

**EL CASO DEL SILENCIO EN LA OSCURIDAD
MÁS DE DOS DÉCADAS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL SÍNDROME DE USHER
EN COLOMBIA**

**EL CASO DEL SILENCIO EN LA OSCURIDAD
MÁS DE DOS DÉCADAS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL SÍNDROME DE USHER
EN COLOMBIA**

**Martalucía Tamayo Fernández
Greizy López Leal
Nancy Gelvez Moyano**



Colección Libros de Investigación
Vicerrectoría Académica

Reservados todos los derechos

© Pontificia Universidad Javeriana

© *Martalucía Tamayo Fernández*

Greizy López Leal

Nancy Gelvez Moyano

Primera edición: Bogotá, D. C., abril de 2010

ISBN: 978-958-716-311-7

Número de ejemplares: 500

Impreso y hecho en Colombia

Printed and made in Colombia

Editorial Pontificia Universidad Javeriana

Transversal 4ª núm. 42-00, primer piso

Edificio José Rafael Arboleda S.J.

Bogotá, D. C.

Teléfono: 3208320 ext. 4752

editorialpuj@javeriana.edu.co

Corrección de estilo:

Mauricio González

Autoedición:

Oscar Javier Arcos

Montaje de cubierta:

Isabel Sandoval

Impresión:

Javegraf



Tamayo Fernández, Martalucía

El caso del silencio en la oscuridad: más de dos décadas de investigación sobre el Síndrome de Usher en Colombia / Martalucía Tamayo Fernández, Greizy López Leal y Nancy Gelvez Moyano. -- 1a ed. -- Bogotá : Editorial Pontificia Universidad Javeriana, 2010. -- (Colección libros de investigación).

150 p. : ilustraciones (algunas a color), cuadros y gráficas ; 24 cm.

Incluye referencias bibliográficas.

ISBN : 978-958-716-311-7

1. USHER, CHARLES HOWARD, 1865-1947. 2. SÍNDROME DE USHER. 3. SÍNDROME DE USHER - HISTORIA. 4. SÍNDROME DE USHER - DIAGNÓSTICO. 5. RETINITIS PIGMENTOSA. 6. SORDERA. I. Tamayo Fernández, Martalucía. II. López Leal, Greizy. III. Gelvez Moyano, Nancy. IV. Pontificia Universidad Javeriana.

CDD 617.73 ed. 21

Catalogación en la publicación - Pontificia Universidad Javeriana. Biblioteca Alfonso Borrero Cabal, S.J.

ech.

Enero 19 / 2010

Prohibida la reproducción total o parcial de este material, sin autorización por escrito de la Pontificia Universidad Javeriana.

CONTENIDO

PRESENTACIÓN	11
PRÓLOGO	17
Capítulo 1	
¿QUIÉN FUE CHARLES USHER?	19
Capítulo 2	
EL SÍNDROME DE USHER	
TODO LO QUE SIEMPRE QUISO SABER Y NO SE ATREVIÓ A PREGUNTAR	23
¿Qué es el síndrome?	23
¿Todas las formas son iguales?	23
¿Se conocen los genes implicados en todos los tipos?	25
Capítulo 3	
HISTORIA DEL SÍNDROME USHER	29
Línea de tiempo. Cronología comentada	30
Capítulo 4	
EL MILAGRO DEL OÍDO Y DEL OJO	43
Anatomía del oído	43
¿Cómo se propaga el sonido y cómo llegamos a oírlo?	45

Anatomía del ojo	45
¿Cómo se recibe la imagen y cómo la vemos?	46
Capítulo 5	
SORDERA Y RETINITIS PIGMENTOSA	
JUNTAS PERO NO REVUELTAS	49
La sordera o hipoacusia	49
La retinitis pigmentosa	51
Cuando el síndrome de Usher parece pero no es	53
Familias estudiadas	54
Análisis de los casos	58
Capítulo 6	
ASÍ SE DIAGNOSTICA EL SÍNDROME DE USHER	61
Evaluación genética clínica	61
Diagnóstico del primer síntoma: hipoacusia sensorial	62
Diagnóstico del segundo síntoma: retinitis pigmentosa	64
Diagnóstico del tercer síntoma: alteraciones vestibulares	68
Diagnóstico genético del síndrome de Usher	69
Complemento del diagnóstico con pruebas de genética molecular	70
Capítulo 7	
SÍNDROME DE USHER TIPO I	
LA FORMA MÁS FRECUENTE	73
USH 1A. La extinta variedad francesa	74
USH 1B. El subtipo más común entre el tipo I	74
USH1C. Harmonina, la proteína de andamio	75
USH1D Y USH1F, las cadherinas USH	76
Cadherina 23	76
Protocadherina 15	77
USH1E. Un gen aún no identificado	77
USH1G. SANS, otra proteína de andamio	78
USH1H. El locus más reciente	78

Capítulo 8	
SÍNDROME DE USHER TIPOS II Y III	
ASÍ DE SENCILLO	83
Usher tipo II	83
USH2A, el subtipo USH más común	84
USH2B, otro subtipo que dejó de existir	85
USH2C, la molécula más grande del USH	85
USH2D. El subtipo más reciente del tipo II	86
Usher Tipo III	86
USH3A. El único subtipo identificado del tipo III	86
Capítulo 9	
RED DE INTERACCIÓN DE LAS PROTEÍNAS USH	
CONEXIONES MILAGROSAS	91
Capítulo 10	
¿POR QUÉ ESTUDIAR EL SÍNDROME DE USHER Y QUÉ HEMOS APRENDIDO?	95
El “quehacer” de nuestra investigación	96
Resultados de nuestras investigaciones	97
Estudios clínicos y epidemiológicos	97
Expresión en heterocigotos y detección de portadores	98
Alteraciones neurológicas en el síndrome de Usher	98
Alteraciones psiquiátricas en el síndrome de Usher	100
Aspectos sociofamiliares en el síndrome de Usher	101
Estudios inmunológicos en el síndrome de Usher	103
Capítulo 11	
¿QUÉ HAN MOSTRADO LOS ESTUDIOS MOLECULARES DEL SÍNDROME DE USHER?	107
Resultados del Ligamiento Génico y estudios mutacionales en once familias colombianas con síndrome de Usher	107
Pruebas moleculares	110
Correlación genotipo-fenotipo	111
Conclusiones	112
Resúmenes de estudios moleculares realizados	113

