

Síndrome de Usher2: Reporte de un caso y su correlación clínica y genotípica

Autores:

Dres. María Angélica Moussalli*, Federico Gerzon*, Gonzalo Gossn, Andrés Bastien**, María Ana Redal***

* Sección Genética Ocular Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

** Sección Retina Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

*** Laboratorio de Diagnóstico Molecular, División Genética. Departamento de Medicina - Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. Medgenómica, Argentina

Contacto: maria.moussalli@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 10/4/2023

Aceptado: 27/4/2023

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2023; 22: 24-29



Resumen

El Síndrome de Usher es un trastorno autosómico recesivo con una prevalencia de 3.2 a 6.2 casos por cada 100.000 habitantes. Se caracteriza por hipoacusia neurosensorial, Retinitis Pigmentosa y Disfunción Vestibular variable. Es clínica y genéticamente heterogéneo.

Representa la causa sindrómica más frecuente de Retinitis Pigmentosa (10-20%) y es la condición genética más común responsable de la combinación de pérdida de audición y visión.

Reportamos un caso de un paciente secuenciado en nuestro servicio y sus características fenotípicas y genotípicas.

Palabras Clave: síndrome de Usher, Usher, Retinitis Pigmentaria, Gen USH2A

Abstract

Usher Syndrome is an autosomal recessive disorder with a prevalence of 3.2 to 6.2 cases per 100,000 inhabitants. It is characterized by sensorineural hearing loss, retinitis pigmentosa and variable vestibular dysfunction. It is clinically and genetically heterogeneous.

It represents the most frequent syndromic cause of Retinitis Pigmentosa (10-20%) and is the most common genetic condition responsible for the combination of hearing and vision loss.

We report a case of a patient sequenced in our service and its phenotypic and genotypic characteristics.

Key Words: Usher syndrome, Usher, Retinitis Pigmentosa, USH2A Gene

Introducción

La Retinosis Pigmentaria RP es la degeneración hereditaria de la retina más frecuente en nuestro medio y mundialmente. Su prevalencia es de 1:5000 personas en el mundo, se sabe que actualmente hay más de 3 millones de personas ciegas por esta enfermedad.¹

Hay más de 700 genes conocidos, cuyas mutaciones pueden causarla y estas originan un daño progresivo en la capa de fotorreceptores y epitelio pigmentario de la retina.¹

A nivel oftalmológico las personas afectadas comienzan con adaptación lenta a la oscuridad, nictalopía y reducción concéntrica del campo visual que muchas veces no perciben hasta etapas avanzadas.

La RP puede ser que solo afecte a nivel ocular (no sindrómica) o acompañada por otras afecciones sistémicas (sindrómica) siendo muy variables las manifestaciones sistémicas, la heterogeneidad depende de las mutaciones, la etnia y el medioambiente.¹ La mayoría de los síndromes demuestran un patrón de herencia autosómica recesiva y presentan diversas anomalías extraoculares como la sordera, polidactilia, obesidad, retraso mental, hipogonadismo, polineuritis y ataxia. Algunos ejemplos son el síndrome de Refsum, Bardet Biel y Usher.²

Presentamos el caso de un paciente joven, quien acude a la sección genética Ocular de nuestro Servicio con el diagnóstico presuntivo de maculopatía derivado para su evaluación y diagnóstico de certeza.

Caso clínico

Se reporta un paciente masculino de 33 años con antecedentes oftalmológicos de cirugía refractiva con Laser Excimer por miopía de -6.00 D en ambos ojos AO a los 23 años.

El paciente refería haber comenzado con Nictalopía a los 17 años e hipoacusia a los 5 años de edad y adaptación de audífonos por ello.

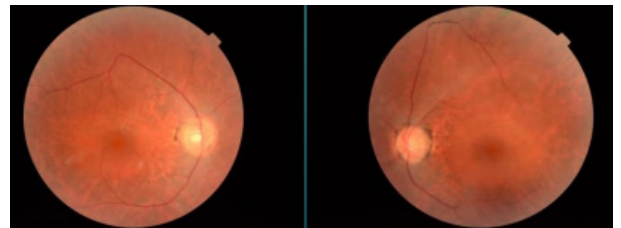


Figura 1: Retinografía Color polo posterior: AO afinamiento vascular y espículas óseas periféricas.

