

## Editorial

## Diagnóstico genético molecular de la hipertensión arterial pulmonar: una complejidad creciente



## Molecular Genetic Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: An Increased Complexity

Mélanie Eyries y Florent Soubrier\*

Department of Genetics, GH Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris; UMR\_S 1166, Université Paris-Sorbonne UPMC, and INSERM, París, Francia

Historia del artículo:

On-line el 12 de septiembre de 2016

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Navas et al.<sup>1</sup> presentan una importante serie de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), de los cuales se estudia el estado genético en relación con los principales genes de la HAP, *BMPR2*, *KCNK3* y *TBX4*, y la posible influencia de las mutaciones detectadas en su estado clínico. En 2000, en un consorcio internacional de HAP, se identificó el *BMPR2* como el principal gen predisponente de la HAP y desde entonces se han identificado y recogido más de 300 mutaciones en extensos estudios colaborativos<sup>2,3</sup>. En este estudio se informa de nuevas mutaciones en *BMPR2*, lo que no es sorprendente porque hasta ahora se habían realizado pocas investigaciones sobre este gen en España. Además, las mutaciones descritas previamente están dispersas por toda la secuencia de codificación del gen, con ciertas características concretas descritas sobre las mutaciones localizadas en la cola citoplásmica del receptor<sup>4</sup>. Es interesante señalar que la tasa de mutación perjudicial en *BMPR2* encontrada en las formas familiares de HAP es menor que la observada en estudios europeos publicados (el 50 frente al 84%)<sup>5</sup> y se han detectado las mutaciones con los mismos métodos que los utilizados en otros centros europeos. Esta serie de pacientes incluye formas de HAP pediátrica y del adulto (aunque en el artículo no se dan detalles sobre la distribución por edades). Las formas pediátricas de HAP también se pueden relacionar con mutaciones en *ACVRL1* responsables de la telangiectasia hemorrágica hereditaria y la enfermedad puede pasar inadvertida en el momento de presentación de la HAP en la infancia; algunos autores han identificado familias con una forma no identificada de telangiectasia hemorrágica hereditaria que causa HAP en la infancia<sup>6</sup>. Esta diferencia también se puede deber a los criterios usados para definir las formas familiares.

Algunos autores también han examinado genes recientemente identificados en relación con la HAP. Se encontró una mutación en *KCNK3* (alias *Task-1*) después de la secuenciación inicial del exoma en un caso no resuelto de HAP familiar y en investigaciones posteriores de HAP familiar e idiopática<sup>7</sup>. Este fue el primer gen involucrado en la HAP que no pertenece a la vía de señalización de

proteínas morfogenéticas óseas dado que *KCNK3* es un canal de potasio de 2 poros, dependiente del pH. Todas las mutaciones *missense* o mutaciones de aminoácido descritas inicialmente se encontraron en el bucle extracelular o en el dominio N-terminal intracelular del canal. La media de edad de inicio de la HAP en los pacientes portadores de variantes del *KCNK3* en la actual serie es de  $17,5 \pm 10$  años, lo que sugiere un inicio en la infancia en, al menos, 1 de cada 3 pacientes portadores. Las 2 variantes *missense* probablemente afectan, según el análisis informático, la función del gen. Aún es más sorprendente que uno de los portadores sea homocigoto a la mutación *missense* y presente una forma grave de enfermedad aunque no se indica la edad de inicio. Esta observación es realmente excepcional y debería impulsar a llevar a cabo investigaciones clínicas y farmacológicas del paciente para comprender mejor el papel del canal en la HAP. En ratones, la alteración bialélica del gen *Task-1* no es mortal porque las subunidades del *Task-3* compensan la ausencia de la subunidad *Task-1*<sup>8</sup>. El estudio de Navas et al.<sup>1</sup> es el primero que describe variantes *missense* en la HAP desde la descripción de las mutaciones en *KCNK3* en 2013.

Es interesante señalar que las 3 variantes de *TBX4* también se observaron en esta amplia serie de pacientes con HAP. Las variantes de *TBX4* identificadas son variantes *missense* o una inserción en el marco de un único aminoácido que no se pueden considerar mutaciones que causan la enfermedad hasta que se realicen estudios funcionales que permitan demostrar la función del factor de transcripción mutado, por lo menos *in vitro*. No es probable que las 2 variantes *missense* tengan un efecto funcional según el análisis informático por diversos algoritmos. Las mutaciones en *TBX4* se encuentran con mayor frecuencia en la hipertensión pulmonar pediátrica según los resultados publicados por Kerstjens-Frederikse et al.<sup>9</sup>. En efecto, las mutaciones de pérdida de función en *TBX4*, responsables del síndrome de la rótula pequeña, se encuentran con una frecuencia bastante más baja en la HAP del adulto que en la forma pediátrica y se desconoce la causa de esta diferencia. Los pacientes con HAP portadores de las variantes del *TBX4* en este estudio no mostraron signos clínicos ni radiológicos de síndrome de la rótula pequeña, lo que no indica un efecto perjudicial funcional de estas variantes.

El estado basal clínico y hemodinámico, y la tasa de supervivencia de los pacientes con HAP incluidos en este estudio se recogieron cuidadosamente y se analizaron en relación con los

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.03.031>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:1011–9.

\* Autor para correspondencia: Département de Génétique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 Bvd. de l'Hôpital, 75013 París, Francia.