Resúmenes de otro tipo de investigaciones adelantadas y publicaciones del grupo de trabajo	114
Capítulo 12	
NECESIDADES DE SORDOCIEGOS Y MANEJO GLOBAL DEL SÍNDROME DE USHER	121
Necesidades urgentes de las personas sordociegas en Bogotá	121
Conclusión	122
Rehabilitación global y habilitación	123
Fórmula médica sugerida en el síndrome de Usher	123
Recomendaciones nutricionales en síndrome de Usher	124
Vitaminas	124
Proteínas	125
Minerales	125
Vegetales	125
Antioxidantes	125
ANEXO 1	
CRONOLOGÍA DE NUESTRA INVESTIGACIÓN SOBRE EL SÍNDROME DE USHER EN COLOMBIA	129
Proyectos de investigación sobre el síndrome de Usher	130
Artículos científicos sobre el síndrome de Usher	131
Tesis asesoradas o dirigidas sobre el síndrome de Usher	132
Folleto, boletines y libros sobre el síndrome de Usher	133
ANEXO 2	
AYUDAS PARA LAS LIMITACIONES	137
Ayudas para la limitación visual	137
Ayudas no ópticas	137
Ayudas ópticas	138
Cirugía para la retinitis pigmentosa	139
Ayudas para la limitación auditiva	140
Los audífonos	141
Cirugía para oír: el implante coclear	141

El título de esta obra habla por sí solo. Son más de veinticinco años de investigación sobre esta enfermedad (anomalía terrible y dolorosa), llamada el “síndrome de Usher”. Ésta es una mirada a esa problemática, desde la perspectiva de un grupo de investigadores que no sólo han querido hacer publicaciones y estudios científicos, sino que han deseado trabajar siempre por el bienestar del enfermo genético y su familia. Entendemos el sufrimiento causado por esta discapacidad y, por ello, siempre hemos querido ofrecer a nuestros pacientes un acompañamiento permanente.

Son veinticinco años de recorrer el país entero. Veinticinco años de buscar, preguntar, examinar y hablar; dictar conferencias, investigar casos específicos, armar árboles genealógicos, tomar muestras, explicar las cosas y conversar, pintando la genética de manera simple y sencilla, armando carteleras, escribiendo, publicando y exponiendo ideas o discursos, con el fin de que el país entero conozca esta enfermedad y su real problemática. Porque una cosa es hablar de la existencia de la enfermedad o saber en qué consiste, pero otra muy distinta es vivirla, estudiarla, investigarla a fondo y convivir con nuestros pacientes el drama de tenerla.

Nada de lo que ha pasado con el síndrome de Usher en Colombia nos ha sido ajeno o indiferente. Probablemente, no hay un sólo paciente en Colombia con esta enfermedad, que no haya estado en contacto con nuestro grupo alguna vez en su vida.

Por eso escribimos esta obra, que recopila nuestro trabajo, reúne los conocimientos básicos necesarios sobre esta enfermedad y los pone en lenguaje sencillo y claro, de manera que pueda ser entendida por quienes queremos que la entiendan: nuestros enfermos genéticos y sus familiares; los profesores; las directivas de programas nacionales para sordos, ciegos y sordociegos; rehabilitadores, terapistas, médicos generales, médicos

especialistas, estudiantes de medicina o de otras carreras afines, y aquellos que de una u otra forma tienen estrecha relación con esta enfermedad y con sus afectados.

Resulta doloroso reconocer que tantos años después de los aportes de Von Graefe y de Usher, la medicina actual aún no pueda ofrecer un verdadero tratamiento que cure este padecimiento, aunque la ciencia está trabajando fuertemente en la búsqueda de alternativas terapéuticas y de manejo hacia el futuro. Esta realidad es dura, pero es la verdad y así debe ser entendida por enfermos y familiares. No como una resignación, pero sí como un llamado a la cordura y al razonamiento, con el fin de que no sean presa fácil de algunos inescrupulosos que ofrecen curas o tratamientos milagrosos inexistentes. En el mundo entero, muchas personas sacan provecho de la desesperanza del paciente genético, de su tristeza, su desconsuelo y su soledad.

Por el contrario, nuestro equipo de trabajo está conformado por profesionales capaces de abordar esta problemática desde todo punto de vista. Por esta razón, nos hemos querido constituir como el grupo investigador más riguroso en el estudio de esta enfermedad en Colombia, pero también como aquel que está más dispuesto a dar apoyo y asesoría en todos los ámbitos a los pacientes y sus familias. Los afectados de esta enfermedad deben saber que no están solos, pues nos tienen a nosotros y cuentan con nuestro apoyo hoy y siempre.

Esta pequeña obra es un homenaje a las personas sordas, ciegas y sordociegas, a quienes hemos conocido a lo largo de tantos años. Ellas, además de nuestros pacientes, han llegado a constituirse en nuestro motor; nuestra razón de ser y de trabajar, y nuestros amigos y protegidos. Esas personas nos han enseñado muchas cosas a lo largo de veinticinco años, y nos han mostrado una manera diferente de ver, oír y vivir la vida; por ello merecen nuestro esfuerzo y acompañamiento incondicional.

Para entender el significado del síndrome de Usher en nuestras vidas es preciso recordar cómo comenzamos este viaje al mundo del silencio, la oscuridad o la sordoceguera. Recuerdo un día de consulta en la Unidad de Genética Clínica (hoy Instituto de Genética Humana), cuando llegaron dos hermanos sordos que presentaban serias dificultades visuales y carecían de diagnóstico. Su historia clínica mostró que eran producto de una unión consanguínea (padres primos hermanos) y que la sordera era congénita. Ellos se habían rehabilitado como sordos, pero en su primera década empezaban a dar señas de tener algún tipo de problema visual no identificado. Buscamos a los oftalmólogos de la Fundación Oftalmológica Nacional (Fundonal) y se determinó que presentaban una seria alteración visual llamada “retinitis pigmentosa”.

Enseguida mencionamos esa asociación de sordera y retinitis en una clase con estudiantes de IX semestre de medicina, y cuál sería nuestra sorpresa cuando ocho días después, uno de ellos dijo que conocía una familia de otros tres afectados en esa

condición, no oían y no veían bien. Los citamos a nuestra consulta y confirmamos lo mismo: sordera congénita profunda e inicio de retinitis pigmentosa. Al buscar qué podría explicar dicha condición apareció el nombre mágico que cambió nuestras vidas y la de nuestros pacientes: el síndrome de Usher.

Empezamos una campaña de búsqueda de problemas visuales en personas sordas por medio del Instituto Nacional para Sordos (Inсор), en ese momento dirigido por María Victoria de Mendoza. Comprometimos formalmente a mi hermano oftalmólogo, Gustavo E. Tamayo, y a un compañero, Gustavo Alvira Escovar. Examinamos a todos los niños sordos del Inсор de Bogotá y encontramos una cantidad preocupante de problemas oculares, además de algunos que podrían presentar la temida retinitis pigmentosa. Logré que mi hermano me acompañara en un viaje en flota a ciudades como Villavicencio (debo admitir que hizo un extremo sacrificio), con el fin de examinar en un solo día a más de cien niños sordos; así visitamos otras seccionales del Inсор.

