia es desafiante debido al amplio espectro de la etiología y el pronóstico, que va desde la autolimitación muy leve a la altamente destructiva. Por lo tanto, se han investigado marcadores de bajo costo y útiles que puedan ayudar al clínico en el diagnóstico diferencial de los pacientes con artritis. Según nuestros resultados, aunque los valores de RGB, RAN, RAM e INL son significativamente mayores entre los pacientes pediátricos con artritis, no tienen valor para diferenciar la AIJ de otras causas de artritis.

Anteriormente se había reportado que el INL aumentaba en los pacientes pediátricos con artritis séptica, artritis brucelar y controles sanos¹⁰⁻¹². Balin et al. afirmaron que los valores de INL e IML eran más altos

en aquellos con afectación osteoarticular de la brucelosis. En cambio, Kazanasmaz et al. reportaron que el INL entre los grupos positivos y negativos a la brucelosis eran similares^{13,14}.

Aunque la etiología y la patogénesis de la AIJ se desconocen en gran medida, se acepta que es una enfermedad autoinmune asociada a alteraciones de la inmunidad humoral y celular que dan lugar a citoquinas proinflamatorias concomitantes¹⁵. Por lo tanto, nuestra hipótesis es que los marcadores que reflejan la inflamación probablemente distinguen la AIJ de otras causas de artritis. Sin embargo, los resultados de este estudio mostraron que los marcadores inflamatorios más utilizados obtenidos en los hemogramas, incluidos el INL y el IML de los grupos con AIJ y sin AIJ, eran similares, por lo tanto, el INL y el IML no son marcadores útiles para distinguir sus causas entre los grupos de AIJ y sin-AIJ.

En la literatura, Gunes et al. reportaron que el INL era significativamente mayor en los pacientes con AIJ activa o inactiva que en los sujetos de control¹⁶. Sin embargo, el INL no fue un marcador predictivo de la actividad de la enfermedad en los pacientes con AIJ¹⁶. En el metaanálisis en el que Hao et al. y Erre et al. evaluaron la investigación de los índices hematológicos en pacientes con AR, el INL fue significativamente mayor en los pacientes con AR que en los controles^{17,18}. Según estos resultados, independientemente de la etiología subyacente, un aumento del INL puede indicar la presencia de una inflamación subclínica o significativa.

Más allá de su papel habitual en la hemostasia y la trombosis, las plaquetas son coordinadoras esenciales de la inflamación, ya que poseen numerosos mediadores inflamatorios para modificar las respuestas leucocitarias y endoteliales a diferentes estímulos inflamatorios. En la literatura, el VPM fue mayor en las enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, las infecciones respiratorias, la insuficiencia renal crónica, las enfermedades intestinales y las enfermedades reumatoides¹⁹. Por el contrario, se observó una disminución del VPM en la colitis ulcerosa, el lupus eritematoso sistémico en adultos y diferentes trastornos neoplásicos¹⁹.

En nuestra investigación, el recuento promedio de plaquetas en el grupo de casos fue superior al del grupo de control y el VPM en el grupo de casos fue significativamente inferior al del grupo de control. En la literatura hay resultados contradictorios sobre este tema. Algunos estudios han reportado que el VPM fue menor en la fiebre reumática aguda, la brucelosis y la HSP que en los voluntarios sanos^{20,21}. Sin embargo, en otro estudio que incluyó a niños con HSP, no hubo diferencias en los índices plaquetarios entre los grupos de casos y de control²². Los hallazgos de este estudio revelaron que el recuento medio de plaquetas y el VPM

fueron similares en los pacientes con y sin artritis por AIJ. En consecuencia, los cambios del VPM no parecen ayudar a evaluar las enfermedades inflamatorias.

La amplitud de distribución plaquetaria, que refleja la anisocitosis de las plaquetas, suele ser paralela al VPM; así, el PDW aumenta a medida que aumenta el VPM. En un estudio en el que participaron pacientes con AIJ, el PDW fue significativamente mayor en los pacientes con AIJ activa que en el grupo de control sano¹⁶. A pesar de ello, Vakili et al. reportaron que la evaluación de los cambios del PDW no ayudan al seguimiento y la evaluación de la enfermedad en la AIJ²³.

