

Mutaciones en el gen *MEFV* y evolución clínica en pacientes pediátricos con púrpura de Schönlein-Henoch

MEFV gene mutations and clinical course in pediatric patients with Henoch-Schönlein purpura

Prof. Asoc. Dr. Emrah Can^a, Dra. Zubeyde Kılınç Yaprak^b, Dr. Şahin Hamilçikan^b,
Dra. Meltem Erol^b, Dra. Özlem Bostan Gayret^b y Dra. Özgül Yiğit^b

RESUMEN

Objetivo. Determinar la frecuencia de mutaciones del gen *MEFV* en niños con diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch y evaluar el efecto que tienen en el pronóstico.

Materiales y métodos. Estudio transversal que incluyeron pacientes pediátricos de entre 2 y 11 años, con diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch. Se estudiaron para detectar 6 mutaciones en el gen *MEFV* (M694V, M680I, A744S, R202Q, K695R y E148Q).

Resultados. Se incluyeron ochenta pacientes, de los cuales el 55% eran de sexo masculino (n= 44). La media de edad fue 6,44 ± 2,52 años. Durante el seguimiento, 9 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, 5 sufrieron invaginación intestinal y 1 paciente tuvo convulsiones. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibió corticoides. En 44 pacientes (55%) no se detectaron mutaciones en el gen *MEFV*. En 19 pacientes (22%) hubo una mutación heterocigota. Se encontró E148Q en 8 pacientes, M694V en 5 pacientes, A744S en 4 pacientes y la mutación heterocigota R202Q en 2 pacientes. En 1 paciente se detectó la mutación heterocigota M608I y en otro paciente se encontró la mutación homocigota M694V. En 15 pacientes se encontraron mutaciones heterocigotas compuestas en el gen *MEFV*. Las mutaciones en el gen *MEFV* no se correlacionaban con la frecuencia de compromiso renal y gastrointestinal ni con el pronóstico, desarrollo de complicaciones y uso de corticoides.

Conclusiones. Las mutaciones en el gen *MEFV* no se correlacionan con la evolución clínica ni con las complicaciones en pacientes pediátricos con púrpura de Schönlein-Henoch en Turquía.
Palabras clave: púrpura de Schönlein-Henoch, fiebre mediterránea familiar, gen *MEFV*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e385>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e385>

- Universidad de Ciencias Médicas, Hospital de Formación e Investigación de Bağçular, Estambul, Turquía.
- Universidad de Ciencias Médicas, Hospital de Formación e Investigación de Bağçular, Estambul, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Emrah Can:
canemrahcan@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-8-2017
Aceptado: 23-10-2017

INTRODUCCIÓN

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es la vasculitis leucoclastica más prevalente en la niñez, y se caracteriza por la presencia de púrpura palpable no trombocitopénica, dolor abdominal, artritis o artralgia y nefritis.¹⁻³ En esta etiología se identificaron muchos factores.^{1,2} La fiebre mediterránea familiar (FMF) tiene una transición autosómica recesiva, evoluciona en ataques y afecta el peritoneo, la membrana sinovial, la pleura y (excepcionalmente) el pericardio; casi siempre, la fiebre es alta.⁴ En estudios científicos se demostró la coexistencia de FMF y de PSH.^{1,3,5} Se informó que la frecuencia de PSH y mutaciones en el gen *MEFV* es de 10%.⁶ Algunos estudios demostraron que la prevalencia de FMF en pacientes con PSH ha aumentado en comparación con la población general.⁷⁻⁸ Las mutaciones en el gen *MEFV* pueden afectar la evolución de PSH y los resultados de laboratorio. Además, se sabe que en los pacientes con PSH, las mutaciones en el gen *MEFV* exageran la respuesta inflamatoria.^{8,9} Sin embargo, no hay consenso pleno sobre el efecto de las mutaciones en el gen *MEFV* en las articulaciones, el compromiso gastrointestinal y los indicadores pronósticos a largo plazo. En pacientes en quienes se detectaron las mutaciones en el gen *MEFV*, diferentes desde el punto de vista clínico y en su evolución y frecuencia de los ataques, se ha aseverado que las manifestaciones de la púrpura de Schönlein-Henoch

Cómo citar: Can E, Kılınç Yaprak Z, Hamilçikan S, et al. Mutaciones en el gen *MEFV* y evolución clínica en pacientes pediátricos con púrpura de Schönlein-Henoch. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e385-e391.

