

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”



Título del Proyecto: Enfermedades monogénicas más frecuentes en el municipio de Artemisa.

Curso: 2020- 2021

Autor: Dra. Lilianys Suárez Rodríguez
Especialidad: Especialista de primer grado en MGI,
Residente de primer año de Genética Clínica

La Habana

Resumen:

En la presente revisión bibliográfica se estudió la presencia de enfermedades monogénicas más frecuentes en el municipio de Artemisa, así como los últimos avances científicos, con el propósito de crear un registro de estas entidades para poder brindar un asesoramiento genético adecuado. Las enfermedades monogénicas son aquellas producidas por alteraciones en la secuencia de ADN de un solo gen. Las más frecuentes en el municipio son: la Sicklemia, la Neurofibromatosis tipo 1, el Síndrome de Waardenburg y la Osteogénesis Imperfecta. Para ello se utilizó un total de 11 revisiones bibliográficas

Palabras claves: enfermedades monogénicas, anemia Depranocítica, Neurofibromatosis, síndrome de Waardenburg, Osteogénesis Imperfecta.

INTRODUCCIÓN

Existen más de 10 000 enfermedades genéticas descritas en el mundo y afectan alrededor del 7% de la población mundial, causando alta morbimortalidad y costos para los sistemas de salud pública. Representan un reto diagnóstico por la variabilidad clínica y la necesidad de pruebas diagnósticas moleculares. ⁽¹⁾

Cuba posee un programa Nacional de Genética Médica cuyos resultados contribuyen a la disminución de la frecuencia poblacional de discapacidades de causas genéticas y al incremento de la esperanza de vida de la población.

Las enfermedades de base genética constituyen un grupo de patologías muy importante. Desde el punto de vista clínico estas enfermedades se caracterizan por comprometer la calidad de vida de los afectados, causando una grave discapacidad intelectual o física. Así mismo, es frecuente que estas enfermedades tengan un carácter progresivo y condicionen una mortalidad precoz. ⁽²⁾

La palabra gen proviene de las raíces latinas *genus*, que en la real academia lo determinan como secuencia de ADN que constituye la unidad funcional para la transmisión de los caracteres hereditarios. ⁽²⁾

Las enfermedades hereditarias monogénicas son aquellas producidas por alteraciones en la secuencia de ADN de un solo gen, se conocen también como enfermedades hereditarias mendelianas y aparecen en la historia de la genética médica desde los primeros años del siglo xx. En la actualidad se conocen más de 6000 enfermedades, alrededor del 1% de los niños nacidos vivos presentan alguna. ⁽³⁾

Según el patrón de herencia se pueden clasificar en nucleares y extranucleares, dentro de las nucleares entran las autosómicas dominante, autosómica recesiva, dominante ligada al cromosoma X, recesivo ligado al cromosoma X y herencia

ligada al cromosoma Y siendo este tipo de herencia muy poco frecuente y la extranuclear es la mitocondrial.

El Programa Nacional de Atención a pacientes con Drepanocitosis, la cual es una de las más frecuentes en nuestro país además, ha contribuido a elevar la expectativa de vida y con mayor calidad, de los pacientes que padecen dicha enfermedad pues tienen la misma esperanza de vida que los de naciones desarrolladas. En los años 60 del siglo pasado se decía que esta enfermedad era de los adolescentes porque no rebasaban los 15 o 20 años y actualmente pueden llegar a la edad adulta, gracias a la asesoría genética a las parejas de riesgo. ^(4,5)

El principal objetivo de las aplicaciones de la Genética a la salud pública es la reducción del impacto de las enfermedades genéticas sobre la salud y el bienestar de los individuos a través de estrategias de prevención y un adecuado asesoramiento genético.

Problema científico:

¿Cómo estudiaríamos los últimos avances científicos acerca de las enfermedades monogénicas que con mayor frecuencia se presentan en la población de Artemisa?

Justificación del problema:

Profundizar en este tema nos ayuda a conocer los mejores tratamientos con respecto a estas entidades para así mejorar la calidad de vida de los que las padecen, así como brindar un asesoramiento genético correcto trazándonos además estrategias de prevención y rehabilitación a las familias en riesgos o individuos afectados.