En nuestro estudio, la amplitud de la distribución plaquetaria fue similar entre los grupos de casos y controles, mientras que la media del PDW del grupo con AIJ fue significativamente inferior a la del grupo sin AIJ. La sensibilidad del valor de PDW para < 15,5 fue del 61,4%, y la especificidad fue del 60,4% en la detección de la AIJ. Sin embargo, su utilidad es limitada en la diferenciación de la enfermedad debido al AUC = 0,646.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones tales como su diseño retrospectivo y el que no se realizó ninguna evaluación según los subgrupos de AIJ debido al número limitado de pacientes diagnosticados con AIJ en el grupo de casos.

Conclusión

Según nuestros resultados, el INL no tiene una contribución adicional a los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas que se presentan directamente en los resultados del hemograma para evaluar a los niños que presentan artritis. Además, no son útiles para diagnosticar la AIJ en la artritis infantil. Sólo el PDW es más bajo en los pacientes con AIJ que en otras causas de artritis, pero su utilidad clínica es limitada debido al valor no predictivo del AUC.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento in-

formado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Long SS, Prober CG, Fischer M. Infectious and Inflammatory Arthritis. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5th Ed. Elsevier 2017;2392-5.
- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Chronic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (eds) Textbook of Pediatric Rheumatology. 7th ed. China: Elsevier Saunders Company 2016;188-273.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5-14.
- Lowsby R, Gomes C, Jarman I, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of bloodstream infection in the emergency department. Emerg Med J. 2015;32:531-4.
- Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. Clin Chem. 1997;43(6 Pt 1):1072-6.
- Ntaios G, Papadopoulos A, Chatzinikolaou A, et al. Increased values of mean platelet volume and platelet size deviation width may provide a safe positive diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Haematol. 2008;119(3):173-7.
- Kurt M, Onal IK, Sayilir AY, et al. The role of mean platelet volume in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. Hepatogastroenterology 2012;59(117):1580-2.
- Makay B, Türkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol. 2009;28(8):975-8.
- Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2008;75(3):291-4.
- Bayram S, Bilgili F, Kiral D, et al. Which Inflammatory Marker is more reliable in Diagnosing Acute Septic Arthritis in Pediatric Population? Pediatr Int. 2021;63(8):889-94.
- Bozdemir ŞE, Altuntop YA, Uytun S, et al. Diagnostic role of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in childhood brucellosis. Korean J Intern Med. 2017;32(6):1075-81.
- Aktar F, Tekin R, Bektaş MS, et al. Diagnostic role of inflammatory markers in pediatric Brucella arthritis. Ital J Pediatr. 2016; 42:3.
- Balın ŞÖ, Tartar AS, Akbulut A. The predictive role of haematological parameters in the diagnosis of osteoarticular brucellosis. Afr Health Sci. 2018;18(4): 988-94.
- Kazanas H, Geter S. Investigation of the Sensitivity and Specificity of Laboratory Tests Used in Differential Diagnosis of Childhood Brucellosis. Cureus. 2020;12(1): e6756.
- Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, et al. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. Semin Arthritis Rheum. 2010;40(1):53-72.
- Güneş A, Ece A, Şen V, et al. Correlation of mean platelet volume, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis. Int J Clin Exp Med. 2015;8(7):11337-41.
- Hao X, Li D, Wu D, et al. The relationship between hematological indices and autoimmune rheumatic diseases (ARDs), a Meta-Analysis. Sci Rep. 2017;7:10883.
- Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. Eur J Clin Invest. 2019;49(1):e13037.
- Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, et al. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. Mediators Inflamm. 2019 Apr 17;1-19.
- Sert A, Aypar E, Odabas D. Mean platelet volume in acute rheumatic fever. Platelets 2013;24(5):378-82.
- Makay B, Türkyilmaz Z, Duman M, et al. Mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura: relationship to gastrointestinal bleeding. Clin Rheumatol. 2009;28(10):1225-8.
- Bag Ö, Karaaslan U, Ecevit Ç, et al. The Value of Platelet Indices in Henoch-Schönlein Purpura. Ann Paediatr Rheum. 2014;3(3):126-31.
- Vakili M, Ziaee V, Moradinejad MH, et al. Changes of Platelet Indices in Juvenile Idiopathic Arthritis in Acute Phase and After Two Months Treatment. Iran J Pediatr. 2016;26(3): e5006.