podrían ser una presentación poco común de la fiebre mediterránea familiar.⁹ Las cuatro mutaciones observadas con más frecuencia en el gen *MEFV* fueron M694V, M680I, V726A y E148Q.¹⁰ Debido a esta coexistencia, algunos estudios han sugerido que la frecuencia de mutaciones en el gen *MEFV*, especialmente la de las mutaciones V726A, aumenta en los pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch, aunque no se encontraron diferencias en los resultados clínicos y de laboratorio.¹¹ En otro estudio, las mutaciones más comunes observadas en el gen *MEFV* fueron p.M694V (41,15%), p.E148Q (20,35%), p.M680I(G/C) (12,39%) y p.R761H (9,73%) en la población turca.¹²

Las mutaciones en el gen *MEFV* codifican la proteína pirina, que juega un papel importante en las vías inflamatorias al disminuir la inflamación, especialmente en los neutrófilos; por lo tanto, la proteína mutada puede causar inflamación incontrolable y favorecer la aparición de PSH y de otras variedades de vasculitis.¹² La vasculitis puede ser una manifestación clínica de la FMF con una prevalencia familiar más alta. En pacientes con FMF, las mutaciones en el gen *MEFV* pueden actuar como factor de susceptibilidad genética para la vasculitis.¹³ Los portadores de la mutación pueden tener mayores respuestas inflamatorias con síntomas clínicos severos; además, el análisis ha indicado que la depuración anormal de los inmunocomplejos y la desregulación de la respuesta inflamatoria se debieron a locus genéticos defectuosos.¹²

Nuestro objetivo fue determinar la frecuencia de mutaciones en el gen *MEFV* en pacientes de entre 2 y 11 años con diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch y evaluar el efecto de la presencia de mutaciones en el gen *MEFV* en su pronóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este estudio transversal se realizó en los consultorios de atención ambulatoria de un centro de investigación en Estambul, entre mayo de 2012 y mayo de 2015. Los análisis de las mutaciones en el gen *MEFV* fueron incorporados a este estudio. Se incluyeron todos los pacientes del grupo pediátrico de entre 2 y 11 años con diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch. Se excluyeron del estudio los pacientes sin consentimiento informado, los mayores de 18 años de edad, los que presentaban una enfermedad crónica adicional aparte de púrpura

de Schönlein-Henoch y los pacientes sin análisis del gen *MEFV* o sin resultados. Se informó que la frecuencia de púrpura de Schönlein-Henoch y de mutaciones en el gen *MEFV* es de 10%.¹⁰ Teniendo en cuenta los resultados previos, asumimos que el tamaño muestral de este estudio es 80 ($\alpha = 0,05$, potencia = 80%). El nivel α se estableció en 0,05, según la prueba *t* de dos muestras bilateral.

Durante el examen de estos pacientes en los consultorios de atención ambulatoria, se registraron las características demográficas y los parámetros clínicos, como edad, sexo, manifestaciones que motivaron la inclusión en el estudio, estaciones en las que se incluyeron los pacientes, presencia de presuntos factores etiológicos (infección respiratoria de vías altas, antecedentes de picaduras de insectos, serología para hepatitis B, título sérico de antiestreptolisina O [ASO]), tratamiento con corticoides y resultados de los análisis de mutaciones en el gen *MEFV*. En los pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch y FMF se registraron los siguientes datos: duración de la hospitalización, presencia de sangre oculta en heces, compromiso gastrointestinal, proteinuria y hematuria, y compromiso renal. También se registraron el sexo, la edad, las fechas de diagnóstico, los antecedentes de infecciones antes de la enfermedad, vacunas, picaduras de insectos y manifestaciones que motivaron la inclusión de los pacientes. Se analizaron exhaustivamente las manifestaciones clínicas en la piel, las articulaciones, los riñones, el aparato gastrointestinal y otros compromisos sistémicos, tanto al inicio como durante la enfermedad. El diagnóstico de PSH se estableció de acuerdo con los criterios finales de clasificación de la enfermedad según EULAR/PRINTO/PRES (Tabla 1).¹¹ Las complicaciones fueron la aparición de hipertensión, invaginación y convulsiones. La serología de la hepatitis se evaluó con el análisis del antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg) y la seropositividad de los anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti Hbs). En cuanto a los niveles ASO, aquellos superiores a 200 U/ml fueron considerados positivos. La biopsia de piel no se puede realizar en pacientes selectivos para PSH debido a la imposibilidad clínica.

