



Original

Estudio del gen *BMPR2* en pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Karina Portillo^a, Salud Santos^b, Irene Madrigan^c, Isabel Blanco^a, Carles Paré^d, Luis Borderías^e, Victor I. Peinado^f, Josep Roca^{a,f}, Monserrat Milà^{c,g} y Joan Albert Barberà^{a,f,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Barcelona, España^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^c Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España^d Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona, España^e Servicio de Neumología, Hospital San Jorge, Huesca, España^f Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, Madrid, España^g Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de julio de 2009

Aceptado el 16 de noviembre de 2009

On-line el 21 de enero de 2010

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar

Receptor tipo 2 de las proteínas

morfogénicas del hueso

Mutaciones

Cribaje genético

Capacidad de difusión del monóxido de carbono

RESUMEN

Introducción: Las mutaciones del gen que codifica el receptor 2 de las proteínas morfogénicas del hueso (*BMPR2*) contribuyen a la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar en sus formas familiar (HAPF) e idiopática.

Método: Con el objetivo de profundizar en el conocimiento de dichos factores genéticos en nuestro medio, se estudió el gen *BMPR2* en 17 pacientes con hipertensión arterial pulmonar, 8 con HAPF y 9 con hipertensión arterial idiopática esporádica. Adicionalmente, se analizó si la presencia de mutaciones del gen *BMPR2* se asociaba a cambios en la capacidad de difusión del CO a fin de evaluar el interés de esta medición en el diagnóstico preclínico.

Resultados: Se detectaron las mutaciones R491Q y R211X en 2 pacientes con HAPF (prevalencia 25%), y la mutación R332X en un caso de hipertensión arterial idiopática (prevalencia 11%). El estudio familiar del paciente con la mutación R491Q demostró la presencia de la misma en 14 de los 28 sujetos estudiados, de los cuales 5 presentaban la enfermedad (penetrancia 36%). En dicha familia se observó un descenso de la relación en la capacidad de difusión del CO/volumen alveolar en los familiares asintomáticos que expresaban la mutación, comparado con los que no la expresaban ($88 \pm 5\%$ y $104 \pm 9\%$ del valor de referencia, respectivamente; $p < 0,01$).

Conclusión: Concluimos que la frecuencia de mutaciones del gen *BMPR2* en los pacientes con HAPF estudiados es inferior a la descrita previamente. El descenso del volumen alveolar observado en portadores de la mutación asintomáticos sugiere cierto grado de alteración vascular pulmonar, por lo que su medición podría ser útil en el estudio familiar de la HAPF.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Study of the *BMPR2* Gene in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension

ABSTRACT

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension

Bone morphogenic protein type 2 receptor

Mutations

Genetic screening

CO diffusing capacity

Introduction: Mutations of the gene that code bone morphogenic protein type 2 receptor (*BMPR2*) are involved in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (PAH), both in its familial (FPAH) and its idiopathic (IPAH) forms.

Method: With the aim of increasing the knowledge of these genetic factors in our area, the *BMPR2* gene was studied in 17 patients with PAH, 8 with FPAH and 9 with sporadic IPAH. Additionally, a study was made to see whether the presence of *BMPR2* mutations was associated with changes in the CO diffusing CO (DL_{CO}) with the aim of evaluating the interest in this measurement in the pre-clinical diagnosis.

Results: R491Q y R211X mutations were detected in 2 patients with FPAH (prevalence, 25%), and the R332X mutation in one case of IPAH (prevalence, 11%). The familial study of the patient with the R491Q mutation, 14 of the 28 subjects studied had the mutation, and 4 had the diseases (penetration, 36%). A decrease in the DL_{CO} /alveolar volume (K_{CO}) ratio was observed in asymptomatic family members who expressed the mutation, compared to those who did not express it ($88 \pm 5\%$ and $104 \pm 9\%$ of the reference value, respectively; $P < 0.01$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbarbera@clinic.ub.es (J.A. Barberà).

