



Impacto de la consanguinidad en el comportamiento inusual de la fucosidosis en la provincia Holguín

Impact of consanguinity on the unusual behavior of fucosidosis in Holguín province

Víctor Jesús Tamayo Chang^{1,2*} , Roberto Lardoeyt Ferrer³ 

¹Centro Provincial de Genética Médica. Holguín, Cuba.

²Hospital Pediátrico Provincial "Octavio Concepción y de la Pedraja". Holguín, Cuba.

³Instituto Superior Politécnico "Alvorecer da juventude". Luanda, República Popular de Angola

*Autor para la correspondencia: vtamayo431@gmail.com

Cómo citar este artículo

Tamayo Chang VJ, Lardoeyt Ferrer R: Impacto de la consanguinidad en el comportamiento inusual de la fucosidosis en la provincia de Holguín. Rev haban cienc méd [Internet]. 2024 [citado]; 23. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5804>

Recibido: 03 de septiembre de 2024

Aprobado: 28 de octubre de 2024

RESUMEN

Introducción: La fucosidosis es una rara alteración metabólica con patrón de herencia autosómico recesivo, de la que en Cuba solo se han reportado enfermos en la provincia Holguín.

Objetivo: Valorar el impacto de la consanguinidad en la presencia de la enfermedad en la región.

Material y métodos: Se realizó un estudio de serie de casos de la totalidad de familias con enfermos diagnosticados entre 1985 y 2023. Fueron construidas las genealogías, se investigó el lugar de procedencia de los ancestros según municipios y localidades, y se realizó la ubicación geográfica de las familias. A través del método de diagramas de pasos se calculó el coeficiente individual de consanguinidad según la proporción de genes en común de acuerdo con el grado de relación consanguínea de los padres, mediante el Método de Malecot, y a partir de este se estimó el índice de consanguinidad promedio.

Resultados: Fueron diagnosticados 19 enfermos, agrupados en 13 familias no relacionadas. La frecuencia de consanguinidad parental fue de 52,6 %, y las uniones entre padres con cuarto grado de relación fueron las más frecuentes. El coeficiente de consanguinidad promedio fue alto: 0,0117. Las familias fueron ubicadas en un área geográfica que abarca el noreste del municipio Holguín, y localidades rurales de tres municipios colindantes.

Conclusiones: La consanguinidad parental asociada al aislamiento genético por causas socioeconómicas desde los tiempos de la colonización española, y mantenida a través del tiempo como una costumbre fundamentalmente en áreas rurales, ha sido un factor favorecedor del comportamiento inusual de la fucosidosis en Holguín.

ABSTRACT

Introduction: Fucosidosis is a rare metabolic disorder with an autosomal recessive inheritance pattern of which patients have only been reported in Holguín province in Cuba.

Objective: To assess the impact of consanguinity on the presence of the disease in the region.

Material and Methods: A case series study of all families with patients diagnosed between 1985 and 2023 was carried out. Genealogies were constructed, the place of origin of the ancestors was investigated according to municipalities and localities, and the geographical location of the families was carried out. The individual consanguinity coefficient according to the proportion of genes in common in relation to the degree of consanguineous relationship of the parents was calculated using the Malecot method through the step diagram method, and from this the average consanguinity index was estimated.

Results: A total of 19 patients were diagnosed and grouped into 13 unrelated families. The frequency of parental consanguinity (52,6%) and the union between parents with fourth degree of relationship were the most frequent. The average consanguinity coefficient was high: 0.0117. The families were located in a geographic area that covers the northeast of Holguín municipality, and rural locations of three neighboring municipalities.

Conclusions: Parental consanguinity, associated with genetic isolation for socioeconomic reasons since the times of Spanish colonization and maintained over time as a custom mainly in rural areas, has been a factor favoring the unusual behavior of fucosidosis in Holguín.

Palabras Claves:

Fucosidosis, consanguinidad, aislamiento genético.

Keywords:

Fucosidosis, consanguinity, genetic isolation.



INTRODUCCIÓN

Datos recientes indican que aproximadamente 10,4 % de la población mundial está casada con parientes biológicos, lo que significa que más de 1,2 billones de personas practican este tipo de matrimonio.⁽¹⁾ Sin embargo, las uniones consanguíneas son un tema de gran interés médico y genético debido a sus implicaciones para la descendencia, ya que las posibilidades de que ambos padres porten una mutación genética recesiva son significativamente mayores que en los matrimonios no consanguíneos, y como resultado, los trastornos autosómicos recesivos son más frecuente en poblaciones donde se practican comúnmente.⁽²⁾

El patrón de herencia autosómico recesivo de la mayoría de las alteraciones metabólicas hereditarias (AMH) hace que su incidencia aumente en países y regiones con altas tasas de consanguinidad.⁽³⁾ A su vez la depresión por consanguinidad conlleva a que sean frecuentes enfermedades raras que son determinadas por genes cuya frecuencia en el acervo genético es extremadamente baja.⁽⁴⁾