El seguimiento de los pacientes continuó durante todo el período de estudio. Todos los pacientes fueron evaluados mediante un examen clínico y análisis de laboratorio para determinar la presencia de compromiso renal y gastrointestinal, o la persistencia de artritis o artralgias. Se obtuvo

la aprobación del Comité de Ética del hospital, y a los pacientes se les solicitó que dieran su consentimiento informado por escrito, en cumplimiento con la Declaración de Helsinki.

Análisis de laboratorio de las mutaciones en el gen MEFV

En todos los niños se usó el ensayo FMF Strip Assay de ViennaLab Diagnostics GmbH, Viena, Austria, para detectar seis mutaciones (M694V, M680I, M694I, V726A, K695R, E148Q) del gen MEFV. Se extrajo el ADN genómico de 5 ml de sangre periférica con etilendiamina tetraacético ácido (EDTA) mediante procedimientos normalizados de trabajo. El ensayo se basa en la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RTPCR) y en la hibridación inversa en el sistema Light Cycler, adecuadas para la determinación de la expresión del ARNm de MEFV. Incluye la amplificación por PCR con un programa de termociclado de 35 ciclos (94 °C durante 15 segundos, 58 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 30 segundos) con la prolongación

final a 72 °C durante 3 minutos, seguidos por la hibridación de los productos de amplificación en una tira reactiva que contiene sondas de oligonucleótidos aleloespecíficas, naturales y mutantes, inmovilizadas como una matriz de líneas paralelas. Las secuencias biotiniladas unidas se detectaron con estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina y con reacciones enzimáticas colorimétricas. Para cada posición polimórfica, se obtuvo uno de tres patrones de coloración posibles: solo una sonda natural o *wild-type* (genotipo normal), una sonda natural y mutante (genotipo heterocigota) o solo una sonda mutante (genotipo homocigota mutante).

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico NCSS (*Number Cruncher Statistical System*), versión 2007 (Utah, EE. UU.). En la evaluación de los datos, además de los métodos estadísticos descriptivos (media, desviación estándar), se usó la prueba de t independiente en la comparación de grupos binarios, y la prueba de χ^2 y la prueba exacta de

Tabla 1. Definición y criterios finales de clasificación de la púrpura de Schönlein-Henoch según EULAR/PRINTO/PRES

Criterio	Glosario	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	ABC (%)
Púrpura (criterio obligatorio)	Púrpura (frecuentemente palpable y en brotes) o petequias, con predominio en los miembros inferiores, *no se relaciona con trombocitopenia.	89	86	87,5
1. Dolor abdominal	Dolor abdominal cólico difuso, de inicio agudo, evaluado por anamnesis y examen físico. Puede incluir invaginación y sangrado intestinal.	61	64	62,2
2. Histopatología	Generalmente, vasculitis leucococlástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito predominante de IgA.	93	89	91,1
3. Artritis o artralgias	Artritis de inicio agudo definida como inflamación o dolor articular con limitación de la movilidad. Artralgia de inicio agudo definida como dolor articular sin inflamación articular o limitación de la movilidad.	78	42	59,9
4. Compromiso renal	Proteinuria > 0,3 g/24 h o > 30 mmol/mg de cociente albúmina/creatinina urinaria en una muestra de orina recogida en la mañana. Hematuria o cilindros eritrocitarios: > 5 eritrocitos/campo de gran aumento o cilindros eritrocitarios en el sedimento urinario o $\geq 2+$ en tira reactiva.	33	70	51,4
Definición de la clasificación de púrpura de Schönlein-Henoch según EULAR/PRINTO/PRES, de Ankara 2008: κ 0,90 (IC del 95%: 0,84 a 0,96)	Púrpura o petequias (obligatorio) con predominio en miembros inferiores* y uno de los cuatro siguientes criterios, como mínimo: Dolor abdominal Histopatología Artritis o artralgia Compromiso renal	100	87	93,5

* Para pacientes con púrpura de distribución atípica, es necesario tomar una biopsia para detectar la presencia de un depósito de IgA. ABC: área bajo la curva; EULAR: European League Against Rheumatism; PSH: púrpura de Schönlein-Henoch; PRES: Paediatric Rheumatology European Society; PRINTO: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation.

