



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

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

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