

Artículo Original

Síndrome de Usher. Aspectos genético- clínicos. Centro de Retinosis: Granma.2005-2015.

Usher Syndrome. Genetic-clinical aspects. Center of Retinosis: Granma.2005-2015.

Recibido 2017-04-20

Aprobado. 2018-06-18

Resumen : El síndrome de Usher, fue descrito en 1858 por Albrecht Von Gräfe, y es considerado un raro trastorno genético asociado a una mutación en uno de los diez genes determinantes. Es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica recesiva, que además de la retinopatía pigmentaria, se asocia hipoacusia neurosensorial bilateral y a alteraciones de la función vestibular. Este trabajo tiene como objetivo realizar un diagnóstico precoz para iniciar un tratamiento y manejo educacional oportunos, así como asesoramiento genético a los padres para su prevención.

Material y Método: Se realizó un estudio descriptivo transversal en el Centro de Retinosis de Granma en el periodo 2005 al 2015. Se recogió información mediante el interrogatorio, el examen clínico, otorrino, oftalmológico y revisión de historias clínicas. Los datos fueron procesados manualmente y se presentaron en forma de tablas y gráficos para su análisis y discusión.

Resultados: El Síndrome de Usher fue el más frecuente (74,6%), prevalecieron el tipo II, y el sexo masculino, las manifestaciones oftalmológicas comenzaron en la etapa juvenil y la hipoacusia se

presentó de manera congénita, se encontró consanguinidad en 19 familias, 13 pacientes presentaron trastornos tipo afectivos.

Conclusiones: El síndrome de Usher tipo II (62.71 %) prevaleció, las manifestaciones oftalmológicas se iniciaron en la etapa juvenil y las de tipo audiológicas fueron más precoces, y en el (tipo I) congénitas; en el tipo II se manifestó en la infancia. Se encontró consanguinidad en un (30%) de los casos. Se comprobó la gran heterogeneidad genética y clínica de este síndrome.

Palabras Claves: Retinosis, síndrome, autosómica, consanguinidad

Summary: Usher syndrome, was described in 1858 by Albrecht Von Gräfe, and is considered a rare genetic disorder associated with a mutation in one of the ten determining genes. It is an inherited disease that is transmitted in an autosomal recessive way, in addition to pigmentary retinopathy, bilateral sensorineural hearing loss is associated with alterations of the vestibular function. This work aims to make an early diagnosis to initiate an appropriate treatment and educational management, as well as genetic counseling to parents for

prevention.

Material and Methods: A cross-sectional descriptive study was carried out at the Granma Retinosis Center between 2005 and 2015. Information was collected through questioning, clinical examination, otorhinolaryngology, ophthalmologic examination and review of medical records. The data were processed manually and presented in the form of tables and graphs for analysis and discussion.

Results: Usher Syndrome was the most frequent (74.6%), type II prevailed, and male, ophthalmological manifestations began in the juvenile stage and hearing loss was congenital, consanguinity was found in 19 families, 13 patients presented affective disorders. **Conclusions:** Usher type II syndrome (62.71%) prevailed, ophthalmological manifestations were started in the juvenile stage and the type of hearing loss were earlier, and in type I, congenital; In type II manifested in childhood. Consanguinity was found in one (30%) of the cases. It was verified the great genetic and clinical heterogeneity of this syndrome.

Key Words: Retinosis, syndrome, autosomal, consanguinity.

Introducción

Síndrome de Usher, también conocido como síndrome de Hallgren o síndrome de Usher-Hallgren; es un raro trastorno genético asociado a una mutación en uno de los diez genes determinantes. Es la principal causa de sordoceguera congénita y se hereda según un patrón autosómico recesivo, fue descrito por primera

vez en 1858 por Albrecht von Gräfe, un pionero de la oftalmología moderna, en un caso de un paciente sordo con retinosis pigmentaria (RP), que tenía dos hermanos con los mismos síntomas. Se define: Como una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica recesiva; que además de la retinopatía pigmentaria de carácter progresivo, se asocia hipoacusia neurosensorial bilateral y en algunos casos alteraciones de la función vestibular. (1, 2) Se ha clasificado en tres tipos:

SÍNDROME DE USHER TIPO I. Es el más grave de los tres cuadros, y se caracteriza por presentar desde el nacimiento una hipoacusia congénita neurosensorial severa, lo que condiciona sensiblemente la adquisición del lenguaje, desarrollando sordomudez, con lenguaje ininteligible. Así mismo, y en relación con su déficit vestibular, hay también carencias en el desarrollo motor, con retraso en el comienzo de la deambulacion y en la adquisición de actos como sujetar la cabeza o sentarse, refiriendo con posterioridad, en algunos casos, episodios de mareo-vértigo e inestabilidad en la marcha, que se acentúa en la oscuridad, intensificándose conforme progresa la afectación retiniana.