Para lograr esta investigación se propone exponer una actualización sobre los avances científicos de las enfermedades mendelianas más frecuentes en el municipio Artemisa, mediante una revisión bibliográfica sistemática para desarrollar un análisis crítico reflexivo del contenido de documentos, donde se consideraron libros, tesis de doctorado, de maestría, artículos originales y de revisión.

Para realizar esta revisión, se utilizaron las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, CUMED, CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), CUIDEN PLUS, Lilacs y Metabuscador Google Scholar.

Fueron elegidas porque cuentan con los recursos más completos de investigaciones relacionadas con la temática y el área de estudio.

Fuentes de Información disponibles a texto completo: Science Direct, ClinicalKey, Ebsco, Ovid, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) y Nursing@ovid.

Para delimitar las palabras clave, se utilizó el tesoro de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). En la base de datos PubMed se utilizó el tesoro desarrollado por la National Library of Medicine (NLM), llamado Medical Subject Headings (MeSH). Los términos de búsqueda incluyeron las palabras clave: enfermedades monogénicas, anemia Drepanocítica, Neurofibromatosis, síndrome de Waardenburg, Osteogénesis Imperfecta.

DESARROLLO

Anemia Depranocítica, Anemia Falciforme o Sicklemia:

El 19 de junio del año 2009 se celebra por primera vez el día mundial de la drepanocitosis esta enfermedad está presente en 4 continentes, sobre todo África , pero también Asia, América y parte de sur de Europa. En estos momentos se estima que nazca anualmente 500 000 niños con esta enfermedad. El tipo de herencia de la misma es autosómica recesiva, lo que significa que de dos padres con rasgos falciformes en sus genes la posibilidad de que salga un hijo enfermo es de un 25 por ciento. Esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en personas de raza negra, no tiene predicción por sexo.

En la actualidad se indaga acerca de tratamientos más certeros para poder mejorar la calidad de vida de los pacientes enfermos y el hallazgo de las tijeras genéticas, lo que permite modificar el ADN de animales, plantas y microorganismos con una precisión extremadamente alta ha sido uno de estos grandes logros en el mundo. Esta tecnología ha tenido un impacto revolucionario en la comunidad científica ya que está contribuyendo a nuevas terapias contra el cáncer y apunta a la curación de enfermedades hereditarias en un futuro próximo ⁽⁸⁾.

El Premio Nobel de Química 2020 ha recaído en las investigadores Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna “por el desarrollo de un método para la edición del genoma”, lo que se conoce como la tecnología CRISPR / Cas9.

Charpentier publicó su descubrimiento en 2011. El mismo año, inició una colaboración con Doudna, una bioquímica experimentada con un vasto conocimiento del ARN. Juntas, lograron recrear las tijeras genéticas de las bacterias en un tubo de ensayo y simplificaron los componentes moleculares de las tijeras para que fueran más fáciles de usar.

En un experimento que hizo época, reprogramaron las tijeras genéticas. En su forma natural, las tijeras reconocen el ADN de los virus, pero Charpentier y Doudna demostraron que podían controlarse para poder cortar cualquier molécula de ADN en un sitio predeterminado. Donde se corta el ADN, es fácil reescribir el código de la vida.

Para la mayoría de las personas con anemia de células falciformes, no hay cura. Pero los tratamientos pueden aliviar el dolor y ayudar a prevenir las complicaciones asociadas con la enfermedad.

Neurofibromatosis tipo 1 o Enfermedad de Von Recklinghausen:

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno neurocutáneo genético clínicamente heterogéneo y caracterizado por manchas de color café con leche,

nódulos de Lisch en el iris, pecas axilares o inguinales y múltiples neurofibromas, huesos delgados, glioma del nervio óptico.

Epidemiología: La prevalencia estimada es de 1/3.000 nacidos vivos. La NF1 se ha descrito en muchos grupos étnicos y afecta a varones y mujeres por igual.

En cuanto a la etiología la NF1 está causada por mutaciones en el gen supresor de tumores neurofibromina 1 NF1 (17q11.2) y raramente por microdelección 17q11 (sólo el 5%).

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad autosómica dominante que provoca el desarrollo de tumores denominados neurofibromas, su prevalencia es de un caso por cada 3 000 personas aproximadamente. Su diagnóstico es principalmente clínico.

En cuanto al tratamiento no existe cura, pero los medicamentos ayudan a mejorar los síntomas. Para el futuro los investigadores están evaluando la terapia génica para la NF1. Los nuevos tratamientos potenciales podrían incluir el reemplazo del gen NF1 con el fin de restablecer la función de la neurofibromina.

