

Fucosidosis en la Provincia Holguín. Causas y frecuencia.

Causes and frequencies of fucosidosis in Holguín province.

Víctor Jesús Tamayo Chang,^I Rafael Alfredo Llauradó Robles,^{II} Derbis Campos Hernández,^{III} Madelyn Monaga Castillo,^{IV} Elayne Esther Santana Hernández.^V

Resumen

La fucosidosis es una enfermedad de almacenamiento lisosomal poco frecuente, por lo que se realizó un estudio de serie de casos para conocer algunos factores relacionados con su presencia en la provincia Holguín. Se abarcó la totalidad de los pacientes diagnosticados en base a los elementos clínicos, la excreción de oligosacáridos en orina y la cuantificación de la actividad enzimática α -L.-fucosidasa en leucocitos. Se confeccionaron los árboles genealógicos de las familias y se estableció el lugar de origen de cada uno de los antecesores de cada paciente. Se encontró que ocho de los dieciséis pacientes diagnosticados (50,0 %) presentaban antecedentes de consanguinidad parental y once (60,75 %) descendían de ancestros que procedían de una zona geográfica ubicada en el noreste de la ciudad de Holguín. Se concluyó que la existencia de mutaciones responsables de la enfermedad, unido a la práctica ancestral de la endogamia, son las causas de la alta frecuencia de este error metabólico en nuestra provincia.

Palabras clave: Fucosidosis, α -L-fucosidasa, enfermedades de almacenamiento lisosomal, oligosacariduria, consanguinidad, endogamia.

Abstract

Fucosidosis is a rare lysosomal storage disease, so the study of several cases was carried out in order to investigate some factors related to its presence in the Holguín province. All patients clinically diagnosed with the disease were included, as well as oligosaccharides excretion in urine and the quantification of the α -L.-fucosidase enzymatic activity in leukocytes. Genealogical trees for the families were prepared and the place of origin of each one of the antecessors of each patient was determined. It was found that 50,0 %, eight out of the sixteen patients diagnosed, exhibited parental consanguinity antecedents while eleven of them (60,75 %) descended from ancestors native of a geographical zone northeast of Holguín city. It was concluded that the existence of mutations causing the disease, plus the ancestral endogamy practice, are the causes of the high frequency of this metabolic error in our province.

Keywords: Fucosidosis, α -L-fucosidase, lysosomal storage disease, oligosaccharidosis, consanguinity, endogamy.

^I Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño Doctor. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín. Cuba. E-mail: vtamayo@hpuh.hlg.sld.cu.

^{II} Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Profesor Auxiliar de Pediatría. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín. Cuba.

^{III} Máster en Ciencias en Bioquímica Clínica. Licenciado en Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^{IV} Licenciada en Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^V Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín. Cuba.

Introducción

La fucosidosis es un error innato del metabolismo perteneciente a las enfermedades de almacenamiento lisosomal cuya causa es la actividad deficiente de la enzima α -L-fucosidasa.¹ Esta deficiencia determina que la fucosa no se hidrolice en los glucoconjugados que la contienen y se produzca un acúmulo de fucosilglucolípidos, glucopéptidos y oligosacáridos en varios tejidos.²

La enfermedad se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo y es poco frecuente. Solo se han reportado aproximadamente cien casos en todo el mundo.³

El cuadro clínico incluye principalmente una fascie tosca, retardo psicomotor y del crecimiento, disostosis múltiple, deterioro neurológico, visceromegalias, angioqueratomas, convulsiones e infecciones recurrentes.⁴ Los estudios imagenológicos demuestran desde estadios tempranos de la enfermedad una hipomielinización de la sustancia blanca del cerebro.⁵⁻⁷

Algunos autores subdividen la enfermedad en dos tipos; el tipo I o severo y el tipo II o moderado en base a la edad de inicio, el grado de severidad y la presencia de angioqueratomas⁸, y otros en tres subtipos mayores; pero en la actualidad se considera que se manifiesta como un espectro clínico continuo y no se ha logrado establecer una clara correlación fenotipo-genotipo.³ El diagnóstico se sustenta en la excreción de oligosacáridos en orina⁹⁻¹⁰ y en la determinación de la actividad enzimática en leucocitos, suero, fibroblastos y otros tejidos.¹¹⁻¹²

El gen causante de la enfermedad, denominado FUCA1, fue localizado en el locus 1p34-1p36 en 1986.⁴ En la actualidad se han identificado alrededor de 26 mutaciones en el mismo.¹³

Como es conocido las enfermedades recesivas son más frecuentes en la descendencia de matrimonios consanguíneos pues ambos padres tienen mayor cantidad de información genética idéntica y es más probable que sean portadores de una misma mutación.¹⁴⁻¹⁵ Es por ello que en algunas regiones existen frecuencias inusualmente elevadas en grupos humanos que por motivos socioeconómicos, religiosos, raciales, o de otra índole se han mantenido como sociedades cerradas.¹⁵

Es obvio, que la alta frecuencia de un gen para una enfermedad recesiva específica en una población

determina una alta tasa para dicha enfermedad, pero también son necesarios otros factores favorecedores del fenómeno. La provincia Holguín es uno de los lugares del mundo con mayor número de pacientes diagnosticados con fucosidosis. Con esta inquietud nos propusimos realizar un estudio de los factores que pueden estar contribuyendo a esta problemática.

