



5025-3. APLICACIÓN DE UN PANEL DE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP V1.2)

Carmen Pérez-Olivares Delgado¹, Jair Tenorio Castaño², Ignacio Hernández González³, Águeda Aurtenetxe Pérez¹, Nuria Ochoa Parra¹, Paula Navas Tejedor⁴, Pedro Arias², Pablo Lapunzina Abadía⁵, Addison Julian Palomino Doza¹ y M. Pilar Escribano Subias¹, del ¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ²Instituto de Genética Médica y Molecular INGEMM-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ³Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ⁴Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid y ⁵Instituto de Genética Médica y Molecular INGEMM-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad grave y poco frecuente, cuya manifestación principal es un fallo del ventrículo derecho. El diagnóstico clínico de la HAP resulta complicado muchas veces debido al elevado solapamiento y expresividad variable. El objetivo de este trabajo fue caracterizar molecularmente paciente con HAP.

Métodos: Estudio prospectivo observacional multicéntrico, incluyendo 265 pacientes diagnosticados de HAP incluidos en el registro nacional (REHAP). Se diseñó un panel propio que incluye 21 genes, la librería se preparó mediante tecnología de SeqCap EZ y se secuenciaron las muestras en un secuenciador MiSeq. Se clasificaron las mutaciones en patogénicas o probablemente patogénicas (P/LP) y variantes de significado incierto (VUS), y se analizaron las características de las cohortes, usando como referencia los pacientes sin mutaciones.

Resultados: Se identificaron 73 mutaciones en 67 pacientes (25,3%). La mitad de ellas fueron VUS y la otra mitad P o LP. Se encontraron variantes candidatas en pacientes con HAP secundaria a cardiopatía congénita y enfermedad del tejido conectivo. En algunos casos, se detectaron más de una variante candidata en diferentes genes. La mutación más frecuente observada fue BMPR2 (23 p). El 30,6% eran varones sin diferencias por grupos. Los pacientes con mutaciones P/LP presentaban una edad al diagnóstico inferior en comparación con los pacientes sin mutación (36 y 44,6 años respectivamente, p 0,01). No se evidenciaron diferencias significativas en los parámetros bioquímicos, funcionales, hemodinámicos ni en la supervivencia.



Distribución de mutaciones genéticas en una cohorte de pacientes con hipertensión pulmonar.

Conclusiones: La prevalencia de mutaciones genéticas en p con HAP es elevada, siendo la más frecuente el BMPR2. Se han identificado mutaciones en pacientes con formas asociadas no descritas previamente. Se encontró un número elevado de variantes de significado incierto, siendo necesario determinar mediante estudios funcionales o estudios de segregación, la posible patogenicidad de las mismas. La presencia de

mutaciones se asocia a un debut más temprano de la enfermedad, sin evidenciar otras diferencias en los parámetros estudiados.