

Comportamiento de la consanguinidad y síndrome Usher en pacientes de la provincia Holguín

Prevalence of Inbreeding and Usher Syndrome in Holguín Province

Elayne Esther Santana Hernández¹, Víctor Jesús Tamayo Chang², Paulina Araceli Lantigua Cruz³, Magalis Rabilero Bauza⁴, Ivis Argüelles González⁵

1. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Asistente. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Holguín. Cuba.
2. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista en Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Cuba.
3. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Titular. Investigador Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.
4. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Otorrinolaringología y Audiología. Asistente. Hospital Pediátrico Universitario Octavio de la Concepción y la Pedraja. Holguín. Cuba.
5. Licenciada en Biología. Máster en Medicina Natural y Bioenergética. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome Usher es una enfermedad genética que sigue un patrón de herencia autosómico recesivo por lo que los matrimonios consanguíneos constituyen un alto riesgo de ser portadores heterocigóticos de mutaciones. Esta enfermedad representa la segunda causa de discapacidad visual y auditiva en todas las regiones del mundo. Esta expresa una significativa heterogeneidad clínica y genética. Se caracteriza por hipoacusia neurosensorial bilateral de moderada a profunda, retinosis pigmentaria progresiva y alteración en algunos casos de la función vestibular.

Objetivo: describir el comportamiento de la consanguinidad en relación con la aparición de esta enfermedad en la provincia.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de serie de casos a 53 pacientes con síndrome Usher, se revisaron las historias clínicas del Centro de Retinosis Pigmentaria de la provincia Huguín. Se les confeccionó historia clínica genética y árbol genealógico.

Resultados: predominó el sexo masculino entre 50 y 59 años, para el 30,18%. Holguín fue el municipio de mayor prevalencia con el 23%, seguido de Mayarí con el 21%, con 33 enfermos consanguíneos para el 62,26%; el número de familias consanguíneas fue de 13 para el 24,52%.

Conclusiones: como consecuencia de la consanguinidad se explica la prevalencia de esta cantidad de enfermos en esta región del país. Constituye este factor social un problema en la provincia y es necesario trazar estrategias para disminuir esta práctica que ocasiona la aparición de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas.

Palabras clave: síndrome Usher, discapacidad visual y auditiva, retinosis pigmentaria, sordera.

ABSTRACT

Introduction: Usher syndrome is a genetic disease that follows an autosomal recessive inheritance so consanguineous marriages are at high risk in heterozygous carriers of mutations. This disease is the second cause of visual and hearing impairment in all regions of the world. This expresses a significant clinical and genetic heterogeneity. It is characterized by bilateral sensorineural hearing loss of moderate to deep, progressive retinitis pigmentosa and in some cases alteration of vestibular function.

Objective: to describe the inbreeding prevalence in relation to the appearance of the disease in the province.

Methods: a descriptive, retrospective, case series study in 53 patients with Usher syndrome was done, the medical records of Retinitis Pigmentosa Center of the Holguín province were reviewed. They drew up genetic history and family tree.

Results: predominance of males between 50 and 59 years, for 30.18%. The municipality of Holguin was the most prevalent with 23%, followed by Mayari with 21%, with 33 sick consanguineous for 62.26%, the number of consanguineous families was 13 for 24.52%.

Conclusions: the prevalence of the number of patients in this region as consequences of inbreeding is explained. This social factor is a problem in the province and it is necessary to devise strategies to reduce this practice that causes heritable autosomal recessive diseases.

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

INTRODUCCIÓN

El síndrome Usher (USH), descrito hace más de un siglo por el Oftalmólogo escocés Charles Usher en 1914, que determina su carácter hereditario y más tarde, Richard Liebreich observa en una población judía donde la mayoría de los individuos afectados se tratan de hijos de matrimonios consanguíneos¹⁻².

Se detallan cuatro tipos diferentes clínicamente donde el tipo I, II, III describe un patrón de herencia autosómico recesivo, en el cual interviene con un rol importante los matrimonios consanguíneos, pues con estos, se aumenta la probabilidad de aparición de hijos afectados en estas parejas. Solo el tipo IV tiene una herencia recesiva ligada al X, donde se observan mayor cantidad de enfermos varones³⁻⁵.

Se identifican varios subtipos genéticos donde hasta el momento se secuencia más de 12 *loci*. Su clasificación clínica se basa en el grado de hipoacusia, edad de inicio de la Retinosis Pigmentaria (RP) y la posible afectación al sistema vestibular⁵⁻⁷.

