

Comportamiento epidemiológico del síndrome de *Usher* en Holguín, Cuba

Usher syndrome epidemiological behavior in Holguín, Cuba

Elayne Esther Santana Hernández¹, Paulina Araceli Lantigua Cruz², Magalis Rabilero Bouza³

1. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Segundo Grados en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Cuba.
2. Doctora en Ciencias. Especialista de Segundo Grados en Genética Clínica. Profesora Titular y Consultante. Instituto de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Nacional de Genética Médica. Cuba.
3. Especialista de Primer Grado en Otorrinolaringología. Asistente. Centro de Audiología. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de *Usher* es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico recesivo. Se caracteriza por hipoacusia neurosensorial bilateral, de moderada a profunda, y retinosis pigmentaria progresiva acompañada de disfunción auditiva, en algunos casos. Es la segunda causa de discapacidad visual y auditiva en el mundo. En Cuba, presenta una alta prevalencia en la provincia de Holguín.

Objetivo: determinar el comportamiento epidemiológico del síndrome de *Usher* en la provincia de Holguín.

Método: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de una serie de casos. El universo fue de 53 afectados, con diagnóstico clínico de Síndrome de *Usher*, los que fueron atendidos en el Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de Holguín, desde enero del 2009 a diciembre del 2016. Las variables estudiadas fueron: sexo, grupo de edades, cantidad de familias afectadas, matrimonios

consanguíneos y municipio a los que pertenecen.

Resultados: el 60,4% de los casos se presentó en el sexo masculino, y el 30,2% de estos, entre los 50 y 59 años de edad. Los municipios con un mayor número de matrimonios consanguíneos afectados fueron Holguín y Mayarí, con un 23 % y 21% respectivamente.

Conclusiones: la práctica social de la endogamia en estos municipios, justifica la frecuencia de esta dolencia en la provincia Holguín. Al realizar estudios posteriores, la caracterización clínica y molecular con un diagnóstico precoz, nos permite detectar posibles individuos heterocigotos, para un adecuado asesoramiento genético a las familias en riesgo. En el municipio Holguín, el sexo masculino mostró mayor número de afectados en la quinta década de vida.

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

ABSTRACT

Introduction: Usher syndrome is a genetic disease. Nowadays, is the second visual and hearing impairment in the world. Among population from Holguín, Cuba, prevails a high autosomal recessive inheritance pattern, characterized by moderate to profound bilateral sensorineural hearing loss, progressive retinitis pigmentosa, and dysfunction, in some cases.

Objective: to determine epidemiological behavior of *Usher* syndrome in Holguin, Cuba.

Method: a retrospective descriptive study was conducted. Universe was formed by 53 patients with a clinical diagnosis of Usher syndrome. Variables studied were: sex, age, affected families, consanguineous marriages and municipality.

Results: 60.4% of cases were males, with 30.2% between 50 and 59 years old. The municipalities of Holguín and Mayarí were the most affected, with 23% and 21% of consanguineous marriages each.

Conclusions: a greater number of affected people were males in their fifties, from Holguín municipality. Inbreeding social practice in these areas shows the increasing frequency of this disease in Holguín province. Clinical and molecular characterization studies will allow an early diagnosis, detection of possible heterozygous individuals and provide adequate genetic counseling to families at risk.

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

INTRODUCCIÓN

El síndrome de *Usher*, debe su nombre al oftalmólogo británico *Charles Usher*, quien en 1914 examinó la patología y transmisión de 69 casos de esta enfermedad. Sin embargo, en 1858, fue descrito por *Albrecht von Gräfe*, pionero de la oftalmología moderna, quien dio a conocer el caso de un paciente sordo con retinosis pigmentaria, con dos hermanos con los mismos síntomas. Tres años más tarde, uno de sus alumnos, *Richard Liebreich*, examinó la población de Berlín, producto a un aumento de sordera con retinosis pigmentaria. *Liebreich* señaló que, el síndrome de *Usher* es recesivo y que, los casos con combinación de sordo-ceguera se encontraron, específicamente, entre hermanos de matrimonios consanguíneos.¹