Conclusion: We conclude that the frequency of mutations in the *BMPR2* gene in the patients studied with FPAH is lower than was previously described. The decrease in the K_{CO} observed in asymptomatic carriers of the mutation suggests a certain level of pulmonary vascular changes, therefore its measurement could be useful in the familial study of FPAH.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por el aumento de presión en la arteria pulmonar¹. Desde que la HAP fue bien caracterizada en la década de los 80, se sabe que un porcentaje significativo de casos presentan antecedentes familiares de la enfermedad², lo que se conoce como HAP hereditaria o familiar (HAPF). Este hecho condujo a la búsqueda de factores genéticos que pudieran explicar el origen de la misma. En el año 2000, Deng et al³ localizaron por ligamiento genético la región 2q33 como región candidata y, posteriormente, se describieron mutaciones en el gen *BMPR2* como causa de la enfermedad (*International Primary Pulmonary Hypertension Consortium*)⁴. El gen *BMPR2* codifica el receptor 2 de las proteínas morfogénicas del hueso, que pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β . Aproximadamente, un 70% de los pacientes con HAPF presentan mutaciones en dicho gen, del cual no hay mutaciones recurrentes, y del que hasta la fecha se han identificado casi 300 mutaciones distintas⁵. También, se han descrito mutaciones del gen *BMPR2* en casos de HAP idiopática (HAPI) esporádica^{6,7}, aunque con una menor frecuencia que en la HAPF, en la HAP asociada al consumo de anorexígenos⁸ y en la asociada a cardiopatías congénitas⁹. Se desconoce si la prevalencia de estas mutaciones varía en relación con el origen geográfico o el grupo étnico. La enfermedad se hereda siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida. Tan solo del 10 al 20% de los portadores de la mutación expresan fenotípicamente la enfermedad.

Hasta la fecha, no se han publicado estudios del gen *BMPR2* realizados en pacientes con HAPF en España. Solamente existe un estudio en población española realizado en 8 casos con HAPI esporádica¹⁰.

En la actualidad no se dispone de ningún biomarcador o medida funcional que permita detectar precozmente el riesgo de desarrollar HAP en los portadores asintomáticos de la mutación del gen *BMPR2*. Sin embargo, existe la sospecha de que el lecho vascular pulmonar de los portadores sanos de la mutación es anómalo, ya que dichos sujetos desarrollan hipertensión pulmonar durante el esfuerzo¹¹. La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}) está característicamente disminuida en los pacientes con HAP. Dado que este parámetro puede estar alterado por la reducción del lecho vascular pulmonar, hemos planteado la hipótesis de que la DL_{CO} podría estar también reducida en los portadores sanos de la mutación del gen *BMPR2*.

Con el objetivo de profundizar en el conocimiento de los factores genéticos asociados al desarrollo de HAP en nuestro medio, se estudió el gen *BMPR2* en una serie de 17 pacientes, 8 con HAP familiar y 9 con HAPI esporádica. Adicionalmente, se analizó si la presencia de mutaciones del gen *BMPR2* se asociaba a cambios en la DL_{CO} , a fin de evaluar el posible interés de dicha medición en el diagnóstico preclínico de la enfermedad.

Métodos

Sujetos de estudio

Se han estudiado consecutivamente 17 casos independientes de pacientes diagnosticados de HAP, 8 con HAPF y 9 casos con HAPI esporádica (tabla 1).

También se evaluaron 3 casos independientes de familiares sanos de pacientes fallecidos con sospecha de HAPF remitidos para estudio genético. Adicionalmente, se han analizado 50 individuos sanos no relacionados con la enfermedad como controles para el estudio del polimorfismo S775N.

Tabla 1
Características demográficas, hemodinámicas y resultados del estudio del gen *BMPR2*

Caso	Sexo (H/M)	Edad (años)	PAPm (mmHg)	GC ($l \text{ min}^{-1}$)	RVP (din s cm^{-5})	Tipo HAP	Estudio gen <i>BMPR2</i>	Exón	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido
1	H	39	41	4,63	604	Esporádica	Sin alteración			
2	M	17	56	3,55	1.227	Esporádica	Mutación	8	c.994C > T	R332X
3	M	54	53	2,84	1.408	Esporádica	Sin alteración			
4	M	31	57	4,15	962	Esporádica	Polimorfismo	12	c.2324G > A	S775N
5	M	32	40	3,48	873	Familiar	Sin alteración			
6	M	40	58	4,5	880	Esporádica	Polimorfismo	12	c.2811G4A	R937R
7	H	14	58	3,67	1.065	Familiar	Mutación	11	c.1472G > A c.23224G > A c.600A > c	R491Q S775N L200L
8	M	18	36	3,93	711	Esporádica	Sin alteración			
9	M	17	50	2,21	1.690	Esporádica	Sin alteración			
10	M	20	50	2,41	1.359	Esporádica	Polimorfismo	12	c.2811G4A	R937R
11	H	15	ND	ND	ND	Familiar	Polimorfismo	12	c.2811G4A	R937R
12	H	50	ND	ND	ND	Familiar	Polimorfismo	12	c.2811G4A	R937R
13	M	54	ND	ND	ND	Familiar	Sin alteración			
14	M	60	ND	ND	ND	Familiar	Sin alteración			
15	M	50	ND	ND	ND	Esporádica	Sin alteración			
16	M	25	ND	ND	ND	Familiar	Sin alteración			
17	M	41	56	2,66	1.526	Familiar	Mutación	6	c.633C > T	R211X

