

**Prevalencia de variantes genéticas en la hipertensión arterial pulmonar tras la reparación de D-transposición de grandes vasos. Registro REHIPED**



**Prevalence of genetic variants in pediatric pulmonary arterial hypertension associated with corrected D-transposition of the great arteries. The REHIPED registry**

**Sr. Editor:**

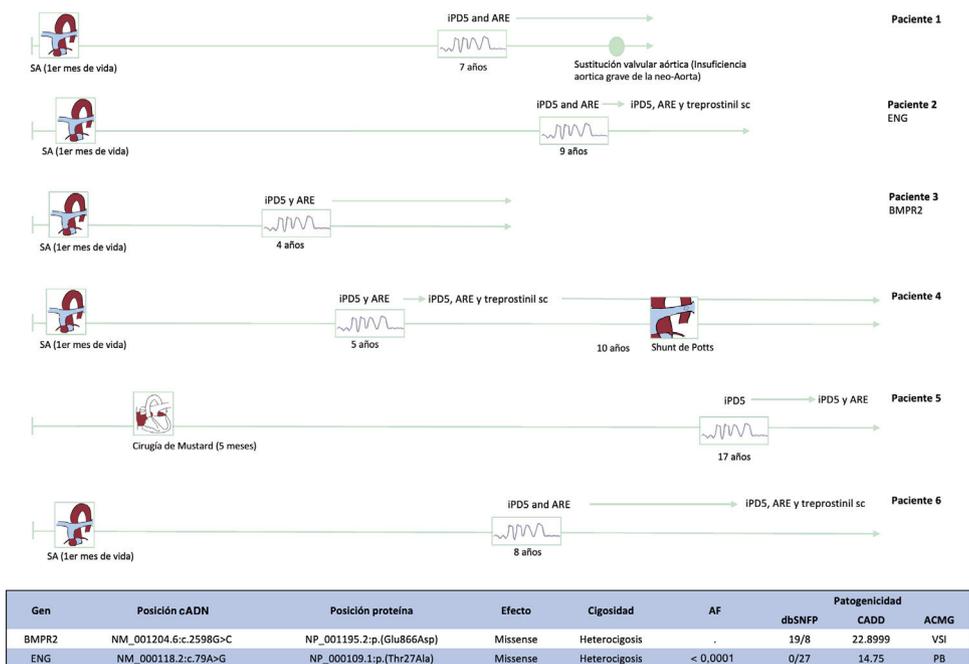
La hipertensión arterial pulmonar (HAP) tras corrección de la D-transposición de grandes arterias (D-TGA) es una entidad todavía en investigación. La técnica de corrección pionera fue el *switch* auricular (Mustard o Senning), realizada en los primeros 5-8 meses de vida. La incidencia descrita de HAP tras este tipo de corrección era del 7%, atribuida a la cianosis, el daño endotelial, la hiperoxia del árbol vascular pulmonar y la persistencia de cortocircuitos sistémico-pulmonares hasta la cirugía. Posteriormente, la corrección anatómica o *switch* arterial realizada en los primeros días de vida reemplazó a la anterior. Sin embargo, en algunos pacientes aún se desarrolla HAP tras el *switch* arterial. Por ello, se han propuesto otros posibles mecanismos: el desarrollo anómalo del árbol vascular pulmonar durante el crecimiento fetal (cierre precoz del foramen oval en el feto o la hipoxia pulmonar), eventos embólicos pulmonares durante la auriculoseptostomía de Rashkind e incluso factores genéticos<sup>1</sup>.

Nuestro propósito es analizar la prevalencia de variantes genéticas relacionadas con HAP en una cohorte de pacientes con D-TGA reparada que contrajeron HAP, dentro del registro REHIPED (Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar Pediátrica)<sup>2</sup>. El diagnóstico se realizó mediante cateterismo cardiaco derecho, salvo inestabilidad clínica. El análisis genético consistió en un panel NGS de 21 genes (*ABCC8*, *ACVRL1*, *BMPR1B*, *BMPR2*, *CAV1*, *CBLN2*, *CPS1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *GDF2*, *KCNA5*, *KCNK3*, *MMACHC*, *NOTCH3*, *SARS2*, *SMAD1*, *SMAD4*, *SMAD5*, *SMAD9*, *TBX4* y *TOPBP1*)<sup>3</sup>. La clasificación de variantes se realizó según las recomendaciones de la *American College of Medical Genetics*. Se obtuvo el consentimiento informado

por escrito de los padres o tutores legales en todos los casos. El registro REHIPED recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación Médica de los centros participantes.