Sus observaciones suministraron las primeras pruebas de transmisión hereditaria del conjunto de sordera y ceguera. Sin embargo no se encontraron casos aislados, en ninguna de las familias.²⁻⁴

El síndrome de *Usher* pertenece a un grupo de enfermedades hereditarias, autonómicas recesivas, que se caracterizan por hipoacusia neurosensorial, de moderada a severa, y retinosis pigmentaria, acompañada, en ocasiones, de alteraciones en la función vestibular. Constituye la primera causa de sordo-ceguera hereditaria a nivel mundial, responsable de entre el 3% y el 6% de los casos de niños con sordera y de entre el 8% y el 33% de los pacientes con retinosis pigmentaria.^{3,4}

Su prevalencia es variable, pues oscila entre los 2,2 x 100 000 habitantes en Dinamarca, y 4,4 x 100 000 habitantes en los Estados Unidos. Para España, se ha estimado un 4,2 por 100 000 habitantes. En Cuba, hay pocos estudios que refieran la frecuencia, pero hace más de 10 años se estimó para el síndrome de *Usher* tipo 2, en el 60,6% de la población del centro del país. Esta enfermedad es la forma sindrómica más frecuentemente, asociada a retinosis pigmentaria y, disfruta de una gran heterogeneidad clínica y genética.^{5,6}

En Europa, el síndrome de *Usher* presenta una alta frecuencia, con mayor prevalencia en España. Pudiéramos reflexionar que, como resultado de la colonización de nuestro país por los españoles y, las características demográficas de la provincia de Holguín, donde aún persiste la práctica de la endogamia, aparece una alta proporción de la enfermedad, con un patrón de herencia autosómica recesiva.^{7,8}

Debido a su relativa alta frecuencia en esta región, este fenómeno constituye un problema de salud, pues afecta varias familias, y posee gran repercusión social, al provocar en los individuos doble discapacidad, auditiva y visual.

Este estudio nos permitirá conocer la totalidad de los afectados y, al mismo tiempo a sus familias. Cuántas presentan consanguinidad y cuáles son los municipios con mayor número de enfermos, para su caracterización epidemiológica y estudios posteriores.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, del tipo serie de casos, donde el universo estuvo formado por los 53 pacientes, que se atendieron en el período de enero del 2009 a diciembre del 2016, en el Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de Holguín, con diagnóstico clínico de síndrome de *Usher*.

Para su inclusión, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios: diagnóstico clínico de la enfermedad, basado en estudio audiológico, que confirmó hipoacusia neurosensorial bilateral. Los estudios oftalmológicos corroboraron la existencia de retinosis pigmentaria y el análisis del equilibrio a través de prueba calórica, para verificar la función vestibular.

Se confeccionó un instrumento para recoger los datos de interés como: edad, sexo, lugar de nacimiento, cantidad de enfermos y familias, así como su consanguinidad y municipio de procedencia. Se les solicitó consentimiento informado a las familias, las que dieron su aceptación. Se respetaron los principios éticos establecidos para investigaciones médicas. Se revisó la literatura actualizada y las historias clínicas, además de confeccionar la historia clínica genética y el árbol genealógico.

RESULTADOS

Los 53 pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome de *Usher* estudiados, se distribuyeron según edades y sexo, de la forma que se aprecia en la [tabla 1](#). La mayoría de estos estuvieron ubicados entre la tercera y la quinta década de vida, cuando la mayoría se presentaron entre 50 y 59 años, para el 30,2%. El sexo masculino representó el 60,4%.

Tabla 1. Distribución de los pacientes, según edad y sexo

Grupos etarios (años)	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
0 a 9	1	1,88	2	3,77	3	5,66
10 a 19	3	5,66	2	3,77	5	9,43
20 a 29	1	1,88	2	3,77	3	5,66
30 a 39	4	7,54	5	9,43	9	16,98
40 a 49	5	9,43	6	11,32	11	20,75
50 a 59	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: Historias clínicas

En la [figura 1](#) se ilustra la procedencia de cada uno de estos pacientes; el municipio de Holguín fue el de mayor número, con el 23%, seguido de Mayarí, con 21%, Báguano, con 15%, y "Calixto García" y Gibara, con 11% cada uno.

