



5013-6. DIAGNÓSTICO MEDIANTE PANEL DE SECUENCIACIÓN MASIVA EN UNA COHORTE NACIONAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Ignacio Hernández González¹, Jair Tenorio Castaño², Nuria Ochoa Parra³, Carmen Pérez-Olivares³, Alejandro Cruz Utrilla³, María José Cristo Ropero³, Vania Prudencio³, Natalia Gallego², Addison Julián Palomino Doza³, María Valverde Gómez³, Mauro Lago Docampo⁴, Diana Valverde⁴, María Jesús del Cerro Marín⁵, Pablo Lapunzina Abadía² y Pilar Escribano Subías³

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid. ²Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ³Unidad de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁴Departamento de Bioquímica, Genética e Inmunología, Facultad de Biología, Universidad de Vigo (Pontevedra). ⁵Unidad de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas del Adulto, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: El diagnóstico clínico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) puede resultar un desafío con los casos con solapamiento de características fenotípicas, especialmente en formas con afectación venular. La clasificación actual de la Hipertensión Pulmonar se basa en características clínicas, sin reflejar el sustrato genético-molecular en los distintos grupos. Los avances en las técnicas de secuenciación masiva ha permitido la inclusión del estudio genético dentro del trabajo diagnóstico de la HAP.

Métodos: Desde 2011, se ha ofrecido estudio genético a todos los pacientes incluidos en el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar con formas idiopáticas, familiares y asociadas de HAP y enfermedad venooclusiva pulmonar. Inicialmente, se utilizaba la técnica de Sanger y posteriormente se utilizaron técnica de secuenciación masiva. En este estudio, se presentan los resultados del grupo de pacientes estudiados mediante un panel de secuenciación masiva que incluyó 21 genes: ACVRL1; GDF2; BMPR1B; BMPR2; CAV1; EIF2AK4; ENG; KCNA5; KCNK3; NOTCH3; SMAD1; SMAD4; SMAD5; SMAD9; TBX4; TOPBP1; SARS2; CPS1; ABCC8; CBLN2; MMACHC.

Resultados: En total, se han estudiado 267 pacientes con este panel. La tabla 1 muestra las características basales de la población. En este grupo, se encontraron 86 variantes en 81 pacientes, de las cuales 34 eran patogénicas, 14 probablemente patogénicas y 38 de significado incierto. El gen en el que más frecuentemente se observaron variantes fue BMPR2 (25 variantes patogénicas o probablemente patogénicas), seguidos de EIF2AK4, TBX4 y ACVRL1. En 5 familias se observó un patrón digénico con variantes posiblemente asociadas a la enfermedad en 2 genes (BMPR2+NOTCH3 en 2 pacientes, ABCC8+NOTCH3, ABCC+SARS2 y TBX4 +SMAD1). Además, se observaron variantes en 2 familias con HAP asociada a Cardiopatía Congénita (TBX4 y BMPR2) y dos familias con Enfermedad del Tejido Conectivo (TBX4 y GDF2).

Características basales

Edad (años)

48,6 ± 0,9

Mujeres	186 (70)
Raza	
Caucásico	245 (92,8)
Latino	11 (4,2)
Africano	4 (1,5)
Gitano	3 (1,1)
Oriental	1 (0,4)
Cateterismo cardiaco derecho	
PAPm (mmHg)	55,3 ± 1,1
PCP (mmHg)	9,1 ± 0,3
IC, Fick (L/min/m ²)	2,5 ± 0,1
GC, Fick (L/min)	4,3 ± 0,1
RVP (Woods units)	12,6 ± 0,4
Clase funcional de la OMS	
I-II	97 (37,2)
III-IV	164 (62,8)
Test de la marcha de 6 minutos (m)	410 ± 7

Valores expresados como media $\pm$ DE o n (%). PAD: presión de aurícula derecha; PAPm: presión arteria pulmonar media; PAD: presión aurícula derecha; GC: gasto cardiaco; IC: índice cardiaco; RVP: resistencia vascular pulmonar.

Conclusiones: Estos resultados ponen en evidencia la alta rentabilidad de este panel con 21 genes relacionados con la HAP. Además, destaca la importancia del estudio genético no solo en formas familiares e idiopáticas, sino también en formas asociadas. En este sentido, los paneles de genes son herramientas rápidas y coste-efectivas.