Entre 2011 y 2020, se incluyó a 9 niños con D-TGA reparada y HAP. Se seleccionó a 6 que accedieron a realizarse el estudio genético (4 varones y 2 mujeres). En 5 se había realizado *switch* arterial y en 1, cirugía de Mustard (paciente 5). Tres pacientes tenían un septo interventricular íntegro (pacientes 2, 3 y 5). El caso 1 se diagnosticó a los 7 años (presión arterial pulmonar media [PAPm], 34 mmHg; resistencia vascular pulmonar indexada [RVPI], 4,3 UW/m<sup>2</sup>), y se había mantenido en clase funcional (CF) II con doble tratamiento oral. Aunque en este paciente se produjo insuficiencia aórtica grave que precisó sustitución de válvula aórtica a los 10 años, se constató una presión capilar pulmonar (PCP) < 15 mmHg en los sucesivos cateterismos realizados antes de la cirugía y 1 año después. Al paciente 2 se lo diagnosticó con 9 años (PAPm, 65 mmHg; PCP, 14 mmHg; RVPI, 30 UW/m<sup>2</sup>) y permanecía estable a los 14 años con tratamiento triple que incluye treprostínil subcutáneo. La paciente número 3 se diagnosticó a los 4 años (ecocardiograma transtorácico de alta probabilidad e imposibilidad de un cateterismo derecho por inestabilidad clínica). Inició doble tratamiento oral y 3 años después permanecía en CF II; en el seguimiento se decidió no realizar el cateterismo cardiaco derecho, pues se mantenía una situación general de bajo riesgo. El paciente 4 se diagnosticó con 5 años (PAPm, 63 mmHg; PCP, 9 mmHg; RVPI, 17,4 UW/m<sup>2</sup>). Pese al tratamiento triple que incluía treprostínil, la paciente necesitó un *shunt* de Potts con 11 años, tras lo cual se encontraba en CF II a los 21 años. El caso 5 (cirugía de Mustard a los 5 meses) se confirmó con 17 años (PAPm, 62 mmHg; PCP, 7 mmHg; RVPI, 12 UW/m<sup>2</sup>). Actualmente tiene 30 años y permanece en CF II con tratamiento oral doble. El paciente 6 se diagnosticó con 9 años (PAPm, 85 mmHg; PCP, 10 mmHg; RVPI, 17 UW/m<sup>2</sup>) y permanece en CF II con tratamiento triple con treprostínil subcutáneo (figura 1).

Como resultado del estudio genético, se describe una variante probablemente benigna en el gen *ENG* (endoglin) y una variante de significado incierto en *BMPR2*. Aunque la variante en *ENG*



**Figura 1.** Análisis *in silico* de los genes candidatos. Se utilizó el genoma hg19 como referencia. La predicción utilizó las bases de datos agregadas en *dbSNFP*, *CADD* y *ACMG*. La frecuencia alélica se estimó con base en múltiples poblaciones de pseudocontrol: gnomAD genomes (v2.1.1), gnomAD exomes (v2.1.1), Kaviar (version 160204-Public), Beacon (v2.0), 1000G, Phase III y Bravo. AF: frecuencia alélica; ARE: antagonistas del receptor de endotelina; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5; PB: probablemente benigna; SA: *switch* arterial; VSI: variante de significado incierto.

inicialmente se clasificó como variante de significado incierto según la predicción *in silico*, la presencia de la variante en el padre asintomático ha supuesto su reclasificación en variante probablemente benigna. En el caso 3, la variante se clasificó inicialmente como probablemente patogénica según el análisis *in silico*, aunque después se reclasificó como variante de significado incierto tras confirmarse la variante en el padre del caso, también asintomático.

