

PÚRPURA DE HENOC SCHÖNLEIN EN NIÑOS: CASUÍSTICA DEL HOSPITAL DE GANDIA, VALENCIA. ESPAÑA.

Ana Miralles (1), Ana María García (2), María José Morales (2), Marta Gómez (2),
Teresa Tormo (2), Nelson Orta (3), José Miguel Sequí (4)

Recibido: 27/5/2017
Aceptado: 26/6/2017

RESUMEN

La Púrpura de Henoch Schonlein (PHS) es la vasculitis más frecuente en pediatría. Su análisis epidemiológico, clínico y evolución, son importantes en el manejo de los pacientes. **Objetivo general:** Revisar una serie de pacientes con PHS de un hospital de referencia comarcal. **Método:** Se recogió información de las historias clínicas y se analizaron los datos de acuerdo a parámetros definidos. **Resultados:** 17 pacientes menores de 15 años fueron evaluados; esta cifra corresponde a 29 casos/año/100.000 habitantes <15 años edad promedio 6.12±4.9 años; predominio del sexo masculino; la mayoría de los casos se presentó en otoño e invierno. Se detectó antecedente infeccioso previo o concomitante en 47% de los casos, predominantemente infecciones del tracto respiratorio superior y, la forma de presentación más frecuente fue la tríada: púrpura cutánea palpable, manifestaciones gastrointestinales y articulares. Se encontró que 53% de los pacientes presentaron manifestación nefrológica inicial, predominando hematuria y proteinuria. Todos los casos mantuvieron función de filtración renal normal. *Streptococo beta hemolítico* fue aislado en un tercio de los casos. Todos los pacientes han evolucionado satisfactoriamente después de 11±7 meses de seguimiento ambulatorio. **Conclusiones:** La casuística de PHS en este hospital muestra que la incidencia es mayor al promedio reportado en la mayoría de las casuísticas internacionales y es mayor en otoño, distinto a lo habitualmente reportado. Esto sugiere la probable existencia de factores ambientales, microbiológicos, o de otra índole, no precisados, lo cual ameritaría estudios pertinentes en materia de salud pública

Palabras clave: Púrpura de Henoch Schonlein, vasculitis, nefritis, hematuria.

HENOC SCHONLEIN PURPURA IN CHILDREN: CASUISTIC FROM THE HOSPITAL OF GANDIA. VALENCIA. SPAIN

SUMMARY

Background: Henoch Schonlein Purpura (HSP) is the commonest vasculitis in children. To perform epidemiological analysis and to evaluate clinic features and results of follow up are important for the adequate management of patients. **Objectives:** To review epidemiologic characteristics of HSP in a series of patients attended in a referral hospital in Spain and to analyze clinical, laboratory results and evolution of patients. **Methods:** Data from the clinical records was collected and analyzed according to defined parameters. **Results:** 17 patients under 15 years of age were evaluated; it corresponds to 29 cases/year/100.000 IH <15 years. Mean age 6.12±4.9 years. The majority of cases presented in autumn and winter. Infectious antecedent or simultaneous infection with the onset was detected in 47% of cases mainly in upper respiratory tract. Clinical presentation was the classical triad of palpable cutaneous purpura, gastrointestinal and joints manifestations. Initial nephrologic manifestations were found in 53% of cases, predominantly hematuria and proteinuria, with normal glomerular filtration ratio. Beta hemolytic streptococcus was isolated in one third of cases. After ambulatory follow up of 11±7 months all patients have had uneventful recovery. **Conclusions:** this casuistic of PHS shows that the incidence in this geographic area is higher compared with the majority of international and national series and it is more frequent in autumn, which is different to the reported in other series. This suggests the probable presence of environmental, microbiologic or another features, not clearly known, which requires analysis from the public health point of view.