Método

Se realizó un estudio de serie de casos que abarcó la totalidad de pacientes con diagnóstico de fucosidosis atendidos en la consulta de Neurogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Holguín, desde su instauración en el año 1986 hasta la actualidad. Se revisaron las historias clínicas y genéticas de cada paciente. El diagnóstico se estableció basándose en los elementos clínicos, la excreción de oligosacáridos en orina y la cuantificación de la actividad enzimática α -L-fucosidasa en leucocitos. Luego del consentimiento informado de los padres, que incluye su decisión de participar en el estudio y permitir la publicación de los resultados obtenidos, a cada paciente se le confeccionó el árbol genealógico donde se recogió nombres y apellidos de sus antecesores y lugar de origen de cada uno de ellos para agruparlos por familias. Se investigó el posible parentesco entre los antecesores de cada uno de los enfermos y los nexos que podían existir entre los ancestros de las diferentes familias.

Resultados

En nuestro país se han diagnosticado hasta el momento dieciséis pacientes con fucosidosis, los cuales se distribuyen en once familias, todas procedentes de la provincia Holguín. En la tabla 1 se exponen los datos clínicos y resultados de laboratorio que corroboraron el diagnóstico en cada uno de los casos. Como observamos actualmente once se encuentran ya fallecidos y cinco viven con edades comprendidas entre los tres y medio y diez y medio años.

Del total de pacientes, ocho (50,0 %); presentan el antecedente de consanguinidad parental y pertenecen a cinco familias no relacionadas. Once enfermos: (68,75 %), se ubicaron en el noreste del municipio Holguín, cinco de ellos son casos aislados en sus respectivas familias (casos 1, 2, 5, 6 y 12) y seis pertenecen a una misma familia: casos 3, 4, 7, 10, 13 y 14.

Tabla 1. Signos clínicos y hallazgos de laboratorio en los pacientes con fucosidosis. Provincia Holguín. 2012.

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Deterioro Psicomotor	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fascie Hurleroide	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Angiokeratomas	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Alteraciones Óseas	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+
Espasticidad Muscular	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Hipotonía Muscular	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
Hepatomegalia	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-
Esplenomegalia	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infección Respiratoria	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Convulsiones T-C	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Oligosacariduria	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Actividad Enzimática*	1.0	3.0	2.0	0.8	0.9	5.0	0.57	0.93	5.0	1.38	3.8	0.0	0.24	0.0	0.6	2.3
Estado Actual**	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	V	V	V	V	V

* En % en relación con la actividad enzimática de controles sanos expresada en nanomoles por miligramos de proteína por hora.

** F: Fallecidos, V: Vivos.

Fuente: Datos del Autor.

En el caso 1 se identificaron los antecesores hasta la quinta generación. Los padres del paciente eran primos de segundo grado y además existía parentesco entre todos sus antecesores, en algunos de ellos por vía paterna y materna. En el paciente 2 se pudieron identificar dos generaciones por vía paterna y cinco por vía materna sin que existieran nexos familiares conocidos. En el caso 5 se establecieron dos generaciones por vía paterna y tres por la materna y no existe parentesco conocido entre los antecesores. Los padres del paciente 6 eran primos de tercer grado existiendo parentesco entre dos tatarabuelos y los bisabuelos de ambas vías. En la paciente 12 no se pudieron identificar lazos de consanguinidad entre sus padres.

Los casos 3, 4, 7 y 10, y todos sus ancestros, provienen de una comunidad rural ubicada en la periferia del municipio Holguín, que se comporta como cerrada, donde se identificaron ocho matrimonios consanguíneos en las siete generaciones estudiadas. En las cinco generaciones conocidas del paciente 3 (caso VI-1) todos tenían diferentes grados de parentesco por ambas vías, incluyendo los padres del paciente que eran primos de tercer grado por vía materna y paterna. De las cinco generaciones identificadas en el caso 4 (V-13) todos poseían algún grado de parentesco, los padres tenían grado de parentesco por

las dos vías. El paciente 10 (caso V-14) era su medio hermano por vía materna y su padre también es primo en segunda generación de su madre. Una hermana de la paciente 7 (caso V-4) falleció previamente con un cuadro clínico sugestivo de la enfermedad, los padres de ambas son primos en segunda generación y dos tatarabuelos maternos y una bisabuela paterna tenían apellidos comunes con los ancestros más lejanos de los casos 3, 4 y 10. El padre de los hermanos 13 y 14 (casos VII-1 y VII-2) pertenece a esta familia, pero el mismo no posee lazos de consanguinidad con la madre de los mismos.