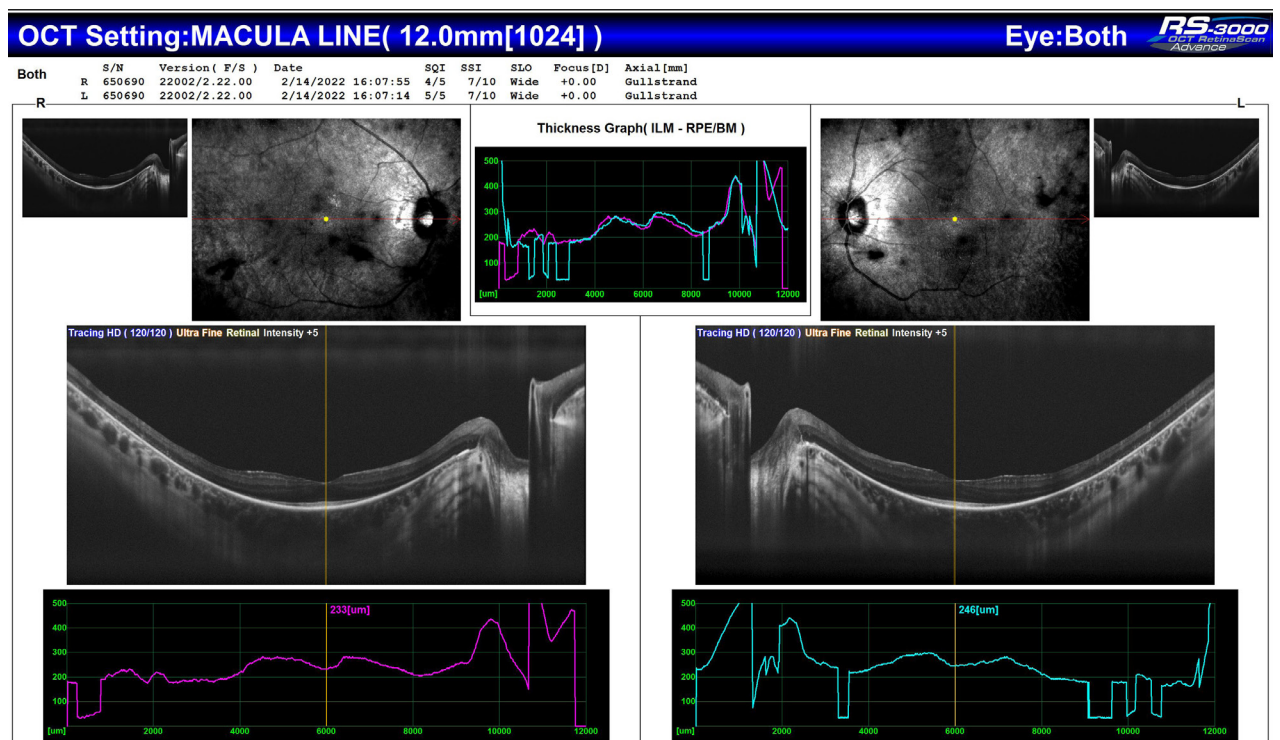


Figura 2: OCT tomografía de coherencia óptica AO.