La fucosidosis es una AMH con patrón de herencia autosómico recesivo, de la que se han reportado aproximadamente 130 enfermos en todo el mundo, por lo que su incidencia inferior a 1 por cada 200 000 nacidos vivos, la hace considerar una enfermedad ultrarara.^(5,6) Esta enfermedad de almacenamiento lisosomal, es causada por mutaciones en la estructura del gen de la α -L-fucosidasa-1: (FUCA1), localizado en el locus 1p36.11. Hasta la fecha se han reportado 39 variantes patogénicas que producen una actividad enzimática baja o ausente, con la consecuente acumulación de glicoproteínas y glicolípidos fucosilados en varios tejidos y órganos.^(7,8,9,10)

La variedad de hallazgos clínicos que incluye la fucosidosis es muy amplia, y la neurodegeneración que predomina conlleva a la muerte antes de los 10 años de edad en menos de la mitad de los enfermos, y solo un 40 % de ellos sobrepasa los 20 años.⁽¹¹⁾

El tratamiento actual en la gran mayoría de los casos, se limita al manejo de las complicaciones y al apoyo con fisioterapia. Sin embargo, los modelos animales generados han esclarecido la neuropatología de la enfermedad y han abierto el camino para posibles terapias. El trasplante de células madres hematopoyéticas se ha aplicado a un pequeño número de pacientes, con estabilización de los síntomas en algunos casos, a su vez, la terapia de reemplazo enzimático se prueba actualmente en estudios preclínicos, pero aún no se cuenta con ensayos clínicos de terapia génica.^(5,12)

A pesar de que globalmente la fucosidosis es una enfermedad poco frecuente, se han reportado presencias considerables de enfermos en algunas regiones, y asociadas con la consanguinidad parental.^(5,11,13,14) En Cuba todas las familias afectadas han procedido de la provincia Holguín,⁽¹⁵⁾ ello motivó la presente investigación cuyo **objetivo** es valorar el impacto de la consanguinidad en la presencia de la enfermedad en la región.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de serie de casos, de la totalidad de familias con enfermos de fucosidosis diagnosticados en el período comprendido entre el inicio de los servicios de Genética médica en 1985 hasta 2023, en el Hospital Pediátrico Universitario Provincial de Holguín, Cuba.

El diagnóstico de la enfermedad se basó en la cuantificación de la actividad de la enzima α -L-fucosidasa en leucocitos mediante espectrofluorimetría, y la detección de la mutación Q427X, realizados en el Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

Los enfermos fueron identificados con números arábigos y ordenados de acuerdo con el momento en que fueron diagnosticados. Las familias fueron nombradas por letras mayúsculas y su ordenamiento dependió del momento de diagnóstico del primer afectado en ellas. Se valoró el color de la piel de los enfermos y sus padres por inspección visual.

Mediante el software Geno Pro 2016, fueron construidas las genealogías, donde se incluyeron al menos cinco generaciones. Se investigó el lugar de procedencia de los enfermos y sus ancestros según municipios y localidades, y con el empleo del software Mapinfo Pro 2015 se realizó la ubicación geográfica de las familias.

La frecuencia de consanguinidad parental se obtuvo con el cociente del número total de enfermos de fucosidosis con antecedentes de padres consanguíneos y el total de enfermos diagnosticados al concluir el estudio.

A través del método de diagramas de pasos se calculó el coeficiente individual de consanguinidad de Wright: F, según la proporción de genes en común de acuerdo con el grado de relación consanguínea de los padres, mediante el Método de Malecot, con el empleo de la fórmula:

$$FI = \sum (1/2)^{p+m+1} (1+FA), \text{ donde;}$$

- p: números de generaciones existentes entre el padre y el ancestro común,
- m: número de generaciones existentes entre la madre y el ancestro común.
- FA: coeficiente de consanguinidad del ancestro común.

Al desconocerse el coeficiente de consanguinidad de los ancestros comunes, se asumió el valor de 0, y la formula quedó simplificada como:

$$FI = \sum (1/2)^{p+m+1}$$

Se estimó el índice de consanguinidad promedio (α) de la población integrada por las familias con enfermos de fucosidosis, con el empleo de la fórmula:

$$\alpha = \sum (Pi \times Fi), \text{ donde}$$

- Pi: Proporción de matrimonios consanguíneos para un grado de consanguinidad determinado

$P_i = n/N$

- n: número de matrimonios consanguíneos para un grado de consanguinidad determinado
- N: total de matrimonios consanguíneos de la población de estudio
- F_i : Coeficiente de consanguinidad de Wright para el grado de consanguinidad.