La prevalencia de la enfermedad en la población general varía desde 3,5 a 6,2 afectados por cada 100 000 habitantes, aunque esta evoluciona dependiendo de los países o regiones concretas en los que existen estudios epidemiológicos^{8, 9}. Este síndrome es la causa más frecuente de sordo-ceguera en el mundo y corresponde al 9,6% de la población congénitamente sorda y al 18% de toda la población con RP^{9, 10}.

Como las formas clínicas más frecuentes en todas las regiones del mundo y en Cuba, es el USH tipo I y USH tipo II, ambos con herencia autosómica recesiva, la consanguinidad o parentesco entre los padres es un importante factor genético y social que aumenta el riesgo de presentación de esta enfermedad¹¹⁻¹³. Esta condición aumenta la probabilidad de formar genotipos homocigóticos recesivos y aumenta además la aparición de heterocigóticos.

La provincia Holguín presenta la mayor cantidad de enfermos del país y también exhibe las cifras más elevadas de matrimonios consanguíneos, ello motivó este estudio con el objetivo de describir el comportamiento de la consanguinidad en relación con la aparición de esta enfermedad.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de serie de casos a 53 pacientes con diagnóstico clínico de USH. Se realizó revisión de las historias clínicas del Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de la provincia Holguín. Se recolectaron datos de interés como; edad, sexo, total de familias afectadas, cantidad enfermos y familias consanguíneas en un documento diseñado con este fin. Se solicitó a los familiares consentimiento informado para la participación de sus familiares en el estudio, respetando así los principios éticos establecidos para investigaciones médicas. Esta investigación se aprobó por el Consejo Científico y el Comité de Ética de las investigaciones de la institución.

RESULTADOS

Se estudiaron 53 enfermos de 28 familias, donde en muchas de ellas existe más de un enfermo, donde muchos pertenecen a familias consanguíneas. Los 53 pacientes estudiados se distribuyeron por edades y sexo ([tabla I](#)) donde la mayoría de los enfermos se presentaron en las edades comprendidas entre 50 y 59 años, con 16 afectados para el 30,18%. Predominó el sexo masculino en el 60,37 %.

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

Grupos etarios (años)	Femeninos		Masculinos		total	
	n	%	n	%	n	%
0-9	1	1,88	2	3,77	3	5,66
10-19	3	5,66	2	3,77	5	9,43
20-29	1	1,88	2	3,77	3	5,66
30-39	4	7,54	5	9,43	9	16,98
40-49	5	9,43	6	11,32	11	20,75
50-59	6	11,32	10	18,86	16	30,18
60 años y más	1	1,88	5	9,43	8	15,09
Total	21	39,62	32	60,37	53	100

Fuente: registro provincial de sordo-ciegos de Holguín

Según la procedencia de cada uno de estos pacientes, el municipio de Holguín fue el de mayor prevalencia con el 23%, seguido de Mayarí, Báguanos, con el 21%, 15%, respectivamente, además de Calixto García y Gibara con 11%, cada uno ([fig. 1](#)).

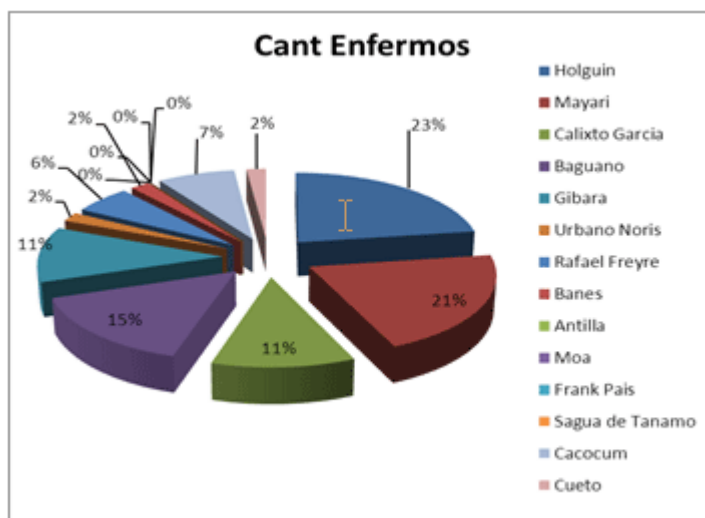


Fig. 1. Distribución de los enfermos por municipios

Estos municipios tuvieron mayor número de matrimonios consanguíneos, esta práctica endogámica prevaleció en algunas regiones de difícil acceso quedando poblaciones aisladas. Se apreció que la totalidad de familias consanguíneas, relacionados con la cantidad de enfermos consanguíneos eran de los mismos municipios que presentaron la mayor cantidad de familias consanguíneas y de enfermos ([fig. 2](#)).