BMPR2: receptor 2 de las proteínas morfogénicas del hueso; GC: gasto cardíaco; HAP: hipertensión arterial pulmonar; ND: no disponible; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar.

El diagnóstico de HAP se estableció mediante estudio hemodinámico pulmonar en todos los casos, y fue definida por la presencia de presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg en reposo y presión de oclusión arterial pulmonar ≤ 15 mmHg, en ausencia de otras causas asociadas¹. Se consideraron los siguientes criterios para establecer el diagnóstico de HAPF: 1) pacientes con familiares diagnosticados de HAP mediante estudio hemodinámico pulmonar, o 2) antecedentes familiares de insuficiencia cardíaca derecha aislada o muerte súbita no justificada por otro origen. Las características hemodinámicas de los pacientes se obtuvieron de los registros de la historia clínica o fueron proporcionadas por los médicos que remitieron a los pacientes a nuestro centro.

Estudio molecular del gen *BMPR2*

El método de estudio ha sido la amplificación de los 13 exones por PCR según *primers* descritos por Deng et al³ modificados y valoración mediante *Single Strand Conformation Polymorphism* (SSCPs) de los fragmentos de migración anómalos y posterior secuenciación de los mismos en un analizador ABI3100.

Solo se estudió la zona codificante y 50 pares de bases flanqueantes intrón-exón. No se analizaron cambios en otras regiones.

Caracterización clínica y funcional de familias con casos de hipertensión arterial pulmonar familiar

En familiares de 2 pacientes con HAP familiar se realizaron, además del análisis genético, estudios clínicos, examen funcional respiratorio y ecocardiografía Doppler. Las dos familias eran de origen español. Se evaluaron 28 miembros de la familia del caso 7, y 5 de la familia del caso 5. Todos los sujetos manifestaron su consentimiento por escrito tras ser informados de las características

y objetivos del estudio. El estudio clínico consistió en la anamnesis detallada, preguntando específicamente por sintomatología cardíaca o respiratoria, exploración física, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiografía. El estudio funcional respiratorio, incluyó espirometría forzada y medición de DL_{CO}.

La espirometría forzada y la medición de DL_{CO} (Master Screen; Jaeger, Würzburg, Alemania) fueron realizadas de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica¹². El estudio ecocardiográfico se realizó mediante ecocardiograma transtorácico (Sonos 5500, Phillips, Holanda) con transductores de 2,5–3,5 MHz. Se registraron las medidas de las cavidades en modo M y de los volúmenes ventriculares por 2D, con examen Doppler de las velocidades de los flujos transvalvulares y la determinación de la velocidad de regurgitación tricúspideas desde los distintos planos de estudio.

Con posterioridad, se ha efectuado seguimiento clínico periódico a aquellos sujetos que resultaron positivos para la mutación.

Análisis estadístico

Los datos se expresan con media \pm SD para las variables cuantitativas y como porcentaje sobre los valores absolutos para las cualitativas. Las medias de los dos grupos se compararon con la prueba t de Student para medidas independientes. Se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste fue $< 0,05$.

Resultados

Los resultados de los estudios hemodinámico y genético se muestran en la [tabla 1](#).