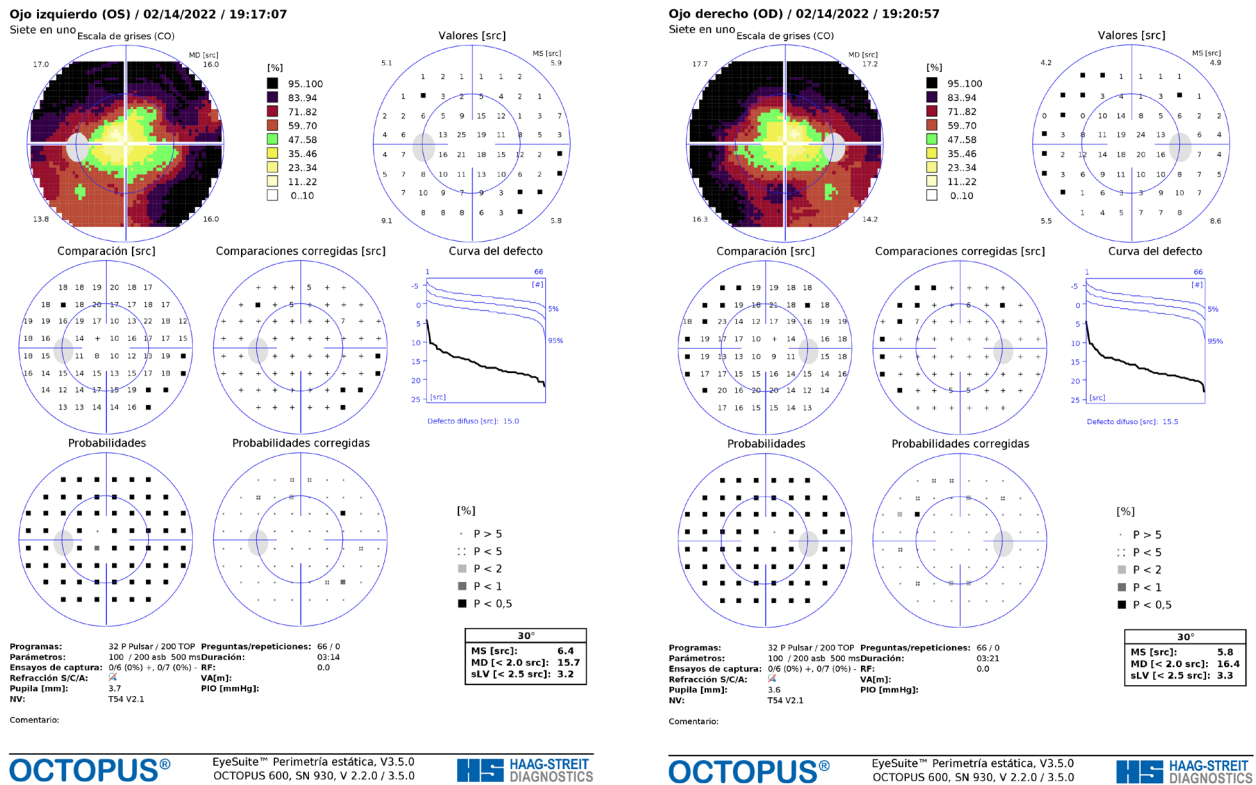


Figura 3: Campo visual computarizado en ambos ojos se aprecia defecto concéntrico, Escotoma absoluto.

Como antecedentes personales sufrió hipoxia durante el parto, además en la actualidad dislipemia y sinusitis crónica.

Negaba otros antecedentes oftalmológicos familiares. Sus padres no presentaban afección ocular y su hermana era mujer sana. El paciente tiene un hijo varón de 4 años.

Al examen oftalmológico presentaba una Agudeza Visual (AV) en el Ojo Derecho (OD) 20/20 (-1.50 -0.50x140°) y Ojo Izquierdo (OI) 20/20 (-1.0 -0.75x180°). En la Biomicroscopía (BMC) presentaba cámaras amplias y catarata polar (mayor en OD). Al Fondo de Ojos (FO) se observa en ambos ojos la retina aplicada, afinamiento vascular, alteración del perfil macular y espículas óseas periféricas. (Fig. 1). La presión ocular en cada ojo era de 12mmHg.

Se le realiza una Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) Macular donde se evidencia una isla de fotorreceptores conservada en la foveola y atrofia de capas externas por fuera de esa área. (Fig 2).

También se solicita un Campo Visual Computarizado (CVC) (Fig .3) que evidenció una contracción periférica en AO.

Se solicitó un Electrorretinograma (ERG), el cual resultó abolido bilateral. (Fig 4)

Además de un Electrooculograma (EOG) metabólico, el cual resultó de tipo plano a derecha y de tipo invertido a izquierda. (Fig. 5)