Este es el primer estudio que prueba la posible influencia de variantes genéticas relacionadas con HAP en la aparición de esta entidad tras corrección de D-TGA. Si bien las variantes encontradas no son patogénicamente significativas, ello no descarta su potencial papel en presencia de D-TGA. El pequeño tamaño muestral y el hecho haber testado solo genes actualmente relacionados con la HAP no permite excluir la hipótesis genética en el desarrollo de HAP. Recientemente, un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) asoció determinados polimorfismos genéticos con una mejora en el pronóstico en una cohorte de 133 pacientes con D-TGA tras *switch* arterial<sup>4</sup>. En definitiva, son necesarios nuevos estudios para elucidar posibles factores genéticos implicados en el desarrollo de HAP en la D-TGA. Posiblemente, será necesario emplear técnicas como el GWAS para buscar nuevas regiones genómicas implicadas<sup>4</sup>.

## FINANCIACIÓN

A. Cruz-Utrilla recibe financiación como parte de una beca «Río Hortega» (CM20/00164) del Ministerio de Ciencia e Innovación (Instituto de Salud Carlos III). Este trabajo se ha cofinanciado con fondos provenientes del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (FISPI18/01233).

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido al diseño, la redacción y el análisis crítico del artículo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Alejandro Cruz-Utrilla<sup>a,b,\*</sup>, Natalia Gallego<sup>c,d,e</sup>,  
Alba Torrent-Vernetta<sup>d,f</sup>, Inmaculada Guillén<sup>g</sup>,  
María Pilar Escribano Subías<sup>a,b</sup> y María Jesús del Cerro Marín<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>c</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>d</sup>Centro Nacional de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), España

<sup>e</sup>ITHACA, European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability, Bruselas, Bélgica

<sup>f</sup>Sección de Alergología, Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>g</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>h</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [acruzutrilla@gmail.com](mailto:acruzutrilla@gmail.com) (A. Cruz-Utrilla).

On-line el 08 de diciembre 2021

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zijlstra WM, Elmasry O, Peplinkhuizen S, et al. Pulmonary arterial hypertension in children after neonatal arterial switch operation. *Heart*. 2017;103:1244–1249.
2. del Cerro Marín MJ, Sabaté Rotés A, et al. REHIPED Investigators. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1421–1429.
3. Castaño JAT, Hernández-González I, Gallego N, et al. Customized massive parallel sequencing panel for diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Genes*. 2020;11:1158.
4. Woudstra O, Skoric-Milosavljevic. Post MC, et al. Common genetic variants improve risk stratification after atrial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J*. 2021. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1855>.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.023>  
0300-8932/

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Un caso inusual de endocarditis por *Brucella* que afecta a una válvula pulmonar protésica



### An unusual case of *Brucella* endocarditis involving a prosthetic pulmonary valve

#### Sr. Editor:

La infección por *Brucella* es una de las infecciones zoonóticas más importantes en todo el mundo, causada por la bacteria gramnegativa intracelular *Brucella*, que se transmite al ser humano a través de alimentos contaminados o por contacto directo con animales infectados<sup>1</sup>. La endocarditis por *Brucella* (EB) es una de las complicaciones actualmente más temidas de la brucelosis, ya que puede poner en peligro la vida del paciente.

La bacteria *Brucella* es endémica en los animales y el ser humano en la región de Oriente Medio, incluido Líbano. Es de destacar que

el quinto brote epidémico mundial más grande de infección por *Brucella* se produjo en el Líbano, con inicio en 2017 y un total de 1.180 casos<sup>2</sup>. Según lo indicado por la Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para el Mediterráneo Oriental (EMRO), la incidencia anual de brucelosis en Líbano fue de entre 3,5 y 9 casos cada 100.000 habitantes entre 1997 y octubre de 2009<sup>3</sup>. Dado su carácter endémico, en la práctica clínica en Líbano es frecuente incluir la brucelosis en el diagnóstico diferencial cuando se realiza el estudio diagnóstico de un paciente con fiebre de origen desconocido.

En la literatura médica se han descrito tan solo unos pocos casos de EB, debido a la identificación infrecuente de la enfermedad. El microorganismo parece tener predilección por la invasión del tejido endocárdico dañado y tiende a causar endocarditis de las válvulas mitral y aórtica<sup>4</sup>. Mientras que algunas presentaciones de casos describen una afección de las válvulas mitral y aórtica por la EB, los