SÍNDROME DE USHER TIPO II. Los pacientes afectados por este tipo presentan hipoacusia neurosensorial bilateral congénita de carácter moderada a severa, y retinosis pigmentaria. La función vestibular es normal, por lo que estos pacientes tienen un correcto desarrollo motor y no presentan episodios de mareo-vértigo posteriormente. Las pruebas

de función vestibular son normales. La hipoacusia es susceptible de corregirse con prótesis. Este hecho, junto a un diagnóstico precoz, hace que la adquisición del lenguaje sea correcta.

SÍNDROME DE USHER TIPO III.

Clínicamente es similar al tipo II. La diferencia con éste radica en el carácter

evolutivo de la hipoacusia y en que en algunos casos se presentan alteraciones vestibulares, hecho que no se produce en el tipo II. Las características de la retinosis pigmentaria son similares a las de los tipos I y II. (3,4, 5,)

Este síndrome constituye la primera causa de sordo-ceguera hereditaria y su prevalencia es variable. Oscila entre 3x100 000 en Escandinavia y 4,4 x 100 000 en Estados Unidos siendo en Cuba la forma sindrómica de la RP más frecuente. Y en la Provincia Granma es la forma de RP asociada más frecuente del país. Es clínica y genéticamente heterogénea y ya se conocen varios genes responsables.

Con el objetivo de describir algunos aspectos genéticos y clínicos del Síndrome Usher en nuestra población, se realiza esta investigación para así profundizar en su conocimiento y contribuir a su prevención, diagnóstico y tratamiento precoz. (6,7,)

Método

Se realizó un estudio descriptivo transversal sobre algunos aspectos genéticos y clínicos del Síndrome de Usher, con 59 pacientes así diagnosticados y clasificados según la clasificación de Kimberling en el periodo comprendido de Febrero

2005 a Marzo 2015 en el Centro Provincial de RP.de Granma. Los datos fueron obtenidos a través de la revisión de las historias clínicas, entrevistas y examen físico realizados a los pacientes, que luego fueron llevados a un modelo de recolección de datos que mostraba los siguientes aspectos: datos generales del paciente, edad de inicio de la hipoacusia, comienzo de la RP, existencia y grado de consanguinidad, tipología del Síndrome, antecedentes familiares de RP, de hipoacusia, confeccionándosele a cada familia el árbol genealógico.

Los datos fueron procesados manualmente con ayuda de una computadora Laptop tipo DELL y se presentaron en forma de tablas y gráficos para su análisis y discusión.

Resultados

- El Síndrome de Usher fue el más frecuente de las formas de RP asociadas en 59 pacientes (74,6%) dado por una herencia autosómica recesiva. Fig. (1)
- La mayoría de los pacientes 37 (62,71 %) presentaron el Síndrome de Usher tipo II. Fig.(2)
- De las 30 familias estudiadas el mayor número correspondió al Síndrome de Usher tipo II, prevaleciendo el sexo masculino. Fig.(3)
- Las manifestaciones oftalmológicas se iniciaron con más frecuencia entre los 11 y 20 años de edad (debut juvenil) y el inicio de la hipoacusia fue congénito en la

mayoría de los pacientes. Tabla (1 y 2)

- Se encontró consanguinidad en 19 familias, de los afectados para un 36,66 % del total de familias. Tabla (3)
- Las enfermedades concomitantes se

presentaron en 13 pacientes, siendo los trastornos de tipo afectivos los predominantes. Tabla (4).