Las jornadas eran extenuantes y regresábamos muertos de cansancio, porque debíamos escribir la historia clínica de todos ellos y explicarles el problema, pues ya empezaba a cundir el pánico entre los padres. Al principio sólo viajábamos nosotros dos, pero cuando el volumen de gente sorda por examinar creció mucho, nos vimos obligados a pedirle a residentes y amigos que nos acompañaran. En ese momento, se sumaron los doctores Juan Carlos Silva, Pedro Ruiz, David Medina y Silvia Plaza. Los niños que presentaran los síntomas de la enfermedad eran trasladados a Bogotá, para que los examinara Gustavo Alvira, retinólogo de Fundonal.

Inicialmente carecíamos de recursos para los exámenes y nosotros mismos debíamos encargarnos de los gastos. Más tarde, el Inсор destinó un pequeño rubro para los pasajes, con el fin de visitar las cuatro seccionales; así pudimos generar algunas estadísticas iniciales. Más tarde, obtuvimos la financiación de Colciencias para el proyecto de investigación, que empezó formalmente el trabajo en esta enfermedad en el país.

Esta parte del proyecto se cerró con broche de oro, porque hubo un genuino interés institucional de rehabilitar estos estudiantes afectados. El Inсор buscó a Ximena Serpa y organizó su asistencia a cursos formales en la escuela Perkins, en Estados Unidos, para que ella se entrenara en rehabilitación de sordociegos, ya que en Colombia se conocía muy poco del tema, porque hasta entonces no era reconocida la problemática de esta enfermedad.

Después de su regreso, Ximena Serpa estuvo vinculada un tiempo con el Inсор y luego trabajó de manera independiente; ella fue pionera en este tipo de programas de rehabilitación y habilitación. Posteriormente, se crearon en el país otros grupos de

rehabilitadores para niños y para adultos, con lo cual mejoró en algo la condición de estos discapacitados. Aunque en la actualidad todavía falta mucho por hacer y este tipo de programas aún no están disponibles para todos los que lo necesitan, es grato saber que de alguna manera contribuimos al bienestar de las personas sordociegas.

Desde entonces y gracias a la participación de diversas personas y entidades, seguimos viajando por todos los institutos de sordos y ciegos del país, y continuamos buscando, investigando, asesorando y difundiendo los conocimientos sobre esta enfermedad. Hemos investigado sobre su epidemiología; sus diversas manifestaciones clínicas; sus aspectos neurológicos y psiquiátricos; sus aspectos sociales y familiares, y su impacto sociolaboral. Nuestros trabajos han sido reconocidos nacional e internacionalmente y cada vez más vemos el crecimiento del grupo. Aun así, todavía faltan muchos recursos para hacer lo necesario en Colombia.

Precisamente por la carencia de recursos en el país, nos comprometimos en una jornada mundial y participamos del Consorcio Internacional para el Estudio del Síndrome de Usher, liderado por investigadores de Omaha (Nebraska, Estados Unidos). En Colombia, nuestro grupo participó en la conformación de una entidad que buscara el apoyo y la ayuda, para todas las personas que tienen enfermedades genéticas y están casi abandonadas. Por esta razón, junto con Consuelo Vernal Villegas, recientemente participamos en la creación de la Fundación Derecho a Vivir en Desventaja, una entidad que busca acompañar a aquellas personas que deben vivir con desventajas genéticas frente a los demás, sin que nadie pelee por sus derechos y sus necesidades.

Somos conscientes de que todos tenemos una deuda social y por esta razón nos hemos comprometido con los discapacitados y, en especial, con nuestros queridos pacientes del síndrome de Usher. A varios de ellos los conocí cuando eran niños; tenían entre seis y ocho años cuando los atendí por primera vez. Hoy algunos están casados y tienen hijos; otros son solteros; algunos se encuentran en difíciles condiciones de salud, y algunos ya han fallecido.

Haber vivido con ellos estos veinticinco años, no sólo me ha permitido reconocer que “el tiempo pasa y nos vamos volviendo viejos” (como dice la canción de Pablo Milanés), sino que aunque las condiciones han mejorado, todavía la tarea no está terminada y por eso no podemos parar. Ahora más que nunca debemos continuar nuestra labor, y seguramente, después vendrá gente para completar la tarea.

Agradezco de manera especial a Nancy Gelvez y a Greizy López, coautoras de este libro, por permanecer a mi lado en esta ardua tarea que parece interminable. Sin ellas, el trabajo en Usher y este libro hubiera sido imposible. Gracias también a los demás estudiantes que han ido llegando al Programa de Estudios Genéticos

de Enfermedades Visuales y Auditivas, porque todos han trabajado de manera rigurosa. Para la tranquilidad del grupo, debo decirles que esto no va a parar nunca, porque mientras la enfermedad genética exista, seguiremos en pie de lucha y siempre habrá mucho por hacer.

Por último, es importante presentar especial reconocimiento a todas las personas que han trabajado con nuestro grupo a lo largo de estos 25 años. Extiendo un especial agradecimiento al doctor Jaime E. Bernal Villegas, por permitirme trabajar a su lado e investigar el síndrome de Usher; por él soy genetista y por él he llegado a donde estoy. Debemos tanto a diversas personas que al enumerarlos se corre el riesgo de olvidar a alguno, pero correremos ese riesgo y los mencionaremos, mejor, en orden cronológico. Reconocimiento especial a los doctores Gustavo Tamayo Fernández, Pedro Ruiz-Rodgers, Gustavo Alvira Escovar, Juan Carlos Silva, Vicente Rodríguez Montoya, Silvia Plaza Aranguren, César Maldonado, David Medina Ortega, Silvia Flórez Faillace, Ricardo Infante De Germán Ribon, Francisco Rodríguez Alvira, Álvaro Rodríguez González, Marta Zambrano, Óscar Vergara, José I. Uribe y Adriana Zapata. También agradecemos a Claudia Patricia González, Ángela Rodríguez, Rosalba Molina y Marby Martínez.

En el exterior, a los doctores Samuel Jacobson, William J. Kimberling, Jaime L. Frías y Richard Smith. A todos ellos reconocemos su asesoría y apoyo incondicional en múltiples aspectos científicos.

Queremos también hacer manifiesta la participación del Instituto Nacional para Sordos y el Instituto Nacional para Ciegos, así como de todas las escuelas de y para sordos o ciegos del país. También reconocemos a la Secretaría Distrital de Salud, en Bogotá; la ya extinta Asociación Colombiana de Retinitis Pigmentosa y Síndrome de Usher (Acorus); la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, y, más recientemente, la Fundación Derecho a Vivir en Desventaja. En la financiación de los trabajos sobre síndrome de Usher ha participado de manera importante Colciencias, con los grants cód. 6207-04-1018-98 y cód. 1203-04-11732. La propia Universidad Javeriana y la Fundación Oftalmológica Nacional también han cofinanciado gran parte de este trabajo.