Síndrome de Waardenburg

El síndrome de Waardenburg (SW) fue descrito desde 1951, sus características físicas reportadas fueron, sordera neurosensorial congénita unilateral o bilateral, desplazamiento lateral del canto interno de los ojos y del conducto lagrimal inferior, raíz nasal alta y amplia, heterocromía del iris, sinofris, hipertrichosis del tercio medio de las pestañas.

Inicialmente se describieron cuatro formas clínicas, pero otros investigadores demostraron que hay heterogeneidad genética en este síndrome y lo clasificaron inicialmente en dos formas, basándose en si la distopia cantorum está presente (Tipo 1), o ausente (Tipo 2). Un tercer tipo que se caracteriza por ptosis unilateral, sin distopia cantorum, y el tipo 4 asociado enfermedad de Hirschprung.

El síndrome de Waardenburg tipo 1 y 2, muestra un patrón de herencia autosómica dominante con una expresiva variables. La tasa de mutaciones es del $0.4 \times 10E-4$ por gameto, y una avanzada edad paterna parece ser un factor de riesgo en los casos de mutaciones nuevas. Se estima que uno de 10.000 personas porta el gen que causa este síndrome.

Este síndrome está causado por una migración o diferenciación anormal de células de la cresta neuronal durante el desarrollo embrionario 6-8. Se describe que en periodo neonatal, los pacientes presentan anomalías en la pigmentación (mechón blanco, cejas y pestañas blancas, parches blancos en la piel y heterocromía del iris) asociadas a una obstrucción intestinal 7. La sordera neurosensorial es frecuente, precoz, y puede ser unilateral. El desarrollo psicomotor es normal y no presentan discapacidad intelectual, de ahí la importancia de la rehabilitación auditiva precoz.

El síndrome de Waardenburg más frecuente en nuestro municipio es el tipo 1.

Osteogénesis Imperfecta

La osteogénesis imperfecta es un trastorno de origen genético que impide que el cuerpo fabrique unos huesos fuertes por déficit de colágeno. Las personas que padecen esta enfermedad pueden tener unos huesos que se rompen fácilmente, por lo que esta afección también se conoce coloquialmente como enfermedad de los huesos de cristal.

Se han hecho varias clasificaciones de la OI, la más usada es la de Sillence (1979), quien dividió a los pacientes según características clínicas en 4 tipos, A la clasificación original de Sillence, se han sumado en la actualidad otros 3 tipos de OI, que se fueron delineando con el conocimiento más profundo de la enfermedad.

Las OI son causadas por mutaciones en los dos genes que codifican las cadenas de colágeno tipo 1; COL1A 1, localizado en el cromosoma 17 y COL1A 2, localizado en el cromosoma 7. El tipo de herencia varía de acuerdo a los tipos y subtipos de OI.

La OI tipo I, resulta de mutaciones del gen COL1A 1.

La OI tipo II se debe a mutaciones del gen COL1A 1 o COL1A 2, la mayoría son mutaciones esporádicas y para estos casos el riesgo de recurrencia es del 6%. En las OI tipo III y IV, se ven mutaciones del gen COL1A 1 o COL1A 2. La tipo V no se asocia a mutaciones del colágeno tipo I y en la tipo VI no se han documentado anomalías de COL1A 1 ni COL1A 2.

La osteogénesis imperfecta que predomina en nuestro municipio es la tipo 1.

Tratamiento:

Para el tratamiento de la enfermedad hasta el día de hoy los bifosfatos son los que ofrecen las mejores ventajas, porque incrementan la densidad mineral ósea entre el 7 y 8 %, descienden los marcadores de resorción ósea del 60 al 70 % y reducen, en el caso del alendronato y risedronato, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales. Estos son compuestos sintéticos análogos de los pirofosfatos inorgánicos, su uso debe ser reservado para casos con síntomas severos en las OI tipo III y IV. Se ha reportado aumento de la densidad ósea, disminución del número de fracturas y del dolor y mejoría en el manejo ambulatorio del paciente. En nuestro municipio utilizamos Pamidronato y ácido zolendróico por (vía endovenosa) con muy buenos resultados.

A veces la cirugía es necesaria para reparar una fractura o una deformidad ósea. Tomar medidas para prevenir posibles fracturas, junto con un tratamiento médico precoz y mantenido, ayudará a la mayoría de las personas con osteogénesis imperfecta a llevar una vida sana y productiva.