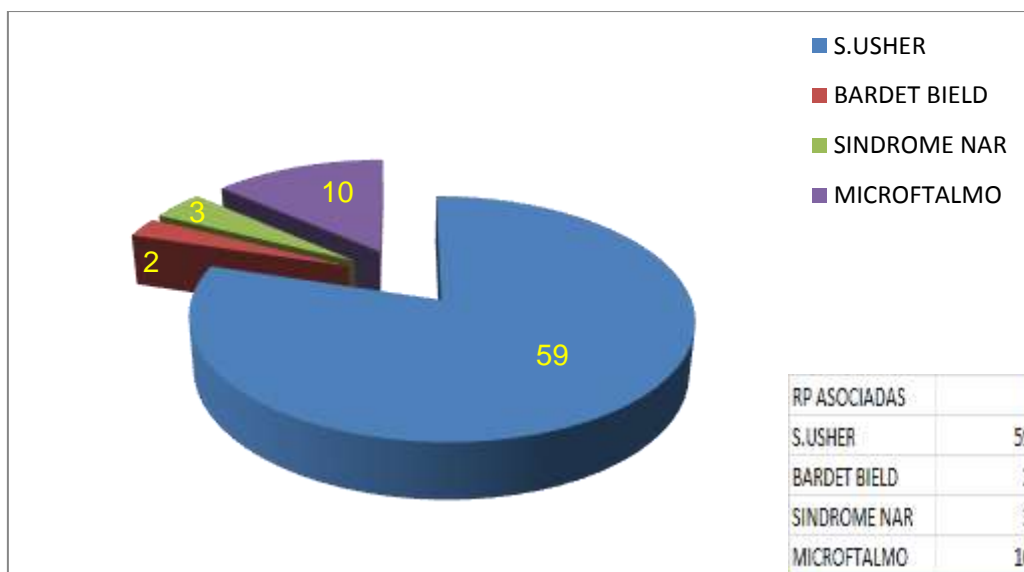


Figura 1.- Distribución de las RP asociadas

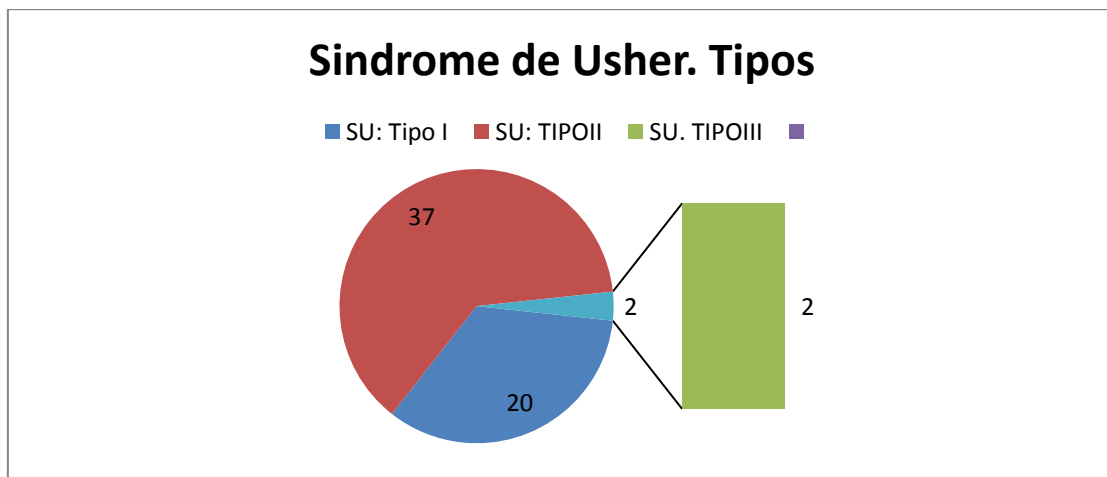


Figura 2.- Distribución según Tipos

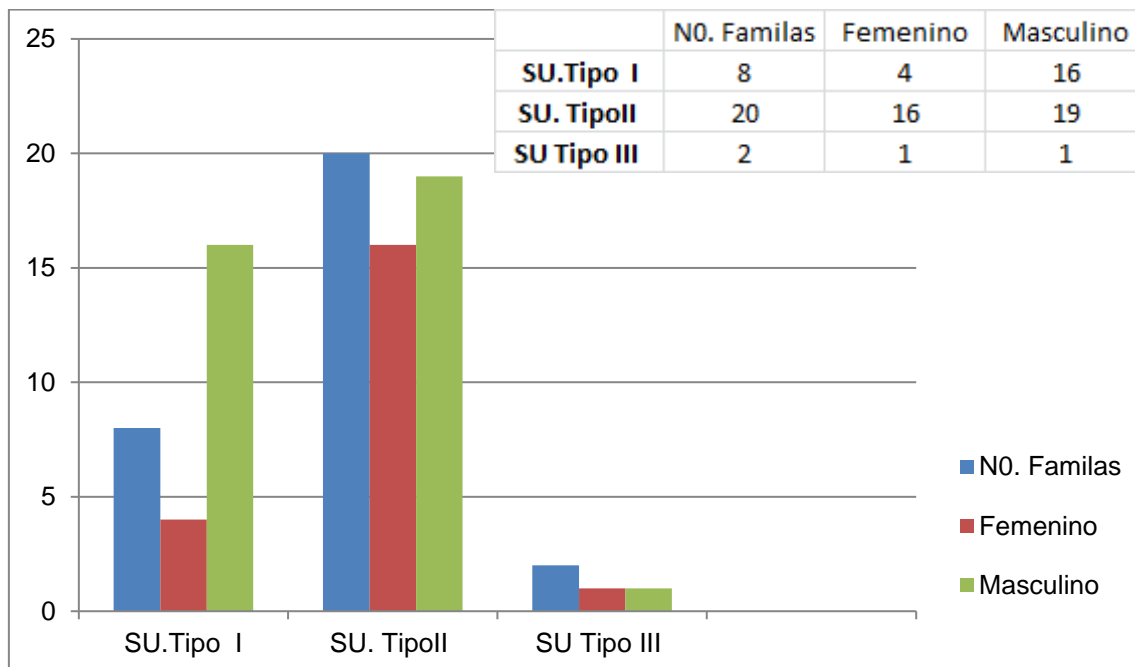


Fig.3: Relación entre cantidad de Familias y sexo

Tabla 1- Comportamiento de la enfermedad según inicio de las manifestaciones Oftalmológicas

Tipo	Precoz	Juvenil	Tardío	Total
I	2	18		20
II		33	2	35
III		1	1	2

Leyenda

- 0-10 Debut precoz
- 11-20 Debut juvenil
- + 20 Debut Tardío

Tabla 2. Comportamiento de la enfermedad según inicio de manifestaciones audiológicas

Tipo	Precoz	Juvenil	Tardío	Total
I	20			20
II	15	19		35
III		2		2

Leyenda

0-10 Debut precoz

11-20 Debut juvenil

+ 20 Debut Tardío

Tabla 3 .Relación entre familia y consanguinidad

Total familias	Consanguinidad Familiar		total
	No	Si	
30	11	29	30
	36.66 %	63.33%	

Tabla 4. Porcentaje de enfermedades concomitantes en pacientes estudiados

TOTAL PACIENTES	DE	ENFERMEDADES CONCOMITANTES	
		NO	%
59	RM	3	5,08
	TRASTORNOS AFECTIVOS	10	16.95
	Total	10	22,03

Discusión

Nuestros resultados ponen de manifiesto que el Síndrome de Usher predominó dentro de todos los casos de RP asociadas en nuestra provincia, 59 pacientes (74,6%), reconociendo ser la causa más frecuente de sordoceguera de origen genético en seres humanos y de hecho a su presencia se debe que más del 50% de los neonatos nazcan sordociegos y por ello afecta aproximadamente a un 10 % de los niños con hipoacusia profunda o severa.