NUEVAS GUIAS PARA DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA

NEW GUIDELINES FOR CYSTIC FIBROSIS DIAGNOSIS

Resumen del artículo "Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation."

Autores: Philip M. Farrell, MD, PhD, Terry B. White, PhD, Clement L. Ren, MD, Sarah E. Hempstead, MS et al.

Publicado en Journal of Pediatrics 2017;181S:S4-15

ABSTRACT

Newborn screening and an evolving understanding of cystic fibrosis (CF) genetics have prompted a reconsideration of the diagnosis criteria. This guide is the result of the work of 32 experts, who reviewed the relevant literature in order to achieve standardized definitions, consensus guidelines, criteria for diagnosis and terminology regarding this disease. Once one of these aspects was established, it was put to a vote; it was confirmed if more than 80% of votes were in favor. The full consensus committee voted and approved 27 out of 28 statements, 7 of which required revisions and a second round of voting. In this review, the main conclusions are shown, inviting the reader to examine the article in full.

Key words: cystic fibrosis, diagnosis, neonatal screening, sweat test, genetics

RESUMEN

En algunos casos el diagnóstico de fibrosis quística (FQ) aún constituye un desafío. Con el tiempo la genética de esta enfermedad se ha ido aclarando y por otro lado se cuenta con tamizaje neonatal, lo que ha provocado reconsiderar los criterios para el diagnóstico. Esta guía es el fruto del trabajo de 32 expertos, quienes revisaron la literatura relevante con el fin de lograr definiciones estandarizadas, pautas de consenso, criterios para el diagnóstico y terminología con respecto a esta enfermedad. Una vez establecido alguno de estos aspectos realizaron votaciones, siendo confirmados si se obtenían más del 80% de votos afirmativos. El comité de consenso completo votó y aprobó 27 de 28 declaraciones, 7 de las cuales necesitaron revisiones y una segunda ronda de votación. En esta revisión se muestran las principales conclusiones, invitando al lector a revisar el artículo en su totalidad.

Palabras clave: fibrosis quística, diagnóstico, tamizaje neonatal, prueba del sudor, genética

ANTECEDENTES

Tradicionalmente se sospechaba el diagnóstico de FQ según el fenotipo, según los signos y síntomas característicos. Sin embargo con el uso amplio del tamizaje neonatal en Estados Unidos, aproximadamente el 64% de los diagnósticos de FQ se ha realizado en niños asintomáticos o con síntomas mínimos. En los últimos años han ocurrido grandes avances en la información acerca de fenotipo y genotipo de esta enfermedad, lo que ha permitido comprender las manifestaciones clínicas atípicas.

A continuación se muestran las 27 recomendaciones avaladas por votación igual o mayor a 80% de los expertos. Destacan 4 de ellas con un 100% de aceptación: n° 1, 7, 11, 14 y 23.

Uno de los puntos importantes que se cambió con respecto a las guías del año 2008 son los valores de corte para cloro en sudor, considerándose actualmente como límite de normalidad un valor a toda edad de < 30 mmol/L.

1. La prueba de cloro de sudor se debe realizar de acuerdo con las pautas de procedimiento aprobadas y publicadas en protocolos internacionales establecidos tales como las guías CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 2009.

2. A los recién nacidos con tamizaje positivo se debe recolectar muestra de sudor en forma bilateral, cuando pese $>$ de 2 kg, y tenga al menos 36 semanas de edad gestacional corregida. Esto tiene como objeto asegurar una muestra de sudor adecuada.

3. A los recién nacidos mayores de 36 semanas de gestación y $>$ 2 kg de peso, con tamizaje positivo o prueba genética prenatal positiva se debe realizar prueba de sudor tan pronto como sea posible después de los 10 días de edad, idealmente al final del período neonatal (4 semanas).

