
ARTÍCULOS ORIGINALES

Caracterización clínica y epidemiológica del síndrome Usher en la provincia Holguín.

Clinical and epidemiological characterization of Usher syndrome in the Holguín province.

*Elayne Esther Santana Hernández,^I Paulina Araceli Lantigua Cruz,^{II}
Ileana Rosado Ruiz-Apodaca,^{III} Víctor Jesús Tamayo Chang.^{IV}*

Resumen

El síndrome Usher es la causa más frecuente de asociación de discapacidad visual y auditiva. Esta enfermedad presenta un patrón de herencia autosómico recesivo, con una significativa heterogeneidad clínica y genética. Clínicamente el síndrome Usher se divide en los tipos 1, 2, 3 y un tipo 4 que agrupa los Usher atípicos. Esta clasificación clínica está en función de la hipoacusia, la edad de aparición de la retinosis pigmentaria y la presencia o no de disfunción vestibular. El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con síndrome Usher en la provincia de Holguín. Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo. La muestra estuvo constituida por 53 pacientes con síndrome Usher, para esto fue necesario revisar las historias clínicas y realizar examen físico completo, previo consentimiento informado. La mayor cantidad de pacientes se encuentran en las edades de 40 años a 59 años, con predominio del sexo masculino. La edad de inicio de la retinosis pigmentaria fue precoz en 33 afectados, para un 62,26%. La hipoacusia fue congénita en el 67,92% de los casos y las pruebas calóricas confirmaron predominio del síndrome Usher tipo 2 en 38 pacientes (71,55%). La mayoría de los enfermos se concentraron en 4 municipios de la provincia, lo que pudiera explicarse por la consanguinidad en esta región del país.

Palabras clave: Síndrome Usher, discapacidad visual y auditiva, Retinosis Pigmentaria y sordera.

Abstract

Usher syndrome is the leading cause of associated visual and hearing impairment. The disease has an autosomal recessive inheritance pattern, with significant clinical and genetic heterogeneity. Usher syndrome is clinically divided into three main clinical subtypes 1, 2 and 3, while a fourth group is reserved for atypical variants. This clinical classification is based on hearing loss, age onset of retinitis pigmentosa and the presence or not of vestibular dysfunction. The aim of this paper is to describe the clinical and epidemiological characteristics of patients with Usher syndrome in the Holguín province. A descriptive epidemiological study was performed. The sample consisted of 53 patients with Usher syndrome, medical histories were reviewed and physical examination under informed consent was carried out. Most patients are in the 40 to 59 age group, and the masculine sex predominated. Early onset of retinitis pigmentosa occurred in 33 (62,26%) patients. Hearing loss was congenital in the 67,92% of patients and caloric tests confirmed Usher type 2 in 38 patients (71,55%). Most patients are concentrated in four municipalities, which could be explained by the consanguinity that characterizes this region.

Keywords: Usher syndrome, visual and hearing impairment, retinitis pigmentosa and deafness.

^I Master en Atención Integral al Niño. Doctora en Medicina. Especialista de I en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica, Holguín, Cuba. Email: esantana@hpuh.hlg.sld.cu.

^{II} Doctora en Ciencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Genética Clínica. Profesora Titular. Investigador Titular. Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba.

^{III} Doctora en Ciencias Biológicas. Licenciada en Bioquímica. Investigadora Titular. Centro Nacional de Genética Médica.

^{IV} Master en Atención Integral al Niño. Doctor en Medicina. Especialista de I y II Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica, Holguín, Cuba.

Introducción

El síndrome Usher (USH) fue descrito por primera vez en 1858 por Albrecht von Gräfe. El nombre del síndrome se dio en honor al oftalmólogo escocés Charles Usher, quien en 1914, determinó su carácter hereditario. Tres años más tarde, Richard Liebreich examinó la población judía, y observó que la mayoría de los individuos afectados se trataban de hijos de matrimonios consanguíneos.^{1,2}

La prevalencia de la enfermedad en la población general varía desde 3,5 a 6,2 afectados por cada 100.000 habitantes; en Colombia es 3,2 por cada 100.000 habitantes, en Estados Unidos 1 por de cada 23.000 habitantes, en Noruega 1 de cada 28.000 habitantes, en Alemania 1 de cada 12.500 habitantes, en España 4,2 por cada 100.000 nacidos vivos, aunque hay otros estudios recientes que afirman que pudiera ser tres veces mayor.³⁻⁶