(8,9). Encontramos gran variabilidad genética clínica al tener pacientes con las tres expresiones de la enfermedad. El tipo II resultó la más frecuente, coincidiendo con lo expresado en la literatura revisada. (10,) La heterogeneidad de esta enfermedad está determinada por la existencia de varios genes mutantes causantes de los distintos tipos de fenotipos y se expresa también por las diferentes manifestaciones clínicas que caracterizan a los pacientes y las diferencias de edades de presentación de la enfermedad. Coincidiendo con la que expresa la literatura el patrón de herencia de estos pacientes es autosómico recesivo favorecido por el alto grado de consanguinidad encontrado en esta provincia, el cual favorece la producción de homocigóticos recesivos sobre todo entre parientes cercanos.

Conocer los antecedentes familiares en cada persona afectada contribuye a identificar el modo de herencia, pero también para sospechar la enfermedad en otros, como es el caso de los antecedentes de RP. (11, 12,13)

Conociendo la naturaleza hereditaria de la enfermedad, es importante también

Señalar las edades de inicio de las alteraciones oftalmológicas y audiológicas con el fin de ofrecer oportuno asesoramiento genético a los padres para que ellos decidan acerca de su futura descendencia. (14,15)

En la literatura se reportan enfermedades asociadas al Síndrome de Usher tales como el retraso mental (RM) y desórdenes

psiquiátricos, como la esquizofrenia, la psicosis y la depresión recurrente. (16) En nuestro estudio se reportan tres pacientes con RM y 10 con desórdenes afectivos de diferentes grados.