Como puede verse, veinticinco años de historia no se escriben ni pasan de manera fácil. Presentamos nuestro caminar por el síndrome de Usher desde el Instituto de Genética Humana, de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, con una modesta, pero importante labor en los ámbitos nacional e internacional. Queda abierta la puerta para quienes quieran unirse a este viaje.

Siempre reconoceré el placer y el honor de haber investigado el tema al lado de las personas que han trabajado para que todo esto sea posible. Por encima de todo,

16_ El caso del silencio en la oscuridad

reconozco la ayuda incondicional de la Oficina de Fomento a la Investigación, de la Vicerrectoría Académica de la Universidad Javeriana, que apoya siempre nuestras investigaciones y generosamente financia este libro, producto de veinticinco años de trabajo investigativo científico y psicosocial.

Martalucía Tamayo Fernández, MD., MSc.

PRÓLOGO

Recuerdo ahora la primera vez que Martalucía Tamayo y yo viajamos en busca de pacientes sordos a la isla de Providencia. Desde entonces, ella ha recorrido un largo trecho que le ha permitido recoger la más amplia información disponible sobre sorderas y cegueras en Colombia y analizar extensas familias, para entender el comportamiento de los síndromes con que se asocian estas patologías en nuestro medio. A uno de ellos está consagrado este libro: el síndrome de Usher, que representa una proporción importante de la sordoceguera en Colombia y que por sus implicaciones médicas y familiares presenta muchos retos a quienes se enfrentan a él.

El trabajo de Martalucía ha incluido la primera descripción de la prevalencia de este síndrome en Colombia, donde se mostró que se encuentra en algo más de 3 de cada 100.000 colombianos, sin importantes variaciones raciales o geográficas. Ella y su grupo han llevado a cabo varios estudios desde el punto de vista molecular, que incluyen la localización del gen del tipo IIa del síndrome y la descripción de al menos tres de las mutaciones responsables de su manifestación. Igualmente, Martalucía se ha preocupado por estudiar el impacto social y familiar de este síndrome y por llamar la atención sobre la importancia del tamizaje para esta entidad en poblaciones sordas o ciegas.

Me es muy grato ver la retrospectiva de este trabajo, desarrollado en conjunto con Nancy Gelvez y Greizy López, que ha requerido de Martalucía un enorme esfuerzo, pero que le ha permitido aportar datos nuevos al campo, entrenar estudiantes de posgrado y, por encima de todo, poner este síndrome en la mente del cuerpo médico y de las instituciones que cuidan de pacientes ciegos y sordos en Colombia.

Jaime Bernal Villegas, MD., Ph.D.

Director

Instituto de Genética Humana

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Javeriana

Capítulo 1

¿QUIÉN FUE CHARLES USHER?¹



Foto tomada del libro *The man behind the syndrome*, 1986

Resulta sorprendente que mucha gente lleve años trabajando en esta enfermedad y jamás se haya preguntado quién fue el personaje que la descubrió. Es pertinente señalar que en medicina es frecuente que una enfermedad tome el nombre de la persona que la describe. Además, la palabra “síndrome” define a un conjunto de signos y síntomas que siempre se presentan juntos y conforman una enfermedad específica. Sin embargo, sobre el síndrome específico que aborda este libro hay dos aspectos poco conocidos: el primero, es que el nombre de ese personaje es Charles Howard Usher, y el segundo, es que en realidad él no fue quien describió primero la enfermedad. Pero entonces, ¿por qué la enfermedad lleva su nombre?

No es fácil obtener información detallada sobre la vida del oftalmólogo británico Charles Howard Usher. Algunos curiosos que hemos estudiado la enfermedad sabemos de la dedicación de Usher y su aporte al tema. En la literatura científica es claro que otros autores ya habían reportado antes la presencia simultánea de sordera congénita y retinitis pigmentosa, pero ciertamente fue Usher quien notó esa relación como una asociación y definió “el todo” como una misma enfermedad. Allí se encuentra el gran valor de su aporte, e indudablemente fue por esa razón que el síndrome recibió su nombre.

Con este gesto, la sociedad científica confirmó la premisa de que no es suficiente describir hechos u obtener resultados, si no se tiene plena capacidad de analizarlos, entenderlos, discutirlos y plantear nuevas hipótesis. Exactamente esa fue la

¹ Apartes tomados de: Beighton, P. y Beighton, G. (1986). *The man behind the syndrome*. Berlín: Springer-Verlag. Foto tomada de esa obra.

enseñanza del doctor Usher, quien fue el único capaz de interpretar en esta enfermedad la confluencia de signos y síntomas como un todo y se atrevió a pensar en un origen común. Gracias a estudiosos como él, hace muchos años aprendimos que si un paciente presenta varias alteraciones que comprometen diversos sistemas al mismo tiempo, lo más probable es que se trate de una misma entidad y la causa de todo sea una sola. Así piensa un genetista y así encamina hoy en día sus estudios.

El libro *The Man Behind the Syndrome* es el único documento donde se cuentan detalles e intimidades de la vida de reconocidos científicos y de quienes sobresalieron en genética, por dar origen a síndromes que llevan sus nombres. Esos son los llamados “epónimos”, tan comunes en medicina, que surgen cuando una enfermedad, un síntoma, un método diagnóstico o incluso una técnica quirúrgica llevan el nombre de quien lo descubrió o lo reportó.

Charles Howard Usher nació en 1865, y Beighton cuenta algunos detalles sobre él: “Creció en una prominente familia de Edimburgo. Realizó sus estudios en la Universidad de Cambridge y recibió su grado en medicina en el hospital St. Thomas, en Londres, en el año de 1891” (Traducción de las autoras).

