

Prevalencia de la fucosidosis en Holguín, Cuba

Prevalence of fucosidosis in Holguín, Cuba

Víctor Jesús Tamayo Chang ¹



Elayne Esther Santana Hernández ^{1*}



Paulina Araceli Lantigua Cruz ²



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

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

*Autor para correspondencia. Correo electrónico: elsantana@infomed.sld.cu

Recibido: 23/04/2024.

Aprobado: 23/06/2024.

RESUMEN

Introducción: La fucosidosis es una enfermedad de almacenamiento lisosomal, neurodegenerativa y progresiva, considerada una enfermedad rara en muchas partes del mundo. En Cuba, solo se han diagnosticado pacientes con esta condición en la provincia Holguín, por lo tanto constituye un problema de salud, por ser el error innato del metabolismo más frecuente.

Objetivo: Determinar la prevalencia de la fucosidosis en la provincia de Holguín.

Método: Se realizó un estudio de serie de casos para calcular la prevalencia de la fucosidosis en pacientes holguineros hasta el 2019, 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 ellos existe antecedente de consanguinidad parental. Se encontró una prevalencia de la enfermedad de 1 x 28 245 nacidos vivos, frecuencia del alelo mutado de 5,95 x 10⁻³ y frecuencia de heterocigotos de 11,82 x 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: Se identificó la fucosidosis como el error innato del metabolismo con más alta prevalencia en la provincia de Holguín, de todo el continente, originado por la cantidad de individuos heterocigotos portadores sanos de la mutación, que, unido al aumento

ABSTRACT

Introduction: Fucosidosis is a lysosomal storage disease, neurodegenerative and progressive considered as a rare disease in many parts of the world. In Cuba, patients with this condition have only been diagnosed in Holguín province, which constitutes a health problem, as it is the most frequent inborn error of metabolism.

Objective: To determine the prevalence of Fucosidosis in Holguín province.

Method: A case series study was carried out to estimate the prevalence of Fucosidosis in patients from Holguín until 2019, the frequency of the mutation and the number of carriers in the current population.

Results: Twelve families grouping eighteen patients were identified, in ten of which there is a history of parental consanguinity. The prevalence of the disease was found to be 1 x 28 245 live births; frequency of the mutated allele, 5.95 x 10⁻³ and frequency of heterozygotes, 11.82 x 10⁻³. This conditions that approximately 11 971 people of the current population in Holguín province are carriers of the disease and predicts that a sick child should be born every two years.

Conclusions: Fucosidosis was identified as the inborn error of metabolism with the highest prevalence, from the whole continent, in Holguín province, originated by the amount of heterozygous individuals, healthy carriers of the mutation which, together with the increase shown in consanguineous marriages, influenced the increase of the disease.

Keywords: fucosidosis, alpha-L-fucosidase, fucosidase

demostrado en los matrimonios consanguíneos, deficiency disease influyeron en el incremento de la enfermedad.

Palabras clave: fucosidosis, alfa-L-fucosidasa, enfermedad por deficiencia de fucosidasa

Introducción

Una enfermedad rara (ER) es aquella 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 alto 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.^(1,2,3)

Mientras que, en otros su aparición es muy esporádica y entonces sí se apegaría al concepto de ER. De acuerdo a lo planteado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades raras son aquellas que se presentan en menos cinco personas por cada 10 mil habitantes y se estima que existen alrededor de 7000 de estas entidades, que afectan al 7 % de la población.^(1,2,3)

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, que conlleva a que la fucosa no se hidrolice en los glucoconjugados que la contienen y se produce un cúmulo de fucosilglucolípidos, glucopéptidos y oligosacáridos en varios tejidos.^(2,4)

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 indo-mexicano de Arizona y Colorado en los Estados Unidos de Norteamérica, en Túnez y en Cuba.^(3,5)

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 ser, por tanto, 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.^(4,6,7)

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.

El objetivo de esta investigación consiste en determinar la prevalencia de la fucosidosis en la provincia Holguín.

