

Caracterización epidemiológico-genética de la Fucosidosis en Cuba.

Víctor Jesús Tamayo Chang¹.
Paulina Aracelis Lantigua Cruz².
Grettel Alfonso Pupo³.
Alfredo Zaldívar Pupo⁴.

¹Centro Provincial de Genética Médica, Hospital Pediátrico Universitario Provincial.
Holguín, Cuba.

email: vtamayo431@gmail.com

²Departamento de Docencia, Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

³Policlinico Docente Comunitario: "Manuel Díaz Legrá". Holguín, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

RESUMEN.

Introducción: La Fucosidosis es una enfermedad de almacenamiento lisosomal, neurodegenerativa y progresiva considerada como una enfermedad rara en muchas partes del mundo. En Cuba, solo se han diagnosticado pacientes con esta condición en la provincia Holguín, donde sin embargo constituye un problema de salud, por ser el error innato del metabolismo más frecuente. El **objetivo** del presente trabajo fue caracterizar el comportamiento epidemiológico-genético, y los factores que influyen en la alta prevalencia de la enfermedad en la región. **Método:** Se realizó un estudio de serie de casos para calcular la prevalencia al nacimiento de la enfermedad, la frecuencia de la mutación y el número de portadores en la población actual. **Resultados:** Se identificaron doce familias que agrupan dieciocho enfermos, en diez de los cuales existe antecedente de consanguinidad parental. Se encontró una prevalencia al nacimiento de la enfermedad de: $1 \times 28\ 245$ nacidos vivos, una frecuencia del aleo mutado de: 5.95×10^{-3} , y una frecuencia de heterocigotos de: 11.82×10^{-3} . Esto condiciona que aproximadamente 11 971 personas de la actual población de la provincia Holguín sean portadores de la enfermedad, y predice que cada dos años debe nacer un niño enfermo. **Conclusiones:** La práctica ancestral de la endogamia unida a la alta frecuencia de un gen mutante han propiciado la prevalencia de Fucosidosis en la provincia Holguín. Esta problemática hace necesaria la implementación de acciones para un adecuado Asesoramiento Genético de las familias afectadas que permita la toma de decisiones conscientes para la prevención de la enfermedad.

Palabras claves: Fucosidosis, Consanguinidad parental, prevalencia al nacimiento, heterocigotos

I. INTRODUCCION

Una enfermedad rara (ER) es aquélla que afecta a un pequeño número absoluto de personas o a una población reducida. Sin embargo, el concepto de ER para un padecimiento específico puede variar entre los países de acuerdo con su prevalencia. Si bien para un país tener pocos casos representa una ER, para otro país su presencia puede ser muy común y entonces no es considerada como rara. Lo anterior puede ser reflejo de que, como un buen porcentaje de estas enfermedades tiene un origen genético, es posible que en ciertas regiones del mundo exista un alto grado de endogamia y, por lo tanto, sea muy frecuente su presencia. Mientras que, en otros su aparición es muy esporádica y entonces sí se apegaría al concepto de ER. Para dar una magnitud del problema, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que existen alrededor de 7000 de estas entidades, que afectan al 7% de la población (1).

La Fucosidosis (OMIM No. 230000) es una enfermedad de almacenamiento lisosomal (EAL), neurodegenerativa y progresiva, con un patrón de herencia autosómico recesivo, causada por la pérdida de actividad de la enzima α -L-fucosidasa [Español encima (EC) ID 3.2.1.5 1], que conlleva a que la fucosa no se hidrolice en los glucoconjugados que la contienen y se produce un acúmulo de fucosilglucolípidos, glucopéptidos y oligosacáridos en varios tejidos (2).

Se han reportado casos de este error innato del metabolismo (EIM) en varios países, hasta llegar a un total de aproximadamente ciento veinte pacientes en todo el mundo, por lo que se considera en la mayoría de los lugares como una ER. Sin embargo, varios estudios indican que su prevalencia es alta en regiones del sur de Italia, en poblaciones de origen indio-mexicano de Arizona y Colorado en los Estados Unidos de Norteamérica, en Túnez y en Cuba (3).

Como todos los EIM, la Fucosidosis posee una gran importancia por su repercusión en la morbimortalidad en edades tempranas de la vida, pero constituye una entidad paradigmática en el contexto de las ER ya que su base molecular es conocida y puede por tanto ser tributaria de diagnóstico prenatal para poblaciones con riesgo y de diagnóstico neonatal para el conjunto de la población. Ello conlleva a la posibilidad de poner en práctica programas de medicina preventiva para lograr un diagnóstico precoz, así como el oportuno asesoramiento genético (4,5).