Fisher en las comparaciones de datos cualitativos. Los resultados se analizaron con un nivel de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 80 pacientes. De ellos, 44 (55%) eran de sexo masculino y 36 (45%) de sexo femenino; la media de edad fue de $6,44 \pm 2,52$ años. Las manifestaciones más frecuentes que motivaron la inclusión de los pacientes fueron erupción cutánea en 67 pacientes (83,75%), dolor articular en 7 pacientes (8,75%), dolor abdominal en 5 (6,25%) y convulsiones en 1 paciente (1,25%). Se encontró sangre oculta en heces en 48 (60%) pacientes, hematuria en 20 (25%), proteinuria en 18 (22,5%) y compromiso articular en 46 (57,5%) de los pacientes. La estación en la que se recibieron más solicitudes de inclusión fue el invierno (41%). Entre los factores etiológicos, 38 (47,5%) pacientes tuvieron antecedentes de infección respiratoria de vías altas, 1 (1,2%) paciente tuvo un antecedente de picadura de abeja y se encontró que 2 (2,5%) pacientes eran positivos para hepatitis B.

En 36 (45%) de los pacientes con PSH, se encontraron mutaciones en el gen *MEFV*; 19 (23,7%) de los pacientes tenían mutaciones heterocigotas. La media de edad de los pacientes con diagnóstico positivo de mutaciones en el gen *MEFV* heterocigotas, heterocigotas compuestas y homocigotas fue $7,22 \pm 2,57$ años. La media de edad de los pacientes en quienes no se encontraron mutaciones en el gen *MEFV* fue $5,80 \pm 2,31$ años. Al comparar la distribución etaria, se encontró que la diferencia en la media de edad del grupo afectado por FMF era estadísticamente significativa ($p = 0,01$).

No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la distribución por sexo en los grupos con mutaciones en el gen *MEFV* (Tabla 2).

E148Q se encontró en 8 (10%) pacientes, M694V en 5 (6,25%) pacientes, A744S en 4 (5%) y las mutaciones heterocigotas R202Q en 2 (2,5%) pacientes. Las mutaciones homocigotas M608I se detectaron en 1 (1,25%) paciente y las mutaciones homocigotas M694V en 1 (1,25%) paciente. Las mutaciones heterocigotas compuestas en el gen *MEFV* se identificaron en 15 (18,7%) pacientes (Tabla 3).

Durante el seguimiento, 1 (1,25%) paciente tuvo invaginación; 2 (2,5%) pacientes, hipertensión; y 1 (1,25%), convulsiones, mientras que 5 (6,25%) pacientes tuvieron recurrencia.

Se administró tratamiento con corticoides a 17 (47,2%) pacientes del grupo con mutaciones en

TABLA 3. Características de las mutaciones y complicaciones en pacientes con PSH con FMF

Mutaciones detectadas	FMF (+) n: 36	%
Mutaciones heterocigotas	19	23,7
E148Q	8	10
M694V	5	6,25
A744S	4	5
R202Q	2	2,5
Mutaciones homocigotas M608I	1	1,25
Mutaciones homocigotas M694V	1	1,25
Mutaciones heterocigotas compuestas	15	18,7
Seguimiento		
Sin complicaciones	71	88,75
Invaginación	1	1,25
Hipertensión	2	2,50
Convulsiones	1	1,25
Recurrencia	5	6,25

TABLA 2. Comparación demográfica y clínica de casos de púrpura de Schönlein-Henoch con FMF

	FMF (-) n: 44		FMF (+) n: 36		p
Edad, años	5,80 \pm 2,31		7,22 \pm 2,57		0,01
Sexo					
Masculino	25	56,82%	19	52,78%	0,71
Femenino	19	43,18%	17	47,22%	
Manifestaciones que motivaron la inclusión					
Púrpura no palpable	44	100%	36	100%	NS*
Análisis de sangre oculta	25	56,8%	23	63,8%	NS
Hematuria	11	25%	9	25%	NS
Proteinuria	8	18,1%	10	27,7%	NS
Compromiso articular	22	50%	24	66,6%	NS
Sangre oculta en heces	22	50%	26	72,2	NS

*NS: no significativo ($p > 0,05$)

el gen *MEFV* y a 20 (45,45%) pacientes en el grupo con mutaciones negativas para el gen *MEFV*. La tasa de complicaciones fue 4 (11,1%) en el grupo con mutaciones en el gen *MEFV* y 5 (11,36%) en el grupo con mutaciones negativas en el gen *MEFV*. No se observaron diferencias entre la presencia de mutaciones en el gen *MEFV* y la gravedad de la enfermedad que exigiera la administración de corticoides ($p=0,875$) y no se observó una diferencia significativa entre la aparición de complicaciones y la presencia de mutaciones en el gen *MEFV* ($p=0,972$).