El coeficiente de consanguinidad promedio se clasificó como alto cuando el valor de α estuvo entre 1 y 0,01; medio entre 0,009-0,0001; y bajo cuando fue menor de 0,0001.⁽⁴⁾

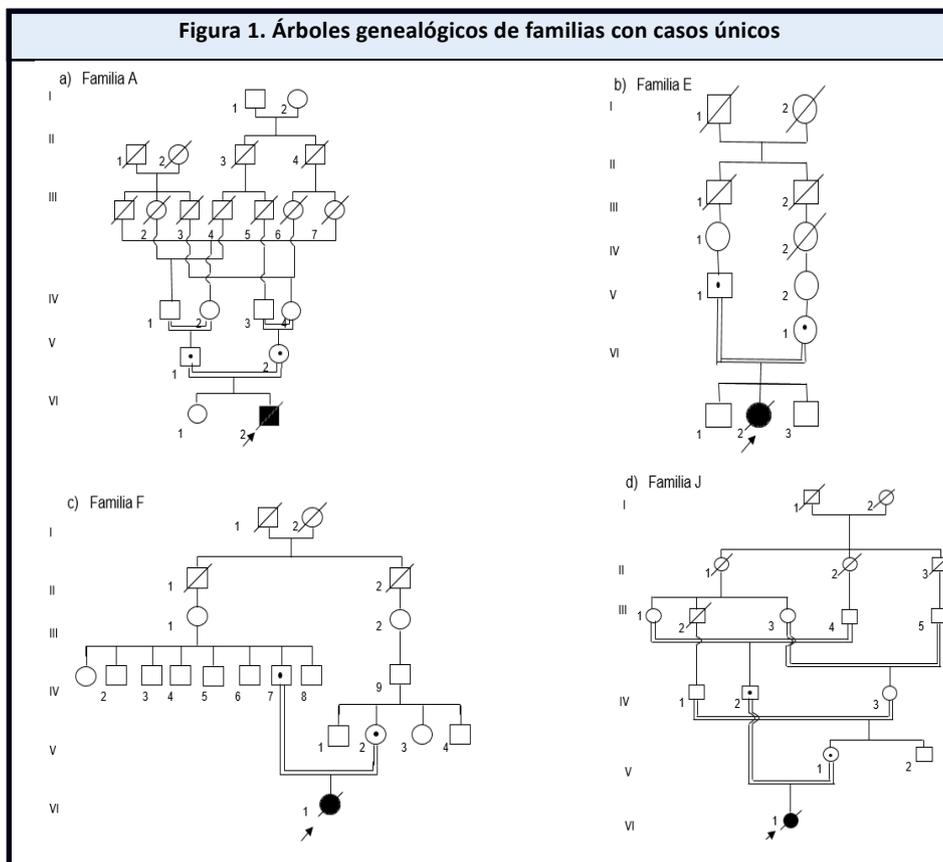
La investigación se llevó a cabo en correspondencia con las regulaciones establecidas en las declaraciones de Helsinki (2013) y Edimburgo (octubre del 2000) para las investigaciones médicas con seres humanos.⁽¹⁶⁾

RESULTADOS

Fueron diagnosticados 19 enfermos de fucosidosis, que se agrupaban en 13 familias no relacionadas. 11 enfermos eran casos únicos en sus familias (casos: 1, 2, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15, 16 y 19 en las familias: A, B, D, E, F, G, H, I, J, K y M respectivamente). Las dos restantes familias incluían seis y dos enfermos respectivamente. En la familia C se identificaron los nexos existentes entre los ancestros de los casos 3, 4, 7, 10, 13 y 14, y a su vez los casos 17 y 18 pertenecían a la familia L.

El 94,7 % de los afectados y 94,3 % de sus progenitores fueron catalogados como de piel de color blanca. Solo un enfermo y dos de los 35 padres fueron percibidos con color de la piel mestiza, y la totalidad de las familias presentaron ancestros de procedencia española.

La frecuencia de consanguinidad parental fue de 52,6 %. Los 10 descendientes de matrimonios emparentados se incluían en seis de las familias identificadas. En cuatro familias con casos únicos (Figura 1) se identificó consanguinidad (Casos: 1, 6, 8 y 15 en las familias: A, E, F y J respectivamente). En la familia C (Grafico 2-a), se pudo demostrar la existencia de lazos sanguíneos parentales en cuatro de los seis afectados (Casos 3, 4, 7 y 10). En la familia L (Grafico 2-b) se evidenció consanguinidad en los dos enfermos incluidos en ella (Casos 17 y 18).