En la provincia cubana de Holguín, la observación de alta incidencia de retraso mental con carácter familiar unido a la costumbre ancestral de la endogamia, llevó a que desde el año 1983

se diagnosticaran EIM en pacientes de edad pediátrica con afectación neurológica, en un trabajo cooperativo del Servicio de Neurología del Hospital Pediátrico Universitario y el Centro de Genética Médica provinciales. Esos estudios encontraron que todos los pacientes cubanos diagnosticados con Fucosidosis provienen de esta región del país, y que a su vez esta EAL constituye el ECM más frecuente en la región (6).

Los fundamentos anteriores motivaron la realización de la presente investigación que tuvo como objetivos caracterizar el comportamiento epidemiológico-genético de la Fucosidosis en la provincia Holguín, y en Cuba, e identificar los factores que influyen en la prevalencia provincial de la misma.

II. METODO

Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos de los pacientes con diagnóstico confirmado de Fucosidosis en la consulta de Neurogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Para la realización de la investigación se revisaron el registro genético de la enfermedad y la base de datos computarizada obtenida a partir del mismo. Se analizaron además las historias clínicas y genéticas de los pacientes y los resultados de los exámenes de laboratorio realizados. También se entrevistaron a los padres y otros familiares de los afectados, previo consentimiento informado.

Los pacientes fueron agrupados por familias y las variables analizadas incluyeron: el estado actual de los pacientes, el lugar de procedencia de los ancestros, y la existencia de consanguinidad parental.

Dentro del procesamiento epidemiológico-genético se calculó la prevalencia al nacimiento, para lo que se empleó el método publicado por Poorthuis et al (7). La misma se obtuvo como el cociente del número total de pacientes diagnosticados con Fucosidosis entre el número total de nacidos vivos (NV) en el período comprendido entre el año de nacimiento del paciente de mayor edad y el año de nacimiento del paciente de menor edad. El número total de NV por años se obtuvo del anuario estadístico de la dirección provincial de Salud Pública de Holguín.

Para el cálculo de las frecuencias génicas se asumió el precepto de la Ley de Hardy-Weinberg para el equilibrio genético de poblaciones suficientemente grandes y con matrimonios al azar. Se analizaron los alelos: A y a, y se establecieron las denominaciones de: p para la frecuencia relativa del alelo dominante A y q para la frecuencia relativa del alelo recesivo a. El equilibrio genético se representó como la sumatoria de ambas frecuencias: $p + q = 1$. La frecuencia de los genotipos Autosómico dominante, heterocigótico y autosómico recesivo se representaron

como: AA, Aa y aa respectivamente, y se calcularon en base a las frecuencias génicas relativas de los alelos, donde: $AA=p^2$, $Aa=2pq$ y $aa=q^2$.

El cálculo de la raíz cuadrada de la Prevalencia al nacimiento nos indicó la frecuencia génica del alelo recesivo mutado (q). En base a ello, se calculó la frecuencia del alelo dominante normal (p), según la fórmula del equilibrio genético poblacional: $1 - q = p$ y por tanto la frecuencia de portadores (heterocigotos) como: $2pq$. Para obtener el número de portadores en la población se utilizó el total de población de la provincia al finalizar el año 2021, tomado del reporte del Centro de estudios de población y desarrollo de la Oficina Nacional de estadística e información de la república de Cuba.

III. RESULTADOS

En Cuba se han diagnosticado dieciocho enfermos de Fucosidosis, distribuidos en doce familias, todas procedentes de la provincia Holguín. Los mismos nacieron en el período comprendido entre los años 1976 y 2009 y poseen la misma mutación causante de la enfermedad. En el momento actual, catorce afectados están fallecidos y cuatro viven con edades comprendidas entre los catorce y diecinueve años. Del total de pacientes, diez (55,5%) presentan antecedente de consanguinidad parental y pertenecen a seis familias no relacionadas.

Como se puede apreciar en la Tabla 1, donde se muestran los resultados del procesamiento Epidemiológico-Genético de la Fucosidosis en la Provincia Holguín al finalizar el año 2021, la prevalencia al nacimiento de la enfermedad es de $1 \times 28\,245 \text{ NV}$. Al aplicar los preceptos de la Ley de Hardy-Weinberg del equilibrio genético de las poblaciones, la frecuencia de heterocigotos o portadores de la enfermedad es de 11.82×10^{-3} , lo que condiciona que alrededor de 11 971 personas de la actual población de 1 012 768 habitantes de la provincia sean portadores de la enfermedad.

