

Tabla 1 Departamentos con cobertura de 3.^a dosis de la vacuna VNC13 más alta en la CV, y porcentaje de niños no perteneciendo a grupos de riesgo

Departamento	Tercera dosis			Niños no riesgo	
	N.º	Cobertura (%)	IC 95%	N.º	%
A	62	68,9	58,2-79,6	60	96,8
B	169	59,7	53,7-65,7	167	98,8
C	211	49,3	46,8-51,8	195	92,4
D	220	55,2	52,6-57,7	210	95,5
Total	662	—	—	632	95,9

IC: intervalo de confianza; CV: Comunidad Valenciana.

supuso 158.176,48€ y para el sistema público valenciano 43.304,80€ (por los actos vacunales según la ley de tasas⁵ de la Generalitat).

La cobertura vacunal para VNC13 en la CV en el año 2014, antes de su inclusión en el calendario sistemático infantil, era del 67%⁴, generando ya inmunidad colectiva. Por lo tanto, las coberturas, ni antes ni después de la inclusión de VNC13 en el calendario sistemático, justifican una tercera dosis a los 6 meses salvo en los niños de riesgo.

Desde su inclusión en calendario sistemático se han alcanzado unas coberturas altas, por lo que no se aconsejaría la indicación de una tercera dosis a los 6 meses salvo en los niños de riesgo. Los costes añadidos ineficientes tanto para los padres como para la Conselleria de Sanidad son importantes. No siempre en vacunas más es mejor, por lo que debemos de implementar en nuestras decisiones la mejor y más eficiente evidencia científica disponible en beneficio de la población y de los programas de vacunación.

Bibliografía

- Instrucciones de la Dirección General de Salud Pública con relación a la vacunación sistemática infantil frente al neumococo en los niños nacidos a partir del 1 de enero de 2015. Conselleria de Sanidad. DGSP [consultado 21 Dic 2015]. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Instruccion_DGSP_neumo_ninyos.pdf
- Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez AN, et al.,

en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de Vacunación de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:44.e1-12.

- Estrategias de implantación de la vacunación sistemática frente al neumococo en lactantes sanos y en población de riesgo. Comunidad Valenciana. DGSP. Servicio de Salud Infantil y de la mujer [consultado 21 Dic 2015]. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Instruccion_DGSP_neumo_lactantes.pdf
- Alguacil-Ramos AM, Martín-Ivorra R, Pastor-Villalba E, Portero-Alonso A, Lluch-Rodrigo JA. ESPID-0195 Economic crisis and vaccination coverage in unfunded vaccines (rotavirus-pneumococcal). *Valencian community*. 2015. Years 2008-2014, *Epid 2015*, n.º 0195, Leipzig, 12-16 may.
- Ley 7/2014 de 22 de diciembre de Medidas Fiscales, de Gestión Administrativa y Financiera, y de Organización de la Generalitat DOCV 7432 de 29-12/2014 31576-31679.

An Lieve Dirk Boone^{a,*}, María Besó-Delgado^a, Ana María Alguacil-Ramos^b, Eliseo Pastor-Villalba^b y Antonio Portero-Alonso^b

^a Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Servicio de Coordinación y Promoción de la Salud y Prevención en las Etapas de la Vida, Dirección General de Salud Pública, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: boone.an@gva.es (A.L.D. Boone).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.03.013>

Nueva mutación genética asociada con el síndrome de Pierson



New genetic mutation associated with Pierson syndrome

Sra. Editora:

Presentamos el caso de una recién nacida a término, fruto de un embarazo sin incidencias. Peso bajo para la edad gestacional. Los padres eran primos carnales de origen paquistaní, con 2 hijos varones sanos de embarazos

anteriores. El examen inicial reveló megalocórnea y microcoria bilaterales.

En la primera semana de vida, experimentó letargo, desaturaciones de oxígeno y bradicardia. La analítica de sangre detectó acidosis metabólica grave (pH: 7,17; PCO₂: 51 mmHg; HCO₃: 18,6 mmol/l y EB: -9 mmol/l) con hipoproteinemia, hipoalbuminemia (proteína total: 2,8 g/dl y albúmina: 1,4 g/dl) y creatinina elevada: 1,03 mg/dl. El análisis de orina objetivó proteinuria en rango nefrótico (600 mg/dl). La resonancia magnética craneal mostró alteraciones leves de la señal a nivel de la sustancia blanca periventricular. En combinación con las anomalías oculares, estos hallazgos llevaron a sospechar de síndrome de Pierson (SP).

La paciente recibió tratamiento sintomático. A pesar de las medidas de soporte, desarrolló insuficiencia renal progresiva (creatinina y urea máximas: 3,07 mg/dl y 142 mg/dl, respectivamente), con múltiples alteraciones del equilibrio ácido-base y de electrolitos, anemia e hipertensión arterial sistémica descontrolada.

A los 2 meses de edad, el cuadro evolucionó a un *shock* cardiogénico, que no respondió al tratamiento. Teniendo en cuenta el curso clínico de la enfermedad y su pésimo pronóstico, se acordó retirar el soporte vital. La paciente falleció pocas horas después.