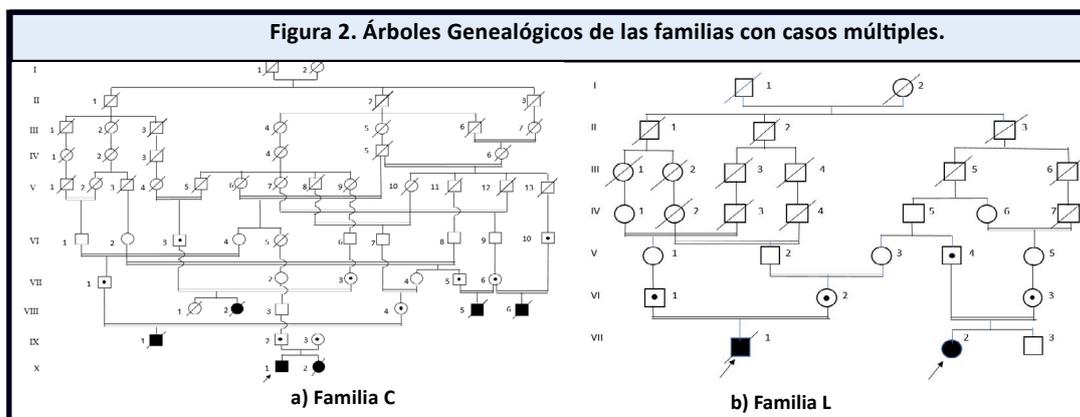


En la Tabla 1 se muestran los tipos de relación de los padres de los casos con antecedente de consanguinidad parental. Las uniones entre padres con cuarto grado de relación fueron las más frecuentes, y no se encontraron relaciones de primer o segundo grado de consanguinidad.

En la familia A, los padres del paciente 1 eran primos segundo dobles, y además existía parentesco entre varios de sus antecesores, en algunos de ellos por vía paterna y materna. (Figura 1-a).

Los casos 3, 4, 7 y 10, y todos sus ancestros, provenían de una comunidad rural ubicada en la periferia del municipio Holguín, que se ha comportado como cerrada. En seis de las 10 generaciones estudiadas en la familia C (Figura 2-a), se identificaron 14 matrimonios consanguíneos. En cinco generaciones del paciente 3 (IX-1) existían diferentes grados de parentesco entre los miembros de los matrimonios, en algunos de ellos por ambas vías, incluyendo los padres del paciente que eran primos segundos.

Tabla 1. Enfermos de fucosidosis con antecedente de consanguinidad parental						
Enfermo	Familia	Padres			Coeficiente de consanguinidad (F)	
		Tipo de relación consanguínea	Grado de relación	Proporción de genes en común		
1	A	Primos segundos dobles	Cuarto grado	1/16	0,03125	1/32
3	C	Primos segundos	Quinto grado	1/32	0,015625	1/64
4	C	Primos segundos	Quinto grado	1/32	0,015625	1/64
6	E	Primo segundo con primo tercero	Sexto grado	1/64	0,0078125	1/128
7	C	Primo hermano con primo segundo	Cuarto grado	1/16	0,03125	1/32
8	F	Primo segundo con primo tercero	Sexto grado	1/64	0,0078125	1/128
10	C	Primo hermano con primo segundo	Cuarto grado	1/16	0,03125	1/32
15	J	Primo hermano con primo segundo con consanguinidad múltiple	Tercer grado	1/8	0,046875	1/21
17	L	Primos terceros dobles	Séptimo grado	1/128	0,00390625	1/256
18	L	Primo hermano con primo segundo	Cuarto grado	1/16	0,03125	1/32



Los casos 4 (VIII-5) y 10 (VIII-6) eran medio hermanos por vía materna. La madre común era prima en segundo grado del padre del caso 4, y prima hermana en segundo grado del padre del caso 10. El padre y los abuelos paterno y materno del enfermo 4 también eran hijos de matrimonios consanguíneos, y tenían parentesco por las dos vías. Los padres de la paciente 7 (caso VIII-2) también poseían una relación de consanguinidad de primos hermanos en segundo grado. El abuelo paterno y la bisabuela materna de esa enferma eran hermanos de ancestros de los casos 3, 4 y 10.

En las familias E y F los padres de las afectadas 6 y 7 tenían una relación de primo segundo con primo tercero. En las figuras 1-b y 1-c se muestran los árboles genealógicos extractados de esas familias.

En la familia J que se identificaron quince matrimonios consanguíneos en seis generaciones (Figura 1-d); el padre de la afectada (enferma 15) era primo hermano de sus dos abuelos maternos, que a su vez eran primos hermanos. A esa enferma se le estimó el mayor coeficiente de consanguinidad ya que sus padres poseían una relación de tercer grado.