Método

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. El universo y la muestra estuvieron formado por los 18 enfermos diagnosticados hasta el 2019. 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 en doce 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 se calculó la prevalencia, 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 con base en 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). De acuerdo con esto, 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.

Resultados

En Cuba se han diagnosticado dieciocho enfermos de fucosidosis hasta el 2019, distribuidos en doce familias, todas procedentes de la provincia Holguín. Los mismos nacieron en el período comprendido entre los años 1976 y 2019. 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 I, la que muestra los resultados del análisis de la prevalencia total de la fucosidosis en la Provincia de Holguín al finalizar el año 2019, en la cual el predominio con respecto al nacimiento de la enfermedad es de 1 x 28 245 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 $11,82 \times 10^{-3}$, 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.

Tabla I. Análisis de la prevalencia de la fucosidosis en la provincia Holguín.

Indicadores	Resultados
Período	1976-2009
Total de años	33
Nacidos Vivos	508 417
Número total de enfermos	18
Prevalencia	1 x 28245 NV 3,54 x 100000 NV
Frecuencia Génica de la mutación	$5,95 \times 10^{-3}$
Frecuencia de Portadores	$11,82 \times 10^{-3}$
Total de Portadores en la Población actual	11 971

La frecuencia génica de la mutación fue de $5,95 \times 10^{-3}$, esta frecuencia alélica es la proporción aumentada para este alelo específico con mutaciones para FUCA1 respecto al conjunto de locus que pudieran aparecer en esta población.

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 que no se les realizaron los estudios confirmativos de fucosidosis. Si adicionamos estos enfermos a los casos diagnosticados en y fuera de Cuba, la prevalencia de la enfermedad en la provincia ascendería a 1 x 20 337 NV y la frecuencia de la mutación a $7,02 \times 10^{-3}$. Esto incrementaría la frecuencia de heterocigotos a $13,94 \times 10^{-3}$, 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.

Según el lugar de procedencia de los enfermos de fucosidosis, once se ubicaron en el noreste del municipio Holguín; cinco son casos aislados en sus respectivas familias y seis se agrupan en una gran familia, donde se identificaron quince matrimonios consanguíneos en siete generaciones. Seis de los restantes enfermos habitan en localidades rurales de tres municipios colindantes con la ciudad de Holguín.

Discusión

La fucosidosis es una rara enfermedad de almacenamiento lisosomal autosómica recesiva, resultante de la deficiencia de la enzima alfa-l-fucosidasa (FUCA1), que conduce a la acumulación de glicolípidos y glicoproteínas que contienen fucosa en varios tejidos. Este trastorno neurodegenerativo progresa inexorablemente y exhibe particularidades clínicas que incluyen, rasgos faciales toscos, retraso del crecimiento acompañado de retraso psicomotor progresivo, alteraciones esqueléticas y discapacidad intelectual, acompañada de angioqueratoma corporal difuso, signos neurológicos y disostosis múltiple, también son frecuentes las infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores.^(4,8,9)

Los pacientes diagnosticados en esta provincia presentan todos signos clínicos y es característico que los angioqueratomas palmoplantares en estos enfermos aparecieron en edades tempranas (la primera infancia).

Esta enfermedad causada por mutaciones en el gen FUCA1, en la que se han declarado 36 variantes patogénicas. La mayoría de ellas son mutaciones puntuales sin sentido o con cambio de sentido; ocho deleciones pequeñas y cinco grandes, tres variantes del sitio de empalme: una pequeña deleción, una deleción completa y una mutación de parada de pérdida.^(2,10,11) En Cuba se cuenta con estudio molecular directo para la segregación de la mutación sin sentido Q427X, mutación identificada en los cuatro enfermos en los Estados Unidos de procedencia holguinera.