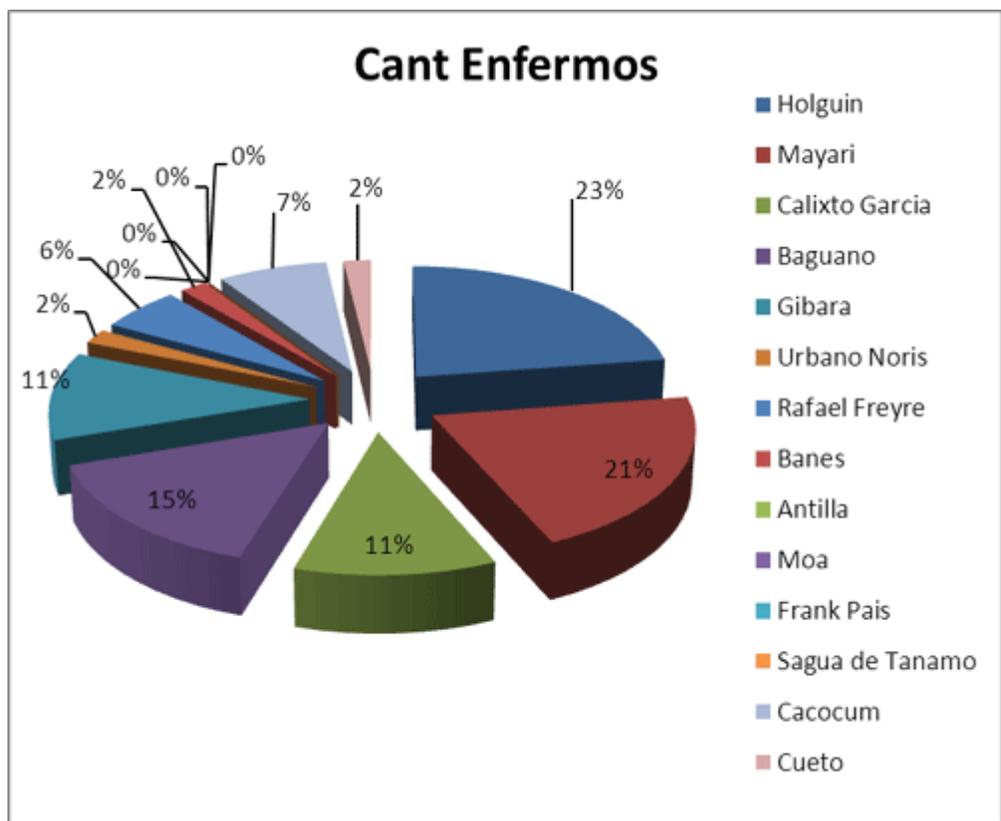


Fig. 1. Distribución de los enfermos por municipios

Estos 53 pacientes pertenecen a 38 familias, de ellas 11 consanguíneas, con más de un afectado por cada una. Pertenecen a los municipios con mayor cantidad de afectados.

Como se observa en la [tabla 2](#), 25 enfermos pertenecen a familias consanguíneas, para un 47,2%. El número de familias consanguíneas fue de 11, para el 28,9% y las no consanguíneas, 27, para el 71%.

Tabla 2. Figuran todas las familias por municipios y la totalidad de las consanguíneas

Total de familias por municipio	Familias consanguíneas	Total de enfermos consanguíneos
Holguín 10	3	7
Mayarí 7	2	4
Calixto García 5	1	3
Báguano 5	1	2
Gibara 4	2	4
Urbano Noris 2	2	5
Rafael Freyre 2	-	-
Banes 1	-	-
Cacocum 1	-	-
Moa 1	-	-
38 familias en total	11 familias consanguíneas	25 pacientes consanguíneos

Fuente: Historias clínicas

En la [figura 2](#), se representa una familia consanguínea, matrimonio de primos hermanos con ocho descendientes, de los cuales cinco están enfermos - cuatro varones y una fémica-, los cuales presentaron hipoacusia neurosensorial congénita severa, con diagnóstico de retinosis pigmentaria en la primera década de la vida y prueba vestibular sin respuesta, porque lo tiene afectado la función vestibular. Esta familia está clasificada clínicamente con síndrome de *Usher* tipo 1.