Key words: Henoch-Schonlein purpura, vasculitis, nephritis, hematuria

INTRODUCCIÓN:

La Púrpura de Henoch Schonlein (PHS) es la vasculitis más frecuente en la infancia. Aproximadamente el 90% de los casos se presentan en edad pediátrica, con mayor incidencia en preescolares y escolares (1-8)

Epidemiológicamente, en numerosos estudios, la inci-

dencia anual de casos de PHS ha sido reportada en un rango de 10-20 casos por cada 100.000 habitantes menores de 15 años (1-10); excepcionalmente se ha comunicado incidencia mayor a lo anteriormente mencionado (11-13)

La etiología de la entidad es desconocida, sin embargo se ha vinculado con enfermedades infecciosas, principalmente las del tracto respiratorio superior, causadas por *Streptococo beta hemolítico*, *Yersinia*, *Mycoplasma*, etc, o por virus tales como Parvovirus, Adenovirus, Virus de Epstein Barr o Virus de la varicela. También se ha involucrado en la etiología a otros agentes no infecciosos tales como alimentos, medicamentos, vacunas y picaduras de insectos. (14-19)

Por otra parte, han sido descritas variaciones en cuanto a la incidencia de la patología relacionadas con las estaciones climáticas en diversos países. Es así como algunos autores encuentran mayor frecuencia en invierno y primavera y

- (1) Pediatra. Coordinadora Docente.
- (2) Residente de Postgrado de Pediatría
- (3) Pediatra - Nefrólogo. Univ de Carabobo. Venezuela.
Profesor Visitante. España.
- (4) Jefe de Servicio de Pediatría.

Hospital "Francisco de Borja". Gandía. Valencia. España

Autor de correspondencia: Nelson Orta.

Correo Electrónico: nelsonorta1@yahoo.com

otros, con menor frecuencia, en otoño e invierno (1,3,13,20)

Desde el punto de vista patogénico se considera una vasculitis de pequeños vasos mediada por IgA1 polimérica, lo cual desencadena activación del complemento sérico, atrapamiento de leucocitos polimorfonucleares y disminución del factor estabilizante de fibrina (20-22). Esto determina la aparición de las manifestaciones clínicas, predominantemente la tríada: púrpura cutánea palpable, artritis o artralgias y dolor abdominal (1,2,4,6,7,8,14). La afectación renal, aparece en un 20-50% de los pacientes, progresando algunos pocos casos a enfermedad renal crónica (2,3,6,13). Otras manifestaciones menos frecuentes son: invaginación o perforación intestinal y trastornos neurológicos.(2,3,13,23)

La mayoría de los pacientes con PHS presentan un curso favorable y auto limitado. El grado de afectación renal es el principal marcador pronóstico del proceso. (1,6,23-26)

El presente trabajo tiene como objetivo: Analizar características epidemiológicas, clínicas, y de laboratorio y la evolución de la PHS en el área de influencia poblacional del Hospital "Francisco de Borja" de Gandía, Valencia, España,

El área de influencia de este hospital de referencia comarcal, es de aproximadamente 180.000 habitantes, con una población de menores de 15 años calculada para 2015 en aproximadamente 29.000 habitantes (16%). (27)

MÉTODO

Este estudio, descriptivo y retrospectivo, corresponde a una serie de 17 pacientes con PHS atendidos en urgencias o en consulta externa pediátrica (pacientes hasta 15 años de edad, para la institución), durante el periodo comprendido del 1 de enero 2014 al 31 de diciembre 2015.

Se realizó revisión detallada de la historia clínica de los pacientes para obtener: a) Datos clínicos por órganos, aparatos y sistemas. b) Exámenes analíticos de laboratorio: Hematología completa, conteo plaquetario, pantalla de coagulación, VSG, Complemento sérico C3/ C4 y otros inmunológicos, y estudios microbiológicos realizados. c) Pruebas para evaluación de funcionalismo renal: creatinina sérica y depuración de creatinina calculada por el método de Schwartz (28), proteinuria cuantitativa, micro albuminuria, examen fisicoquímico y sedimento de orina. d) Revisión de estudios de biopsia de piel y de biopsia renal en aquellos casos en los cuales se realizaron estos procedimientos.

Durante el periodo de estudio fueron atendidos en el Hospital "Francisco de Borja" 33.550 pacientes pediátricos en urgencias y consultas de pediatría de primera (16.775 consultas/año)

RESULTADOS:

Esta serie de 17 casos de PHS evaluados en la institución durante el periodo mencionado corresponde aproximadamente a: 8.5 pacientes por año calendario, 29

casos/año/100.000 habitantes <15 años, 5.5 pacientes/100.000 habitantes de la población general y 0.05 % de las consultas pediátricas en la institución.