Debido a la sospecha diagnóstica, se le solicitó un estudio molecular, el cual fue realizado sobre un panel de 942 genes relacionados con patologías oftalmológicas, incluido genoma mitocondrial, genes mitocondriales nucleares, con una cobertura promedio de ~ 500 lecturas y al menos 30X de cobertura en más del 96% del panel. Las regiones hacia las que fue dirigida la captura cubren todos los exones, los límites exón-intrón y las regiones intrónicas profundas relevantes. Las variantes patogénicas y las variantes novedales se confirman mediante secuenciación Sanger. La alineación y el llamado de variante se realizó utilizando GRCh37. Se excluyen las variantes con frecuencia de alelos dbSNP mayor a 20% o identificadas previamente como falsos positivos. Para la clasificación de variantes se siguieron las guías de ACMG: Colegio Americano de Medicina Genética y Genómica

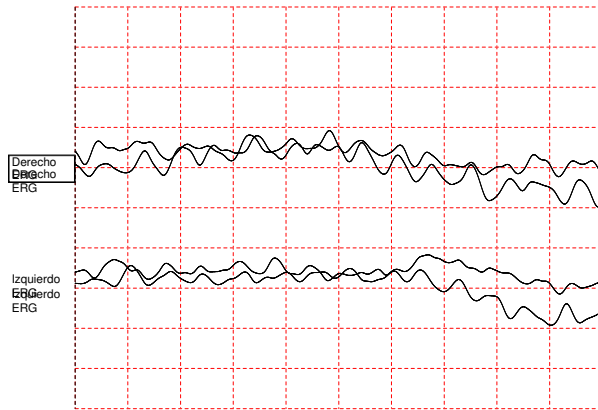


Figura 4: ERG Electrorretinograma.

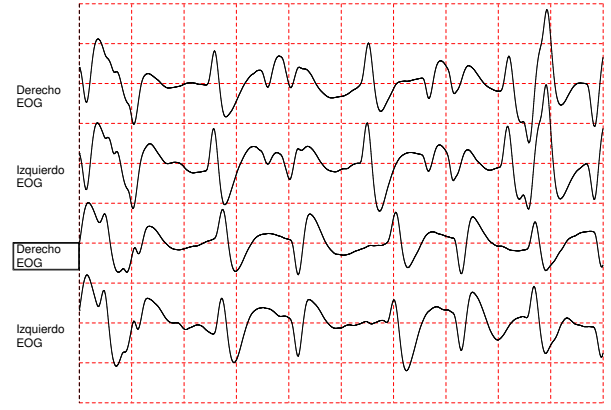


Figura 5: EOG Electrooculograma metabólico.

El resultado de este estudio fue positivo y se detectó en el gen *USH2A* una mutación en homocigosis, clasificada como “Patogénica”.

La variante detectada en el gen *USH2A* (*NM_206933.3*): *c.2299delG (p.Glu767SerfsTer21)* en homocigosis, corresponde a una delección de una base ubicada en el exón 13, la cual produciría un corrimiento del marco de lectura y la generación de un codón STOP prematuro.

Mutaciones en el gen *USH2A* pueden causar Retinosis Pigmentaria o Síndrome de Usher Tipo 2A de herencia autosómica recesiva.

Además, el paciente presentó otras variantes, pero de significado clínico incierto, debido a que no hay en la actualidad suficiente evidencia científica para clasificarlas como “benignas” o “patogénicas”. Estas variantes están involucradas con vías de señalización diversas que se detallan a continuación. En el gen *CLN5*, asociado al metabolismo de lisosomas y degradación de lípidos, gen *EYS* se expresa en la función de la retina, gen *RGR* se expresa en la función de la retina y gen *FLNB* se expresa en la función de la retina y vasos sanguíneos.

Al paciente se le brinda asesoramiento genético y se aconseja proteger de ruidos extremos, estrés y se dan pautas de alimentación. Se le explica el cuadro clínico compatible con Síndrome de Usher 2 A, siendo el pronóstico reservado y depende de la epigenética.

La herencia es autosómica recesiva por lo cual implica que el paciente lo ha heredado de ambos progenitores. La probabilidad de transmitir una variante es del 100% para cada nacimiento, lo que implica que sus hijos sean portadores sanos. Se recomienda el estudio de confirmación de las mutaciones en su hijo y en su hermana mujer.

