

## การเปลี่ยนแปลงของยีน บี-เอ็ม-พี-อาร์-ทู (BMPR2) ในผู้ป่วยความดันเลือดแดงในปอด สูงจากโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

ในผู้ป่วยความดันเลือดแดงในปอดสูง (pulmonary arterial hypertension:PAH) โดยเฉพาะที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic PAH:iPAH) พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของยีน บี-เอ็ม-พี-อาร์-ทู (BMPR2 : bone morphogenetic protein type II receptor) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ถือว่าเป็นหนึ่งในกลไกพยาธิกำเนิดของโรค โดยที่ผู้ป่วย iPAH ที่มีการเปลี่ยนแปลงของ BMPR2 มักพบมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่า แต่ข้อมูลเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลง BMPR2 ในผู้ป่วย PAH จากโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease :CHD) มีจำกัด

**วิธีศึกษา :** ผู้ป่วยจำนวน 30 คนที่มีภาวะ PAH จาก CHD ได้สมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยที่ผู้ป่วยได้รับการสวนหัวใจเพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดแดงในปอด (pulmonary artery pressure: PAP), แรงต้านของหลอดเลือดแดงในปอด (pulmonary vascular resistance: PVR) และทดสอบความยืดหยุ่นตัวของหลอดเลือดแดงในปอดโดยใช้ออกซิเจนหรือยาไอโลพรอส

**ผลการศึกษา :** ผู้ป่วย PAH จำนวน 30 คน อายุมัธยฐานที่ 90 เดือน เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง โดยที่ mean PAP  $48 \pm 17$  มม.ปรอท และ PVR  $6.7 \pm 4.2$  WUm<sup>2</sup> เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มโดยใช้การเปลี่ยนแปลงของ BMPR2 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลง BMPR2 (BMPR2 positive) มี mPAP  $44 \pm 15$  mmHg และ PVR  $5.7 \pm 4.1$  WUm<sup>2</sup> และผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 86 มีการตอบสนองต่อการทดสอบการยืดหยุ่นตัวของหลอดเลือดแดงในปอด ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง BMPR2 (BMPR2 negative) พบว่า mPAP  $49 \pm 17$  มม.ปรอท, PVR  $17 \pm 4.3$  WUm<sup>2</sup> และร้อยละ 87 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการทดสอบความยืดหยุ่นตัวของหลอดเลือดแดงในปอด

**บทสรุป:** ในผู้ป่วยกลุ่ม PAH จาก CHD ที่เข้าร่วมการศึกษา พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ BMPR2 ร้อยละ 24 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของยีน BMPR2 และไม่มีการเปลี่ยนแปลงของยีน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีแตกต่างกันในแง่การประเมินความรุนแรงของ PAH โดยการสวนหัวใจหรือการทดสอบการยืดหยุ่นตัวของหลอดเลือด ดังนั้น การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ BMPR2 ในผู้ป่วย PAH จาก CHD ไม่ช่วยทำนายการพยากรณ์ของโรค

## BMPR2 mutation in Children with Pulmonary Arterial Hypertension associate with Congenital Heart Disease

*Alisa Limsuwan MD\*, Duangrurdee Wattanasirichaigoon MD+*

*Division of Pediatric Cardiology\*, Division of Clinical Genetics+, Department of Pediatrics,  
Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.*

In patients with idiopathic pulmonary hypertension (iPAH) the mutations of bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMPR2), which have an impact on the clinical outcome, was well defined. We investigated the occurrence of BMPR2 mutation in children with associate pulmonary arterial hypertension to congenital heart disease (aPAH/CHD) and correlate with the disease severity and the pulmonary vasoreactivity testing.

**Methods:** BMPR2 mutation types were determined in 30 aPAH/CHD children. All children underwent cardiac catheterization to obtain baseline hemodynamic data and responsiveness to pulmonary vasoreactivity testing. Determination of pulmonary vasoreactivity response in patients with aPAH/CHD is focus on the alteration of pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary blood flow (Qp) while the pulmonary artery pressure (PAP) usually remain unchanged.

**Results:** Of 30 patients (median-age 90 months) with aPAH/CHD (mean PAP  $40 \pm 4$  mmHg, PVR  $6.7 \pm 4.2$ ), 23 (76%) were BMPR2 mutation-negative, and 7 (24%) were mutation-positive. Both BMPR2 mutations –positive and negative have similar response to pulmonary vasoreactivity test (86% vs 87%,  $p=0.93$ ) and pulmonary hemodynamics (mean PAP  $44 \pm 15$  vs  $49 \pm 17$  mmHg,  $p=0.45$ ; PVR  $5.7 \pm 4.1$  vs  $7.0 \pm 4.3$  WU.m<sup>2</sup>,  $p=0.35$ ).

**Conclusions:** BMPR2 mutation-positive were found 24% of children with aPAH/CHD. In our cohort, these genetic mutations did not distinguish the responsiveness of pulmonary vasoreactivity testing or the severity of pulmonary hypertension in term of pulmonary hemodynamics. Therefore determination of BMPR2 mutation in children with aPAH/CHD is unlikely to predict the clinical severity of the disease and perhaps the disease outcome.