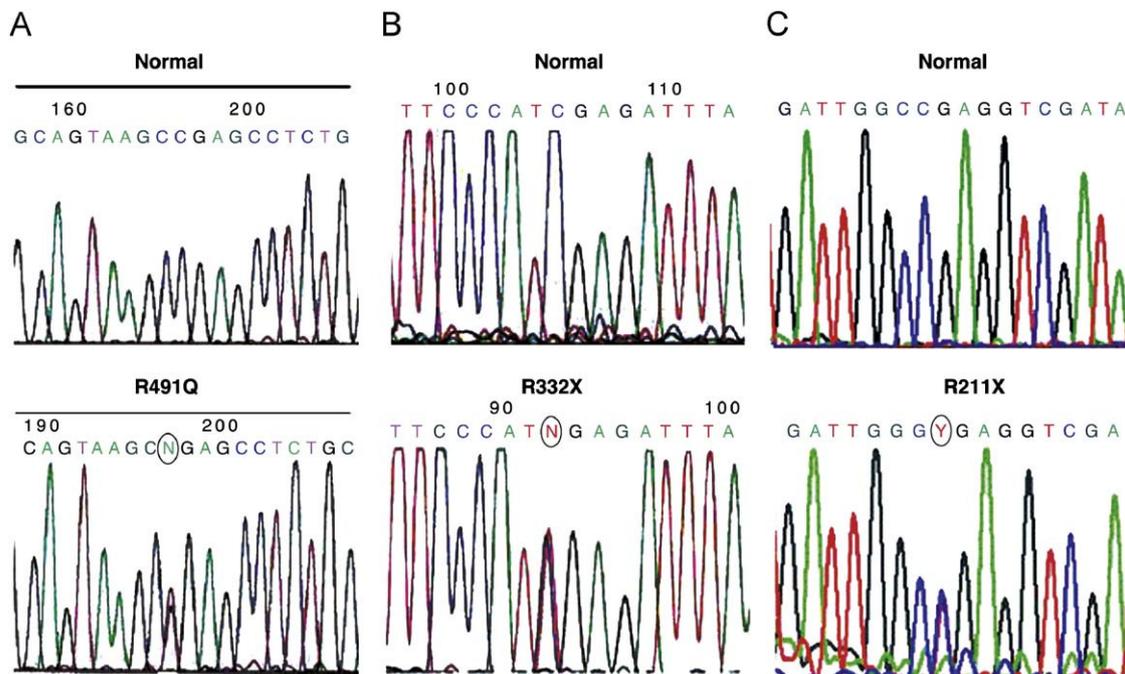


Figura 1. Secuencias parciales del gen *BMPR2*. En la parte superior, la secuencia normal y, en la inferior, la secuencia parcial del exón correspondiente mostrando la mutación. El círculo indica el cambio.

A) Caso 7, exón 11 c.1472G > A, p.R491Q.

B) Caso 2, exón 7 c.994C > T; p.R332X.

C) Caso 17, exón 6 c.633C > T; p.R211X.

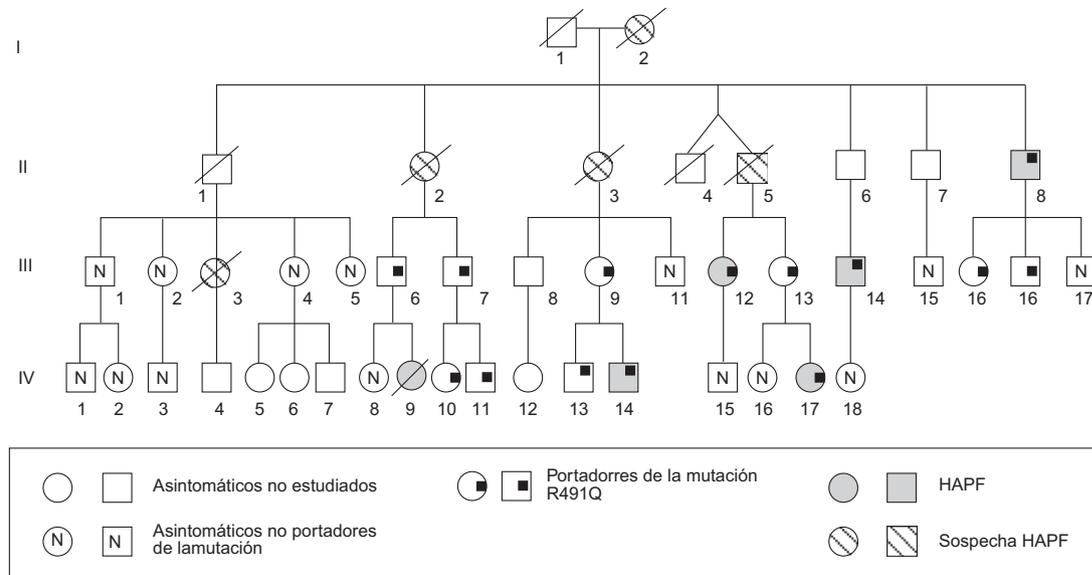


Figura 2. Árbol genealógico de la familia con la mutación R491Q (caso 7).