Discusión

El Síndrome de Usher afecta a 1:10000 personas y es la causa más frecuente de sordoceguera e hipoacusia infantil, entre el 3 al 6% de la infancia. Se hereda de manera autosómica recesiva, por lo tanto, hombres como mujeres tienen las mismas probabilidades de heredar este síndrome, teniendo los hijos de padres portadores de esta mutación un cuarto de posibilidades de heredar la enfermedad y los niños de esos padres que no resultan afectados tienen una probabilidad de dos tercios de ser portadores. La consanguinidad de los padres es un factor de riesgo.

Se caracteriza clínicamente por la combinación de pérdida auditiva neurosensorial y distrofia de conos y bastones o RP y disfunción vestibular variable ⁷.

El SU síndrome de Usher es heterogéneo, tanto desde el punto de vista clínico como genético, y se ha clasificado en tres subtipos clínicos diferentes: USH1, USH2 y USH3, según la gravedad de los síntomas, la progresión y la edad de aparición. Estos tres subtipos clínicos están asociados con nueve genes causales que codifican varias proteínas expresadas en el oído interno y en la retina. Estos genes desempeñan funciones clave en el desarrollo y la función de las células sensoriales auditivas y en el mantenimiento de los fotorreceptores. Se ha informado una lista creciente de genes adicionales asociados con un subtipo clínico pobremente definido llamado “síndrome de Usher atípico” que no cumple con los criterios canónicos para los tres subtipos de síndrome de Usher reconocidos ^{2 8}.

Además, para cada gen asociado al SU, las características clínicas pueden variar según el tipo y la

ubicación del gen causal, lo que dificulta lograr un diagnóstico y una clasificación precisa del SU⁸. La pérdida auditiva es neurosensorial⁶.

La afección visual es debido a una alteración en la cascada de señalización en el segmento externo de los fotorreceptores. Alterándose la señal visual que es iniciada por las opsinas fotosensibles, que desencadenan una cascada de fototransducción en el segmento externo (el sitio de la fototransducción) de las células fotorreceptoras. El segmento externo contiene cientos de discos de membrana apilados en una matriz ordenada, organizados alrededor de un axonema basado en microtúbulos que comienza en la porción distal del segmento interno y pasa a través del cilio conector que se extiende a lo largo del borde de la base del segmento externo y aquí es clave la Usherina, proteína mutada en el SU⁹.

Al fallar la Usherina que actúa en la interfaz se altera entre los segmentos interno y externo de las células fotorreceptoras, no hay renovación diaria de los discos membranosos en el segmento externo fotosensible. Los nuevos discos (10% se renuevan cada día) se forman en la base del segmento externo, y los discos viejos se incorporan a las células del epitelio pigmentario de la retina que rodean la punta distal de los segmentos externos por fagocitosis. Este recambio diario de los discos del segmento externo se sustenta en la generación continua de proteínas de fototransducción en el segmento interno (metabólico) y su entrega al sistema operativo a través del cilio de conexión. Cada minuto, 2000 moléculas de opsina, la proteína predominante en los discos, pasan a través del cilio conector y que en este caso falla.

A nivel del oído falla esta fagocitosis también, ya que el equilibrio y la audición dependen del proceso de transducción mecanoeléctrica que ocurre en células epiteliales polarizadas altamente especializadas llamadas células ciliadas: células ciliadas tipo I y tipo II en el vestíbulo (células ciliadas vestibulares) y las células ciliadas internas y externas en la cóclea⁷.

Clínicamente, la función de los fotorreceptores medida con un electroretinograma está marcadamente reducida o incluso ausente. La tomografía de coherencia óptica (OCT) y la autofluorescencia del fondo de ojo (FAF) muestran una pérdida progresiva de las capas retinianas externas y una distribución alterada de la lipofuscina en un patrón característico perivascular.

En cuanto a las pautas de tratamiento, los implantes cocleares se utilizan actualmente para reducir

la carga de la pérdida auditiva en pacientes con sordera severa a profunda, pero se están investigando muchos tratamientos prometedores que incluyen terapias genéticas, celulares y farmacológicas para restaurar la función nativa del oído interno y las células sensoriales de la retina.

El uso de protocolos experimentales sofisticados en ratones mutantes USH, algunos de los cuales muestran una disminución progresiva de inicio tardío en las respuestas del electroretinograma.