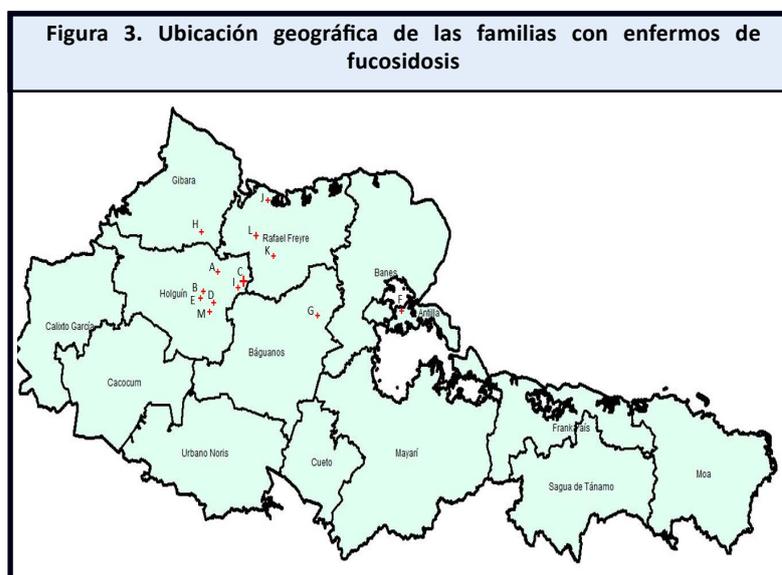
Los enfermos 17 y 18 eran primos en segundo grado dentro de la familia L (Figura 2-b). Los padres del enfermo 17 eran primos terceros dobles, y los padres de la enferma 18 eran primos hermanos en segundo grado, con antecedente de consanguinidad múltiple por ambas vías.

En los pacientes 2, 5, 9, 11, 12, 16 y 19 (Familias B, D, G, H, I, K y M) no se pudieron identificar lazos de consanguinidad entre sus padres al analizar cinco generaciones. El padre de los enfermos 13 y 14 (individuos: X-1 y X-2 en el Árbol genealógico de la figura 2-a) se ubicó en la familia C, y no poseía lazos de consanguinidad aparente con la madre de los mismos; sin embargo, los ancestros de ambos procedían de la misma región geográfica.

El coeficiente de consanguinidad promedio (α) en la población integrada por las familias de enfermos de fucosidosis en la provincia Holguín fue alto (Tabla 2).

Tabla 2. Estimación del Coeficiente de consanguinidad promedio (α) en la población de pacientes con fucosidosis				
Grado de parentesco	Número de matrimonios	Proporción (P_i)	Coefficiente de consanguinidad (F_i)	Producto ($P_i \times F_i$)
Tercer grado	1	0,0526	0,046875	0,0025
Cuarto grado	4	0,2105	0.03125	0,0066
Quinto grado	2	0,1053	0.015625	0,0016
Sexto grado	2	0,1053	0.0078125	0,0008
Séptimo grado	1	0,0526	0,00390625	0,0002
No consanguinidad	9	0,4737	0	0
Total	19	1	-	0,0117

En la Figura 3 se muestra la ubicación geográfica de las familias de los enfermos con fucosidosis según lugar de procedencia de los ancestros más lejanos identificados. El 69,2 % de las familias presentaban procedencia rural. Doce familias fueron ubicadas en un área delimitada al norte por el asentamiento Ojo de agua, municipio Rafael Freyre, al noroeste del poblado de Floro Pérez, municipio Gibara, al suroeste por los repartos Piedra Blanca y Pedro Diaz, municipio Holguín y al sureste por el poblado Tacajó, municipio Báguanos. Esa región abarca el noreste, municipio Holguín y localidades rurales de tres municipios colindantes, y solo una familia se ubicó fuera de ella, en el municipio Antilla, y separada de los actuales límites del municipio cabecera.



DISCUSIÓN

La prevalencia de la consanguinidad varía de un país a otro, y se muestra influenciada por múltiples factores, como la religión, el origen étnico, la demografía, la geografía, la educación y los factores económicos. En el norte de África, Asia occidental y el sur de la India, los matrimonios consanguíneos son culturalmente favorecidos y constituyen entre 20 % y 50 % de las uniones. En los países europeos, América del Sur y Australia, la tasa de matrimonios interfamiliares es, en comparación, baja, pero ello depende de la geografía local y las condiciones sociales.⁽¹⁾

Las AMH autosómicas recesivas se caracterizan por sus frecuencias diferentes en distintos grupos étnicos, como resultado de la selección natural, la deriva genética y la migración a gran escala desde regiones donde se favorece la consanguinidad. Su incidencia, de forma general es mayor en países y regiones con altas tasas de consanguinidad.⁽³⁾

Antes de 1991, Italia era el país con mayor número de enfermos de fucosidosis,⁽¹¹⁾ y Sangiorgi demostró un alto coeficiente de endogamia en Grotteria y Mammola, dos pueblos de la provincia Reggio Calabria, de donde eran originarios la mayoría de esos pacientes, siete de los cuales eran hijos de primos hermanos.⁽¹⁷⁾ Sin embargo, la tasa de consanguinidad en ese país europeo para la totalidad de casos con AMH es una de las más bajas a nivel mundial (4 %).⁽¹⁸⁾ En la población indoamericana de Nuevo México y Colorado en los Estados Unidos donde se diagnosticaron ocho enfermos de fucosidosis, Willems reportó también una alta tasa de endogamia.⁽¹¹⁾