Estudio genético del gen *BMPR2*

Se han detectado 10 cambios en la secuencia del gen *BMPR2* respecto a la secuencia normal, aunque solo 3 de ellos corresponden a mutaciones previamente descritas como causantes de la enfermedad. La primera (R332X) es una mutación que crea un *codon stop* y, por lo tanto, una proteína truncada (fig. 1) descrita en el año 2000 por Thomson et al⁶ como causante de la enfermedad. En nuestra serie se detectó en uno de los casos del grupo de HAPI esporádica (caso 2), lo que da lugar a una frecuencia de mutaciones del 11,1% en dicho grupo.

La segunda mutación (R491Q), detectada en el caso 7 (grupo HAPF), es una mutación tipo *missense* descrita en el año 2000 por Deng et al³ (fig. 1). Por último, la tercera mutación (R211X), detectada en el caso 17 (grupo HAPF), da lugar, al igual que la primera, a un *codon stop* y, por lo tanto, a una proteína truncada (fig. 1)¹³. Dado que se han identificado 2 mutaciones en un total de 8 casos con HAPF, la frecuencia de mutaciones en estos casos es del 25%.

Para la mutación R491Q se ha podido estudiar a un total de 28 miembros de la familia, en los cuales se ha detectado la mutación en 14. De estos, 5 casos presentaron la enfermedad, por lo que la penetrancia en esta familia es del 35,7%.

Por otra parte, se han detectado varios polimorfismos sin responsabilidad clínica demostrada, tanto en casos de HAPF como en pacientes con HAPI esporádica. Uno de ellos es el polimorfismo S775N¹⁴ detectado en un caso de HAPI esporádica y en otro de HAPF. A pesar de que este polimorfismo da lugar a un cambio de aminoácido, no es responsable de la enfermedad y se encuentra presente en el 3,4% de la población general (50 controles estudiados).

No se ha identificado ninguna mutación en los 3 sujetos sanos estudiados o familiares de pacientes diagnosticados de HAP fallecidos.

Caracterización fenotípica de familias con hipertensión arterial pulmonar familiar

Se estudió a la familia del caso 7. El caso índice, portador de la mutación R491Q, fue diagnosticado de HAP a los 14 años. En su historia familiar se registraban una prima diagnosticada de HAP que

falleció a los 19 años y 4 parientes cercanos fallecidos de muerte súbita o patología cardíaca no especificada, incluyendo la abuela materna (fig. 2). Se efectuó el estudio familiar del gen *BMPR2*, incluyendo un total de 28 casos de 3 generaciones, a partir de un hermano de la abuela materna (II generación) (fig. 2). En este último, se detectó la presencia de la mutación a los 65 años, presentando en ese momento un ecocardiograma normal. Posteriormente, a los 9 años de seguimiento, se detectó un incremento anómalo de la PAP en el ecocardiograma, confirmándose posteriormente el diagnóstico de HAP mediante estudio hemodinámico.

En la III generación se estudiaron 15 miembros, de los cuales 8 eran portadores de la mutación. Dos de ellos también fueron diagnosticados de HAP mediante estudio hemodinámico al cabo de 5 y 7 años, respectivamente. En la última generación analizada (IV) se detectó la mutación en 5 casos de los 12 estudiados, estableciéndose el diagnóstico de HAP en el caso índice (ya descrito) y, en otro miembro, a los 3 años de edad. La edad media de presentación de la enfermedad en la II generación fue de 75 años, de 49 años en la III y de 9 años en la IV, confirmándose el fenómeno de anticipación genética.

En total, se detectó la mutación R491Q en 14 de los 28 miembros de la familia estudiados (50%). De entre los portadores de la mutación, en 5 casos (incluyendo el caso índice) se estableció el diagnóstico hemodinámico de HAP, lo que indica una penetrancia de la enfermedad en esta familia del 35,7%.

Los datos demográficos y funcionales de los sujetos de esta familia, agrupados en función de la expresión de la mutación, se detallan en la tabla 2.