El rango de edad fue de 2-14 años; edad promedio 6.12 +/- 4.9 años; el grupo etario de 6 a 9 años fue el más afectado con 9 casos (53 %), el grupo de menores de 6 años y el de mayores de 10 años: 4 casos cada uno (23 % cada grupo). Sexo: 10 masculino (59%), 7 femenino (41%).

De acuerdo a la estación climática: 7 casos (41%) se presentaron en otoño, 4 casos (23%) en invierno, 3 Casos (18%) en primavera y 3 casos (18%) en verano.

Los antecedentes más relevantes recogidos en la historia clínica de los pacientes, muestran que 8 casos (47%) tuvieron procesos infecciosos en días previos o concomitantemente a la aparición de las manifestaciones clínicas de PHS, a saber: infecciones del tracto respiratorio superior 5 casos, y adenitis mesentérica, colitis aguda y fiebre de etiología viral, 1 caso cada una. En 9 casos (53%) no se detectó antecedente infeccioso previo.

Los signos y síntomas predominantes al ingreso fueron: Púrpura cutánea palpable, clínica abdominal (dolor abdominal, náuseas o vómitos), manifestaciones articulares -artritis, artralgias- (Tabla 1). Todos los casos presentaron púrpura de localización predominantemente en glúteos y miembros inferiores. Un tercio de los pacientes presentó inicialmente la tríada clínica completa. Los 3 casos que debutaron con clínica abdominal sin púrpura inicial, la cual apareció posteriormente, fueron: un caso por adenitis mesentérica el cual a la semana desarrolló clínica cutánea; un caso diagnosticado como adenitis mesentérica y colitis ascendente con severa clínica dolorosa abdominal quien a los 5 días inició clínica cutánea, y un tercer caso con adenitis cervical por estreptococo, comenzando al tercer día la clínica articular y cutánea.

Tabla 1. Manifestaciones predominantes en niños con púrpura de Henoch Schönlein. Hospital "Francisco de Borja". Gandía, Valencia, España.

MANIFESTACION	NUMERO	%
Lesiones cutáneas Púrpura palpable	17	100
Afectación Gastrointestinal Dolor abdominal, Náuseas y/o vómitos	6	35
Afectación articular Artralgias	6	35
Artritis	5	28
Afectación renal (53%) Proteinuria	5	29
Hematuria Macro o Micro	7	41
Hipertensión arterial	1	6
Síndrome Nefrótico	1	6

Desde el punto de vista del diagnóstico por biopsia: 2 casos fueron confirmados a través de biopsia cutánea, observándose en ambos las lesiones típicas de vasculitis con acúmulo de granulocitos en las paredes de vénulas y arteriolas y pequeñas áreas de necrosis vascular y perivascular. En estos dos casos se practicó biopsia inicialmente por ser la manifestación purpúrica el signo único inicial.

Afectación renal: Se detectó proteinuria en 5 casos, de los cuales 4 mostraron valores entre 4 y 40 mg/hora/m² SC, y 1 caso tuvo proteinuria de rango nefrótico (>40 mg hora/m² SC). A este paciente se le practicó biopsia renal cuyo resultado fue compatible con glomerulonefritis tipo III de acuerdo a la clasificación histológica convencional del Estudio Internacional de Enfermedades Renales en niños, observándose proliferación mesangial con hiper celularidad y necrosis vascular focal; no se observaron semilunas ni depósitos de inmunoglobulinas en la muestra. Siete pacientes presentaron hematuria macro o microscópica y uno presentó hipertensión arterial.

La duración de las manifestaciones renales fue la siguiente: de los 5 casos con proteinuria, en 4 de ellos la misma desapareció espontáneamente después de 3-8 semanas y el caso con proteinuria en rango nefrótico y con biopsia descrita recibió curso de 8 semanas de terapia esteroidea convencional, con remisión completa.