Los cinco restantes enfermos proceden de distintos municipios. El caso 11, sin antecedentes de consanguinidad parental, radicaba en un poblado del municipio Gibara, relativamente cercano a la ciudad de Holguín, pero los casos 8, 9, 15 y 16 provienen de localidades lejanas de la ciudad cabecera provincial. El caso 8 radicaba en el municipio de Antilla y presentaba antecedente de consanguinidad parental: su padre es primo segundo de su abuelo materno. A la paciente 9, proveniente de Tacajó (segundo asentamiento con mayor número de población del municipio Báguanos) no se le pudo demostrar evidencia de endogamia, pero presentaba el antecedente de una hermana que falleció previamente con un cuadro clínico

muy similar. El caso 15 pertenece a una familia que radica en un barrio perteneciente al municipio Rafael Freyre en la que se identificaron quince matrimonios consanguíneos en seis generaciones; el padre de la misma es primo hermano de sus dos abuelos maternos, que a su vez son primos hermanos. El caso 16 radica en otro asentamiento de este último municipio y no posee antecedente de consanguinidad parental.

Discusión

La antigua jurisdicción de Holguín nació con la llegada de un grupo de familias peninsulares que se establecieron en la región que hoy ocupa la ciudad de ese nombre y zonas aledañas. La actividad económica de esta comunidad 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.¹⁶⁻¹⁷

En un análisis de los libros bautismales del archivo parroquial de San Isidoro de Holguín se encontró que desde antes de 1734 las familias originarias comenzaron a mezclarse entre sí. Al mismo tiempo existió poco movimiento migratorio externo e interno a diferencia de lo observado en otras regiones del centro y occidente de la Isla. Por lo tanto 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 esa fecha más del 75 % de los matrimonios eran consanguíneos.¹⁶⁻¹⁸

Existe una diferencia notable en la frecuencia y tipo de enfermedades lisosomales entre la provincia Holguín y otra provincia del país, Villa Clara. En nuestra provincia se han diagnosticado un total de veintinueve pacientes, con predominio de la fucosidosis seguida de la lipofuscinosis neuronal ceroida, con ocho casos. En un pesquisaje selectivo de Errores Innatos del Metabolismo realizado en esa región central de Cuba durante quince años, solo se encontraron trece enfermedades lisosomales, entre las que sobresalen las mucopolisacaridosis y no se diagnosticó ninguna fucosidosis; los autores no hacen referencia al papel de la endogamia en la etiología de las mismas.¹⁹ La

antigua capital villaclareña fundada en el siglo XVII se nutrió constantemente desde sus inicios con grupos humanos llegados desde el exterior.

También el total de dieciséis pacientes con esta enfermedad supera al número de pacientes diagnosticados con fenilcetonuria (trece casos), considerada esta como el error metabólico más frecuente a nivel mundial y en Cuba.²⁰

Como observamos, solo el 50 % de los casos reportados aquí presentan el antecedente de consanguinidad parental. Si añadimos a estos ocho casos, otros cuatro reportados por Willems y colaboradores, que residían y fallecieron por fucosidosis fuera de Cuba, cuyos ancestros provenían de distintas localidades de Holguín,⁴ y la hermana del caso 9, que falleció por manifestaciones clínicas similares a la misma, el número de pacientes en los cuales no se pudo demostrar consanguinidad parental asciende a trece, aproximadamente el 60% de un total de veintidós pacientes. Esto permite asumir que la frecuencia de heterocigotos es alta en nuestra provincia y la mutación, o las mutaciones causantes de la enfermedad, relativamente frecuentes.

En Túnez, un país con más población que Cuba y donde los matrimonios consanguíneos son muy frecuentes, fundamentalmente entre primos hermanos, el número de enfermos con fucosidosis es menor que en nuestra provincia y todos poseen el antecedente de consanguinidad familiar.⁸

Con los datos aquí reportados podemos plantear que la fucosidosis es el error congénito del metabolismo más frecuente en la provincia Holguín. Si tenemos en cuenta el total de población de los países en que se han diagnosticado casos, la frecuencia de la enfermedad en la provincia es la más alta reportada a nivel mundial. La práctica ancestral de la endogamia, unida a la evidente frecuencia del gen mutante en nuestra población, aumenta el riesgo de nacimiento de niños afectados, por lo que se hace necesaria la implementación de medidas para su prevención. Estas deben estar encaminadas fundamentalmente a la caracterización molecular de la enfermedad, lo cual posibilitará el diagnóstico prenatal en las parejas con riesgo.