Dado el elevado número de sujetos estudiados, se investigó si en dicha familia la DL_{CO} difería entre los sujetos asintomáticos portadores de la mutación y los no portadores. Considerados globalmente, no existían diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, un análisis de la varianza considerando como cofactor la generación, puso de manifiesto una interacción entre el valor de la relación DL_{CO}/K_{CO} y la generación. Por consiguiente, se compararon los valores de K_{CO} entre los miembros de una misma generación. En los sujetos asintomáticos de la III generación se observó un valor de K_{CO} menor en aquellos que expresaban la mutación ($n=7$), comparado con los que no la expresaban ($n=7$) ($88 \pm 5\%$ y $104 \pm 9\%$ del valor de referencia, respectivamente; $p < 0,01$) (fig. 3).

Tabla 2
Datos demográficos y funcionales de la familia con la mutación R491Q

	Portadores de la mutación n=14 ^a	No portadores de la mutación n=14
Edad	35 ± 9	29 ± 14
Sexo (hombre/mujer)	7/7	8/6
Alteraciones ecocardiográficas ^b , n (%)	2(14)	1(7%)
FVC (% ref)	99 ± 22	103 ± 15
FEV1(% ref)	103 ± 22	107 ± 17
FEV1/FVC (%)	83 ± 8	86 ± 5
DLCO (% ref)	94 ± 24	100 ± 20
DLCO/VA (% ref)	87 ± 13	97 ± 14 ^c

DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; % ref: porcentaje respecto al valor de referencia; VA: volumen alveolar.

^a Incluidos los pacientes con diagnóstico hemodinámico de hipertensión pulmonar.

^b Aumento de la presión sistólica en arteria pulmonar y/o cambios en el ventrículo derecho.

^c p < 0,05.

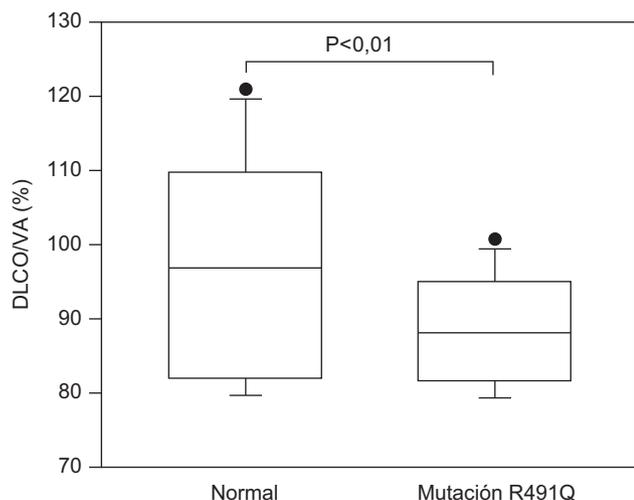


Figura 3. Valor de la relación DLCO/VA en sujetos portadores de la mutación R491Q y no portadores, pertenecientes a la 3.^a generación de la familia del caso 7.

También se estudiaron simultáneamente 5 familiares del caso 5, sin conocimiento del estudio genético del caso índice. No se detectaron mutaciones del gen *BMP2* en dicho caso índice y, como podía anticiparse, tampoco en sus familiares.

Discusión

El presente estudio es el primero que analiza la prevalencia de las mutaciones del gen *BMP2* en pacientes con HAPF en población española. Se han detectado tan solo dos mutaciones en 8 casos de HAPF, lo que indica una frecuencia de mutaciones del 25% en dicho grupo. Este porcentaje es bajo si lo comparamos con otros datos publicados, que indican que hasta un 70% de los individuos con HAPF presentan mutaciones en el gen *BMP2*¹⁵. Una posible explicación a esta diferencia podría ser la presencia de mayor heterogeneidad genética en nuestra población, lo que implicaría la contribución de otros genes no estudiados en la patogénesis de la HAP. Otro hecho a destacar es la limitación técnica de los SSCPs, ya que el estudio mediante esta técnica ofrece un 80% de eficacia en relación con la secuenciación directa,

lo que disminuiría el porcentaje de detección de mutaciones empleando la misma¹⁶. Tampoco podemos descartar la presencia de mutaciones en regiones intrónicas no estudiadas, o bien grandes delecciones o duplicaciones.

