

Artículo original

Expresividad variable de una mutación fundadora en el gen *EIF2AK4* en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar hereditaria. Impacto en la supervivencia

Paula Navas Tejedor^a, Julián Palomino Doza^{b,c}, Jair Antonio Tenorio Castaño^{d,e}, Ana Belén Enguita Valls^f, José Julián Rodríguez Reguero^g, Amaya Martínez Meñaca^h, Ignacio Hernández González^{c,i}, Héctor Bueno Zamora^{c,j,k}, Pablo Daniel Lapunzina Badía^{d,e,◇} y Pilar Escribano Subías^{c,i,j,◇,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^bUnidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^dInstituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Instituto de Investigación La Paz (IdiPAZ), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^fServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^hServicio de Neumología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

ⁱUnidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^jCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^kCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 18 de enero de 2017

Aceptado el 27 de marzo de 2017

Palabras clave:

Enfermedad venooclusiva pulmonar familiar

Hipertensión arterial pulmonar

EIF2AK4

Vasodilatadores pulmonares

Etnia gitana

RESUMEN

Introducción y objetivos: La enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) hereditaria se relaciona con mutaciones bialélicas en *EIF2AK4* y se ha descrito una mutación fundadora en pacientes ibéricos de etnia gitana con EVOP familiar. Los objetivos son la caracterización fenotípica y el análisis de supervivencia de pacientes ibéricos de etnia gitana con EVOP familiar portadores de la mutación fundadora p.Pro1115Leu en *EIF2AK4*, según su tolerancia clínica a vasodilatadores pulmonares (VDP). Estudio genético familiar y análisis de factores socioculturales de la etnia con potencial impacto en la propagación de la enfermedad.

Métodos: Estudio observacional de pacientes de etnia gitana con EVOP familiar incluidos en el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar. Se realizó estudio genético de *EIF2AK4* a casos afectados y familiares (noviembre 2011-julio 2016) y estudio histopatológico pulmonar en caso de trasplante pulmonar o fallecimiento. Los pacientes se clasificaron en tolerantes y no tolerantes a VDP, comparando sus características basales y la supervivencia libre de fallecimiento o el trasplante.

Resultados: Se estudió a 18 pacientes (9 casos índice y 9 familiares afectados). Se halló la mutación fundadora en homocigosis en *EIF2AK4* en todos ellos y en 2 familiares sanos, y en heterocigosis en el 34,2% de familiares sanos. Se observó elevada consanguineidad, edad joven de reproducción con multiparidad y pronóstico sombrío de nuestra cohorte existiendo diferencias significativas entre pacientes tolerantes y no tolerantes.

Conclusiones: Se describen 2 fenotipos de EVOP hereditaria en etnia gitana según tolerancia a VDP e histología pulmonar, con impacto pronóstico y distribución familiar. Destacamos el papel de la consanguineidad en la propagación de la enfermedad y una alta rentabilidad del cribado genético familiar.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Variable Expressivity of a Founder Mutation in the *EIF2AK4* Gene in Hereditary Pulmonary Veno-occlusive Disease and Its Impact on Survival

ABSTRACT

Introduction and objectives: Hereditary pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) has been associated with biallelic mutations in *EIF2AK4* with the recent discovery of a founder mutation in Iberian Romani patients with familial PVOD. The aims of this study were phenotypical characterization and survival analysis of Iberian Romani patients with familial PVOD carrying the founder p.Pro1115Leu mutation in *EIF2AK4*, according to their tolerance to pulmonary vasodilators (PVD). Familial genetic screening was conducted, as well as assessment of sociocultural determinants with a potential influence on disease course.

Keywords:

Hereditary pulmonary veno-occlusive disease

Pulmonary arterial hypertension

EIF2AK4

Pulmonary vasodilators

Romani ethnicity

* Autor para correspondencia: Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. de Córdoba s/n, 28041 Madrid, España.

Correo electrónico: mariapilar.escribano@salud.madrid.org (P. Escribano Subías).

◇ Ambos autores han colaborado por igual en la elaboración del manuscrito.

Methods: Observational study of Romani patients with familial PVOD included in the Spanish Registry of Pulmonary Arterial Hypertension. Genetic screening of *EIF2AK4* was performed in index cases and relatives between November 2011 and July 2016 and histological pulmonary examination was carried out in patients who received a lung transplant or died. The patients were divided into 2 groups depending on their tolerance to PVD, with comparison of baseline characteristics and survival free of death or lung transplant.

Results: Eighteen Romani patients were included: 9 index cases and 9 relatives. The biallelic founder mutation in *EIF2AK4* was found in all affected cases and 2 unaffected relatives. Family screening showed 34.2% of healthy heterozygotes, high consanguinity, young age at childbirth, and frequent multiparity. Prognosis was bleak, with significant differences depending on tolerance to PVD.