Otro estudio que realizó un análisis de la prevalencia al nacer de las enfermedades por almacenamiento lisosomal (LSD) en los Países Bajos, con 963 casos confirmados por estudios enzimáticos, que fueron diagnosticados durante el período 1970-1996. La

prevalencia combinada de nacimientos para todas las LSD es de 14 por 100,000 nacidos vivos; pero no pudieron hacerlo para esta enfermedad por no tener casos.^(9,12)

Se han reportado menos de 120 casos en todo el mundo, como por ejemplo solos dos casos declarados al sur de Italia, cuatro casos en Colorado en los Estados Unidos,⁽¹⁰⁾ que confirman la baja frecuencia de la enfermedad en ambos países en relación a su población, pero además estos pacientes diagnosticados en esos territorios sus ancestros provenían de localidades incluidas en la antigua jurisdicción de Holguín.

Si estos cuatro enfermos diagnosticados en los Estados Unidos, pertenecientes a dos familias no emparentadas, se le adicionan a los dieciocho identificados en este trabajo, la prevalencia de la enfermedad en la provincia asciende a $1 \times 23\ 695 \text{ NV}$ y la frecuencia de la mutación a $6,58 \times 10^{-3}$. Esto incrementaría la frecuencia de heterocigotos a $13,07 \times 10^{-3}$, y el total de portadores en la población actual pudiera llegar a 13 237. Este análisis acortaría el tiempo de aparición de enfermos ya no sería cada dos años, sino por análisis de predicción de nacimiento de un enfermo sería en la provincia de Holguín cada dieciocho meses.

La provincia de Holguín tiene características demográficas diferentes al resto del país, por ejemplo, la región Banes-Nipe, fue de asentamiento de inmigrantes españoles en la primera mitad del siglo XX, con localidades de difícil acceso que se quedaron aisladas, con crecimiento de su población hacia adentro, ocurriendo endogamia como práctica social.^(12,13)

En libros bautismales registrados en parroquias de esta provincia desde antes de 1752, confirman que las familias originarias eran muy pocas y se mezclaron entre sí, con poco movimiento migratorio externo e interno, por lo que no se modificó el sustrato genético endogámico. 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.⁽¹³⁾ Todas las familias con enfermos de fucosidosis, diagnosticados en Cuba como los declarados en Italia y los Estados Unidos, son originarios de territorios holguineros, esto hace sospechar un posible efecto fundador.

Una exploración de la estructura e historia demográfica de la población de Cuba, mediante el uso de un conjunto de datos de todo el genoma encontró que, los habitantes de la

provincia Holguín compartían más segmentos genómicos idénticos por descendencia que los individuos de otras provincias cubanas, por lo que poseían una ascendencia común reciente más alta que en el resto del país. Esto explica la frecuencia inusual de enfermedades autosómicas recesivas en el territorio y en particular de la fucosidosis.^(14,15)

Aporte científico: Es el primer estudio en el país donde se calcula la prevalencia de la fucosidosis, se estima la frecuencia alélica de la mutación y de portadores en la población holguinera.

Conclusiones

La fucosidosis tiene en la provincia de Holguín la prevalencia más alta del continente, causado por la alta frecuencia del gen mutante en esta población, demostrado por la frecuencia de portadores. El Centro de Genética Médica de Holguín brinda asesoramiento genético a las familias afectadas de forma que permita la toma de decisiones conscientes para la prevención de la enfermedad.

Referencias Bibliográficas

1. Carbajal Rodríguez L. Enfermedades raras. Rev Mex Pediatr. 2015 [citado 19/04/2024];82(6):207-210. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp156f.pdf>
2. Stepien KM, Ciara E, Jezela-Stanek A. Fucosidosis-Clinical Manifestation, Long-Term Outcomes, and Genetic Profile-Review and Case Series. Genes (Basel). 2020 [citado 30/04/24]11(11):1383. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700486/>

3. 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 [citado 30/04/24];48(4):300060520911269. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132800/>

4. Emecen Şanlı M, Uysal S. Fucosidosis: clinical and molecular findings of Turkish patients. *Turk J Pediatr* 2022[citado 29/04/24];64(4):795-803. Disponible en:

<https://turkjpediatr.org/article/view/212>

5. Chkioua L, Amri Y, Chaima S, Fenni F, Boudabous H, Ben Turkia H, et al. Fucosidosis in Tunisian patients: mutational analysis and homology-based modeling of FUCA1 enzyme. *BMC Med Genomics*. 2021 [citado 30/04/24];14(1):208. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383439/>

6. Khaladkar SM, Dhirawani S, Agarwal A, Chanabasanavar V, Singh T. A case of type II fucosidosis-diagnosed with neuroradiological and dysmorphological findings. *Curr J Neurol* 2023 [citado 28/04/24];22(4):265-267. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10899539/>

7. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, Van W S, et al. The frequency of lysosomal storage disease in the Netherlands. *Hum Genet* 1999 [citado 19/04/2024]105(1-2):151-156. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s004399900075>

8. Chkioua L, Amri Y, Chaima S, Fenni F, Boudabous H, Ben Turkia H, et al. Correction to: Fucosidosis in Tunisian patients: mutational analysis and homology-based modeling of FUCA1 enzyme. *BMC Med Genomics*. 2021 [citado 30/04/24];14(1):293. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8675509/>

9. Kaur A, Dhaliwal AS, Raynes H, Naidich TP, Kaufman DM. Diagnosis and Supportive Management of Fucosidosis: A Case Report. *Cureus*. 2019 [citado 29/04/24];11(11):e6139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6907717/>

10. Barelier S, Sulzenbacher G. The long-awaited structure of human fucosidase FucA1 opens novel avenues for the treatment of fucosidosis. *Structure*. 2022 [citado 29/04/24];30(10):1369-1371. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969212622003550?via%3Dihub>

11. Domin A, Zabek T, Kwiatkowska A, Szmatoła T, Deregowska A, Lewinska A, et al. The Identification of a Novel Fucosidosis-Associated FUCA1 Mutation: A Case of a 5-Year-Old Polish Girl with Two Additional Rare Chromosomal Aberrations and Affected DNA Methylation Patterns. *Genes (Basel)*. 2021 [citado 29/04/24];12(1):74. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827884/>

12. Gayatri N, Ranganath P. Genetic Evaluation of the Parents Following Demise of the Index Case: Report of a Family with Fucosidosis. *J Obstet Gynaecol India*. 2022 [citado 29/04/24];72(4):369-371. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9339439/>

13. Puente Ruiz N, Ellis I, Bregu M, Chen C, Church HJ, Tylee KL, et al. Long-term outcomes in two adult siblings with Fucosidosis - Diagnostic odyssey and clinical manifestations. *Mol Genet Metab Rep*. 2023 [citado 29/04/24];37:101009. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10694746/>

14. Navarrete W, Espino MD. Genealogía cubana. El Padrón de San Isidoro de Holguín (1735). Valencia, España: Aduana Vieja; 2015 [citado 19/04/2024]. Disponible en:

<https://aduanavieja.com/libros/sociales/genealogia-cubana-holguin/>

15. Fortes Lima C, Bybjerg Grauholm J, Marin Padrón LC, Gómez Cabezas EJ, Bækvad Hansen M, Sørholm Hansen C, et al. Exploring Cuba's population structure and demographic history using genome-wide data. *Sci Rep* 2018 [citado 30/04/2024];8(1):11422. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065444/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió ningún tipo de financiamiento en la realización de este trabajo, todos los gastos corrieron por parte de los autores

Contribución de autoría

Conceptualización: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández.

Curación de datos: Víctor Jesús Tamayo Chang.

Análisis formal: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández, Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Software: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández.

Investigación: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández.

Metodología: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández, Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Administración del proyecto: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández, Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Recursos: Víctor Jesús Tamayo Chang.

Supervisión: Víctor Jesús Tamayo Chang, Paulina Araceli Lantigua Cruz

Validación: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández, Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Visualización: Elayne Esther Santana Hernández, Víctor Jesús Tamayo Chang.

Redacción - borrador original: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Redacción - revisión y edición: Víctor Jesús Tamayo Chang, Elayne Esther Santana Hernández.



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)