Esta biografía añade que Usher siguió profundizando sus estudios y no asistió a cualquier escuela, sino que empezó a trabajar con el grupo de cirugía más prestigioso del momento y entró a trabajar con el más eminente oftalmólogo de la época, el Dr. Edgard Nettleship (1845-1913), en la ciudad de St. Thomas. Los reconocimientos en el mundo científico llegaron de inmediato, y en 1894, “Usher obtuvo su *fellowship* en el Royal College of Surgeons de Edimburgo”. Posteriormente, ingresó como cirujano oftalmólogo al instituto Aberdeen Royal Infirmary y luego a un prestante hospital para niños, el Royal Aberdeen Hospital for Sick Children. Al parecer, el trabajo bajo la dirección de su profesor Edgard Nettleship y su dedicación a la patología infantil por un tiempo llevaron a nuestro querido doctor Usher a interesarse de manera especial por las enfermedades oculares de origen hereditario. Al fin y al cabo, no sería la primera vez en la ciencia médica que el ejemplo de un excelente profesor define la vida de alguno de sus alumnos; especialmente, cuando estos son brillantes. Dice Beighton que durante un año Usher “Viajó alrededor del mundo para estudiar enfermedades oculares y realizó un tamizaje de sordera entre personas con problemas visuales en el Reino Unido” (traducción de las autoras).²

² Comentario de las autoras: En este caso, podemos decir modestamente que aventajamos al doctor Usher, puesto que llevamos veinticinco años siguiendo su ejemplo de hacer tamizaje por todo el país, dando una vuelta completa más o menos cada dos años por los institutos de sordos y ciegos.

Cuenta su biografía que tenía fama de dedicado y meticulado, y como dato curioso se dice que “realizó su servicio militar en Salonika durante la Primera Guerra Mundial”. Es una lástima que en ninguna parte se comente su opinión sobre la guerra ni sus vivencias en ese ambiente hostil. Este aspecto habría resultado interesante, pues las guerras jamás han sido ajenas para la ciencia ni para los médicos.

En la misma biografía, se habla de la vida personal del científico: “Usher demostraba gran interés por la ornitología y pesca, así como también por el chelo, instrumento que solía tocar en un cuarteto de cuerdas” (traducción de las autoras). Resulta interesante saber esto, porque habla de la visión integral de la vida que seguro Usher tenía. Lo anterior nos demuestra una vez más que la ciencia, las artes y las humanidades no riñen; es más, es triste que no sea más frecuente la dedicación de los científicos a las artes, de manera simultánea con su labor médica.

Cuenta el libro de Beighton que Usher se retiró de la vida profesional en 1926 y “se dedicó completamente a estas actividades durante su retiro”. Aunque no sabemos la causa exacta de su muerte, se sabe que Charles Usher falleció en 1942, cuando llegaba a los 77 años de edad. Seguramente fue una tranquila muerte natural, pues no hay reportes de condiciones dolorosas o procesos terminales. Podríamos creer que Usher murió en medio del chelo y la pesca, como una curiosa pero hermosa combinación.

Ya vimos quién fue Charles Howard Usher, pero quisiéramos enfatizar la razón de ser de su existencia. Fue un ejemplo a seguir, una insignia, un paradigma. Dejó un hermoso legado que hemos querido recoger para seguir su labor: trabajar por la sordoceguera, los sordociegos y sus familias. Eso se lo debemos al doctor Usher, y alguien debía continuar su tarea, alguien debía hacer en Colombia y en Suramérica una labor como la suya. He ahí la importancia de revisar la historia y de conocerla en detalle; no en vano alguien dijo que quien no conoce la historia y su pasado, está condenado a repetir los errores. Por ello quisimos tomar el legado del doctor Usher y aplicarlo a nuestro medio y nuestra población.

Referencias

1. Beighton, P y Beighton G. The man behind the syndrome. Berlín: Springer-Verlag, 1986: 176-177.
2. Obituary. Br J Ophthalmol 1986; 36: 235. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1143412>. Fecha de consulta: julio de 2009.

3. Bibliography: Karl Pearson (1857-1936). E. Nettleship, and C. H. Usher: A Monograph on Albinism in Man. Draper's Company Research Memoires Biometric Series 6, 8, 9: Parts 1, 2 and 4. London, Cambridge University Press, 1911-1913.

Capítulo 2

EL SÍNDROME DE USHER

Todo lo que siempre quiso saber y no se atrevió a preguntar

¿Qué es el síndrome?

El síndrome de Usher (denominado USH) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, caracterizada por la presencia simultánea de hipoacusia congénita sensorial, retinitis pigmentosa (RP) y alteración vestibular o del equilibrio. Aunque es una reconocida asociación de retinitis pigmentosa con sordera, debe quedar claro que no toda presentación simultánea de esos dos signos puede o debe ser diagnosticada como el síndrome, dado que hay muchas otras condiciones y enfermedades genéticas que cursan con esa doble limitación sensorial (1-6).

El síndrome de Usher ocupa el triste honor de ser la primera causa de sordo-ceguera en el mundo, aspecto que parece cumplirse también en Colombia (3, 7). La prevalencia de la enfermedad (USH) en el mundo fluctúa entre el 3,5 a 6,2 casos por cada 100.000 habitantes. La frecuencia del USH en Estados Unidos es alrededor de 5/100.000; en Escandinavia, de 3,0/100.000, y en Colombia, nuestros estudios han reportado un 3,2/100.000 habitantes. Mediante estudios en instituciones colombianas, hemos podido determinar que el síndrome representa el 9,6% de la población sorda y el 10% de la población ciega. A escala mundial, se ha estimado que entre el 8% y el 33% de los individuos con retinitis pigmentosa tienen algún grado de pérdida auditiva, y muchos de ellos pudieran ser un síndrome de Usher (3-7).

¿Todas las formas son iguales?

No. La enfermedad presenta una significativa heterogeneidad genética y eso hace que existan varias formas de presentación clínica. Así pues, existen tres grandes tipos: I,

II y III, que dependen de la severidad de la sordera, la edad de aparición de la RP y la presencia o ausencia de alteraciones vestibulares (equilibrio). Adicionalmente, cada tipo se subdivide en subtipos: A, B, C, etc., según en el gen implicado donde se encuentre el daño o mutación causal (4-8).

Los tipos clínicos del síndrome (Tabla 1) conocidos hasta el momento son:

- Tipo I: Sordera sensorial de nacimiento (congénita), de grado moderado a profundo, bilateral (ambos oídos), no progresiva y usualmente simétrica. Debido a la severidad de la hipoacusia, suele comprometerse el lenguaje oral (ininteligible), razón por la que algunos autores la definen como “prelingual”; lo anterior, explicaría el sobrenombre de “sordomudos”, apodo que no aceptamos en la actualidad como una descripción digna ni apropiada para estas personas. La RP suele iniciarse entre los ocho y los quince años de edad, y la ausencia de respuesta vestibular causa la alteración del equilibrio observada en estas personas.
- Tipo II: Sordera sensorial congénita, de leve a severa, no progresiva, bilateral y simétrica. Al ser una pérdida auditiva postlingual (después de adquirir lenguaje), el individuo afectado logra tener lenguaje oral inteligible. El inicio de la RP suele ser después de los quince años de edad y la respuesta vestibular suele ser normal. La ausencia de alteraciones del equilibrio lo más característico del tipo II del síndrome.
- Tipo III: Sordera sensorial congénita progresiva, con respuesta vestibular variable (afectada en unos y en otros no) y, edad de aparición de la RP variable también (antes o después de los quince años). El lenguaje varía dependiendo del grado de pérdida auditiva.