Con estos resultados se puede predecir, que cada dos años aproximadamente debe nacer en la provincia Holguín un niño enfermo de Fucosidosis.

Si añadimos a nuestros dieciocho casos, otros cuatro enfermos pertenecientes a dos familias no emparentadas, reportados por Willems y colaboradores, que fueron diagnosticados y fallecieron por Fucosidosis en los Estados Unidos de Norteamérica, cuyos ancestros provenían de distintas localidades incluidas en la antigua Jurisdicción de Holguín (8), la prevalencia al nacimiento de la enfermedad en la provincia asciende a $1 \times 23\,695 \text{ NV}$ y la frecuencia de la mutación a 6.58×10^{-3} . Esto incrementaría la Frecuencia de heterocigotos a 13.07×10^{-3} , y el

total de portadores en la población actual sería de 13 237, acortando el tiempo de predicción de nacimiento de un enfermo a cada dieciocho meses.

Tabla 1. Epidemiología Genética de la Fucosidosis en la Provincia Holguín. Año 2021.

Indicadores	Resultados
Período	1976-2009
Total de años	33
Nacidos Vivos	508 417
Número total de enfermos	18
Prevalencia al Nacimiento	1 x 28245 NV 3.54 x 100 000 NV
Frecuencia Génica de la mutación	5.95×10^{-3}
Frecuencia de Portadores	11.82×10^{-3}
Total de Portadores en la Población actual	11 971

En dos de las doce familias afectadas se recoge el antecedente de tres hermanos de enfermos que fallecieron por manifestaciones clínicas similares a los mismos, a los cuales no se les realizaron los estudios confirmativos de Fucosidosis. Si adicionamos estos enfermos a los casos diagnosticados en y fuera de Cuba, la prevalencia al nacimiento de la enfermedad en la provincia ascendería a $1 \times 20\,337$ NV y la frecuencia de la mutación a 7.02×10^{-3} . Esto incrementaría la Frecuencia de heterocigotos a 13.94×10^{-3} , y por tanto aproximadamente 14 118 habitantes actuales de Holguín serían portadores de la enfermedad, acortando el tiempo de predicción de nacimiento de un enfermo a cada dieciséis meses.

Estos resultados nos permiten asumir que la frecuencia de portadores de Fucosidosis es considerablemente alta en la provincia Holguín, y la mutación causante de la misma relativamente frecuente.

En la figura 1 mostramos la distribución geográfica de los enfermos con Fucosidosis según lugar de procedencia de las familias. Once enfermos se ubicaron en el noreste del municipio Holguín. Cinco de ellos son casos aislados en sus respectivas familias, y seis se agrupan en una gran familia donde se identificaron quince matrimonios consanguíneos en siete generaciones.



Figura 1. Distribución geográfica de los enfermos con Fucosidosis según lugar de procedencia de las familias.

Seis de los restantes enfermos habitan en localidades rurales de tres municipios colindantes con la ciudad de Holguín.

Según criterios socioculturales la provincia Holguín se divide en tres zonas. La primera, formada por la antigua región Holguín-Gibara, es una zona tradicional agrícola, con predominio de población blanca. La segunda zona o región Banes-Nipe, fue centro de recepción de inmigrantes en la primera mitad del siglo XX, bajo la influencia de las actividades azucareras y portuarias. La tercera zona es una región sustentada en la producción cafetalera, minera y maderera, bajo la influencia de las jurisdicciones de Santiago de Cuba, Baracoa y Guantánamo en tiempos de la colonia, incluye la región Mayarí-Sagua-Moa, y posee una población más mestiza que el resto de las zonas precedentes (9).

La antigua jurisdicción de Holguín en los tiempos de la colonia española incluía las dos primeras zonas, y nació con la llegada de un grupo de familias peninsulares que se establecieron en la región que hoy ocupa la ciudad de Holguín y zonas aledañas, cuyo modo de producción agrícola de autoconsumo, no requería de gran cantidad de esclavos, por lo que se mantuvo como un grupo cerrado que crecía desde adentro, y la endogamia se convirtió en una práctica frecuente (10).