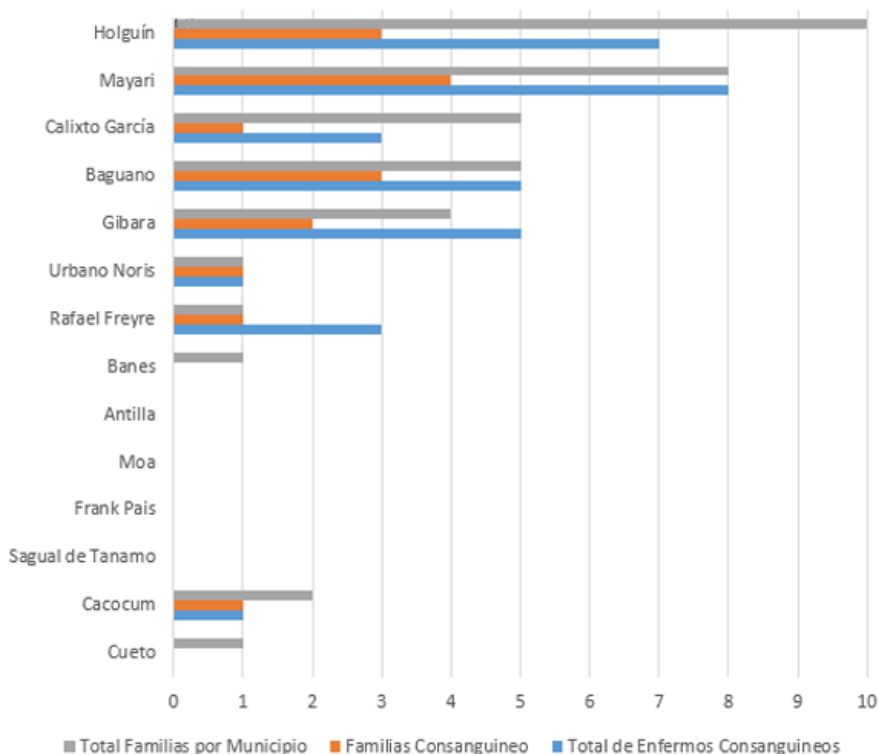


Fig. 2. Totalidad de familias afectadas por municipios, en relación con las consanguíneas y enfermos consanguíneos

Las familias en totalidad suman 28, de ellas 13 consanguíneas, con más de un afectado cada una, concernientes a los municipios de Báguanos, Mayarí, Calixto García, Gibara y Holguín ([fig. 2](#)); 33 enfermos se encuentran en familias consanguíneas para el 62,26%.

DISCUSIÓN

El USH tiene amplia distribución geográfica como resultado de las migraciones con posibles mutaciones recesivas que fue expandida por Europa y el nuevo mundo como resultado de la colonización¹⁻³.

Se conoce que la provincia de Holguín está formada por 14 municipios de ellos, 5 constituyeron los primeros asentamientos españoles, donde se fundaron los latifundios para la explotación de la caña de azúcar, en estas regiones es donde aparecen el mayor número de enfermos, aspectos a tener en cuenta por otros estudios realizados en América del Sur⁴⁻⁷. Producto a la migración y a la colonización de Cuba se espera encontrar semejanza con otros estudios.

Después de confeccionados los árboles genealógicos y analizados el grado de consanguinidad en estos, se conoció el papel determinante que desempeña la endogamia para que en esta región aparezcan mayor número de afectados, que en otras regiones de Cuba, esto difiere de otros estudios⁸.

El USH con una amplia distribución mundial se reporta en todas las regiones, con una frecuencia mayor en el tipo II causado mayoritariamente por la mutación 2299delG en un alto porcentaje en España y otros países de Europa⁹⁻¹². Mutación que se espera encontrar en alto porcentaje en estas familias.

Otros estudios plantean la posibilidad de una mutación ancestral en gen USH2A como causa de la expansión de la mutación tan frecuente 2299delG^{13, 14}. El déficit de audición y visión disminuyen considerablemente la calidad de vida que repercute en el desarrollo del individuo, en la comunicación, el intelecto, y la integración a la sociedad. Por lo cual es necesario un adecuado asesoramiento genético a estos enfermos y sus familias.