TABLA 1. TIPOS CLÍNICOS DEL SÍNDROME DE USHER

Tipo clínico	Pérdida auditiva	Función vestibular	Alteración retiniana
I (USH1)	Sordera de moderada a profunda, no progresiva	Alterada	Entre los 8 y los 15 años
II (USH2)	De leve a severa, no progresiva	Normal	Después de los 15 años
III (USH3)	Progresiva	Variable	Variable

Hasta ahora se han identificado varios *loci* (sitios donde se localizan genes) que explican los fenotipos de los subtipos, dentro de los tres grandes tipos conocidos, y

para diferenciarlos se han denominado con letras. En los capítulos 7, 8 y 9 se tratará el tema con mayor detalle, pero podemos resumir que para el tipo I se han descrito al menos siete loci (USH1B a H); para el tipo II se conocen tres loci (USH2A, C, D), y para el tipo III se conoce solo un locus (USH3) (Tabla 2).

TABLA 2. SUBTIPOS GENÉTICOS DEL SÍNDROME DE USHER³

Tipo clínico	Subtipo genético	Localización cromosómica	Gen	Proteína
Tipo I	USH1B	11q13,5	<i>MYO7A</i>	Miosina VIIA
	USH1C	11p15,1	<i>USH1C</i>	Harmonina
	USH1D	10q21-q22	<i>CDH23</i>	Cadherina 23 u Otocadherina
	USH1E	21q21	Desconocido	Desconocida
	USH1F	10q21-q22	<i>PCDH 15</i>	Protocadherina 15
	USH1G	17q24-q25	<i>SANS</i>	SANS
	USH1H	15q 22-23	Desconocido	Desconocida
Tipo II	USH2A	1q41	<i>USH2A</i>	Usherina
	USH2C	5q14,3-q21,3	<i>GPR 98</i>	VLGR1
	USH2D	9q32-q34	<i>WHRN</i>	Whirlina
Tipo III	USH3	3q21-q25	<i>USH3</i>	USH3 /Clarin-1

¿Se conocen los genes implicados en todos los tipos?

Lamentablemente no. Como se observa en la tabla anterior, para esta enfermedad se han descrito al menos once *loci* independientes, lo que explica las pequeñas variaciones observadas en las manifestaciones clínicas. Sin embargo, la complejidad del síndrome se encuentra en que cada uno de los tipos y subtipos es causado por una mutación diferente, localizada en un sitio diferente del genoma. Como si esto fuera poco, aún no se han identificado todas esas variantes; es decir, sabemos de su existencia, pero desconocemos todas con exactitud.

³ Referencias detalladas de cada subtipo en los capítulos 6, 7 y 8.

Este panorama evidencia por qué resulta tan complejo estudiar y diagnosticar el síndrome de Usher (6-10).

Para completar este cuadro, se sabe que algunas mutaciones de estos genes implicados en el síndrome de Usher también producen otro tipo de manifestaciones clínicas, como sordera no sindrómica aislada, retinitis pigmentosa aislada o fenotipos atípicos de síndrome de Usher. En consecuencia, algunas mutaciones en el gen *MYO7A*, también producen sordera no sindrómica autosómica recesiva (DFNB2), sordera no sindrómica autosómica dominante (DFNA11) o síndrome de Usher atípico. Otras mutaciones en el gen *CDH23* se asocian con sordera recesiva (DFNB12); mutaciones en *PCDH15* producen otro tipo de sordera recesiva (DFNB23); mutaciones en *USH1C* se asocian con sordera recesiva (DFNB18); mutaciones en *USH2A*, con retinitis pigmentosa aislada, y mutaciones en *WHRN*, con otra sordera recesiva (DFNB31) (11-18).

Se estima que el síndrome de Usher tipo I es responsable del 3 al 6% de todas las sorderas infantiles y causa cerca del 50% de todas las sordocegueras. Estas frecuencias muestran la relevancia e impacto de esta enfermedad en la salud del país, al ser la causa de una grave discapacidad sensorial doblemente limitante (19).

En los capítulos siguientes, se detalla la anatomía del ojo y el oído y se describen algunas de sus alteraciones.

Referencias

1. Keats BJ y Corey DP. The Usher syndromes. *Am J Med Genet* 1999;89:58-66.
2. Hallgren B. Retinitis pigmentosa combined with congenital deafness with vestibulo-cerebellar ataxia and neural abnormality in a proportion of cases. *Acta Psychiat Scand* 1959;138:1-101.
3. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo GE, Frías JL, Alvira G, Vergara O, *et al.* Usher syndrome, results of a screening program in Colombia. *Clin Genet* 1986;40:304-11.
4. Tamayo ML, Tamayo G, Bernal JE, Frías JL. A study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. *Am J Med Genet* 1992;44:405-8.
5. Tamayo ML, Maldonado C, Plaza S, Alvira G, Tamayo G, Zambrano M, *et al.* Clinical and neuroradiological evaluation of Colombian patients with Usher syndrome. *Clin Genet* 1996;50:126-32.

6. Möller CG, Kimberling WJ, Davenport SL, Priluck I, White V, Biscone-Halterman K, *et al.* Usher syndrome: an otoneurologic study. *Laryngosc* 1989;99:73-9.
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. Smith RJ, Berlin CI, Hejtmancik JF, *et al.* Clinical diagnosis of the Usher syndromes: Usher Syndrome Consortium. *Am J Med Genet* 1994;50:32-8.
9. Kimberling WJ, Möller C. Clinical and molecular genetics of Usher syndrome. *J Am Acad Audiol* 1995;6:63-72.
10. González, CP, Medina, D, Gelvez, N, Tamayo, ML. Atypical Families Found While Searching for Usher Syndrome in Colombia. *The American Journal of Human Genetics* 2002 October; 71(4).
11. Urrego L, Medina D, Flórez S, Delgado M, Rodríguez F, Osorio G, Rodríguez V, Tamayo ML. Estudios Genéticos y audiológicos en retinitis pigmentosa en Colombia. *Revista Pediatría* 2003 diciembre; 36(4):138-142.
12. Weil D, Kussel P, Blanchard S, *et al.* The autosomal recessive isolated deafness, DFNB2, and the Usher 1B syndrome are allelic defects of the myosin-VIIA gene. *Nat Genet* 1997;16(2):191-193.
13. Luijendijk MWJ, van Wijk E, Bischoff AMLC, *et al.* Identification and molecular modelling of a mutation in the motor head domain of myosin VIIA in a family with autosomal dominant hearing impairment (DFNA11). *Hum Genet* 2004;115:149-156.
14. Ahmed ZM, Smith TN, Riazuddin S, *et al.* Nonsyndromic recessive deafness DFNB18 and Usher syndrome type IC are allelic mutations of USH1C. *Hum. Genet* 2002;110:527-531.
15. Bork JM, Peters LM, Riazuddin S, *et al.* Usher syndrome 1D and nonsyndromic autosomal recessive deafness DFNB12 are caused by allelic mutations of the novel cadherin-like gene CDH23. *Am. J. Hum. Genet* 2001;68:26-37.
16. Ahmed ZM, Riazuddin S, Ahmad J, *et al.* PCDH15 is expressed in the neurosensory epithelium of the eye and ear and mutant alleles are responsible for both USH1F and DFNB23. *Human Molecular Genetics* 2003;12(24):3215-3223.