DISCUSIÓN

En general, según las publicaciones, la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) se manifiesta entre los 5 y los 15 años, en promedio entre los 5 y los 6 años.^{1,2,16,17} En nuestro grupo de estudio, los pacientes tenían entre 2 y 11 años, con un promedio de edad de $6,44 \pm 2,52$ años. El promedio de edad de los pacientes en quienes se detectaron mutaciones en el gen *MEFV* fue $7,22 \pm 2,57$ años, que fue más alto en comparación con el del grupo de pacientes que no presentaron mutaciones. La razón del retraso en la media de edad se debe a que la media de edad de los pacientes recientemente diagnosticados es alta. El análisis genético se realizó cuando se consideró, desde el punto de vista clínico, que los pacientes tenían PSH. Se informó que la relación sexo masculino/sexo femenino en la enfermedad era 1,5:1 y 1,8:1.^{1,16,17} Sin embargo, en este estudio la relación fue 1,2:1. No hubo diferencia entre los grupos con y sin mutaciones en el gen *MEFV* ni en la distribución por sexo en estos grupos.

Se sabe que la frecuencia de FMF aumenta en los pacientes con PSH.^{7,8} En estudios realizados en varios centros en Turquía, se han informado diferentes prevalencias mutacionales en relación con las mutaciones en el gen *MEFV* en niños con PSH. En un estudio realizado por Özcakar y colaboradores en 80 pacientes, se informó que la frecuencia de mutaciones en el gen *MEFV* fue de 34%. En estos pacientes solo se observaron mutaciones heterocigotas, y no se identificaron mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas.⁴ Según Bayram y col.,⁸ se observaron mutaciones heterocigotas en 31% de 107 pacientes, y mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en 13%. Altuğ y colaboradores demostraron que 18 (26%) de 68 pacientes con PSH tenían mutaciones en el gen *MEFV*. Según el análisis de las mutaciones, 15 (22%) pacientes eran heterocigotos para una de las mutaciones

estudiadas en el gen *MEFV*, mientras que 3 (4,5%) pacientes eran heterocigotos compuestos para dos de las mutaciones estudiadas, y un (1,5%) paciente era homocigoto para la mutación E148Q/E148Q.¹³ Doğan y colaboradores informaron que 11 de 76 pacientes (14,4%) eran heterocigotos (E148Q en 5, M694V en 4, M680I en 1, E148V en 1), 5 (6,6%) eran homocigotos (M694V/M694V en 4, V726A/V726A en 1), y 2 (2,6%) eran heterocigotos compuestos (mutaciones E148Q/M694V en 1 y mutaciones L110P/E148Q en 1).¹⁴ En nuestro estudio, con una frecuencia de 45% de mutaciones en el gen *MEFV*, las mutaciones se detectaron en 19 (23,7%) de los pacientes con PSH que eran heterocigotos, mientras que 15 (18,7%) tenían mutaciones heterocigotas compuestas en el gen *MEFV*, y en 2 (2,5%) pacientes se encontraron mutaciones homocigotas. Este resultado difiere de los del estudio de Bayram y colaboradores,⁸ en el que 70% de los pacientes con PSH con mutaciones en el gen *MEFV* tenían mutaciones heterocigotas, 12,7% tenía mutaciones heterocigotas compuestas y 17% tenía mutaciones homocigotas. Las mutaciones más frecuentes detectadas en nuestro grupo de pacientes con PSH fueron E148Q, a diferencia de otros estudios de Turquía en los que encontraron que las mutaciones más frecuentes eran M694V.^{4,8} Sin embargo, nuestros resultados concuerdan con los de los estudios de Gershoni y colaboradores⁷ de Israel, y de He y colaboradores²⁰ de la República de China, en los cuales las mutaciones más frecuentes fueron E148Q en pacientes con PSH (43% y 85%, respectivamente).