En la actualidad se han descrito clínicamente cuatro formas clínicas diferentes, que a su vez se subdividen en varios subtipos genéticos identificándose 12 *loci* diferentes y más de 400 mutaciones en todas las formas de herencia, siendo el tipo 2 (USH2) el más frecuente en todas las regiones del mundo.^{7,8}

Los afectados con síndrome Usher representan una sexta parte de las personas con Retinosis Pigmentaria. En Cuba es la forma sindrómica más frecuente asociada a la Retinosis Pigmentaria. El USH1 y USH2 son las formas más comunes, y las personas con USH3 son significativas sólo en unas pocas áreas específicas, tales como Finlandia y Birmingham.⁸⁻¹⁰

Algunos casos de síndrome Usher no pueden catalogarse fácilmente y no entran en ninguna de estas categorías, donde algunos investigadores describen un tipo 4 con forma de herencia recesiva ligada al X, existiendo hasta hoy tan pocos casos informados que se duda de su existencia y se consideran dentro de los síndrome Usher atípicos.^{10,11}

Este síndrome es la causa más frecuente de sordera-ceguera en el mundo y se corresponde con el 9,6% de la población congénitamente sorda y con el 18%

de toda la población con Retinosis Pigmentaria.¹² Los estudios que permiten conocer la condición genética que presentan estas familias en riesgo se consideran de gran importancia en la identificación de afectados con esta patología.

La provincia Holguín presenta la mayor cantidad de enfermos y familias afectadas del país, posiblemente relacionado con regiones dentro de este territorio que presentan alta prevalencia de consanguinidad, constituyendo esta enfermedad un problema de salud para la provincia, por lo que se hace necesario estudios que caractericen clínica y epidemiológicamente a estos afectados.

Método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de serie de casos. La muestra la formaron los 53 pacientes con diagnóstico clínico de síndrome Usher procedentes de esta provincia. Se efectuaron exámenes de audiometría incluyendo prueba calórica y estudio oftalmológico completo para lograr la clasificar clínicamente a todos los afectados.

Se les solicitó a los familiares de estos enfermos consentimiento informado para realizar los estudios necesarios, respetando los principios éticos establecidos para las investigaciones médicas.

Se revisaron las historias clínicas del Centro de Retinosis Pigmentaria de la provincia, se confeccionaron las historias clínicas genéticas y los árboles genealógicos incluyendo hasta la cuarta generación. Los datos se recogieron en un instrumento confeccionado para este estudio.

Resultados

Los 53 pacientes estudiados se distribuyeron por edades y sexo de la forma que se aprecia en la tabla 1, donde la mayoría de los enfermos se encuentran entre las edades comprendidas de 50 a 59 años, representando un 30,18%. Predominó el sexo masculino (60,37%).

Tabla 1. Distribución de todos los pacientes según su edad y sexo.

Grupos etarios	Femeninos		Masculinos		Total	
	N	%	N	%	N	%
0 a 9 años	1	1,88	2	3,77	3	5,66
10 a 19 años	3	5,66	2	3,77	5	9,43
20 a 29 años	1	1,88	2	3,77	3	5,66
30 a 39 años	4	7,54	5	9,43	9	16,98
40 a 49 años	5	9,43	6	11,32	11	20,75
50 a 59 años	6	11,32	10	18,86	16	30,18
60 años y más	1	1,88	5	9,43	6	11,32
Total	21	39,62	32	60,37	53	100

Fuente: Registro Centro de Retinosis Pigmentaria Holguín.

En la tabla 2 se relaciona la edad de diagnóstico de la Retinosis Pigmentaria y el estadio clínico en que se encuentran estos pacientes, teniendo el estadio II y

III el mayor número de pacientes. Esto identifica un grado severo de afectación visual, tal como se espera en estos afectados.

Tabla 2. Distribución de pacientes según edad del diagnóstico de la Retinosis Pigmentaria y el grado de severidad de la misma.

Edad de diagnóstico	Grado I		Grado II		Grado III		Grado IV		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Precoz	6	11,32	9	16,98	10	18,86	8	15,09	33	62,26
Juvenil	4	7,54	7	13,20	5	9,43	4	7,54	20	37,74
Total	10	18,86	16	30,18	15	28,30	12	22,64	53	100

Fuente: Registro Centro de Retinosis Pigmentaria Holguín.