En Túnez se han reportado 13 enfermos de fucosidosis que nacieron entre 1987 y 2010.^(13,14) Los 10 primeros de esos pacientes fueron agrupados en seis familias no relacionadas, en las que la aparición de la enfermedad se asoció con la consanguinidad parental.⁽¹⁴⁾ En los otros tres casos se encontraron relaciones parentales de primer grado en uno, y de segundo grado en los dos restantes.⁽¹³⁾ La tasa de consanguinidad en la totalidad de casos con AMH de ese país norafricano es una de las más altas a nivel mundial (81 %).⁽¹⁸⁾

En 11 de las 12 familias en que se han identificado enfermos de fucosidosis en Turquía, se ha reportado historia familiar de consanguinidad parental,⁽¹⁹⁾ al igual que en dos casos reportados en la India,^(7,20) y en un caso en Egipto,⁽²¹⁾ no así en un caso de Polonia⁽¹⁰⁾ ni en los casos de China.^(8,9) En ese último país asiático se reporta la tasa de consanguinidad más baja a nivel mundial en los enfermos de AMH (1,6 %).⁽¹⁸⁾ A pesar de que en los enfermos holguineros no se hallaron relaciones consanguíneas de primer y segundo grado como en el sur de Italia o Túnez,^(11,13,14,17) y que la mayoría de enfermos poseyera relaciones parentales de cuarto grado o más alejadas, ese antecedente ha desempeñado un papel importante en la presencia inusual de la fucosidosis en la región. El coeficiente de consanguinidad promedio de la población integrada por las familias afectadas en Holguín, no fue tan alto como en Arabia Saudita, donde los matrimonios interfamiliares alcanzan 60 % y el coeficiente de endogamia es de 0,024, pero si fue muy superior al encontrado en Canadá, donde oscila entre 0,00004 y 0,00008,⁽³⁾ y al de la región de Paso Quemado municipio Los Palacios, en la provincia cubana Pinar del Río (0,00115).⁽²²⁾

El hecho de que la mayoría de los enfermos y progenitores del presente estudio se clasificara como de piel de color blanca se corresponde con los resultados en el Censo de población y viviendas de 2012 en Cuba, según el cual en la provincia Holguín 80 % las personas presentaban ese color de piel.⁽²³⁾ Un estudio sobre las bases genéticas de la pigmentación de la piel reflejaron un índice de melanina medio en esta provincia de alrededor de 35, lo que se relacionó con una contribución no muy elevada de los ancestros africanos en el proceso de mestizaje de la región.⁽²⁴⁾

Los estudios demográficos han reflejado que alrededor de su fundación en 1752 la jurisdicción de Holguín contaba con 91,2 % de población blanca y solo 8,8 % de población negra. La región se caracterizó por un lento crecimiento poblacional durante el siglo XVIII, y mantuvo una línea de desarrollo demográfico definido por una supremacía estable de población de ascendencia europea como núcleo estadístico básico a lo largo del siglo XIX. En 1899, 79,5 % de la población era censalmente catalogada como blanca, 15,2 % como mestiza, y solo 5,1 % como negra.⁽²⁵⁾

La procedencia ancestral española de todas las familias con enfermos de fucosidosis es sugerente de un efecto fundador por deriva génica de la mutación Q427X, causante de la enfermedad en Holguín, cuyo mantenimiento a través del tiempo, se ha propiciado por el aislamiento genético.

Las mutaciones fundadoras, también conocidas como variantes fundadoras, son alteraciones genéticas que causan enfermedades y se observan con alta frecuencia en grupos geográficos o culturalmente aislados, de los cuales uno o más de sus ancestros compartidos portaban el gen alterado. En esos grupos, conocidos como aislados genéticos debido a su aislamiento cultural o geográfico durante muchas generaciones, ya sea por preferencia por mantener el patrimonio, la riqueza, la cultura y/o la religión, o por restricciones geográficas o sociales, las prácticas matrimoniales y de apareamiento no aleatorias, dan como resultado un acervo genético restringido y una homogeneidad genética.⁽²⁶⁾ La alta frecuencia de fucosidosis en la región de Calabria en Italia, y en la población de nuevo México y Colorado.^(11,17)

Las características socio-demográficas que presenta la región donde se han asentado las familias de enfermos de fucosidosis en Holguín reflejan un aislamiento genético que se inició con la colonización española. Esa zona, que se corresponde con los territorios de la antigua jurisdicción de Holguín, nació con la llegada de un grupo de familias españolas cuyo modo de producción agrícola de autoconsumo no requería 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.^(15,27) En análisis de los libros bautismales del archivo parroquial San Isidoro se encontró que, antes de 1752, año en que se le confiere el título de ciudad y se crea la jurisdicción de Holguín, las familias originarias comenzaron a mezclarse entre sí y ocurrió un lento proceso de autocrecimiento de la comunidad.^(15,27)