El hecho de disponer de una familia en la que ha sido posible estudiar a 28 miembros ha permitido evidenciar el fenómeno de la anticipación genética (inicio de la enfermedad a edades más jóvenes y/o mayor gravedad clínica en las generaciones subsecuentes). La mutación R491Q se identificó en 14 de los individuos analizados, lo que corresponde al 50% sobre el total de esta familia. El diagnóstico de HAP se estableció en 5 (35,7%) de los portadores estudiados, incluyendo el caso índice, lo que representa un porcentaje de penetrancia de la enfermedad algo superior a lo publicado en otros estudios¹⁵. De todos modos, en términos generales la penetrancia puede considerarse reducida, lo que indica que no todos los individuos que son portadores de la mutación van a desarrollar la enfermedad. Este hecho sugiere que la mutación del gen es requerida pero no suficiente para expresar la enfermedad¹⁷. Posiblemente, en la patogénesis de la enfermedad podrían contribuir otros factores como, por ejemplo, mediadores inflamatorios o ambientales, que actuarían como modificadores de la enfermedad ante un genotipo permisivo^{18,19}.

En el grupo de pacientes con HAPI, la prevalencia de mutaciones del gen *BMP2* fue del 11%. Este hallazgo concuerda con estudios previos, aunque los estudios publicados muestran resultados dispares, con prevalencias que oscilan entre el 11% y el 40%^{7,13}. En un primer estudio, Thomson y et al⁶ observaron mutaciones del gen *BMP2* en 13 pacientes de 50 diagnosticados de HAPI (26%). En el estudio efectuado en población española citado anteriormente¹⁰, 2 de los 8 pacientes con HAPI estudiados mostraron mutaciones, y un tercero mostró un cambio sin responsabilidad demostrada en el desarrollo de HAP. Por consiguiente, la frecuencia de mutaciones en esta otra población española de pacientes con HAPI esporádica (25%) es similar a la obtenida en nuestro estudio en casos de HAP familiar y más elevada que en los casos con HAPI esporádica. De todos modos, al tratarse de series con un número de casos muy reducido no es posible extraer conclusiones con relación a estas diferencias.

No se detectó ninguna mutación en los individuos sanos con historia familiar de HAP que nos fueron remitidos para posible consejo genético, ni en los familiares del caso 5, que fueron estudiados antes de conocer si el caso índice era portador de mutación o no. Estos datos confirman el hecho de que para efectuar un correcto cribado familiar en la HAP es preciso el diagnóstico genético de certeza del caso índice¹⁵.

Sin duda, el hallazgo de mayor interés clínico del presente estudio fue la diferencia en la capacidad de difusión de CO observada entre portadores y no portadores de la mutación. Esta es una observación novedosa, no descrita previamente. Aunque no puede afirmarse que esta alteración corresponda a una manifestación precoz de la enfermedad, sí que es concebible que la presencia de la mutación otorgue una mayor susceptibilidad a presentar anomalías funcionales en la circulación pulmonar (desventaja fisiopatológica)²⁰, hasta ahora poco estudiadas. Estudios en modelos animales indican que la mutación del gen *BMP2* impide un adecuado remodelado del lecho vascular pulmonar ante un estímulo externo como la hipoxia prolongada²¹. También se ha observado un incremento significativo de la PAP durante el esfuerzo en sujetos asintomáticos portadores de la mutación, cambio que no se produjo en miembros de la misma familia no portadores de la mutación¹¹. Sztrymf et al²² analizaron la influencia de la mutación del gen *BMP2* en el curso clínico y el pronóstico de 223 pacientes diagnosticados de HAP familiar o HAPI esporádica, comparando portadores de la mutación (n=68) con no portadores (n=155). Los portadores de la mutación presentaban una forma más grave de la enfermedad, con edad de inicio más temprana y mayor compromiso

hemodinámico en el momento del diagnóstico. Asimismo, estos últimos respondían en menor proporción a la prueba vasodilatadora aguda y eran más propensos a requerir tratamiento con prostanoides endovenosos o trasplante pulmonar²².

Hasta el momento, no se dispone de ningún biomarcador o medida funcional respiratoria que permita detectar precozmente las alteraciones que ocurren en la vasculatura pulmonar en los portadores de la mutación del gen *BMPR2*. Se ha sugerido que la disminución de la presión parcial de CO₂ al final de la espiración durante el ejercicio podría detectar de forma temprana esta alteración, al poner de manifiesto una hipoperfusión relativa en relación con la ventilación²³. Los resultados de nuestro estudio son consistentes con este concepto, al observar diferencias significativas en relación con la K_{CO} y no con la DL_{CO}, aunque manteniéndose dentro de los límites de referencia. Son necesarios estudios en un número mayor de portadores de la mutación del gen *BMPR2* para comprender mejor la significación de este hallazgo.