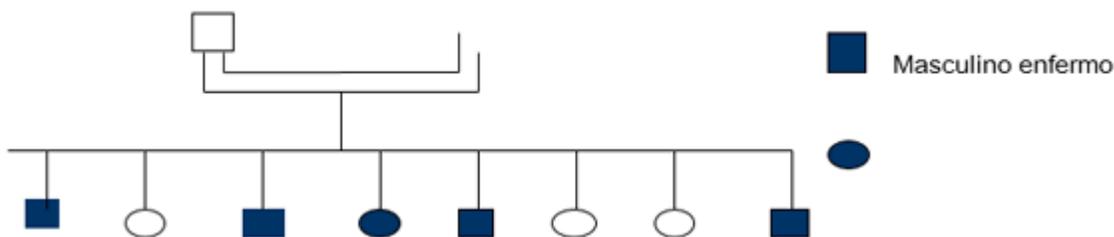


Fig. 2. Árbol genealógico de una familia consanguínea con varios afectados

DISCUSIÓN

Según varios estudios, el síndrome de *Usher* es una enfermedad genética, con amplia distribución geográfica, y predilección por el sexo masculino.^{1, 4}

Después de confeccionados y analizados todos los árboles genealógicos y su grado de consanguinidad, se identificó el papel determinante de la endogamia en el número de afectados. En estudios clínicos, genéticos y psicosociales, efectuados en todas las provincias de nuestro país, desde año 2002 al 2003, se caracterizaron epidemiológicamente las discapacidades y, el mayor índice de endogamia apareció en Holguín, en los municipios de Holguín, Mayarí, Báguano y Urbano Noris; debido a una mayor cantidad de enfermos con síndrome de *Usher*.⁵ Otras investigaciones también reseñan que, los matrimonios consanguíneos aumentan la incidencia de enfermedades autosómicas recesivas.⁶⁻⁸

Otro estudio en Holguín, reveló este mismo resultado. Sin embargo, el número de familias no consanguíneas fue superior en más del 70%, lo que advierte sobre otro fenómeno genético, ya estimable, para otras enfermedades hereditarias, con una relativa alta frecuencia en esta región, según investigaciones sobre la caracterización molecular para esta dolencia.

A diferencia de los resultados obtenidos, la cantidad de familias consanguíneas mostraron que, la mayoría de los enfermos pertenecen a estos matrimonios, hecho que coincide con el patrón de herencia, ya comprobado por otros estudios.^{9,12}

Su amplia heterogeneidad clínica y genética, ha estimulado a múltiples investigadores a caracterizar molecularmente estos enfermos, junto a la aparición de nuevas isoformas, descritas en varios informes.^{11,14}

Debido a la cantidad en ascenso de enfermos sordos y ciegos por esta causa, es necesario elaborar estrategias que permitan identificar familias e individuos en riesgo, ya que estas discapacidades afectan su calidad de vida, durante el proceso de desarrollo de dichos individuos para la comunicación, el intelecto y la integración a la sociedad.

Este estudio presenta limitaciones que no permiten detallar su evolución clínica ni genética, por lo que se hace necesario incrementarlos, con la caracterización clínica y molecular; para efectuar un diagnóstico precoz y; brindar un asesoramiento genético a las familias en riesgo, con alternativas educativas para su participación social.