Un estudio de consanguinidad en la población holguinera entre 1751 y 1850 obtuvo información relativa a 3 184 matrimonios, encontró una tendencia al incremento de la consanguinidad con el transcurso del tiempo, y la endogamia fue de 66,8 %.⁽²⁸⁾ A su vez, la existencia de poco movimiento migratorio externo e interno, hizo que al llegar nuevos grupos humanos a la región durante el siglo XIX no ocurrieran modificaciones en el sustrato genético endogámico, consolidado ya por el tiempo.^(15,27)

La frecuencia de consanguinidad parental encontrada en el presente estudio sobrepasó 50 %. La existencia de apellidos comunes en los miembros de las familias donde no se demostró consanguinidad con los de las familias con ese antecedente es sugerente de una implicación mayor, y de la posibilidad de un ancestro común para todas.

Los datos del estudio clínico-genético de la discapacidad intelectual en Cuba en 2001 reflejaron que a nivel nacional las personas afectadas presentaban una frecuencia de consanguinidad parental de 5,21 %, y que la provincia Holguín mostraba la frecuencia más elevada (9,94 %).⁽⁴⁾ 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 una ascendencia común reciente más alta en Holguín que en el resto del país.⁽²⁹⁾

Limitaciones del estudio

No fue posible la realización de estudios de haplotipos para definir el origen común de la mutación Q427X en las familias con enfermos de fucosidosis y demostrar un efecto fundador.

CONCLUSIONES

La consanguinidad parental asociada al aislamiento genético por causas socioeconómicas desde la fundación de Holguín, y mantenida a través del tiempo como una costumbre fundamentalmente en áreas rurales, ha sido un factor favorecedor de la frecuencia inusual de la fucosidosis en el territorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Temaj G, Nuhii N, Sayer JA. The impact of consanguinity on human health and disease with an emphasis on rare diseases. *Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2022 [Citado 02/04/2024];1: 2. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s44162-022-00004-5>
2. Khayat AM, Alshareef B, Alharbi SF, AlZahrani MM, Alshangity BA, Tashkandiet NF. Consanguineous Marriage and Its Association with Genetic Disorders in Saudi Arabia: A Review. *Cureus* [Internet]. 2024 [Citado 02/04/2024];16(2):e53888. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10924896/>
3. Hazan G, Hershkovitz E, Staretz-Chacham O. Incidence of inherited metabolic disorders in southern Israel: a comparison between consanguinity and non-consanguinity communities. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 [Citado 02/04/2024]; 15:331. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7687810/>
4. Lardoyet-Ferrer R. Fundamentos de genética poblacional. La Habana, Editorial Ciencia Médicas, 2016.
5. Stepien KM, Ciara E, Jezela-Stanek A. Fucosidosis-Clinical Manifestation, Long-Term Outcomes, and Genetic Profile-Review and Case Series. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020 [Citado 02/04/2024];11(11):1383. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700486/>
6. Abozaid GM, Kerr K, McKnight A, Al-Omar HA. Criteria to define rare diseases and orphan drugs: a systematic review protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2022 [Citado 02/04/2024];12(7):e062126. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35906057/>
7. Do Rosario MC, Purushothama G, Narayanan DL, Siddiqui S, Girisha KM, Shukla A. Extended analysis of exome sequencing data reveals a novel homozygous deletion of exons 3 and 4 in FUCA1 gene causing fucosidosis in an Indian family. *Clin Dysmorphol* [Internet]. 2023 [Citado 02/04/2024];32(3):112-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10238607/>
8. Mao SJ, Zhao J, Shen Z, Zou CC. An unusual presentation of fucosidosis in a Chinese boy: a case report and literature review (childhood fucosidosis). *BMC Pediatr* [Internet]. 2022 [Citado 02/04/2024];22(1):403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9277805/>
9. Zhang X, Zhao S, Liu H, Wang X, Wang X, Du N. Identification of a novel homozygous loss-of-function mutation in FUCA1 gene causing severe Fucosidosis: A case report. *J Int Med Res* [Internet]. 2021 [Citado 02/04/2024];49(4):3000605211005975. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8111281/>
10. Domin A, Zabek T, Kwiatkowska A, Szmatała 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)* [Internet]. 2021 [Citado 02/04/2024];12(1):74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827884/>
11. Willems PJ, Gatti R, Darby JK, Romeo G, Durand P, Dumon JE. Fucosidosis revisited: a review of 77 patients. *Am J Med Genet* [Internet]. 1991 [Citado 02/04/2024];38(1):111-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2012122/>
12. Barelier S, Sulzenbacher G. The long-awaited structure of human fucosidase FucA1 opens novel avenues for the treatment of fucosidosis. *Structure* [Internet]. 2022 [Citado 02/04/2024];30(10):1369-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36206736/>
13. Chkioua L, Amri Y, Chaima S, Fenni F, Boudabous H, Ben Turkia H. Fucosidosis in Tunisian patients: mutational analysis and homology-based modeling of FUCA1 enzyme. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2021 [Citado 02/04/2024];14(1):208. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383439/>
14. Turkia HB, Tebib N, Azzouz H, Abdelmoula MS, Bouguila J, Sanhaji H. Phenotypic spectrum of fucosidosis in Tunisia. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2008 [Citado 02/04/2024];31(Suppl2):S313-6. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/j6j61l04u8w358m8?MUD=MP>
15. Tamayo-Chang VJ, Morales-Peralta E, Santana-Hernández EE, Lantigua-Cruz PA, Collazo-Mesa T, Lardoyet-Ferrer R. Epidemiological and population genetic characterization of fucosidosis in Holguin province, Cuba. *Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias*. [Internet]. 2024 [Citado 02/04/2024];3:978. Disponible en: <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4EegRAB4/>
16. Kurihara C, Kerpel-Fronius S, Becker S, Chan A, Nagaty Y, Naseem S, et al. Declaration of Helsinki: ethical norm in pursuit of common global goals. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2024 [Citado 02/04/2024];11:1360653. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1360653/full>
17. Sangiorgi S, Mochi M, Beretta M, Prosperi L, Costantino G, Romeo G. Genetic and demographic characterization of a population with high incidence of fucosidosis. *Hum Hered* [Internet]. 1982 [Citado 02/04/2024];32(2):100-5. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/45101706>
18. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health* [Internet]. 2018 [Citado 02/04/2024];8(2):021102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237105/>