En resumen, el presente estudio demuestra una baja prevalencia de mutaciones del gen *BMPR2* en los pacientes con HAPF de nuestro medio evaluados. En los pacientes con HAPI esporádica la prevalencia de mutaciones también es baja, aunque concuerda con la que se ha descrito en otras áreas geográficas. Asimismo, nuestro estudio pone de manifiesto la existencia de una relación entre el valor de la K_{CO} y la presencia de mutaciones del gen *BMPR2* en portadores asintomáticos, lo que sugiere una posible alteración del lecho vascular pulmonar en estos individuos. Estudios en una muestra más amplia de pacientes permitirían valorar el papel complementario de esta medición en el cribaje y seguimiento de la HAP familiar.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Carmen Tarancón, Ana Celia Barnosi, José Poveda, Antonio Román y Carlos Disdier su valiosa aportación de casos para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Arch Bronconeumol. 2008;44:87-99.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med. 1987;107:216-23.
3. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. Am J Hum Genet. 2000;67:737-44.
4. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA III, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. Nat Genet. 2000;26:81-4.
5. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, Hanaoka M, Loyd JE, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;1:32-42.
6. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding *BMPR-II*, a receptor member of the TGF-beta family. J Med Genet. 2000;37:741-5.
7. Koehler R, Grunig E, Pauciulo MW, Hoepfer MM, Olschewski H, Wilkens H, et al. Low frequency of *BMPR2* mutations in a German cohort of patients with sporadic idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Med Genet. 2004;41:e127.
8. Humbert M, Deng Z, Simonneau G, Barst RJ, Sitbon O, Wolf M, et al. *BMPR2* germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. Eur Respir J. 2002;20:518-23.
9. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WPK, Yen E, Widlitz A, Barst RJ, et al. *BMPR2* mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. Eur Respir J. 2004;24:371-4.
10. Balloira A, Vilariño C, Leiro V, Valverde D. Mutaciones en el gen que codifica *BMPR2* en pacientes con hipertensión arterial pulmonar esporádica. Arch Bronconeumol. 2008;44:29-34.
11. Grunig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. Circulation. 2000;102:1145-50.
12. Manual SEPAR de Procedimientos. Módulo 3. Procedimientos de evaluación de Función Pulmonar. Madrid Ediciones Luzán 5, S.A; 2002.
13. Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Takashima A, Tomoike H, Morisaki T. *BMPR2* mutations found in Japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary hypertension. Hum Mutat. 2004;23:632.
14. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, Carlquist J, McKinney JT, Rich S, et al. Relationship of *BMPR2* mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2006;113:2509-1.
15. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med. 2007;28:43-57. vii-viii.
16. Cogan JD, Vnencak-Jones CL, Phillips JA, Lane KB, Wheeler LA, Robbins IM, et al. *BMPR2* gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. Genet Med. 2005;7:169-74.
17. Long L, MacLean MR, Jeffery TK, Morecroft I, Yang X, Rudarakanchana N, et al. Serotonin increases susceptibility to pulmonary hypertension in *BMPR2*-deficient mice. Circ Res. 2006;98:818-27.
18. Elliott CG. Genetics of pulmonary arterial hypertension: current and future implications. Semin Respir Crit Care Med. 2005;26:365-71.
19. Humbert M, Trembath RC. Genetics of pulmonary hypertension: from bench to bedside. Eur Respir J. 2002;20:741-9.
20. Peacock AJ, Rubin LJ. The genetics of pulmonary hypertension. In: Pulmonary Circulation, diseases and their treatment. Second edition. Arnold 2004.
21. Beppu H, Ichinose F, Kawai N, Jones RC, Yu PB, Zapol WM, et al. *BMPR-II* heterozygous mice have mild pulmonary hypertension and an impaired pulmonary vascular remodeling response to prolonged hypoxia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004;287:1241-7.
22. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of *BMPR2* mutation. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1377-83.
23. Yasunobu U, Oudiz RJ, Sun SG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. Chest. 2005;127:1637-46.