CONCLUSIONES

Como consecuencia de la consanguinidad se explicó la prevalencia de la cantidad de enfermos en esta región del país. Constituye este factor social un problema en la provincia Holguín y es

necesario trazar estrategias para disminuir esta práctica que ocasiona la aparición de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas.

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 [citado 11 feb 2014]; 52(12):832-837. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14992027.2013.839885>
2. Boo SH, Song MJ, Kim HJ, Cho YS, Chu H, Ko MH, *et al*. A Novel Frameshift Mutation of the USH2A Gene in a Korean Patient with Usher Syndrome Type II. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2013[citado 3 ene 2014]; 6(1):41-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604269/>
3. Praharaj SK, Acharya M, Sarvanan A, Kongasseri S, Behere RV, Sharma PS. Mania associated with Usher syndrome type II. *Turk Psikiyatri Derg*. 2012[citado 8 ene 2014]; 23(3):219-221. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949292>.
4. López G, Gelvez NY, Tamayo M. Frecuencia de mutaciones en el gen de la usherina (USH2A) en 26 individuos colombianos con síndrome de Usher, tipo II. *Biomedica*. 2011[citado 12 mar 2012];31(1):82-90. Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/338>
5. Wang L, Zou J, Shen Z, Song E, and 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[citado 12 mar 2013];21(3):692-710. Disponible en: <http://hmg.oxfordjournals.org/content/21/3/692.full.pdf+html>
6. García García G, Aparisi MJ, Jaijo T, Rodrigo R, Leon AM, Avila-Fernandez A, *et al*. Mutational screening of the USH2A gene in Spanish USH patients reveals 23 novel pathogenic mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2011[citado 12 mar 2012];6:65. Disponible en: <http://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/44674/075342.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Tamayo ML, Lopez G, Gelvez N, Medina D, Kimberling WJ, Rodríguez V. Genetic counseling in Usher syndrome: linkage and mutational analysis of 10 Colombian families. *Genet Couns*. 2008[citado 12 mar 2012]; 19(1):15-27. Disponible en:

<https://www.questia.com/library/journal/1P3-1498472681/genetic-counseling-in-usher-syndrome-linkage-and>

8. Lenassi E, Saihan Z, Bitner-Glindzicz M, Webster AR. The effect of the common c.2299delG mutation in USH2A on RNA splicing. *Exp Eye Res.* 2014; 122:9-12. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483514000621>.
9. Aller E, Larrieu L, Jaijo T, Baux D, Espinós C, González-Candelas F, *et al.* The USH2A c.2299delG mutation: dating its common origin in a Southern European population. *Eur J Hum Genet.* 2010[citado 8 ene 2014]; 18(7):788-793. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987359/>
10. Yan D, Ouyang X, Patterson DM, Du LL, Jacobson SG, Liu XZ. Mutation analysis in the long isoform of USH2A in American patients with Usher Syndrome type II. *J Hum Genet.* 2009 [citado 8 ene 2014]; 54(12):732-738. Disponible en: <http://www.nature.com/jhg/journal/v54/n12/full/jhg2009107a.html>.
11. Dreyer B, Tranebjaerg L, Rosenberg T, Weston MD, Kimberling WJ, Nilssen O. Identification of novel USH2A mutations: implications for the structure of USH2A protein. *Eur J Hum Genet.* 2000 [citado 8 ene 2014]; 8(7):500-506. Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v8/n7/abs/5200491a.html>
12. Ouyang XM, Hejtmancik JF, Jacobson SG, Li AR, Du LL, Angeli S. Mutational spectrum in Usher syndrome type II. *Clin Genet.* 2004[citado 29 ene 2016]; 65(4):288-293. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1399-0004.2004.00216.x/abstract>
13. Dreyer B, Tranebjaerg L, Brox V, Rosenberg T, Möller C, Beneyto M. A common ancestral origin of the frequent and widespread 2299delG USH2A mutation. *Am J Hum Genet.* 2001[citado 8 ene 2014]; 69(1):228-234. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1226039/>
14. Aller E, Nájera C, Millán JM, Oltra JS, Pérez Garrigues H, Vilela C, *et al.* Genetic analysis of 2299delG and C759F mutations (USH2A) in patients with visual and/or auditory impairments. *Eur J Hum Genet.* 2004[citado 8 ene 2014]; 12(5):407-410. Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v12/n5/full/5201138a.html>

Recibido: 20 de octubre de 2014

Aprobado: 14 de enero de 2016

Dra. Elayne Esther Santana Hernández. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Cuba.

Correo electrónico: esantana@hpuh.hlg.sld.cu