19. Şanlı ME, Uysal S. Fucosidosis: clinical and molecular findings of Turkish patients. *Turk J Pediatr* [Internet]. 2022 [Citado 02/04/2024];64(4):795-803. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36082656/>
20. Khaladkar S M, Dhirawani S, Agarwal A, Chanabasanavar V, Singh T. A case of type II fucosidosis diagnosed with neuroradiological and dysmorphological findings. *Curr J Neurol* [Internet]. 2023 [Citado 02/04/2024];22(4):265-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10899539/>
21. El-Amawy HS, Dawoud H. Lysosomal storage diseases in the era of COVID-19: a report of an Egyptian case of alpha-fucosidosis and a summary of the lysosomal storage diseases-COVID-19 relationship. *Egypt J Med Hum Genet* [Internet]. 2022 [Citado 02/04/2024];23(1):138. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9483389/>
22. Mesa-Trujillo D, Lantigua-Cruz A. Impacto de la consanguinidad en la descendencia de matrimonios consanguíneos. *Revista Cubana de Medicina General Integral* [Internet]. 2019 [Citado 02/04/2024];35(2). Disponible en: <https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/842>
23. Oficina Nacional de Estadística e Información. Cuba en cifras [Internet]. La Habana: ONEI; 2024 [Citado 02/04/2024]. Disponible en: <http://www.onei.cu>
24. Marcheco-Teruel B, Parra EJ, Fuentes-Smith E, Salas A, Buttenschøn HN, Demontis D, et al. Cuba: Exploring the History of Admixture and the Genetic Basis of Pigmentation Using Autosomal and Uniparental Markers. *PLoS Genet* [Internet]. 2014 [Citado 02/04/2024];10(7):e1004488. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004488>
25. Torres-Gómez de Cádiz Hernández A, Arévalo-Salazar A L. Historia regional. Ensayos holguineros. Holguín: Ediciones ConCiencia; 2015.
26. Marafi D. Mutaciones fundadoras y enfermedades raras en el mundo árabe. Modelos y mecanismos de enfermedades [Internet]. 2024 [Citado 02/04/2024];17:dmm050715. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11225585/>
27. Navarrete W, Díaz-Álvarez M F. Primeras familias, poblado y ciudad de San Isidoro de Holguín: Estudio de genealogía cubana. Miami: Ediciones UnosOtros;2023.
28. Sánchez-Machado Y, Almaguer-Mederos LE. Consanguinidad, endogamia y exogamia en Holguín entre los siglos XVIII y XIX. *Rev Nov Pob* [Internet]. 2018 [Citado 02/04/2024];14(28):57-63. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rnp/v14n28/1817-4078-rnp-14-28-57.pdf>
29. Fortes-Lima C, Bybjerg-Grauholm J, Marin-Padrón LC, Gomez-Cabezas EJ, Bækvad-Hansen M, Hansen CS. Exploring Cuba's population structure and demographic history using genome-wide data. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [Citado 02/04/2024];8(1):11422. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065444/>

Financiación

No hubo fuentes de financiamiento para el desarrollo de la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Víctor Jesús Tamayo Chang: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología y redacción del borrador original.

Roberto Lardoezt Ferrer: Conceptualización, curación de datos, análisis formal y metodología.

Ambos autores participaron en la discusión de los resultados, leyeron, revisaron y aprobaron el texto final.