La hematuria desapareció en 6 pacientes y solo uno persiste con hematuria microscópica después de 7 meses de seguimiento y en 1 caso con hipertensión inicial, esta remitió después de la fase aguda.

Desde el punto de vista de exámenes paraclínicos se observó: microbiología positiva en 7 pacientes (41%); en 6 casos (35%) fue aislado estreptococo beta hemolítico en sector rinofaríngeo y 1 caso fue positivo para adenovirus. Hematología general, conteo de plaquetas, velocidad de sedimentación globular y estudios de coagulación mostraron resultados normales en casi todos los pacientes, solo 1 caso presentó anemia leve y 3 casos eritrosedimentación elevada. Los niveles séricos de las fracciones C3 y C4 del complemento fueron normales en todos los pacientes. El valor de creatinina sérica tuvo rango de 0,22 a 0,63 mgs% con creatinina promedio de 0,34 +/- 0,28 mgs%; la depuración de creatinina calculada por el método de Schwartz, en todos los casos fue mayor de 60 ml/min/m² sc, incluyendo el caso asociado a síndrome nefrótico

El seguimiento de la enfermedad, después de la fase aguda, mostró que todos los casos evolucionaron satisfactoriamente, sin manifestaciones clínicas relevantes. Fueron evaluados por consulta externa durante un periodo de observación de 11 +/- 7 meses. Dos casos presentaron recaída de la PHS entre 6 y 9 meses del episodio inicial. Los pacientes con manifestaciones renales no han mostrado deterioro de la función de filtración renal, con desaparición progresiva de la proteinuria. El caso con síndrome nefrótico se encuentra en remisión.

DISCUSION

La PHS es la vasculitis mas frecuente en pediatría, descrita hace mas de 200 años por Heberdon; desde entonces se han publicado numerosos artículos en diversas áreas del mundo y de acuerdo a ello su incidencia anual esta estimada en un rango de 12 a 23 casos por año, por cada 100 mil niños menores de 15 años (1-6); excepcionalmente se ha descrito una incidencia y prevalencia mayor, sobre todo en países con muy alta densidad de población (4,25). En la presente serie, proveniente de un área geográfica con influencia poblacional menor de 200.000 habitantes, se ha detectado una incidencia de 29 casos/año/100 mil habitantes menores de 15 años, lo cual es mayor que lo clásicamente reportado en la literatura; el análisis de esta inusual observación mostró que no existe nexo de consanguinidad entre ninguno de los casos de esta casuística, por lo cual la influencia genética es improbable; pudiese existir un factor ambiental ó epidemiológico de naturaleza no determinada. Esto ultimo pudiera estar relacionado con el siguiente hecho: la mayoría de las publicaciones reportan la frecuencia de PHS de acuerdo a la estación climática en el siguiente orden: primavera, invierno, otoño y verano, de mayor a menor incidencia (1,3,13,20,25), pero en la presente serie el mayor porcentaje de casos se presentó durante los meses de otoño (septiembre, octubre, noviembre), en segundo lugar durante los meses de invierno (diciembre, enero, febrero) y con menor frecuencia en primavera y verano (marzo a agosto). Es posible que este hecho guarde relación con factores epidemiológicos, tales como: mayor incidencia de determinados cuadros infecciosos, generalmente de etiología viral durante los meses de otoño e invierno. Sin embargo, esta aseveración ameritaría un estudio detallado desde el punto de vista de salud publica y eventualmente documentación microbiológica.

En la presente casuística, aproximadamente en la mitad de los casos no se detectó antecedente infeccioso previo y en el resto se documentaron procesos infecciosos predominantemente del tracto respiratorio superior, aislándose estreptococo beta hemolítico en la mayoría de estos casos, lo cual concuerda con lo reportado en otras series (1,4,16,17). No fueron detectados en los casos de esta serie otros eventos potencialmente desencadenantes, tales como picaduras de insectos, infestación parasitaria o vacunaciones, como ha sido reportado de manera aislada en otras series (1,4,14-19)

Desde el punto de vista clínico todos los pacientes presentaron el signo cardinal de esta entidad nosológica: purpura cutánea de intensidad y grado variable, en la mayoría de los casos en tronco y miembros inferiores. Concomitantemente se presentaron manifestaciones gastrointestinales y articulares; todo ello concuerda con lo clásicamente reportado en la literatura (1-8,14). No se presentaron en los casos de esta serie complicaciones abdominales reportadas en otras series con mayor numero de casos, tales como perforación o invaginación intestinal (4).