CONCLUSIONES

El mayor número de afectados fueron del sexo masculino, con 50 años o más, del municipio Holguín. En esta provincia, específicamente en los municipios mencionados en esta investigación, la práctica social de la endogamia explica la alta frecuencia de esta enfermedad. Al realizar

estudios posteriores, con las caracterizaciones clínicas y moleculares correspondientes, nos permitirá efectuar un diagnóstico precoz, detectar posibles individuos heterocigotos y brindar un adecuado asesoramiento genético a las familias en riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Espinos C, Millán JM, Beneyto M, Nájera C. Epidemiology of Usher syndrome in Valencia and Spain. *Community Genet.* 1998 [citado 11 sep 2017]; 1(4):223-228. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/16167>
2. Pierrache LH, Hartel BP, van Wijk E, Meester-Smoor MA, Cremers FP, de Baere E, *et al.* Visual Prognosis in USH2A-Associated Retinitis Pigmentosa Is Worse for Patients with Usher Syndrome Type IIa Than for Those with Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology.* 2016 [citado 11 sep 2017]123(5):1151-1160. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016164201600066X>
3. Guzmán HO, Palacios AM, De Almada MI, Utrera RA. A novel homozygous MYO7A mutation involved in a Venezuelan population with high frequency of USHER1B. *Ophthalmic Genet.* 2016 [citado 11 sep 2017]; 37(3):328-330. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13816810.2015.1071408>
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. *Biomédica.* 2011 [citado 12 sep 2017]; 31(1):82-90. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572011000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
5. Cobas Ruíz M, Zacca Peña E, Morales Calatayud F, Icart Pereira E, Jordán Hernández A, Valdés Sosa. Caracterización epidemiológica de las personas con discapacidad en Cuba. *Rev Cubana Sal Púb.* 2010 [citado 12 sep 2017]; 36(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000400004
6. Tamayo ML, López G, Gelvez N, Medina D, Kimberling WJ, Rodríguez V, *et al.* Genetic counseling in Usher syndrome: linkage and mutational analysis of 10 Colombian families. *Genet Couns.* 2008 [citado 12 sep 2017]; 19(1):15-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564497>
7. García G, Aparisi MJ, Jaijo T, Rodrigo R, León AM, Ávila Fernández 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 sep 2017]; 6:65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3207874/>
8. Santana HE, Tamayo CV, Lantigua CP, Rabilero BM, Argüelles GI. Comportamiento de la consanguinidad y síndrome Usher en pacientes de la provincia Holguín. *CCM.* 2016[citado 12 sep 2017]; 20(2).Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/coemed/article/view/2048>.
9. Jaijo T, Oshima A, Aller E, Carney C, Usami S, Millán JM, *et al.* Mutation screening of the PCDH15 gene in Spanish patients with Usher syndrome type I. *Mol Vis.* 2012[citado 11 sep 2017]; 18:1719-1726. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398493/>
10. 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 12 sep 2017]; 18(7):788-793. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987359/>
11. 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 12 sep 2017]; 54(12):732-738.Disponible en: <http://www.nature.com/articles/jhg2009107>
12. Praharaj SK, Acharya M, Sarvanan A, Kongasseri S, Behere RV, Sharma PS. 10. Mania associated with Usher syndrome type II. *Turk Psikiyatri Derg.* 2012 [citado 12 Sep 2017]; 23(3):219-221. Disponible en: <http://www.turkpsikiyatri.com/en/default.aspx?modul=summary&id=858>
13. Dreyer B, Tranebjaerg L, Brox V, Rosenberg T, Möller C, Beneyto M, *et al.* A common ancestral origin of the frequent and widespread 2299delG USH2A mutation. *Am J Hum Genet.* 2001[citado 12 sep 2017]; 69(1):228-234. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1226039/>
14. Keogh IJ, Godinho RN, Wu TP, Diaz de Palacios AM, Palacios N, Bello de Alford M, *et al.* Clinical and genetic linkage analysis of a large Venezuelan kindred with Usher syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004[citado 11 sep 2017]; 68(8):1063-1068. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587604001132>

Recibido: 26 de octubre de 2015

Aprobado: 1 de diciembre de 2017

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

Correo electrónico: elsantana@infomed.sld.cu