La primera terapia génica de Usher en humanos probada en un ensayo clínico de fase I/II involucró la administración subretiniana basada en lentivirus del virus de la anemia infecciosa equina (EIAV) de *MYO7A* en pacientes USH1B (Sanofi SAR421869). Se está realizando otro ensayo de USH1B, también en fase I/II, para la suplementación completa de miosina VIIa con un sistema de vector dual en la retina en pacientes con USH1B (UshTher, Horizon).

Los pacientes USH2 se han incluido en un ensayo de cápsulas subretinianas de células NT-501 humanas que administran factor neurotrófico ciliar (CNTF). Este factor prolonga la supervivencia de las células fotorreceptoras, especialmente los conos, y detiene la pérdida de la visión. En otro ensayo clínico de fase I/II (ProQR, Stellar) los pacientes USH2A fueron tratados mediante inyección intravítrea de un oligonucleótido antisentido (ASO), QR-421a, diseñado para abolir la delección en marco del exón 13 del gen *USH2A*, una de las variantes patogénicas más comunes de este gen en humanos. Se ha demostrado que QR-421a es eficaz en un modelo *Ush2a* de pez cebra¹⁰.

Conclusiones

En el SU, la edad de inicio, la progresión y la gravedad difieren entre las diversas formas, pero todos los pacientes con USHER finalmente desarrollan retinitis pigmentosa, lo que lleva a la ceguera. El advenimiento de la medicina de precisión exige un diagnóstico claro y más preciso del síndrome de Usher, explotando todos los datos existentes para desarrollar una clasificación clínica, genética y funcional combinadas.

El diagnóstico temprano y preciso del síndrome de Usher es esencial para el manejo clínico efectivo del paciente y para mejorar nuestra comprensión de las relaciones genotipo-fenotipo en USH, en previsión de las opciones de tratamiento, incluida la implantación coclear. El asesoramiento genético

es clave para la detección precoz en los niños y su desarrollo cognitivo. La terapia génica augura un futuro promisorio.

Los autores no tienen intereses comerciales en ningún material de los presentados en este artículo.

REFERENCIAS

1. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, Hoyng CB, Roepman R, Klevering BJ. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Sep;66:157-186.
2. Castiglione A, Möller C. Usher Syndrome. *Audiol Res.* 2022 Jan 11;12(1):42-65.
3. Uthalath A, Samanta R, Saraswat N, Agrawal A, Singh A, Jamil M. A rare case of type 3 usher syndrome with bilateral cystoid macular edema treated with topical dorzolamide. *Taiwan J Ophthalmol.* 2020 Apr 21;11(2):183-186.
4. Xing D, Zhou H, Yu R, Wang L, Hu L, Li Z, Li X. Targeted exome sequencing identified a novel USH2A mutation in a Chinese usher syndrome family: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2020 Dec 10;20(1):485.

5. Blanco-Kelly F, Jaijo T, Aller E, et al. Clinical aspects of usher syndrome and the USH2A gene in a cohort of 433 patients. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(2):157-164. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.4498.
6. Cohen M, Bitner-Glindzicz M, Luxon L. The changing face of usher syndrome: clinical implications. *Int J Audiol.* 2007;46(2):82-93.
7. Delmaghani S, El-Amraoui A. The genetic and phenotypic landscapes of Usher syndrome: from disease mechanisms to a new classification. *Hum Genet.* 2022 Apr;141(3-4):709-735.
8. Bolz HJ. Usher syndrome: diagnostic approach, differential diagnoses and proposal of an updated function-based genetic classification. *Med Gen.* 2020 doi: 10.1515/med-gen-2020-2023.
9. Crane R, Conley SM, Al-Ubaidi MR, Naash MI. Gene therapy to the retina and the cochlea. *Front Neurosci.* 2021;15:652215.
10. Dulla K, Slijkerman R, van Diepen HC, Albert S, Dona M, Beumer W, Turunen JJ, Chan HL, Schulkens IA, Vorthoren L, den Besten C, Buil L, Schmidt I, Miao J, Venselaar H, Zang J, Neuhauss SCF, Peters T, Broekman S, Pennings R, Kremer H, Platenburg G, Adamson P, de Vrieze E, van Wijk E. Antisense oligonucleotide-based treatment of retinitis pigmentosa caused by USH2A exon 13 mutations. *Mol Ther.* 2021;29:2441-2455.