Se informó que la púrpura de Schönlein-Henoch es más prevalente en los meses de otoño, primavera e invierno.^{1,2,18} Si se tiene en cuenta que en estas estaciones aumentan las infecciones respiratorias de vías altas, que se considera juegan un papel en la etiología de la enfermedad, se encontró que la prominencia en los meses más fríos es significativa. Los factores infecciosos informados en las publicaciones son el estreptococo beta hemolítico del grupo A (GABHS), la bacteria *Mycoplasma pneumoniae*, el parásito *Toxocara canis*, la enterobacteria *Yersinia*, las bacterias *Legionella*, *Helicobacter pylori*, enteritis por *Campylobacter jejuni*, *Bartonella henselae*, el virus varicela zóster, el virus de la rubéola, los virus de la hepatitis B y A, el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes simple (VHS), el citomegalovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus del papiloma humano.²¹⁻²⁶ En

nuestro estudio, la positividad para hepatitis B se encontró solo en 2 casos con factores virales. En las publicaciones se mencionan factores desencadenantes como las vacunas y las picaduras de insectos;^{27,28} en nuestro estudio, un paciente tenía antecedentes de haber sufrido una picadura de abeja.

Generalmente, la PSH se diagnostica ya que tiene características de púrpura palpable que se observa más intensamente en los miembros inferiores y puede variar de pequeñas lesiones a amplias zonas de equimosis. En nuestro estudio se encontró que la púrpura palpable no trombocitopénica fue la única manifestación que se observó en todos los casos, al igual que se informó en diferentes publicaciones científicas. La segunda manifestación más frecuente es el compromiso articular.^{2,18,19} En nuestro estudio, el compromiso gastrointestinal y el articular se observó con una frecuencia de 60% y 57,5%, respectivamente, frecuencia similar a aquellas publicadas en la bibliografía.^{2,18,29}

Aunque los pacientes con compromiso abdominal presentaron dolor abdominal y resultados positivos en los análisis de sangre oculta en heces, la complicación más frecuente fue la invaginación. En nuestro estudio, 5 pacientes tuvieron invaginación que se resolvió con laparotomía. Las incidencias de laparotomías realizadas cuando aparecen complicaciones quirúrgicas varían entre 5% y 22,4%, tal como lo informan estudios anteriormente publicados.^{30,31} En nuestro estudio no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el compromiso articular y el compromiso gastrointestinal y la presencia de mutaciones en el gen *MEFV*.

Se informó que en la PSH, las tasas de compromiso renal fluctúan entre 15% y 62%,^{2,14,18,29} cabe destacar que el compromiso renal principalmente ocurre durante las cuatro primeras semanas desde la presentación de la enfermedad, y la posibilidad aumenta en aquellos pacientes con púrpura persistente o compromiso gastrointestinal grave.³² Sin embargo, en algunos estudios realizados, se informa que la frecuencia de insuficiencia renal relacionada con la PSH es entre 0% y 3%.^{14,29} Asimismo, en los estudios de Altuğ y colaboradores y de Doğan y cols., no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el compromiso renal y la presencia de mutaciones en el gen *MEFV*.^{13,14} Mientras que en 25% de nuestros pacientes se observó hematuria, el cociente de proteinuria fue 22,5%. En la proteinuria a nivel nefrótico, o

en estadios más avanzados, ninguno de nuestros pacientes tuvo insuficiencia renal ni tampoco se tomaron biopsias renales. No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de mutaciones en el gen *MEFV* y el compromiso renal.

En general, los pacientes con PSH se recuperan con el tratamiento de apoyo. No obstante, en pacientes con compromiso gastrointestinal grave y artritis, el tratamiento con corticoides puede garantizar la mejoría de los síntomas. El tratamiento con corticoides no afecta el pronóstico de compromiso renal, no acorta la duración de la enfermedad ni previene las recidivas.³³ En este estudio, 53,75% de nuestros pacientes se beneficiaron con el reposo en cama, la hidratación y el tratamiento con antiinflamatorios no esteroides. El tratamiento con corticoides se indicó al 46,25% restante del grupo de pacientes. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el uso de corticoides y la presencia de mutaciones en el gen *MEFV*.