Referencias bibliográficas

1. Vikić-Topić D, Carević O. Lysosomes and apoptosis. *Acta Med Croatica*. 2009 Oct;63 Suppl 2:21-5.
2. Willems PJ, Seo HC, Coucke P, Tonlorenzi R, O'Brien JS. Spectrum of mutations in fucosidosis. *Eur J Hum Genet*. 1999 Jan;7(1):60-7.
3. Genetic Home Reference [Internet] Estados Unidos: Fucosidosis. [Update 2010 nov 7]. Fecha de consulta: 16 de septiembre de 2011]. URL disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/fucosidosis>.
4. 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):111-31.

5. Prietsch V, Arnold S, Kraegeloh-Mann I, Kuehr J, Santer R. Severe hypomyelination as the leading neuroradiological sign in a patient with fucosidosis. *Neuropediatrics*. 2008 Feb;39(1):51-4.
6. Steenweg ME; Vanderver A; Blaser S; Bizzi A; de Koning TJ; Mancini GM; et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain*. 2010 Oct;133(10):2971-82.
7. Oner AY; Cansu A; Akpek S; Serdaroglu A. Fucosidosis: MRI and MRS findings. *Pediatr Radiol*. 2007 Oct;37(10):1050-2.
8. Turkia H. B, Tebib N, Azzouz H, Abdelmoula M. S, Bouguila J, Sanhaji H, et al. Phenotypic spectrum of fucosidosis in Tunisia. *J Inher Metab Dis*. 2008;31(Suppl 2):S313-6.
9. Sowell J, Wood T. Towards a selected reaction monitoring mass spectrometry fingerprint approach for the screening of oligosaccharidoses. *Anal Chim Acta*. 2011 Feb 7;686(1-2):102-6.
10. Maceira RMC, Atienza M G. Early detection of mucopolysaccharidosis and oligosaccharidosis by population screening in the newborn period. Systematic review. Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T) [Internet]. 2008 Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T) [Fecha de consulta: 16 de noviembre de 2011]. URL disponible en: [<http://cochrane.bireme.br/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=Fucosidosis&lang=es>].
11. Gutiérrez G E A., Vega A J L, Morales P E, Monaga C M, Robaina J Z, Campos H D. Una nueva alternativa diagnóstica: estudio de las enfermedades lisosomales por métodos enzimáticos. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2007 Mar; 23(1): (aprox 5 pag). [Fecha de consulta: 24 de noviembre de 2011]. URL disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S086421252007000100009&lng=es].
12. Othman AM, El-Houseini ME, El-Sofy MS, Aboul-Enein HY. Potentiometric determination of α -L-fucosidase enzyme by using 2-chloro-4-nitrophenol-rhodamine B ion pair chemical recognition in PVC membrane sensor. *Anal Bioanal Chem*. 2011 May;400(3):787-95.
13. Lin SP, Chang JH, de la Cadena MP, Chang TF, Lee-Chen GJ. Mutation identification and characterization of a Taiwanese patient with fucosidosis. *J Hum Genet*. 2007;52(6):553-6.[consultado:19/9/11]. Disponible en: [<http://www.nature.com/jhg/journal/v52/n6/full/jhg200776a.html>].
14. Lantigua C A. Transmisión de simples mutaciones. En: *Introducción a la Genética Médica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006: p 111.
15. Teeuw M E, Henneman L, Bochdanovits Z, Heutink P, Kuik DJ, Cornel M C, et al. Do consanguineous parents of a child affected by an autosomal recessive disease have more DNA identical-by-descent than similarly-related parents with healthy offspring? Design of a case-control study. *BMC Med Genet*. 2010; 11: 113. Published online 2010 July 16. [consultado:19/9/11]. Disponible en: [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3161348/?tool=pubmed>].
16. González J A. El fondo cultural holguinero. *Introducción a sus rasgos*. Holguín: Imprenta Provincial de Cultura, 1989 p 20-21.
17. Novoa B J. Contribución a la historia colonial de Holguín 1752- 1823. Holguín: Ediciones Holguín, 2001 p 33-46
18. Guancho P J y Fernández A R. Contribución al estudio etnográfico de la Inmigración hispánica en Cuba: los libros bautismales de blancos o españoles del Archivo Parroquial de San Isidoro de Holguín, 1734-1898. La Habana: Edit Ministerio de cultura,1988:8-23.
19. Soto Villasante C G, Soto Margolles A. Pesquisaje neonatal y selectivo para algunos errores congénitos del metabolismo en Villa Clara. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2007 Mar; 79(1): (aprox 6 pag). [consultado: 24/9/2011]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312007000100002&lng=es].
20. Marcos PL, Perez T A J, Gonzalez C B, Tamayo Ch V. Actualidad de la Fenilcetonuria en Cuba. *Rev Avances Med Cuba* 2003(33): 12-16.