Por lo anterior se concluye que el SU es genéticamente heterogéneo. Una vez más se pone de manifiesto su carácter hereditario con patrón de herencia autosómico recesivo y la relación entre éste y la consanguinidad. (17) El hecho de asociar ceguera y sordera hace al individuo doblemente incapacitado, por lo que se recomienda sospechar de él siempre que se encuentre esta asociación, con el fin de realizar un diagnóstico precoz que garantice iniciar un tratamiento y manejo educacional oportunos, así como asesoramiento genético a los padres para su prevención.

Es claro que no todas las formas de esta enfermedad se desarrollan desde el nacimiento y menos aún de igual manera en cada uno. Vivir con RP o Síndrome de Usher significa también aprender a convivir con el problema o la enfermedad, cosa que no es fácil, pero tampoco imposible. Es una invitación a aprender a convivir con esta condición.

Conclusiones

El síndrome de Usher se presentó en 7 de cada 10 pacientes, dado por una herencia autosómica recesiva, el tipo II prevaleció como forma clínica, la consanguinidad familiar se encontró en 6 de cada 10 pacientes. Las manifestaciones oftalmológicas y audiológicas en la mayoría de los pacientes tuvieron un inicio precoz, mientras que el RM y los trastornos afectivos fueron las enfermedades concomitantes más frecuentes.

Bibliografía

- 1.- Hernández Baguer R, Copello Noblet M, Dyce Gordon B, Rodríguez Alba M, Arce Álvarez A, Saint-Blancard Morgado G, et al. Retinosis pigmentaria: clínica, Genética y epidemiología en estudio de familias habaneras. Rev. Haban Cienc Méd 2008; 7(1).

- 2.- Sarmiento JA. Algunas variaciones epidemiológicas de la retinosis pigmentaria en Cuba. En: Peláez O. Retinosis pigmentaria. Experiencia cubana. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1997:35-47.
- 3- Kimberling WJ. Clinical and molecular genetics of Usher syndrome. J Am Acad Audiol 1995; 6:63-72.
- 4.-Soares Liarth JC, Atem Concalves E, Riveiro Concalves JO, Martins Neiva D, Macedo Leal FA. Síndrome de Usher: características clínicas. Arq Bras Oftalmol.2002; 65:457-61.
- 5.-Kimberling WJ, Moller CG. Usher syndrome. Clinical findings and gene localization study. Laryngoscope 1986; 99(1): 66-72.
- 6-. Herrera Mora M. Retinosis Pigmentaria. La Habana. Ed Científico Técnica; 1997.
- 7-Peláez O. Retinosis pigmentaria: Definición. Descripción histórica.
En: Peláez O. Retinosis pigmentaria: Experiencia cubana. La Habana: Editorial científico técnica. 1997;62: 25-30.
- 8.-SíndromedeUsher.
www.foaps.es/lasordoceguera.causas.html consulta: 20 junio 2011].
- 9-. Síndrome de USHER. .
www.foaps.es/lasordoceguera.causas.html [consulta: 27 abril 2011].
10. - Mackey DA. Recent advances in hereditary disease and neuroophthalmology.Ophthalmology 1995; 6(16):48-53.
- 11.-Mac Donald MI, Haney PM, Musarella MA. Summary of ocular genetic disorders and inherited systemic conditions with eye findings. Ophthalmic Genet 1998; 19(1):1-17
- 12.- Mayor A. "La retinosis pigmentaria. Una enfermedad invisible para la sociedad". Revista AFIM (Ayuda, Formación e Integración del Minusválido) 2011. [Citado Junio2013]. Disponible en: <http://www.retinosis.org>.
13. Hamel Ch. Retinitis pigmentosa. Orphaned Journal of Rare Diseases. 2006.[Citado Julio 2013]. Disponible en: <http://www.orphanjournal.com>
- 14.- Otero Ojeda AA, Rabelo Pérez V, Echazábal A. Tercer Glosario Cubano de Psiquiatría. Adaptación para Cuba del capítulo V de la décima revisión de la CIE-10. Hospital Psiquiátrico de La Habana: Ministerio de Salud Pública. 2001: 120- 35.
- 15.- Dalomon V, Elgoyhen AB. Hipoacusias de origen genético. Actualización. Rev.Med. Clin. Condes. 2009; 20(4):408-17.
- 16- Soares Liarth JC, Atem Concalves E, Riveiro Concalves JO, Martins Neiva D, Macedo Leal FA. Síndrome de Usher: características clínicas. Arq Bras Oftalmol.2002; 65:457-61.
- 17.- Familiares y afectados.
www.bajavision.es/lateralfam.html [consulta: 10 marzo 2011].