



### 4004-3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR PEDIÁTRICA. ¿DEBEMOS CAMBIAR LAS ACTUALES RECOMENDACIONES DE ESTUDIO GENÉTICO?

Alejandro Cruz Utrilla<sup>1</sup>, Natalia Gallego Gozazo<sup>2</sup>, Alba Torrent<sup>3</sup>, María Elvira Garrido-Lestache Rodríguez-Montes<sup>4</sup>, Inmaculada Guillén<sup>5</sup>, Sonia Arias<sup>6</sup>, Amparo Moya<sup>7</sup>, Alberto Mendoza<sup>8</sup>, Juana Espín<sup>9</sup>, María del Mar Rodríguez Vázquez<sup>10</sup>, Julia Playán Escribano<sup>11</sup>, Carlos Labrandero<sup>12</sup>, Jair Tenorio Castaño<sup>2</sup>, M. Pilar Escribano Subías<sup>1</sup> y María Jesús del Cerro Marín<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>2</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>6</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz. <sup>7</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario La Fe, Valencia. <sup>8</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>9</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. <sup>10</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. <sup>11</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>12</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

#### Resumen

**Introducción y objetivos:** La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad genéticamente condicionada en un alto porcentaje de pacientes. Las actuales guías para el manejo de esta enfermedad en la edad pediátrica sugieren el uso del estudio genético, aunque no existe evidencia específica en esta población.

**Métodos:** Nuestro objetivo es describir la prevalencia de mutaciones genéticas en una cohorte de HAP pediátrica. Las muestras se obtuvieron de pacientes incluidos en el registro REHIPED. Se obtuvo consentimiento informado escrito por parte de los tutores de cada paciente incluido. Las variables cualitativas se compararon mediante test de  $\chi^2$ . Las variables cuantitativas mediante test de Kruskal-Wallis, considerando la distribución asimétrica de las variables analizadas. Se usó STATA 14.0 y se consideró un valor  $p < 0,05$  como significativo.

**Resultados:** Se incluyeron 64 pacientes entre 2011 y 2021. La mediana de edad fue de 7,1 años (2,0-12,6) y un 42,2% de ellos fueron varones. Se apreció una diferencia en la edad al diagnóstico y la raza entre los diferentes grupos (tabla). Las variantes patogénicas/probablemente patogénicas fueron más habituales en los grupos de HAP hereditaria (HAPH) y en la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Se apreció un porcentaje similar de variantes en la HAP idiopática (HAPi) y en la HAP asociada a cardiopatías congénitas (HAP-CC) (figura). Las variantes en el gen BMPR2 fueron las más frecuentes en la HAPH y en el subgrupo de HAP-CC y HAPi, de forma similar al gen TBX4. Se apreciaron variantes homocigotas o heterocigotas compuestas en EIF2AK4 en todos los casos con diagnóstico de EVOP. Los casos de HAPH y de EVOP fueron diagnosticados en su mayoría por cribado de familiares de primer grado.

Características de los pacientes incluidos

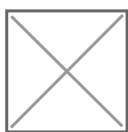
|                                                                   | HAPi (n = 25) | HAPH (n = 9)   | EVOP (n = 8)     | HAP-CC (n = 22) | p     |
|-------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|------------------|-----------------|-------|
| Edad-años<br>(mediana-RIq)                                        | 3,5 (0,4-7,8) | 9,3 (7,1-17,0) | 15,7 (12,6-17,3) | 5,1 (2,0-10,3)  | 0,001 |
| Sexo-masculino (n-<br>%)                                          | 12 (48,0)     | 3 (33,3)       | 5 (62,5)         | 7 (31,8)        | 0,398 |
| Raza (n-%)                                                        |               |                |                  |                 |       |
| Caucásica                                                         | 21 (84,0)     | 9 (100,0)      | 3 (37,5)         | 20 (90,9)       | 0,001 |
| Gitana                                                            | 1 (4,0)       | 0 (0,0)        | 5 (62,5)         | 0 (0,0)         |       |
| Latina                                                            | 3 (12,0)      | 0 (0,0)        | 0 (0,0)          | 2 (9,1)         |       |
| Forma de diagnóstico-Caso<br>índice vs cribado<br>familiar (n -%) | 25 (100,0)    | 4 (44,4)       | 3 (37,5)         | 22 (100,0)      | 0,001 |
| Variantes<br>patogénicas o<br>probablemente<br>patogénicas (n-%)  | 7 (28,0)      | 6 (66,7)       | 8 (100,0)        | 5 (22,7)        |       |
| BMPR2                                                             | 2             | 6              | 0                | 2               | 0,001 |
| TBX4                                                              | 2             | 0              | 0                | 1               |       |
| BMPR1B                                                            | 1             | 0              | 0                | 0               |       |
| KCNK3                                                             | 1             | 0              | 0                | 0               |       |
| GDF2                                                              | 1             | 0              | 0                | 0               |       |
| ENG                                                               | 0             | 0              | 0                | 1               |       |

|         |   |   |   |   |
|---------|---|---|---|---|
| SMAD1   | 0 | 0 | 0 | 1 |
| EIF2AK4 | 0 | 0 | 8 | 0 |

#### Variables hemodinámicas basales

|                                         |                  |                  |                  |                  |       |
|-----------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| PAPm-mmHg<br>(mediana-RIq)              | 55,0 (40,0-69,0) | 60,0 (42,0-72,0) | 43,0 (22,0-56,0) | 61,0 (43,0-65,0) | 0,337 |
| PAD-mmHg<br>(mediana-RIq)               | 10,0 (7,0-12,0)  | 3,0 (2,0-6,0)    | 7,0 (5,0-10,0)   | 7,5 (6,0-10,0)   | 0,053 |
| iRVP-UW*m <sup>2</sup><br>(mediana-RIq) | 14,3 (7,5-17,7)  | 10,2 (10,0-10,6) | 9,3 (3,2-13,7)   | 13,1 (6,5-22,6)  | 0,643 |
| IC-L/m/m <sup>2</sup><br>(mediana-RIq)  | 3,4 (2,5-4,5)    | 2,8 (2,7-3,8)    | 2,1 (1,8-2,5)    | 4,0 (3,0-6,0)    | 0,135 |
| iRVP/iRS (media ±<br>DE)                | 0,8 (0,7-0,9)    | 0,5 (0,4-0,6)    | No disponible    | 1,0 (0,7-1,3)    | 0,101 |

IC: índice cardiaco; iRVP: resistencias vasculares pulmonares indexadas; iRVP/iRS: cociente entre resistencias indexadas; PAD: presión aurícula derecha; PAPm: presión arterial pulmonar media; RIq: rango intercuartílico.



**Conclusiones:** Este trabajo muestra un porcentaje similar de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en pacientes con HAP-CC y HAPi, con una distribución similar de genes. Las variantes en BMPR2 y en TBX4 fueron las más habituales en esta cohorte. Por otro lado, las variantes en BMPR2 y las variantes bialélicas en EIF2AK4 fueron las más comunes en las formas de HAPH y EVOP, respectivamente.