Rev Esp Cardiol. 2020;73(Supl 1): 899

Revista Española de Cardiología

6060-457. PERFIL GENÉTICO-MOLECULAR DE UNA COHORTE ESPAÑOLA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES DE TEJIDO CONECTIVO

Ignacio Hernández González[1], Nuria Ochoa Parra[2], Jair Tenorio Castaño[3], Carmen Pérez-Olivares[2], Addison Julián Palomino Doza[2], Mauro Lago Docampo[4], María José Cristo Ropero[2], Vania Prudencio[2], Natalia Gallego[3], Alejandro Cruz Utrilla[2], María Valverde Gómez[2], Diana Valverde[4], María Jesús del Cerro Marín[5], Pablo Lapunzina Abadía[3] y Pilar Escribano Subias[2]

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

Resumen

Introducción y objetivos: La HAP es una de las complicaciones más temidas de las enfermedades del tejido conectivo (ETC). Actualmente, se reconocen 12 genes relacionados con HAP con alta evidencia y 5 con moderada evidencia, siendo el BMPR2 el gen más frecuentemente implicado. Sin embargo, el sustrato genético de HAP asociada a ETC aún no ha sido claramente dilucidado.

Métodos: Desde 2011, se ofrece estudio genético a todos los pacientes incluidos en el REHAP con formas familiares, idiopáticas y asociadas de HAP/EVOP. Inicialmente, se realizó estudio mediante Sanger y, posteriormente, se desarrollaron dos paneles que incluyeron 21 y 34 genes. En este estudio se presenta el perfil genético molecular de la cohorte de pacientes con HAP-ETC.

Resultados: En este periodo de tiempo, se han estudiado 579 adultos y 45 niños, de los cuales 79 tenían HAP-ETC (59 SSc, 11 LES y 9 otras). Se encontraron variantes en 11 pacientes: 3 patogénicas/probablemente patogénicas (TBX4, ABCCO y GDF2) y 8 VUS (ABCC8, NOTCH3, KCNA5, NOTCH 1, TOPBP1, 2 CTCFL, KCNA1). La paciente 1 es una mujer caucásica con enfermedad indiferenciada del tejido conectivo y diagnóstico de HAP a los 58 años. Es portadora de una variante patogénica tipo frameshift en TBX4 (c.1112dupC:p.(Pro372Serfs*14)). Seis años después del diagnóstico, está en situación de bajo riesgo con doble terapia oral. La paciente 2 es una mujer caucásica con Esclerodermia, diagnosticada de HAP a los 22 años. Es portadora de una variante en el gen ABCC8 (c.2694+1G > A), clasificada como probablemente patogénica mediante estudios funcionales. Dieciocho años después del diagnóstico, la paciente está en situación de riesgo bajo o con prostaciclinas sistémicas. La paciente 3 es una mujer latinoamericana con LES diagnosticada de HAP a los 25 años. Es portadora de una variante patogénica missense en el gen GDF2 (c.642G > A:p.(Trp214*)). Tres años después del diagnóstico, la paciente está en situación de bajo riesgo con doble terapia oral.

Características basales

Mujeres	69 (87,3%)
Edad	55,6 ± 1,9
Etiología	
Esclerodermia	59 (74,7%)
Lupus eritematoso sistémico	11 (13,9%)
Otras conectivopatías	9 (11,4%)
Cateterismo cardiaco derecho	
PAD (mmHg)	8,6 ± 0,6
PAPm (mmHg)	42 ± 1,4
PCP (mmHg)	9,8 ± 0,4
IC (l/min/m^2)	2,6 ± 0,1
RVP (UW)	8,6 ± 0,5
Pruebas de función respiratoria	
CPT (% del valor predicho)	88,5 ± 2,6
DLCO (% del valor predicho)	47,5 ± 2
Distancia TM6M (m)	340 ± 16
Clase funcional	
I-II	29 (36,7%)

III-IV	50 (63,3%)

Valores expresados como media ± 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; SvO2: saturación venosa mixta; FEV1: volumen espiratorio forzado el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; CPT: capacidad pulmonar total; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; TM6M: test de la marcha de 6 minutos.

Conclusiones: Este estudio pone en evidencia la importancia del estudio genético en HAP-ETC. El conocimiento del sustrato geneticomolecular de las formas asociadas de HAP puede ayudar a comprender su etiopatogenia, mejorar su diagnóstico y orientar el tratamiento. En este sentido, los paneles de secuenciación masiva son herramientas útiles y coste-efectivas.