Resulta imprescindible en esta enfermedad los estudios audiológicos, por lo que se hace obligado conocer la edad a la que se hizo el diagnóstico de la hipoacusia y el grado de severidad que tienen

cada uno. La tabla 3 relaciona estas variables, encontrándose una importante cantidad de pacientes con hipoacusia congénita de moderada a severa en 36 casos, constituyendo el 67,92%.

Tabla 3. Relación de la edad del diagnóstico de la hipoacusia y el grado de severidad.

Edad del diagnóstico	Hipoacusia moderada		Hipoacusia severa		Total	
	N	%	N	%	N	%
Congénita	11	20,75	25	47,17	36	67,92
Primera infancia	8	15,09	2	3,77	10	18,87
Adolescencia	4	7,54	1	1,88	5	9,43
Aduldez	2	3,77	-	-	2	3,77
Total	25	47,17	28	52,83	53	100

Fuente: Registro Centro de Retinosis Pigmentaria Holguín

Es necesario para la caracterización de estos pacientes realizarles pruebas de la función vestibular. En nuestro medio solo contamos con las pruebas calóricas; estas permiten definir si el paciente presenta alteración vestibular o no y de esta manera clasificar a los enfermos con USH1 o USH2, ya que ambos pueden presentar hipoacusia con edad de

comienzo y severidad similar. En la tabla 4 se aprecia como se comportaron las pruebas calóricas. Resultó mayor la cantidad de pacientes con función vestibular normal, correspondientes a 38 enfermos con el USH2 (71,55%). Despues de realizada esta prueba calórica, se clasificaron todos los pacientes: 15 enfermos resultaron USH1 y 38 USH2.

Tabla 4. Distribución de pacientes según prueba respuesta vestibular ante la estimulación calórica.

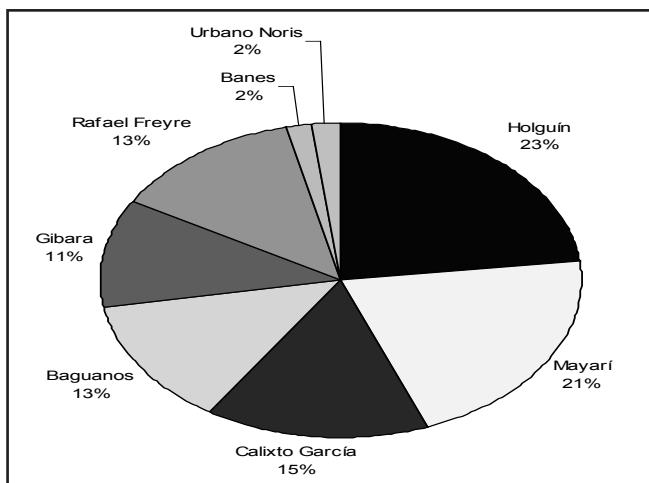
Grupos etarios	Prueba calórica normal (con respuesta)		Prueba calórica alterada (sin respuesta)		Total	
	N	%	N	%	N	%
0 y 9 años	3	5,66	-	-	3	5,66
10 a 19 años	4	7,54	1	1,88	5	9,43
20 a 29 años	1	1,88	2	3,77	3	5,66
30 a 39 años	6	11,32	3	5,66	9	16,98
40 a 49 años	8	15,09	3	5,66	11	20,75
50 a 59 años	12	22,64	4	7,54	16	30,19
60 años y +	4	7,54	2	3,77	6	11,32
Total	38	71,70	15	28,30	53	100

Fuente: Registro Centro de Retinosis Pigmentaria Holguín

En la figura 1 se ilustra la procedencia de cada uno de estos pacientes, siendo el municipio de Holguín el de mayor prevalencia con 23%, seguido de Mayarí con 21%, Báguanos con 13%, Calixto García con

15%, Rafael Freyre con 13%, Gibara con 11% y los municipios de Banes y Urbano Noris exhiben un 2% cada uno.