En análisis de los libros bautismales del archivo parroquial San Isidoro de Holguín se encontró que, desde antes de 1752, año en que se le confiere el título de ciudad y se crea la jurisdicción de dicho nombre, las familias originarias comenzaron a mezclarse entre si, y ocurrió un lento proceso de autotrecimiento de la comunidad. Al mismo tiempo existió poco movimiento migratorio externo e interno, por lo que al llegar nuevos grupos humanos a la región durante el siglo XIX no ocurrieron modificaciones en el sustrato genético endogámico,

consolidado ya por el tiempo. En el año 1861, el 70,98% de la población era de blancos nacidos en Cuba (criollos) y más del 75 % de los matrimonios eran consanguíneos (11, 12).

Todas las familias con enfermos de Fucosidosis, tanto diagnosticados en Cuba como fuera del país, son originarias de territorios incluidos en la antigua Jurisdicción de Holguín en los tiempos de la colonización española, por lo que debe pensarse en la existencia de un efecto fundador.

Existen abundantes ejemplos que implican al efecto fundador en enfermedades autosómico recesivas raras con frecuencias altas en poblaciones genéticamente aisladas de todo el mundo. Esto se debe a que, si uno de los fundadores de un nuevo grupo poblacional es portador de un alelo relativamente raro, este alelo tendrá una frecuencia muy superior a la que tenía en el grupo de mayor tamaño del que ha derivado. Se puede inferir, por tanto, que uno de los primeros pobladores de la Jurisdicción Holguín, procedente de España, portaba el alelo mutante causante de Fucosidosis. La práctica ancestral de la endogamia desde la época de la colonización hasta la actualidad ha propiciado la transmisión de esa mutación de generación en generación en las distintas localidades genéticamente cerradas de Holguín, y por tanto la presencia de la enfermedad en esta provincia cubana con una frecuencia superior a la de España. En la literatura solo se ha reportado un enfermo de Fucosidosis de origen español (8).

IV. CONCLUSIONES

La práctica ancestral de la endogamia unido a la evidente alta frecuencia de un gen mutante causante de Fucosidosis han propiciado la prevalencia relativamente alta de la enfermedad en la provincia Holguín. Esto constituye un problema de salud territorial, por lo que se hace necesaria la implementación de acciones para un adecuado Asesoramiento Genético de las familias afectadas, brindar la posibilidad de diagnóstico prenatal a las parejas con riesgo y propiciar la toma de decisiones conscientes para la prevención de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Carbajal-Rodríguez L. Enfermedades raras. *Rev Mex Pediatr* 2015; 82 (6): 207-210
2. Wang L, Yang M, Hong S, Tang T, Zhuang J, Huang H. Fucosidosis in a Chinese boy: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2020; 48 (4): 1-6
3. Wolf H, Damme M, Stroobants S, D'Hooge R, Beck H C, Hermans-Borgmeyer I, Lüllmann-Rauch R, et al. A mouse model for Fucosidosis recapitulates storage pathology and neurological features of the milder form of the human disease. *Dis Model Mech* 2016; 9: 1015-1028
4. Stepien KM, Ciara E, Jezela-Stanek A. Fucosidosis-Clinical Manifestation, Long-Term Outcomes, and Genetic Profile-Review and Case Series. *Genes* 2020; 11 (11): 1383-1406
5. Willems PJ, Seo HC, Coucke P, Tonlorenzi R, O'Brien JS. Spectrum of mutations in Fucosidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7 (1): 60-67. [consultado:16/4/21] Disponible en: [<http://www.nature.com/ejhg/journal/v7/n1/pdf/5200272a.pdf>]
6. Tamayo Chang, V J. Alcance del seguimiento y tratamiento de pacientes con errores innatos del metabolismo en la provincia Holguín. Convención Internacional Cubasalud 2015. ID 436.
7. Poorthuis B J, Wevers R A, Kleijer W J, Groener J E, de Jong J G, Van W S, et al. The frequency of lysosomal storage disease in the Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-156.
8. Willems PJ, Gatti R, Darby JK, Romeo G, Durand P, Dumon JE, et al. Fucosidosis revisited: a review of 77 patients. *Am J Med Genet* 1991 Jan;38(1):111-10.31.
9. Vega-Suñol J. Región e identidad. Holguín: ed Holguín, 2012. pp 15-19
10. González J A. El fondo cultural holguinero. Introducción a sus rasgos. Holguín: Imprenta Provincial de Cultura, 1989. pp 21-27.
11. Novoa B J. Contribución a la historia colonial de Holguín 1752- 1823. Holguín: Ediciones Holguín, 2001. pp 33-46.
12. Navarrete W. Genealogía cubana. San Isidoro de Holguín. Valencia: ed Aduana vieja, 2015.