17. Ebermann I, Scholl HP N, Issa PC, *et al.* A novel gene for Usher syndrome type 2: mutations in the long isoform of whirlin are associated with retinitis pigmentosa and sensorineural hearing loss. *Hum Genet* 2007;121:203-211.
18. Rivolta C, Sweklo EA, Berson EL, *et al.* Missense Mutation in the *USH2A* Gene: Association with Recessive Retinitis Pigmentosa without Hearing Loss. *Am. J. Hum. Genet* 2000;66:1975-1978.
19. Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *J Chronic Dis* 1983;36:595-603.

Capítulo 3

HISTORIA DEL SÍNDROME USHER

Quiénes no conocen la historia, están condenados a repetirla, y con ello, sus errores. Hay muchas personas a quienes les parece inoficioso leer sobre la historia de cualquier hecho o personaje. Sin embargo, nosotros siempre hemos pensado lo contrario; leer historia ayuda a comprender mejor el presente y a preparar el futuro. Aunque sabemos positivamente que lo único cierto es el presente, no por ello dejamos de mirar el pasado histórico de las cosas para proyectarnos hacia el futuro, y no por eso dejamos de vivir hoy, aquí y ahora.

Debemos confesar que la mala fama que esta enfermedad ha adquirido en Colombia, por la discapacidad producida y su frecuencia en la población, probablemente nos la debe a nosotros, a nuestro trabajo y nuestro grupo de investigación que lleva veinticinco años hablando sobre el tema. De igual forma, es cierto que la enfermedad ha ejercido una especie de irresistible fascinación, y este sentimiento nos llevó a recopilar la más amplia bibliografía soñada por cualquier investigador del tema en cualquier parte del mundo. Con el riesgo de parecer inmodestas, podemos decir que probablemente existan pocos artículos en el mundo sobre el síndrome que no hayamos leído, al menos su *abstract*. Aún mejor, tenemos copia de muchas de las publicaciones iniciales, desde 1858 cuando Von Graefe hizo el primer reporte de afectados de sordera con alteraciones degenerativas de la retina; pasando por Julia Bell (inglesa), americanos, finlandeses y noruegos, que han reportado diversos artículos sobre el tema; hasta nuestras propias publicaciones internacionales. Con base en este cuerpo bibliográfico, construimos el recuento cronológico que se presenta a continuación.

La curiosidad de Martalucía Tamayo comenzó cuando empezó a asistir en 1992 a las reuniones del Consorcio Mundial sobre el síndrome de Usher. Allí notó que muy

pocos investigadores conocían o habían leído los documentos originales mencionados en todas las publicaciones. Como ratón de biblioteca, buscó artículos en Omaha (Nebraska), en Iowa, en el Bascom Palmer (Miami), en Lafayette (Lousiana), en Berlín, o donde se encontrara por estudios o congresos. Dedicaba días a esconderse en las bibliotecas y buscar entre las viejas revistas los reportes de la enfermedad. Así nació la fascinante recopilación bibliográfica que se guarda en el Instituto de Genética Humana, de la Pontificia Universidad Javeriana.

Línea de tiempo. Cronología comentada

1858: Primer reporte de la enfermedad realizado en Berlín por el oftalmólogo alemán Albrecht Von Graefe, quien describió sordera y alteraciones pigmentarias de la retina en tres de cinco hermanos afectados, sin saber que se trataba de un síndrome. Lo interesante de esa historia es que anteriormente su primo, Alfred von Graefe, ya había realizado estudios médicos en estos tres hermanos, y tampoco había pensado que fuera una misma enfermedad.

1861: Pocos años después, en 1861, Liebreich describió la asociación en 14 de 241 individuos judíos sordos en Berlín, y fue uno de los primeros en resaltar la condición de consanguinidad entre los padres de las personas afectadas. En ciencia es claro que la consanguinidad facilita la presencia de enfermedades con herencia autosómica recesiva; por ello, los genetistas comienzan a interesarse en esta condición patológica.

1907: Hammerschlag reportó una alta frecuencia del síndrome entre la comunidad judía de Viena. Ese mismo año, el profesor Siebenmann hizo un reporte de casos. Los estudios histopatológicos son escasos, pero los resultados que corroboran las sospechas clínicas son muy interesantes.

En este año, Siebemann y Bing demostraron por primera vez similares cambios histopatológicos en la retina y en el órgano de Corti de un paciente sordo, quien además presentaba retinitis pigmentosa.

1914: El oftalmólogo británico Charles Usher hizo énfasis en la naturaleza hereditaria de esta asociación, razón por la cual el síndrome lleva su nombre. En esta fecha, Usher enfatizó la asociación de sordera y retinitis pigmentosa, y la atribuyó a una causa común.

1922: Las publicaciones muestran que Julia Bell siguió con las evaluaciones de Usher y reexaminó pacientes descritos por él. Ese mismo año, ella presentó frecuencias de nictalopía y reportó edades e inicio de este síntoma entre los afectados. Su publicación es interesante, porque pone notas sobre los casos evaluados por Usher, complementando de manera maravillosa el estudio.

1940: Hardy reportó otros tres casos y mostró un patrón audiométrico clásico descendente, conocido hoy en día como propio del tipo II. Comenzó a discutirse en la literatura los patrones de las audiometrías.

1945: Lindenov hizo un reporte de casos y argumentó que el síndrome se debía a las manifestaciones pleiotrópicas del gen y no a la sumatoria de efectos de dos genes diferentes. Esta era una interesante observación, producto de un cuidadoso análisis que la ciencia corroboraría años más tarde.

1947: Los profesores Franceschetti y Klein reportaron casos de familias con RP autosómica dominante y sordera. Posteriormente, se sabía que no eran un síndrome de Usher, pero la literatura científica ha seguido presentando familias similares. En Colombia también se han observado casos y han sido valorados por nuestro grupo de investigación.