4. En los recién nacidos con presunta FQ identificada a través de tamizaje neonatal, el tratamiento no debe retrasarse mientras se inician los esfuerzos para establecer el diagnóstico de FQ.
5. El análisis de cloruro de sudor debe realizarse dentro de pocas horas luego de la recolección del sudor y los resultados e interpretación deben ser informados a los médicos y padres o pacientes, tan pronto como sea posible y sin duda el mismo día.
6. En individuos con tamizaje neonatal positivo, características clínicas consistentes con FQ o historia familiar positiva, se puede diagnosticar FQ si el valor de cloro en sudor es ≥ 60 mmol / L.
7. Los individuos con tamizaje positivo y criterios de cloro en sudor para FQ deben someterse a una prueba genética de CFTR si el genotipo de CFTR no está disponible o el proceso de tamizaje es incompleto.
8. En individuos con tamizaje neonatal positivo y cloro en sudor <30 mmol / L es muy poco probable que se trate de FQ.
9. En individuos con clínica consistente con FQ y cloro en sudor <30 mmol / L el diagnóstico de FQ es menos probable. Sin embargo, se puede considerar si los criterios clínicos en evolución y/o el genotipo del CFTR son compatibles con FQ y no con un diagnóstico alternativo.
10. Los individuos con tamizaje neonatal positivo, síntomas de FQ, o historia familiar positiva, y valores de cloro en sudor en rango intermedio (30-59 mmol / L) en dos ocasiones distintas pueden tener FQ. Deben considerarse para análisis extendido de gen CFTR y / o análisis funcional del CFTR.
11. Deben usarse las últimas clasificaciones identificadas en el proyecto CFTR2 (<http://www.cftr2.org/index.php>) para apoyar el diagnóstico de FQ:
 - Mutación causante de FQ: individuos con 2 copias en alelos separados probablemente tendrán CF (se necesita confirmación cloro en sudor)
 - Mutación de consecuencias clínicas variables (MVCC): una mutación que, en combinación con una mutación causante de FQ u otra mutación MVCC, puede dar como resultado FQ
 - Mutación no caracterizada / mutación UNK (unknown clinical consequence): mutación que no ha sido evaluada por CFTR2 y puede ser causa de enfermedad o de consecuencias clínicas variables o benigna
 - Mutación que no causa FQ: es poco probable que las personas con 1 o más tengan FQ (como resultado de ese alelo)
12. En individuos que presentan tamizaje neonatal positivo, síntomas de FQ o historia familiar positiva, la identificación de 2 mutaciones causantes de FQ (definidas por CFTR2) son consistentes con un diagnóstico de FQ. Sin embargo, es necesario realizar una prueba de cloruro de sudor para confirmar el diagnóstico.
13. La ausencia de detección de 2 mutaciones CFTR causantes de FQ CF no excluye un diagnóstico de FQ.
14. Si se necesitan más pruebas funcionales de FQ (diferencia de potenciales nasales o pruebas de absorción intestinal), estas deben realizarse en un centro de referencia validado con personal certificado por la Fundación de FQ.
15. En individuos con tamizaje neonatal positivo y CFTR variables o no caracterizadas (<2 mutaciones causantes de FQ), el diagnóstico de FQ se puede realizar demostrando la disfunción CFTR (cloro en sudor ≥ 60 mmol / L) o diferencia de potenciales nasales o pruebas de absorción intestinal.
16. El término CRMS (CFTR-related metabolic syndrome) se usa en los EE. UU para fines de atención médica y CFSPID (CF screen positive, inconclusive diagnosis) se usa en otros países, pero ambos describen un diagnóstico no concluyente después del tamizaje neonatal.
17. El término CRMS / CFSPID está reservado para los individuos con tamizaje o positivo sin características clínicas compatibles con un diagnóstico de FQ.
18. La definición de CRMS / CFSPID es un lactante con tamizaje neonatal positivo para FQ y :
 - Un valor de cloro en sudor <30 mmol / L y 2 mutaciones de CFTR, con al menos 1 de ellas consecuencias fenotípicas no definidas ó
 - Un valor intermedio de cloro en sudor (30-59 mmol / L) y 1 o 0 mutaciones que causan FQ
19. Los niños designados como CRMS / CFSPID deben someterse al menos a una repetición de la prueba de cloro en sudor en algún centro con experiencia y acreditado.
20. Los niños catalogados con CRMS / CFSPID deben tener una evaluación clínica realizada por expertos en FQ para identificar a la minoría que puede desarrollar síntomas clínicos
21. Los niños designados como CRMS / CFSPID pueden considerarse para análisis extendido del gen CFTR (secuencia y / o delección duplicación), así como pruebas de análisis funcional CFTR (potenciales nasales o pruebas intestinales) para definir mejor su probabilidad de desarrollar CF.
22. La decisión de reclasificar a los niños designados como CRMS / CFSPID como FQ es una decisión integral que debe tener en cuenta la evaluación funcional de CFTR (cloro en sudor y posiblemente potenciales nasales y pruebas intestinales), análisis genético de CFTR y evaluación clínica por parte del médico tratante.

23. Se debe ofrecer consejo genético a las familias de niños que se controlan por CRMS / CFSPID, incluida una discusión sobre el riesgo en futuros embarazos.

24. Recomendación de investigación: Los lactantes con CRMS / CFSPID (por definición) no tienen características clínicas consistentes con el diagnóstico de FQ y se necesita más investigación para determinar el pronóstico y las mejores prácticas para la frecuencia y duración del seguimiento.

25. En los individuos que presentan síntomas de FQ, se recomiendan los mismos criterios diagnósticos como cloro en sudor, análisis genético de CFTR y pruebas funcionales CFTR para confirmar un diagnóstico de FQ.

26. El diagnóstico de trastorno relacionado con CFTR se ha definido como una entidad clínica monosintomática (CBAVD (congenital bilateral absence of the vas deferens) / pancreatitis / bronquiectasias) asociada con la disfunción CFTR que no cumple con los criterios de diagnóstico para FQ.

27. Los médicos deben evitar el uso de términos como FQ clásica / no clásica, FQ típica / atípica, FQ retardada, ya que estos términos no tienen una definición clara y pueden ser confusos para las familias o los cuidadores.

CONCLUSIONES

A pesar de la amplia implementación del tamizaje neonatal, el diagnóstico de FQ no siempre es fácil de determinar. Un cloro en sudor ≥ 60 mmol / L confirma el diagnóstico de FQ, y un nivel < 30 mmol / L indica que este diagnóstico es poco probable. En individuos con nivel intermedio de cloro de sudor, 30-59 mmol / L, se requiere un análisis genético. También se pueden realizar otras pruebas para la función de CFTR, como potenciales nasales y pruebas de función intestinal, pero deben realizarse en un centro especializado para dichos estudios. Algunos lactantes con tamizaje positivo y niveles de cloro en sudor entre 30 y 59 mmol / L o incluso ≤ 29 mmol / L y pruebas genéticas no concluyentes pueden designarse como CRMS / CFSPID. Para estos últimos casos aún falta información para determinar su pronóstico, tratamiento y frecuencia de seguimiento.