



5025-2. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR Y TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Águeda Aurtenetxe Pérez¹, Carmen Pérez Olivares Delgado¹, Addison Julián Palomino Doza¹, Jair Tenorio², Nuria Ochoa Parra¹, Javier Segovia Cubero³, Inmaculada Guillén Rodríguez⁴, Pablo Lapunzina² y M. Pilar Escribano Subías¹, del ¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, ³Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid) y ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: Las mutaciones en los genes ENG (HHT tipo 1I) y ACVRL1 (HHT tipo II) son los responsables de la mayoría de casos de telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), enfermedad con herencia autosómica dominante. Recientemente, la secuenciación de exomas ha identificado mutaciones en el gen GDF2, descrito en algunos individuos con síndromes vasculares similares a THH. La hipertensión pulmonar (HP) es una manifestación rara en THH. El objetivo del estudio ha sido describir las mutaciones relaciones con THH en nuestros pacientes con HP.

Métodos: Estudio prospectivo observacional multicéntrico de pacientes remitidos para estudio de HP, incluyendo pacientes del registro español de HP (REHAP). Se ofreció la realización de test genético de secuenciación masiva de genes asociados a HP (n 318) y se seleccionó a aquellos con mutaciones relacionadas a THH (ACVRL1, ENG y GDF2). Las variantes se clasificaron siguiendo los criterios establecidos por American College of Medical Genetics (ACMG). Se describen por un lado aquellas variantes probablemente patogénicas o patogénicas y por otro las variantes de significado incierto (VUS). Se realizó estudio familiar clínico y genético en cascada en las mutaciones patogénicas/probablemente patogénicas.

Resultados: Del total de la muestra 7 probandos portaban una mutación patogénica o probablemente patogénica en los genes previamente descritos. Se identificaron 3 probando portadores de variantes de significado incierto (VUS) en dichos genes, siendo un paciente portador de 2. Los pacientes portadores de VUS no portaban variantes en otros genes del panel. En los pacientes en los que se identificaron variables patogénicas cumplían criterios de Curacao, salvo 1 paciente diagnosticado de HAP hereditaria. De los 3 VUS, tan solo 1 paciente cumple criterios de Curacao, el resto, en el gen GDF2, fueron diagnosticados de HAP idiopática y HAP-esclerodermia. En la tabla se describen los probandos con sus variantes, características clínicas y familiares evaluados.

Descripción de la muestra

Familia	Gen afecto	Mutacion THH	Fenotipo THH o similar	Número de familiares con THH	Tipo HP	Afección digestiva
1	ACVRL 1	c.200G > A:p.(Arg67Gln)	Sí	5	HAP	Sí
2	ACVRL1	c.656G > A:p.(Gly219Asp)	Sí	5	HAP	Sí
3	ACVRL1	c.1321G > A:p.(Val441Met)	Sí	7	HP por alto gasto	Sí
4	ACVRL1	c.200G > C:p.(Arg67Pro)	Sí	3	HP por alto gasto	Sí
5	GDF2	C.328C > T:p.Arg110Trp	Sí	0	HAP	No
6	GDF2	c.326+1G > T	No	0	HAP hereditaria	No
7	ENG	c.1686+5G > C	Sí	5	HP por alto gasto	Sí

Conclusiones: La afección hepática, la HP de alto gasto y la mutación ACVRL1-HHT tipo II predominan en nuestra serie. Todos los pacientes con variantes patogénicas asociadas al THH excepto uno, presentan fenotipo clínico de HTT. Solo un paciente portador homocigoto de GDF2 presenta un síndrome de anomalía vascular. Son necesarios más estudios para identificar el impacto del gen GDF2 entre estas 2 entidades.