De todas las enfermedades monogénicas que existen, siendo más de 6000 en la actualidad, estas cuatro son las más frecuentes en el municipio de Artemisa. En

este trabajo se trato de exponer los avances científicos con respecto a estas patologías para así poder brindar un mejor asesoramiento genético a las familias que en el caso de padecer una enfermedad autosómica recesiva detectarlos y guiarlos sobre todo en su edad reproductiva y en el caso que padezca una enfermedad autosómica dominante trazar estrategias de prevención con vistas a detectar quienes son las personas susceptibles a padecerla.

CONCLUSIONES

Existen miles de enfermedades monogénicas de ellas las más frecuentes en el municipio de Artemisa son la Sicklemia, la Neurofibromatosis tipo 1, el síndrome de Waanderbung tipo 1 y la Osteogénesis Imperfecta. de las cuales en estos últimos tiempos se ha indagado sobre los avances científicos para brindar un adecuado asesoramiento genético trazándonos además estrategias de prevención a las familias en riesgos o individuos afectados, mejorando así la calidad de vida del paciente.

Revisiones Bibliográficas:

1. Human Genetics Knowledge – OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man (Internet). Baltimore: OMIN; c1966-2018 (citado 14 de julio de 2017). Disponible en: <https://www.omim.org/>
2. World Health Organization. Genes and human disease (Internet). Geneva: WHO; c2018 (citado 14 de julio de 2017). Disponible en: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>
3. Cortés F. Las enfermedades raras. Rev Med Clin Condes. 2015;26(4):425-31.
4. Colombo B, Svarch E, Martínez G. Genética y clínica de las hemoglobinas humanas. La Habana: Ed. Pueblo y Educación; 1993. p. 146-83.
5. Svarch E. Fisiopatología de la drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]. 2009; 25(1). [Citado 29 octubre 2015]; Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_1_09/hih03109.htm
6. Walker CE, Mahede T, Davis G, Miller LJ, Girschik J, Brameld K, et al. The collective impact of rare diseases in Western Australia: an estimate using a population-based cohort. Genet Med. 2017; 19(5):546-52.
7. McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. The Burden of Genetic Disease on Inpatient Care in a Children's Hospital. Am J Hum Genet. 2016; 74(1):121-7.
8. Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas. El Peruano. 2011, Ley N° 29698 p. 443816 (26 de mayo de 2017). Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/erh/documentos/Ley_29698.
9. Ministerio de Salud. Pre-publicación del proyecto de Plan nacional de Prevención, Diagnóstico, Atención Integral, tratamiento, Rehabilitación, y Monitoreo de las Enfermedades Raras o Huérfanas. 2014. RM N° 198-2014/MINSA. (Internet). Lima: Minsa; 2014 (citado 18 de julio de 2017). Disponible en: <http://ww> Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited hemoglobin disorders: An increasing global health problem. Bull WHO. 2001; 79:1-15.
10. Vishinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the chest syndrome in sickle cell disease. N Eng J Med. 2000;342:1855-65.
11. Menéndez A, Svarch E. La crisis aplásica en las anemias hemolíticas congénitas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1987; 3:125-30.
12. Sagarra M, Svarch E, Hernández P. Alteraciones óseas en las hemoglobinopatías. Rev Cubana Med. 1984; 601:5-8.
13. Svarch E, González A, García T. Anemia depreanocítica. Estudio de 110 pacientes. Rev Cubana Ped. 1986; 56:3-9.

14. Machín S, Guerra T, Svarch E, Espinosa E, Mesa J, Dorticós E, et al. Morbiletalidad en pacientes adultos con drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2004; 20. [Citado 29 octubre 2009]; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

15. Nobel EG, Shurin SB. A recommitment to sickle cell disease research. *Blood*. 2008;111:4852-3. W.minsa.g Ferri FF. Neurofibromatosis. In: *Ferri's Clinical Advisor* 2019. Philadelphia, Pa.: Elsevier; 2019. <https://www.clinicalkey.com>. Accessed Sept. 17, 2018.

16. Neurofibromatosis fact sheet. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Neurofibromatosis-Fact-Sheet>. Accessed Sept. 17, 2018. Korf BR. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. <https://www.uptodate.com/contents/search>. Accessed Sept. 17, 2018.