Se llevó a cabo estudio genético de la paciente. Se recogió una muestra de sangre en K3-EDTA y se extrajo el ADN linfocitario para estudio molecular. Se obtuvieron fragmentos de ADN amplificados de los 32 exones codificantes y las regiones intrónicas adyacentes del gen *LAMB2* mediante PCR. Los fragmentos fueron sometidos a cribado de mutaciones mediante secuenciación directa con un analizador Applied Biosystems® 3500 DX, y se compararon con la secuencia consenso del transcrito NM_002292.3. El análisis detectó una variante sospechosa en homocigosis (c.1405+2dupT) en el intrón 10 del gen *LAMB2*, que posteriormente se confirmó con el hallazgo de la misma mutación en heterocigosis en ambos progenitores. Esta mutación no se ha documentado previamente en las bases de datos en las que realizamos las búsquedas (HGMD®, LOVD, ExAC Browser y 1000 genomas), ni como polimorfismo ni en asociación con el SP. No obstante, la mutación podría afectar el sitio donante de *splicing* en el intrón 10, dando lugar a un *splicing* aberrante y a una proteína disfuncional.

El SP es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente y letal. Sus manifestaciones características incluyen malformaciones oculares y síndrome nefrótico congénito. Se produce por mutaciones en el gen *LAMB2*, localizado en el cromosoma 3p21, que codifica la proteína laminina beta-2. La laminina beta-2 se expresa en la membrana basal glomerular, donde contribuye al anclaje y diferenciación de los pedicelos de los podocitos¹. La pérdida de integridad de esta membrana produce proteinuria e hipoalbuminemia masivas, lo que lleva a enfermedad renal terminal y, en la mayoría de los casos, a la muerte en los primeros meses de vida. La laminina beta-2 también se expresa en el tejido conjuntivo de las estructuras oculares y nerviosas, causando un amplio abanico de disfunción ocular y neurológica.

Actualmente se conocen 52 mutaciones asociadas al SP (HGMD®). Algunas de las mutaciones conocidas en el gen *LAMB2* muestran una correlación genotipo/fenotipo. Se han descrito distintas mutaciones, en algunos casos asociadas con la pérdida total de la función de la proteína y en otros manteniendo parcialmente la función²⁻⁴. La mutación detectada en nuestra paciente no se había descrito anteriormente, ni como polimorfismo ni asociada al SP. Según los resultados de los programas de predicción *mutation t@sting* y *Human Splicing Finder*, lo más probable es que la mutación afecte a la región de corte y empalme del intrón 10 del *LAMB2*, lo que daría como resultado el *splicing* aberrante de la proteína laminina beta-2 y su disfunción. Además, se han descrito otras mutaciones patogénicas en c.1405+1G>A⁵ y c.1405+3A>T6⁶, que afectarían a la misma región de *splicing* que la mutación en nuestra paciente, lo que apoya la hipótesis de su patogenicidad.

En las enfermedades autosómicas recesivas (AR), las mutaciones *de novo* son infrecuentes, y los individuos heterocigóticos no suelen presentar manifestaciones clínicas. Considerando que esta mutación puede ser patogénica, y teniendo en cuenta la herencia AR de esta enfermedad, la presencia de esta mutación en homocigosis es la causa más probable de la enfermedad de nuestra paciente.

En este tipo de enfermedades es importante conocer la causa genética, para poder establecer el riesgo de recurrencia, y ofrecer asesoramiento genético adecuado y opciones para prevenir su recurrencia en familias afectadas. En las enfermedades AR, cuando ambos progenitores son portadores sanos, el riesgo de recurrencia es del 25%.

Para confirmar la patogenicidad de esta mutación es necesaria la publicación de otros casos de pacientes con SP con la misma mutación, junto con la realización de ensayos funcionales, que no siempre están disponibles. Si llega a confirmarse, es probable que esta mutación, en particular, esté asociada con un fenotipo grave, ya que la enfermedad en nuestra paciente fue de comienzo neonatal con alteraciones oculares, renales y neurológicas, y una evolución letal a los 2 meses de edad.

Bibliografía

1. Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Müntefering H, Fenski R, et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet.* 2004;13:2625–32.
2. Hunter DD, Llinas R, Ard M, Merlie JP, Sanes JR. Expression of s-laminin and laminin in the developing rat central nervous system. *J Comp Neurol.* 1992;323:238–51.
3. Matejas V, Al-Gazali L, Amirlak I, Zenker M. A syndrome comprising childhood-onset glomerular kidney disease and ocular abnormalities with progressive loss of vision is caused by mutated *LAMB2*. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3283–6.
4. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V, Hinkes BG, Mucha B, Hoskins BE, et al. Recessive missense mutations in *LAMB2* expand the clinical spectrum of *LAMB2*-associated disorders. 2006;70:1008–12.
5. Bredrup C, Matejas V, Barrow M, Bláhová K, Bockenbauer D, Fowler DJ, et al. Ophthalmological aspects of Pierson syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:602–11.
6. Cil O, Besbas N, Duzova A, Topaloglu R, Peco-Antić A, Korkmaz E, et al. Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:1279–87.

Lorena Peña-González^{a,d,*}, Pilar Guerra-García^{b,d}, María Teresa Sánchez-Calvín^{c,d}, Fatima Delgado-Ledesma^{a,d} y Concepción de Alba-Romero^{a,d}

^a Servicio de Neonatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^c Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^d Sección de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lorena.penag@gmail.com (L. Peña-González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.025>