

PERFILES GENÉTICOS DIFERENCIADOS EN FORMAS SEVERAS DE FIBROMIALGIA Y SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA.

Garcia-Fructuoso FJ^{1*}, Lao-Villadoniga JI², Fernandez-Sola J³, Poca-Dias V⁴, Tejedor D⁵

¹Servicio de Reumatología, Clínica CIMA, Barcelona (Spain).

²Unidad de Genética Molecular, Laboratorios Dr.Echevarne, Barcelona (Spain)

³Unidad de Fatiga Crónica, Hospital Clínic. Barcelona (Spain)

⁴Institut Ferran de Reumatología. Barcelona (Spain).

⁵Progenika Biopharma SA. Derio (Spain)

Introducción y objetivos

La Fibromialgia (FM) y el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) son dos enfermedades diferenciadas que comparten síntomas y se encuentran en expansión diagnóstica. Ambas presentan diferentes grados de severidad que modifican el pronóstico y la actitud terapéutica de forma trascendente para la vida del enfermo. El objetivo de este trabajo ha sido determinar perfiles genéticos de ambas enfermedades a través de un enfoque de análisis de enfermedades complejas, con la hipótesis de que ambos perfiles son diferentes y que dichos perfiles diferenciados permiten predecir los fenotipos de mayor severidad.

Pacientes y métodos

De entre todos los enfermos inscritos en el "Registro de Enfermos con Fibromialgia y/o Síndrome de Fatiga Crónica" (www.fundacionfatiga.org/registro_pacientes.htm) se seleccionaron por sorteo 1500 enfermos de toda España diagnosticados de FM, SFC o ambas enfermedades, de los cuales 1020 cumplieron el consentimiento informado, rellenaron un detallado cuestionario que incluía detalles de su proceso diagnóstico, características fenotípicas, enfermedades hereditarias, despistaje de patología psiquiátrica, el *Fibromyalgia Impact Questionnaire* y el CDC 2005 Symptom Inventory for CFS, se les realizó una extracción de sangre. Se solicitaron 1000 muestras de controles sanos, sin dolor ni fatiga y del mismo sexo y edad al Banco Nacional de ADN Español (www.bancoadn.org). Una selección posterior realizada entre los pacientes evaluó solo mujeres que cumplieran rigurosamente los criterios diagnósticos internacionalmente aceptados (ACR'90 y CDC'94) con el menor overlap posible y se excluyeron las que presentaban perfiles psiquiátricos anormales elevados o muy elevados en las escalas de valoración, quedando 403 pacientes (186 FM, edad: 45-54 años / 217 CFS, edad: 30-39 años).

En el Centro Nacional de Genotipado Español (www.cegen.org) se analizaron mediante tecnología SNPlex[®] 90 TagSNP elegidos en base a trabajos previos publicados, por la experiencia de las investigaciones de nuestro equipo y a las vías fisiopatogénicas implicadas conocidas o hipotéticas.

Se utilizaron SPSS[®] y HelixTree[®] para el análisis de los datos. La significación estadística se situó en $p < 0.05$.

Este estudio cumple la Declaración de Helsinki de la WMA (World Medical Association) y las recomendaciones de la EMEA (European Medicines Agency) y fue aprobado por los Comités Éticos de Clínica CIMA (Barcelona, Spain) y del Banco Nacional de ADN (Salamanca, Spain).

Resultados

Se excluyeron del estudio aquellos SNPs que no cumplieran el equilibrio de Hardy-Weinberg.

De forma sorprendente, el primer análisis realizado sobre 1020 pacientes y 1000 controles no halló ningún SNPs ni característica compleja significativa entre los dos grupos.

En cambio, el análisis efectuado sobre el grupo de diagnóstico riguroso evidenció 18 SNPs en 14 genes que establecen patrones diferenciados entre FM y SFC. La capacidad discriminante presentó una sensibilidad del 71%, una especificidad del 95% y un LR+ (Likelihood Ratio) de 15.4. Adicionalmente, 13 SNPs en 11 genes permitieron establecer un patrón diferencial para la FM leve/severa. La línea de corte para definir este patrón se encuentra para FIQ ≥ 76 . La capacidad discriminante presentó una sensibilidad de 57%, una especificidad del 95% y un LR+ de 12.5.

Por último, 14 SNPs en 12 genes establecen también un patrón complejo que corresponde al fenotipo más sintomático de SFC (CFS case definition symptoms from CDC Symptom Inventory ≥ 50). La capacidad discriminante resultó de una sensibilidad del 90%, una especificidad del 95% y

un LR+ de 18.7.

Todos los SNPs incluidos en los patrones pueden considerarse TagSNPs ($R^2 < 0,8$).

Conclusiones

Los perfiles de SNPs detectados permiten discriminar con muy alta especificidad las formas fenotípicas más severas de FM y SFC en mujeres, si se parte de muestras con diagnósticos fiables y se respetan todas las exclusiones de los criterios diagnósticos.

Se sugiere la conveniencia de que el SFC sea un diagnóstico de exclusión para FM y se insiste en la evidencia de que se trata de dos enfermedades diferenciables genéticamente.

Nuestro grupo está trabajando ya en la validación del estudio con otras poblaciones nacionales e internacionales.

Bibliografía

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The ACR 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160–72.

Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, and the International CFS Study Group. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med.* 1994;121:953-9, 1994.

Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991;18:728-34.

Wagner D, Nisenbaum R, Heim C, Jones JF, Unger ER, Reeves WC. Psychometric properties of the CDC symptom inventory for the assessment of chronic fatigue syndrome. Psychometric properties of the CDC symptom inventory for the assessment of chronic fatigue syndrome. *Population Health Metrics* 2005;3:8.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado con recursos de la Fundació per la Fibromiàlgia i la Síndrome de Fatiga Crònica (www.fundacionfatiga.org) a través del “Programa Fibrocard” y de la Fundació Echevarne (http://www.echevarne.com/echevarne_es/fun_presentacion.html).

Agradecimientos

Los autores agradecen expresamente su generosa participación a los enfermos que han participado en cualquier fase del estudio, incluyendo aquellos que no han sido seleccionados para el mismo y a los Dres. Antonio Barbadilla (UAB), Joan Colomer (Ebiointel), Anna Pérez (CEGEN), Arcadi Navarro (CEGEN), Rafael Cid (CEGEN), Andrés García Montero (Banco de ADN), Cristina Santos (Universidad de las Açores), Manuel Martínez Lavín (México) y Antonio Ponce (España), sus aportaciones al mismo.

Referencia de este abstract

García-Fructuoso FJ, Lao-Villadoniga JI, Fernández-Sola J, Poca-Días V, Tejedor D. En prensa. 8th International IACFS Conference on Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and other Related Illnesses. January 2007. Ft. Lauderdale, Florida, USA. Perfiles genéticos diferenciados en las formas severas de fibromiálgia y síndrome de fatiga crónica.

Correspondencia

Please send correspondence to: Dr. Ferran J. Garcia-Fructuoso. Clínica CIMA. Rheumatology Department. Paseo Manuel Girona, 33 08034 – Barcelona (Spain). Tel: +34 93 55 22 700 :: ferran.garcia@cimaclinic.com