Desde el punto de vista nefrológico, la edad de presentación de la PHS es un factor pronóstico para la evolución de la enfermedad (23,24). Contrario a lo que sucede en pediatría, los adultos tienen mayor incidencia de nefritis y evolución a enfermedad renal crónica (13). La afectación renal reportada en niños tiene un rango amplio de 20-50% (14,15,23,25,26); en esta casuística el compromiso renal fue mayor en la fase inicial, al momento del diagnóstico; sin embargo todos los pacientes tuvieron conservación de la función de filtración glomerular evaluado por los niveles de creatinina y la depuración calculada. Esto último es coincidente con lo reportado en la mayoría de las series pediátricas (14,23,25,26,29-34).

Uno de los factores pronósticos más importantes en este tipo de pacientes es la proteinuria; su persistencia en el tiempo es un factor pronóstico negativo. En esta serie, alrededor de la tercera parte de los pacientes presentaron proteinuria en el curso de la enfermedad, lo cual coincide con la frecuencia de proteinuria observada en otras series (23-30); un solo paciente presentó proteinuria en rango nefrótico, lo cual es menor a lo observado en otras series de diferentes latitudes. (25,26,29,30,34).

La evolución de los casos con proteinuria ha sido favorable después de aproximadamente 1 un año de seguimiento, con reversión de la misma en la mayoría de los casos, tal como ha sido observado en otras series pediátricas (14,23,24,26,32-35). Sin embargo es pertinente el seguimiento a largo plazo como es la recomendación de protocolos internacionales.

En esta serie de casos de PHS destaca una incidencia mayor a lo observado en otras áreas del país y, aun más, es mayor que en la mayoría de las series reportadas en otras latitudes. Por otra parte, la frecuencia de la entidad es mayor en otoño, una estación climática distinta a lo reportado en la mayoría de las publicaciones. Estos resultados inducen a estudios epidemiológicos, ambientales y en otras áreas, incluyendo genéticos, para tratar de establecer desencadenantes.