Correo electrónico: florent.soubrier@aphp.fr (F. Soubrier).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.05.029>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

genotipos de los pacientes y el tipo de HAP, idiopática (HAPi) frente a hereditaria. Este estudio confirma la edad de inicio más joven en la HAP hereditaria, en concreto entre portadores de mutaciones en *BMPR2*. Por desgracia, no se dispuso de parámetros clínicos y hemodinámicos durante el periodo de seguimiento.

Los parámetros hemodinámicos en portadores de mutaciones en *BMPR2* tienden a ser más graves que en los no portadores, como observaron Evans et al.<sup>10</sup> en un reciente y extenso metanálisis, pero, debido al tamaño de la muestra de pacientes en esta serie, las diferencias no fueron significativas, probablemente por una falta de potencia.

El porcentaje de pacientes con HAPi que respondieron de forma inmediata en este estudio, el 39% de la población con HAPi, contrasta claramente con el porcentaje de alrededor del 12% publicado en la bibliografía médica<sup>11</sup>. Esta diferencia puede deberse a los criterios utilizados para definir la respuesta inmediata, lo cual debería aclararse para determinar si existe la posibilidad de otra razón para esta diferencia. Sin embargo, se observó una tasa de pacientes con respuesta inmediata más baja en este estudio entre los portadores de la mutación en *BMPR2*, lo que coincide con los datos publicados<sup>12</sup>.

Debido al limitado número de pacientes en cada categoría de mutación, es difícil sacar conclusiones sólidas sobre la correlación genotipo/fenotipo, ya que la falta de diferencia se podría deber a una débil potencia estadística. Además, la incertidumbre acerca de la importancia patológica de las variantes en *TBX4* y *KCNK3* impide cualquier interpretación sólida.

Se pueden sacar algunas lecciones de este artículo y de otros estudios publicados recientemente.

Para identificar el gen causal es importante realizar, cuando sea posible, una investigación genética completa en pacientes con HAP, incluidos los genes *BMPR2*, *KCNK3*, *TBX4* y *ACVRL1*, estos 2 últimos más importantes en la HAP pediátrica, como ya se ha mencionado. Además, se debe realizar un amplio cribado de mutaciones mediante el diseño de grandes paneles de secuenciación que cubran todos los genes involucrados en la HAP, también los raramente involucrados, como caveolina 1 y *Smad9*<sup>13</sup>. También es importante estudiar sistemáticamente el gen *EIF2AK4*, al menos en formas pediátricas de hipertensión pulmonar, porque los signos de enfermedad venooclusiva pulmonar pueden pasar inadvertidos para establecer el diagnóstico correcto y evitar las complicaciones del tratamiento inadecuado<sup>14</sup>. También es importante para el consejo genético de los padres porque la enfermedad venooclusiva pulmonar es una enfermedad recesiva.

Dada la creciente gravedad de la evolución clínica en portadores de mutaciones, encontrar una mutación perjudicial debería animar a los profesionales a seleccionar un tratamiento eficaz y controlado.

Estos resultados también revelan la necesidad de colaboraciones internacionales para recopilar mutaciones y comparar perfiles clínicos con objeto de mejorar el conocimiento de la enfermedad y las correlaciones entre genotipo y fenotipo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Navas P, Tenorio J, Quezada CA, Barrios E, Gordo G, Arias P, et al. Molecular Analysis of *BMPR2*, *TBX4*, and *KCNK3* and Genotype-Phenotype Correlations in Spanish Patients and Families With Idiopathic and Hereditary Pulmonary Arterial Hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1011–9.
- Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JA, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet*. 2000;26:81–4.
- Machado RD, Southgate L, Eichstaedt CA, Aldred MA, Austin ED, Best DH, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: A Current Perspective on Established and Emerging Molecular Genetic Defects. *Hum Mutat*. 2015;36:1113–27.
- Girerd B, Coulet F, Jais X, Eyries M, Van der Bruggen C, De Man F, et al. Characteristics of pulmonary arterial hypertension in affected carriers of a mutation located in the cytoplasmic tail of bone morphogenetic protein receptor type 2. *Chest*. 2015;147:1385–94.
- Girerd B, Montani D, Jais X, Eyries M, Yaici A, Sztrymf B, et al. Genetic counselling in a national referral centre for pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2016;47:541–52.
- Fujiwara M, Yagi H, Matsuoka R, Akimoto K, Furutani M, Imamura S, et al. Implications of mutations of activin receptor-like kinase 1 gene (*ALK1*) in addition to bone morphogenetic protein receptor II gene (*BMPR2*) in children with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2008;72:127–33.
- Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:351–61.
- Aller MI, Veale EL, Linden AM, Sandu C, Schwaninger M, Evans LJ, et al. Modifying the subunit composition of TASK channels alters the modulation of a leak conductance in cerebellar granule neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2005;25:11455–67.
- Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EF, Roofthoof MT, Leter EM, Douwes JM, Dijk AV, et al. *TBX4* mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet*. 2013;50:500–6.
- Evans JD, Girerd B, Montani D, Wang XJ, Galiè N, Austin ED, et al. *BMPR2* mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:129–37.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111:3105–11.
- Girerd B, Montani D, Eyries M, Yaici A, Sztrymf B, Coulet F, et al. Absence of influence of gender and *BMPR2* mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2010;11:73.
- Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D13–21.
- Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. *EIF2AK4* mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet*. 2014;46:65–9.