



5031-7. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO Y FAMILIAR EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR. DESCRIPCIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA

José María Larrañaga Moreira¹, Luis Ruiz Guerrero², Pedro Jorge Marcos Rodríguez¹, Isabel Otero González¹, M. Jesús Paniagua¹, M. Generosa Crespo Leiro¹ y Roberto Barriales Villa¹, del ¹Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña y ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria).

Resumen

Introducción y objetivos: La HAP hereditaria es aquella en la que se demuestra un patrón familiar o una mutación patogénica. El gen más frecuentemente relacionado es el *BMPR2* y la identificación de una mutación patogénica permite reclasificar a aquellos casos de HAP aparentemente idiopática como hereditarios.

Métodos: Nuestro objetivo fue analizar los resultados del estudio genético y familiar en 8 pacientes con HAP seguidos en nuestro centro entre 2013 y 2016. Se analizó un panel con 16 genes relacionados mediante ultrasecuenciación masiva (*ACVRL1*, *BMPR1B*, *BMPR2*, *CAV1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *FOXF1*, *GDF2*, *KCNA5*, *KCNK3*, *NOTCH3*, *RASA1*, *SMAD1*, *SMAD4*, *SMAD9*, *TOPBP1*). Se realizaron árboles familiares y se ofreció cribaje clínico y genético a los familiares de primer o segundo grado.

Resultados: Se identificó un patrón familiar en 3 pacientes; otros 3 tenían HAP aparentemente idiopática y en los otros dos, HAP asociada a cardiopatía congénita. El estudio genético fue positivo en 4 casos índices (50%). Solo se detectaron mutaciones en el gen *BMPR2*. Dos de los casos positivos fueron de HAP hereditaria; en el caso 8, a pesar del antecedente materno de HAP, el estudio genético fue negativo. En las familias 2 y 3 el estudio fue positivo, pero no existía un patrón familiar en ninguna de ellas y se reclasificaron como hereditarias. Se realizó cribado genético en «cascada» en 14 familiares de aquellos pacientes con mutación identificada. Se identificó una mujer portadora afectada (7,1%) y 4 varones portadores sanos (28,5%). En la familia 1, se identificó la mutación en el padre de la paciente, habiendo mujeres afectadas de HAP en esta rama de la familia que residían fuera de nuestra comunidad. En la familia 6 se identificó al padre como portador sano y posteriormente a una hermana del padre como afecta (figura). La penetrancia de las mutaciones en *BMPR2* fue completa en las mujeres, y del 20% en los varones.



Árbol genealógico. Cuadrado: varón; círculo: mujer. Negro: afectado. Flecha: probando. Diagonal: fallecido. +: portador; -: no portador. N: normal.

Características de los pacientes

Caso índice	Sexo	Edad al diagnóstico (años)	Perfil clínico inicial	Test vasodilatador	Gen	Variante detectada	Descripción previa de la variante	Familiares	
								Portador	Con HAP
1	M	36	Hereditaria	Negativo	BMPR2	p.Cys34Phe	Probablemente patogénica	2	0
2	V	10	Asociada a comunicación interauricular <i>ostium secundum</i> pequeña	Negativo	BMPR2	p.Arg491Trp	Patogénica	0	0
3	M	41	Idiopática, malformación arteriovenosa pulmonar, posparto	Negativo	BMPR2	p.Trp13*	Probablemente patogénica	0	0
4	M	35	Asociada a comunicación interauricular seno venoso superior	Negativo	-	-	-	-	0
5	M	34	Idiopática	Positivo	-	-	-	-	0
6	M	12	Hereditaria	Negativo	BMPR2	p.Asn442Thrfs*32	Patogénica	3	1
7	M	39	Idiopática, posparto	Positivo	-	-	-	-	0
8	M	65	Hereditaria	Negativo	-	-	-	-	1

V: varón. M: mujer. PAPm: presión arterial media. RVP: resistencia vascular pulmonar. HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Conclusiones: El estudio genético y familiar en la HAP permite distinguir las formas hereditarias de las que no lo son. La detección de portadores afectados permite iniciar tratamiento específico y posiblemente mejorar su pronóstico. Además, la identificación de portadores sanos, permite realizar consejo genético y así evitar la transmisión de la enfermedad a la descendencia. El estudio genético y familiar en HAP debería ser considerado en la práctica clínica habitual.