



Nota clínica

Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: análisis de 4 casos

Guillermo Pousada^{a,b}, Adolfo Balóira^c, Olalla Castro-Añón^d y Diana Valverde^{a,b,*}^a Departamento de Bioquímica, Genética e Inmunología, Facultad de Biología, Universidad de Vigo, Vigo, España^b Instituto de Investigación Biomédica de Ourense-Pontevedra-Vigo, Pontevedra, España^c Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España^d Servicio de Neumología y Unidad de Desórdenes del Sueño, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de noviembre de 2015

Aceptado el 17 de diciembre de 2015

On-line el 17 de febrero de 2016

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar

Virus de la inmunodeficiencia humana

Ambrisentan

Análisis mutacional

RESUMEN

Fundamentos y objetivos: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara y progresiva que se puede heredar de forma autosómica dominante. Los genes *BMPR2*, *ACVRL1* y *ENG* son los principales relacionados con la enfermedad. La HAP asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es otra enfermedad rara con una incidencia, prevalencia y supervivencia muy bajas. El principal objetivo de este trabajo fue analizar las características clínicas y moleculares de pacientes con HAP asociada al VIH.

Pacientes: Presentamos 4 casos de pacientes con VIH que han desarrollado HAP y han sido tratados con ambrisentan.

Resultados: Se han identificado mutaciones patogénicas en los genes analizados en 3 de los 4 pacientes estudiados. Asimismo, estos pacientes presentan otros cambios clasificados como benignos tras un exhaustivo análisis *in silico*. Tras el análisis de los modificadores genéticos se han identificado cambios que predisponen a los pacientes a padecer un fenotipo más grave.

Conclusiones: El análisis clínico nos ayudará a definir un seguimiento para estos pacientes y a la administración de un tratamiento adecuado. Asimismo, estos pacientes han mostrado un elevado número de mutaciones patogénicas.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus infection: study of 4 cases

ABSTRACT

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension

Human immunodeficiency virus

Ambrisentan

Mutational analysis

Background and objective: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and progressive disease that can be inherited as autosomal dominant form. The *BMPR2*, *ACVRL1* and *ENG* genes are main genes involved in the pathology. PAH associated to human immunodeficiency virus (HIV) is another rare disease with a low incidence, prevalence and survival. The main objective of this analysis was to study the clinical and molecular characteristics of PAH associated to HIV patients.

Patients: We present 4 cases of HIV patients who developed PAH and have been treated with ambrisentan.

Results: Pathogenic mutations have been identify in analyzed genes in 3 of the four analyzed patients. In addition, these patients present other changes classified as benign after a thorough *in silico* analysis. We identified some changes in genetic modifiers that predispose to these patients to more severe phenotype.

Conclusions: The clinical analysis can help to define monitoring for these patients and the administration of appropriate treatment. These patients also have shown several pathogenic mutations.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dianaval@uvigo.es (D. Valverde).

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) (PAH; OMIM #178600, ORPHA 422) es una enfermedad rara, progresiva, con reducida incidencia y prevalencia en población española, pero de mal pronóstico en términos de calidad de vida y morbimortalidad¹. Su etiología es muy diversa, produciendo una gran variabilidad tanto a nivel clínico como genético, y dificultando el manejo de estos pacientes, así como la realización de un estudio diagnóstico sistemático^{2,3}.

En el año 1987 se describió el primer caso de HAP asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (HAP-VIH), reportándose más casos posteriormente. Hoy en día, la HAP-VIH está considerada una enfermedad rara, cuya prevalencia se estima en hasta el 0,5%⁴. Estos pacientes presentan lesiones plexiformes similares a las de los otros pacientes con HAP asociada⁴⁻⁶. La disfunción diastólica característica de los pacientes portadores del VIH podría contribuir al aumento de presión intracardiaca, agravando el fenotipo de la HAP⁵. Se ha demostrado que antígenos virales pueden estimular el crecimiento y proliferación anormal de las células del endotelio pulmonar, dando lugar a un aumento de marcadores apoptóticos y secreción de endotelina-1, creando un desequilibrio en el balance entre apoptosis y proliferación⁵. Desde que empiezan los primeros síntomas hasta que los pacientes con HAP-VIH son diagnosticados pasa una media de 6 meses, mientras que en los pacientes con HAP idiopática transcurren aproximadamente 2 años y medio⁶. Los pacientes afectados de HAP-VIH presentan una supervivencia a los 3 años del 84% que se reduce al 28% en los pacientes con HAP grave⁶. El 59% de los casos de HAP-VIH corresponden a pacientes que consumían drogas por vía intravenosa^{6,7}.

En cuanto a la base genética de la HAP, el principal gen implicado es el *Bone Morphogenetic Protein Receptor type II (BMPR2)*, «receptor tipo II de la proteína ósea morfogenética», localizado en el cromosoma 2q33⁸. Desde entonces, se han descrito más genes como *Activin A Receptor Type II-Like 1 (ACVRL1)*, «Activin Like Quinasa tipo I» o *Endoglin (ENG)*^{8,9}. También se han asociado modificadores genéticos que interactúan con los genes implicados en la patogénesis de la HAP, modificando el fenotipo, al producir vasoconstricción y proliferación (*TRPC6*, *AGTR1*, *EDN1*, ...) o vasodilatación (*NOS2*)^{10,11}.