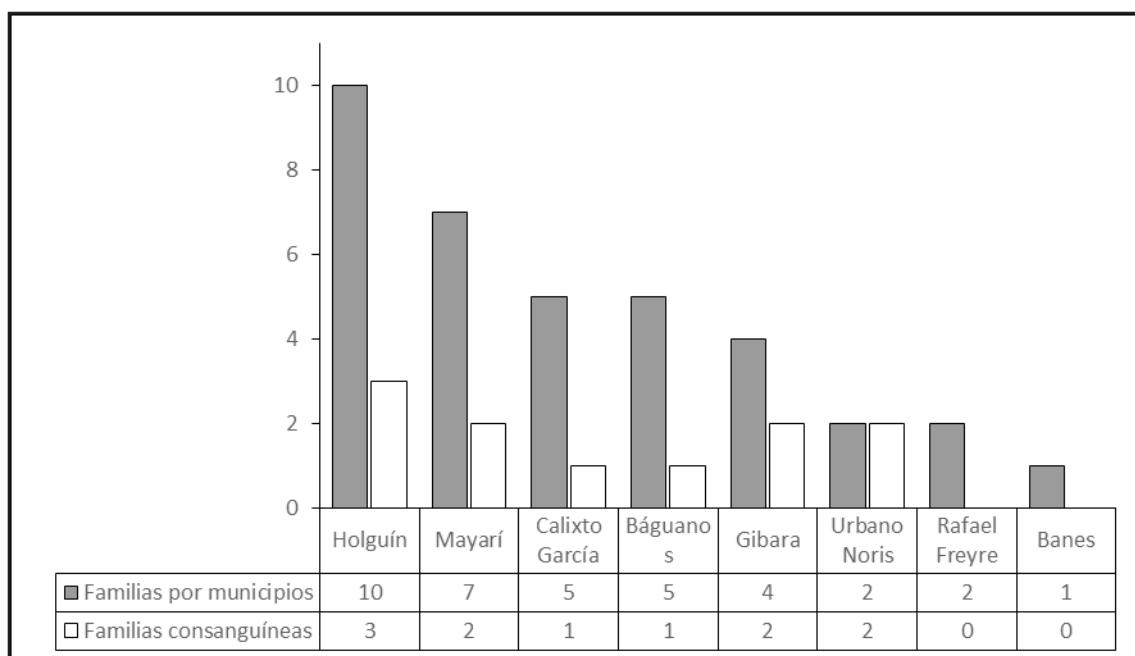
Figura 1. Distribución de los enfermos por municipios



Es conocido por el Estudio Psicopedagógico, Social y Clínico-Genético de la Discapacidad efectuado en el país en el periodo 2001-2003 que la provincia presentó los municipios con mayor prevalencia de matrimonios consanguíneos, esta práctica endogámica predominó en algunas zonas de difícil acceso quedando poblaciones aisladas. En la figura 2 se aprecia la

totalidad de familias por municipios, relacionándolas con las familias consanguíneas, coincidiendo con los municipios anteriormente descritos. Por tener esta enfermedad un patrón de herencia autosómico recesivo, es de gran valor conocer estas familias consanguíneas ya que pudieran aparecer nuevos afectados.

Figura 2. Distribución de la totalidad familias por municipios, las que son consanguíneas y enfermos consanguíneos.



Discusión

El USH1 Y USH2 son los tipos más frecuentes descritos en todas las regiones, lo que coincidió con nuestros resultados.¹⁻³

Los trastornos auditivos antecedieron a los visuales, confirmándose una hipoacusia neurosensorial bilateral de moderada a profunda en la totalidad de los enfermos, diagnosticándose la mayor cantidad como hipoacusia congénitas severa y otro grupo en la primera infancia, siendo este el primer signo clínico, como lo descrito en esta enfermedad.⁴⁻⁶

El comienzo de las manifestaciones de retinosis pigmentaria fue precoz en 33 pacientes para un 62,26%, el grado de severidad prevaleció en el estadio II y III, estando 12 enfermos en el estadio IV de amaurosis o ceguera total. La pérdida del campo visual se comporta con gran variabilidad intrafamiliar, como describen otros autores.^{7,8}

La exploración oftalmoscopia demostró una pigmentación progresiva comenzando con una acumulación granular de pigmentos que dan la apariencia de espículas óseas, se extienden de la parte central a la periferia del fondo, según se refiere en esta afección.⁹⁻¹¹

Después confeccionado todos los árboles genealógicos y analizados el grado de consanguinidad en estos, se conoció el papel determinante que ha jugado la endogamia para que en esta región aparezcan mayor número de afectados que en otras regiones de Cuba, esto difiere de otros estudios.^{12,13}

Los 53 pacientes, pertenecen a 28 familias, de ellas 13 consanguíneas, con más de un afectado cada una, pertenecientes a los municipios de Báguanos, Mayarí, Calixto García, Gibara y Holguín; 33 enfermos pertenecen a familias consanguíneas para un 62,26%.