En resumen, en el presente estudio, no se encontró una relación entre la presencia de mutaciones en el gen *MEFV* y la evolución clínica de la enfermedad, y entre la aparición de complicaciones en pacientes pediátricos con PSH y los requisitos de tratamiento. ■

REFERENCIAS

1. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 2):S1187-9.
2. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007;369(9566):976-8.
3. Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011;31(10):1263-74.
4. Sohar E, Gafni J, Pras M, y col. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227-53.
5. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, y col. *MEFV* mutation modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2008;35(12):2427-9.
6. Flatau E, Kohn D, Schiller D, y col. Schönlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1982;25(1):42-7.
7. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutation in familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr* 2003;143(5):658-61.
8. Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, y col. Prevalence of *MEFV* mutation and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schönlein purpura. *Acta Pediatr* 2011;100(5):745-9.
9. Ben-Chetrit E, Yazici H. Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever-comorbidity with Henoch-Schönlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(7):1153-8.
10. Olgun A, Akman S, Kurt I, y col. *MEFV* mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity

- with arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25(4):255-9.
11. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, y col. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Parte II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):798-806.
 12. Coşkun S, Kurtgöz S, Keskin E, y col. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet* 2015;94(4):629-35.
 13. Altuğ U, Ensari C, Sayin DB, y col. MEFV gene mutations in Henoch-Schönlein purpura. *Int J Rheum Dis* 2013;16(3):347-51.
 14. Doğan CS, Akman S, Koyun M, y col. Prevalence and significance of the MEFV gene mutations in childhood Henoch-Schönlein purpura without FMF symptoms. *Rheumatol Int* 2013;33(2):377-80.
 15. Bonyadi M, Younesi M, Rafeey M, y col. MEFV mutation in Iranian Azari Turkish patients with Henoch-Schönlein purpura. *Turk J Med Sci* 2016;46(4):967-71.
 16. Balbir-Gurman A, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Vasculitis in siblings with familial Mediterranean fever: a report of three cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2007;26(7):1183-5.
 17. Reamy BV, Williams P. Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam Physician* 2009;80(7):697-704.
 18. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, y col. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: A 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80(5):279-90.
 19. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, y col. Henoch-Schönlein purpura in childhood: Epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(3):143-53.
 20. He X, Lu H, Kang S, y col. MEFV E148Q polymorphism is associated with Henoch-Schönlein purpura in Chinese children. *Pediatr Nephrol* 2010;25(10):2077-82.
 21. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, y col. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):366-70.
 22. Ferguson PJ, Saulsbury FT, Dowell SF, y col. Prevalence of human parvovirus B19 infection in children with Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):880-1.
 23. Novák J, Szekanez Z, Sebesi J, y col. Elevated levels of anti-helicobacter pylori in Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmunity* 2003;36(5):307-11.
 24. Lind KM, Gaub J, Pedersen RS. Henoch-Schönlein purpura associated with Campylobacter jejuni enteritis. *Scand J Urol Nephrol* 1994;28(2):179-81.
 25. Maggiore G, Martini A, Grifeo S, y col. Hepatitis B virus infection and Schönlein-Henoch purpura. *Am J Dis Child* 1984;138(7):681-2.
 26. Hall TN, Brennam B, Leahy MF, y col. Henoch-Schönlein purpura associated with human immunodeficiency virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(4):988-90.
 27. Balamurugesan K, Viswanathan S. Henoch-Schönlein purpura presenting sequentially as nodular rash, erythema nodosum, and palpable purpura. *J Family Community Med* 2014;21(1):58-60.
 28. Gálvez-Olortegui J, Álvarez-Vargas M, Durand-Vergara J, y col. Henoch-Schönlein purpura associated with bee sting: Case report. *Medwave* 2015;15(9):e6297.
 29. Szer IS. Gastrointestinal and renal involvement in vasculitis: Management strategies in Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 1999;66(5):312-7.
 30. Cull DL, Rosario V, Lally KP, y col. Surgical implications of Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg* 1990;25(7):741-3.
 31. Martínez-Frontanilla LA, Silverman L, Meagher DP Jr. Intussusception in Henoch-Schönlein purpura: Diagnosis with ultrasound. *J Pediatr Surg* 1988;23(4):375-6.
 32. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998;53(6):1755-9.
 33. Huber AM, King J, Klassen T, y col. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med* 2004;2:7.