Conclusions: We describe 2 phenotypes of hereditary PVOD depending on tolerance to PVD, with prognostic impact and familial distribution. Consanguinity may have a negative impact on the transmission of PVOD, with familial genetic screening showing high effectiveness.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono
EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar
VDP: vasodilatadores pulmonares

INTRODUCCIÓN

La enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) es una forma rara agresiva de hipertensión arterial pulmonar caracterizada por la afeción venosa pulmonar con aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar, insuficiencia respiratoria hipoxémica, fallo ventricular derecho y eventual fallecimiento¹⁻⁴.

Su diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y radiológicos compatibles, junto con disminución marcada de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) y un lavado broncoalveolar sugestivo. Para el diagnóstico de certeza se precisa confirmación histológica previa⁵. Su presentación clínica es diversa y se han descrito mutaciones en el gen *EIF2AK4* en formas familiares y esporádicas de EVOP/hemangiomatosis capilar pulmonar^{2,6,7}. Actualmente no se conocen otros genes relacionados con su desarrollo y el hallazgo de una mutación homocigota en el gen *EIF2AK4* se considera diagnóstico de EVOP/hemangiomatosis capilar pulmonar⁸. Así, se describe una mutación fundadora homocigota –c.3344C>T(p.Pro1115Leu)— en dicho gen en 18 pacientes de etnia gitana con una forma agresiva de EVOP familiar caracterizada por temprana edad al diagnóstico, grave disminución de la DLCO y corta supervivencia⁸⁻¹⁰.

La evidencia disponible acerca de la tolerancia a vasodilatadores pulmonares (VDP) en EVOP muestra resultados contradictorios, sin que existan factores predictores^{1,2}, y se desaconseja su uso; por lo que el trasplante pulmonar es el único tratamiento eficaz disponible^{11,12}.

Los objetivos principales de este trabajo son la caracterización fenotípica y el análisis de la supervivencia libre de fallecimiento o trasplante pulmonar de una cohorte de pacientes ibéricos de etnia gitana con EVOP familiar —portadores de la mutación fundadora (p.Pro1115Leu) en el gen *EIF2AK4*— atendiendo a su tolerancia clínica al tratamiento sostenido con VCP. Los objetivos secundarios son: a) estimar la prevalencia de portadores heterocigotos y homocigotos mediante el cribado genético familiar, y b) analizar factores socioculturales de la etnia gitana con potencial impacto en la propagación de la enfermedad.

MÉTODOS

El presente estudio se enmarca dentro del proyecto español multicéntrico de genética en hipertensión pulmonar. Se trata de un estudio observacional de pacientes de etnia gitana con EVOP familiar incluidos en el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP). El estudio genético se llevó a cabo desde noviembre de 2011 hasta julio de 2016. El diagnóstico de sospecha de EVOP se basó en criterios clínicos (hipertensión arterial pulmonar precapilar con DLCO reducida) junto con un patrón tomográfico compatible (adenopatías mediastínicas, engrosamiento septal y nódulos centrolobulillares). Se consideró EVOP familiar a aquellos casos con 1 o más familiares con diagnóstico de certeza o familiares vivos o fallecidos con historia sugestiva de EVOP. En el análisis se incluyeron los datos clínicos incluidos en el registro REHAP¹³ ([anexo 1 del material suplementario](#)).

Se clasificó a los pacientes en 2 subgrupos según su respuesta crónica a VDP: a) no tolerantes, en caso de desarrollo de edema pulmonar clínico o subclínico o progresión de la insuficiencia respiratoria tras su inicio (mayor desaturación basal o al esfuerzo), y b) tolerantes, en caso de mejoría clínica (mejoría de la capacidad funcional) y hemodinámica (reducción de la resistencia vascular pulmonar y/o presión de la aurícula derecha y/o aumento del índice cardiaco) en las visitas consecutivas tras su inicio.

Estudio genético

Previo consentimiento informado, se realizó extracción de sangre periférica a probandos y familiares. El estudio genético se llevó a cabo en el Instituto de Genética Médica y Molecular del Hospital Universitario La Paz, Madrid ([anexo 2 del material suplementario](#)).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS 22 (SPSS; Chicago, Illinois, Estados Unidos). Los datos se expresaron como media $\pm$ desviación estándar con un nivel de significación de $p \leq 0,05$.

El análisis de la supervivencia se llevó a cabo mediante el método de Kaplan-Meier con el valor basal, la fecha al diagnóstico y la fecha de fin de seguimiento (15 de octubre de 2016) y se definió el valor del evento como fallecimiento o trasplante pulmonar.

Se utilizó el test de *log rank* para la comparación de la supervivencia entre los pacientes con EVOP portadores de una mutación en *EIF2AK4* tolerantes a VDP pulmonares y los no tolerantes.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8676612>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8676612>

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