REFERENCIAS

- 1.- Chen O, Zhu XB, Ren P, Wang YB, Sun RP, Wei DE. Henoch Schonlein Purpura in children. *Afr Health Sciences* 2013; 13:94-99
- 2.- Cáceres J, Fuentes Y, Romero B, Valverde S, García P, Gomezchico R y col. Purpura de Henoch Schonlein: Reporte de 105 pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2006;63:1-6
- 3.- Angeles L, Ballona R. Purpura de Henoch Schonlein: epidemiología, clínica y seguimiento por cinco años 1995-1999. *Folia Dermatol Peru* 2007; 18:111-117
- 4.- Jun- Yi Chen, Jian-Hua Mao. Henoch Schonlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr* 2015; 11:29-34
- 5.- Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Rodriguez R, Davin JC. Henoch Schonlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1648-1650
- 6.- Vila GJ, Giménez A. Purpura de Henoch Schonlein. En: Anton GM, Rodríguez FL (eds.) *Nefrología Pediátrica*. Asoc Española de Ped. 1ª Ed. Editorial Panam. Madrid. 2011, pp 131-136
- 7.- Campos R. Purpura de Henoch Schonlein. *Protoc Diagn en Pediatr* 2014;1:131-140
- 8.- Mazas MC. Purpura de Schonlein Henoch. *Rev Arg Dermatol* 2011; 92:1-12
- 9.- Abdel AL, Hejazi Z, Majeed H. Henoch Schonlein Purpura in Arab children. Analysis of 52 cases. *Trop Geogr Med* 1990; 42:52-57
- 10.- Dolezalova P, Telekesova P, Nemkova D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech republic. *J Rheumatol* 2004; 31: 2295-2299
- 11.- Tizard EJ, Hamilton J. Henoch-Schonlein Purpura. *Arch Dis Child* 2008;93:1-8
- 12.- Hugh J, McCarthy J, Tizard J. Clinical Practice: Diagnosis and management of Henoch-Schonlein Purpura. *Eur J Pediatr* 2010;169:643-650.
- 13.- Calvo V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz F, Alvarez L et al. Henoch Schonlein Purpura in Northern Spain. *Medicine* 2014; 93: 106-112
- 14.- Yoshikawa N, Ito H, Yoshiya K, Nakahara C, Yoshiara S, Hasegawa O et al. Henoch Schonlein nephritis and IgA nephropathy in children. *Clin Nephrol* 1987; 27:233-237
- 15.- Counahan R, Winterborn M, White R, Heaton J, Meadow SR, Bluett N et al. Prognosis of Henoch Schonlein in children. *Br Med J* 1977;2:11-14
- 16.- Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schonlein Purpura. *Cleve Clin J Med* 2002;69 Suppl 2:SII87-SII89.
- 17.- Rasmussen NH. Henoch-Schonlein Purpura after Yersinia. *Arch Dis Child* 1992; 57:322-327
- 18.- Patel U, Bradley JR, Hamilton DV. Henoch Schonlein Purpura after influenza vaccination. *Br Med J* 1988; 296:1800
- 19.- Courtney PA, Patterson RN, Lee RJ. Henoch Schonlein purpura following meningitis C vaccination. *Rheumatology* 2001; 40:345-346
- 20.- Nielsen HE. Epidemiology of Schonlein-Henoch Purpura. *Acta Ped Scand* 1988; 77:125-131
- 21.- Reamy B, Williams P, Lindsay T. Henoch-Schonlein Purpura. *Am Fam Phys* 2009; 80:697-704
- 22.- Davin J. Henoch Schonlein purpura: Pathophysiology, treatment and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:679-689.
- 23.- Ghrahani R, Masayu A, Gartika S, Setiabudiawan B. Age of onset as a risk of renal involvement in Henoch-Schonlein Purpura. *Asia Pac Allergy* 2014; 4:42-47
- 24.- Nickavar A, Mehrazma M, Lahouti A. Clinicopathologic Correlations in Henoch-Schonlein Nephritis. *Iranian J Kidney Dis* 2012; 6:437-440
- 25.- Kawazaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K Suzuki J et al. Henoch Schonlein Purpura Nephritis in childhood: Pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci* 2013;59:15-19
- 26.- Ortega NM, de Lucas C, Aparicio LC. Estudio de la Nefropatía por Purpura de Henoch Schonlein en la infancia. *Rev Esp Ped* 2017; 73:S269-270S
- 27.- Estrategia Territorial de la Comunitat Valenciana 2010-2030. Area funcional de La Safor. Disponible en: <http://www.habitatge.gva.es/web/planificacion-territorial-e-infraestructura-verde/estrategia-territorial-de-la-comunitat-valenciana-77496> (consultado el 20 de mayo de 2017)
- 28.- Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1832-1843

- 29.- Tarvin SE, Billinger S. Henoch-Schonlein Purpura. *Current Paediatrics* 2006; 16:259-263.
- 30.- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein Purpura, Kawasaki Diseases, and rare vasculitiss in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360:1197-1202.
- 31.- Martínez López MM, Rodríguez C, Peña A, Merino R, García J. Purpura de Henoch Schonlein: Estudio de factores asociados al desarrollo y evolución de la enfermedad. *An Pediatr* 2007;66:453-458
- 32.- Camacho ME, Lirola MJ. Purpura de Henoch Schonlein, Enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis. *Pediatr Integral* 2017; XXI: 1-14
- 33.- Muin GB, Begum A. Henoch Schonlein Purpura Nephritis in children: A Review. *Bang Journ Child Health* 2014; 38: 32-39
- 34.- Davion JC, Coppo R. Henoch Schonlein Purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10:563-571
- 35.- Vujic A, Knezevic J, Igrutinovioc Z, Jankovic S. Henoch Schonlein Purpura Nephritis in Children. *Serb J of Exp and Clin Res* 2017; 18: 133-138