En este trabajo describimos las características clínicas y las alteraciones genéticas de los principales genes y modificadores genéticos de 4 pacientes con HAP-VIH.

Observación clínica

Se incluyen 3 varones y una mujer con edad media al diagnóstico de 44 años (42–47). En 2 pacientes coexistía infección por virus de hepatitis C. La aparición de síntomas de HAP ocurrió tras un promedio de 6 años (3–15) después de la primera serología positiva para el VIH. En uno de los casos fue un hallazgo casual al realizar

un ecocardiograma tras sospecha de tromboembolismo pulmonar, dado que el paciente no refería disnea. En los otros casos, el tiempo medio transcurrido desde que el paciente apreció algún síntoma hasta el diagnóstico de HAP fue de un mes.

Tres de los pacientes habían sido adictos a drogas por vía parenteral. Todos seguían tratamiento antirretroviral. En los 4 casos se excluyó la presencia de tromboembolismo pulmonar. La disnea fue el síntoma fundamental. Dos pacientes estaban en clase funcional (CF) II y los otros 2 en CF III. El ecocardiograma mostró en todos los casos dilatación grave de cavidades derechas con septo desviado hacia la izquierda. La presión arterial pulmonar media medida por cateterismo fue 50 mmHg (35–57), el índice cardiaco 2,43 l/m/m² (1,71–3,2), la presión arterial enclavada 11 mmHg (10–12) y las resistencias vasculares pulmonares 780 d.s/cm⁻⁵/m² (400–1120). El test vasodilatador fue negativo en todos los pacientes. La distancia media recorrida en el test de 6 minutos fue 350 m (225–556).

Se inició tratamiento con sildenafil en un paciente que fue preciso retirar debido a interacciones con los fármacos antirretrovirales y cambiar por ambrisentan. En el resto de los pacientes se optó por ambrisentan a dosis de 5 mg/d. En 3 pacientes se observó una respuesta favorable, siendo necesario añadir iloprost nebulizado en uno de ellos. Continúan vivos en CF II tras 3, 4 y 6 años de seguimiento. El otro caso respondió bien inicialmente, manteniéndose en CF II durante un año pero mostrando empeoramiento progresivo de su enfermedad de base y falleciendo por sepsis a los 20 meses del diagnóstico de HAP. Estos resultados se pueden observar en la [tabla 1](#).

Estudio genético

El estudio fue aprobado por el Comité Autnómico de Ética da Investigación de Galicia, de acuerdo a las prácticas éticas y clínicas del Gobierno de España y de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado para la realización del estudio genético

Tras el análisis genético de estos 4 pacientes, se han detectado mutaciones en los genes *BMPR2*, *ACVRL1* y *ENG*. Dos de los pacientes presentan una mutación patogénica en el gen *BMPR2*, otros 2 pacientes tienen mutaciones en el gen *ENG* y tan solo un paciente es portador de una mutación patogénica en el gen *ACVRL1*. El caso 1 presentó una mutación en el gen *BMPR2* (p.H688Q) y una mutación en el gen *ENG* (p.R554C), ambas clasificadas como patogénicas tras el análisis *in silico* de los cambios. El caso 2 evidenció 2 mutaciones patogénicas, una en el gen *ACVRL1* (p.S232T) y otra en el gen *ENG* (p.F474Y). El caso 3 presentó una mutación patogénica en el gen *BMPR2* (p.V341M). Finalmente, el caso 4 evidenció una mutación en el gen *ENG* (p.G191N), sin embargo, no podemos afirmar que esta mutación sea patogénica, puesto que aunque el análisis *in silico* la clasifica como patogénica otros estudios la clasifican como polimorfismo ([tabla 2](#)).

Tabla 1

Características clínicas y hemodinámicas de los pacientes con HAP-VIH incluidos en este análisis

Características clínicas y hemodinámicas	Pacientes con HAP asociada a VIH			
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	Mujer	Hombre	Hombre	Hombre
Edad de diagnóstico (años)	44	45	47	42
PaPm (mmHg)	56	57	52	75
PaPs (mmHg)	88	90	35	50
RVP (mmHg.l ⁻¹ .m ⁻¹)	10	14	9	8
IC (l.m ⁻¹ .m ⁻²)	1,82	1,71	3,21	1,93
TM6M (m)	260	270	235	556
Exitus	No	Sí	No	No
Tratamiento	Ambrisentan	Ambrisentan	Ambrisentan	Ambrisentan

HAP-VIH: hipertensión arterial pulmonar asociada al virus de la inmunodeficiencia humana; IC: índice cardiaco; PaPm: presión arterial pulmonar media; PaPs: presión arterial pulmonar sistólica; RVP: resistencia vascular pulmonar; TM6M: test de los 6 minutos en marcha.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798722>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798722>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)