En la provincia Holguín en estos cinco municipios mencionados se fundaron los primeros asentamientos españoles, en los que se implantaron los latifundios para la explotación de la caña de azúcar y es en estas regiones donde aparecen el mayor número de enfermos.

Se conoció la heterogeneidad clínica que se describe para el síndrome Usher tipo II en los individuos enfermos. Como consecuencia de la consanguinidad se explicaría la prevalencia de estos enfermos en esta región del país. El estudio molecular en estos pacientes tendría valor para determinar el estado de homocigóticos y de heterocigóticos compuestos.

El déficit de audición y visión disminuyen considerablemente la calidad de vida que repercute en el desarrollo del individuo, en la comunicación, en el intelecto, y en la integración a la sociedad. Se ven limitados escolarmente, pocos llegan a la educación superior, tienen una inadecuada ubicación laboral, carecen de ocupación de su tiempo libre y sufren por trastornos psicológicos. Es por eso necesario un adecuado asesoramiento genético y un acompañamiento a estos enfermos y a sus familias.

Referencias bibliográficas

1. Sadeghi AM, Cohn ES, Kimberling WJ, Halvarsson G, Möller C. Expressivity of hearing loss in cases with Usher syndrome type IIA. *Int J Audiol.* 2013;52(12):832-7.
2. Boo SH, Song MJ, Kim HJ, Cho YS, Chu H, Ko MH, Chung WH, Kim JW, Hong SH. A Novel Frameshift Mutation of the USH2A Gene in a Korean Patient with Usher Syndrome Type II. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013;6(1):41-4.
3. Praharaj SK, Acharya M, Sarvanan A, Kongasseri S, Behere RV, Sharma PS. 10. Mania associated with Usher syndrome type II. *Turk Psikiyatri Derg.* 2012; 23(3):219-21.
4. López G, Gelvez NY, Tamayo M. Mutational frequencies in usherin (USH2A gene) in 26 Colombian individuals with Usher syndrome type II. *Biomedica.* 2011;31(1):82-90.
5. Wang L, Zou J, Shen Z, Song E, Yang J. Whirlin interacts with espin and modulates its actin-regulatory function: an insight into the mechanism of Usher syndrome type II. *Hum Mol Genet.* 2012;21(3):692-710.
6. Garcia-Garcia G, Aparisi MJ, Jaijo T, Rodrigo R, Leon AM, Avila-Fernandez A, Blanco-Kelly F, Bernal S, Navarro R, Diaz-Llopis M, Baiget M, Ayuso C, Millan JM, Aller E. Mutational screening of the USH2A gene in Spanish USH patients reveals 23 novel pathogenic mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:65.
7. Tamayo ML, Lopez G, Gelvez N, Medina D, Kimberling WJ, Rodríguez V, Tamayo GE, Bernal JE. Genetic counseling in Usher syndrome: linkage and mutational analysis of 10 Colombian families. *Genet Couns.* 2008;19(1):15-27.
8. Lenassi E, Saihan Z, Bitner-Glindzic M, Webster AR. The effect of the common c.2299delG mutation in USH2A on RNA splicing. *Exp Eye Res.* 2014;122:9-12.
9. Aller E, Larrieu L, Jaijo T, Baux D, Espinós C, González-Candelas F, Nájera C, Palau F, Claustres M, Roux AF, Millán JM. The USH2A c.2299delG mutation: dating its common origin in a Southern European population. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(7):788-93.
10. Ouyang XM, Hejtmancík JF, Jacobson SG, Li AR, Du LL, Angeli S, Kaiser M, Balkany T, Liu XZ. Mutational spectrum in

- Usher syndrome type II. Clin Genet. 2004;65(4):288-93.65(5):433.
11. Besnard T, García-García G, Baux D, Vaché C, Faugère V, Larrieu L, et al. Experience of targeted Usher exome sequencing as a clinical test. Mol Genet Genomic Med. 2014; 2(1):30–43.
 12. Lu Y, Zhou X, Jin Z, Cheng J, Shen W, Ji F, Liu L, et al. Resolving the genetic heterogeneity of prelingual hearing loss within one family: Performance comparison and application of two targeted next generation sequencing approaches. J Hum Genet. 2014;59(11):599–607.
 13. Cosgrove D, Zallocchi M. Usher protein functions in hair cells and photoreceptors. Int J Biochem Cell Biol. 2014;46:80–89.