1956: Landau encontró hipoexitabilidad en las pruebas vestibulares de algunos pacientes, lo cual constituye el primer reporte de diferenciación entre los diversos tipos de la enfermedad, según la función vestibular.

1959: Hallgren observó una alta frecuencia de cataratas después de los cuarenta años de edad. Publicó un interesante artículo sobre la asociación de RP y sordera, unida a ataxia cerebelosa y anormalidades mentales. Posteriormente, vinieron los estudios de tomografías cerebrales, que reportaban alteraciones del sistema nervioso central y daños vestibulares. Ese tema siguió siendo un enigma en la literatura científica por muchos años, y en Colombia, no escapamos al deseo de investigarlo también. Aún hoy en día, no está resuelto si las alteraciones cerebelosas observadas en algunos casos de síndrome de Usher son producto de hipoplasia o de atrofia.

1960: McGovern reporta la asociación entre sordera nerviosa y retinopatía pigmentaria.

1963: Buch reportó variación en la retinitis pigmentosa entre varios miembros de la misma familia. Lo interesante es que muy pocos autores han encontrado esto en otras poblaciones. En Colombia, por ejemplo, hemos detectado diferente grado de severidad que no necesariamente va acorde con la edad de los hermanos afectados (algunos más jóvenes pueden estar mayormente afectados que los más viejos), pero no podemos decir que haya diferencias sustanciales en el fenotipo retiniano intrafamiliar.

Franceschetti y su grupo reportaron una serie de casos de sordos con degeneración retiniana y detallaron los hallazgos clínicos.

1966: Cinca hizo un reporte de afectados de síndrome de Usher en Rumania.

Kloepfer reportó más casos de sordera hereditaria y RP, y los llamó síndrome de Usher.

1969: Desde este año, se comenzó a enfatizar la conveniencia del diagnóstico temprano electrofisiológico de la limitación visual (Mcvernon-Mckay).

1970: De Haas reportó casos de síndrome de Usher e hizo referencia especial a las manifestaciones clínicas de los heterocigotos, portadores sanos, pero aún no profundizaba en esos estudios. Este es un aspecto que ha preocupado a pocos autores. En Colombia, analizamos ese aspecto hace quince años, mediante exámenes de ERG y audiometría a padres portadores, sin poder definir alteraciones específicas en heterocigotos portadores obligados.

1971: McLeod publicó un análisis de la variabilidad clínica observada en el síndrome de Usher.

1972: Holland y su grupo presentaron estudios de portadores en el síndrome de Usher. Utilizaron portadores obligados, dado que en ese año las técnicas moleculares no estaban desarrolladas como para genotipificar los pacientes con certeza. Sus estudios tampoco fueron conclusivos.

1973: Boughman y Fishman reportaron análisis genéticos en retinitis pigmentosa e hicieron una descripción clínica de casos. La doctora Tamayo conoció personalmente al Dr. Gerard Fishman en Chicago, y la importancia de este encuentro radicaba en que él fue uno de los oftalmólogos que enfatizó la necesidad de detallar los hallazgos clínicos de la enfermedad, un aspecto que hemos trabajado siempre. Ese encuentro con él le dio la seguridad a la doctora, de que el trabajo realizado en las investigaciones en Colombia estaba bien hecho e iba por buen camino.

1974: Merin y colaboradores presentaron un interesante análisis comparativo entre el síndrome de Usher y el de Hallgren.

1975: Una curiosa asociación de RP con policitemia vera fue presentada por Muftuoglu. Ese mismo año, Belal Jr. reportó los hallazgos anatomopatológicos en hueso temporal de algunos pacientes con Usher. Tiene el valor de ser el primer reporte de patología de la enfermedad, y es una lástima que pocos patólogos se hayan interesado en el tema.

1977: Abraham también habló de la conveniencia del diagnóstico temprano electrofisiológico de la limitación visual en Usher. En la actualidad es claro que el electroretinograma (ERG) es el único examen que detecta la RP en etapas incipientes.

En esta fecha, la Dra. Sandra Davenport, conocida profesora de pediatría en Minnesota con quien hemos compartido largas charlas sobre el estado psicosocial de los sordociegos, reportó heterogeneidad genética del síndrome y registró el caso de unos hermanos varones afectados por lo que puso el tipo IV en la clasificación del síndrome con herencia recesiva ligada a X. Años mas adelante, ese tipo IV se anuló de la clasificación y ella misma se retractó, al confirmar que era otra enfermedad similar.

1978: Después de numerosos reportes de casos en la literatura, Davenport y Omenn propusieron una primera clasificación de la enfermedad.

1979: Gorlin se basó en la clasificación anterior para presentar los cuatro tipos conocidos hasta esa fecha.

El mismo año, Fishman reportó la descripción clínica de algunos casos y enfatizó en los hallazgos foveales y la pérdida visual. Fishman demostró que el 44% de sus pacientes tenía buena agudeza visual central, a pesar de presentar serias alteraciones foveales u opacidades lenticulares. Ese aporte fue fundamental, porque señaló el hecho de que un individuo podía tener la enfermedad muy avanzada, pero conservar parte de su visión central y no por ello dejar de ser un “ciego legal”.

Ese año, Gorlin reportó un caso de Usher tipo III y describió los síntomas.

1981: Curiosamente, Katsnell denominó la enfermedad como “Von Graefe-Usher”, como un homenaje a quien la observó primero. Por otra parte, el nombre de “síndrome de Hallgren” ha sido sugerido para el posible tipo III de la enfermedad.

1982: Heckenlively presentó un reporte sobre la frecuencia de catarata en pacientes con RP y Usher, y demostró que en su muestra poblacional estas no difieren en frecuencia en individuos con Usher, comparado con las observadas en cualquier retinitis pigmentosa.

1983: Fishman revisó las clasificaciones propuestas hasta ese año e insistió en dividir la enfermedad solamente en los tipos I y II, basados en las manifestaciones oftalmológicas; sustenta la heterogeneidad genética del síndrome.

Este año, Boughman definió el síndrome en un número de casos y estableció la prevalencia de la enfermedad en dos poblaciones de Estados Unidos, que catalogó de alto riesgo.

Karp reportó otros casos de sordera progresiva asociada a RP.

Mangotich reportó un caso de psicosis atípica en síndrome de Usher.

1984: Kumar (otorrinolaringólogo) y el grupo de Chicago del Dr. Fishman estudiaron la audición y la función vestibular en una serie de casos de síndrome de Usher.

1985: Piazza confirmó similares resultados a los de Fishman y reportó buena agudeza visual central en la mayoría de sus 106 pacientes examinados.

Karjalainen detalló una descripción de hallazgos de otología en pacientes tipo III del síndrome de Usher, y definió ese tipo genético en cuatro afectados.

El profesor Martini y su grupo en Italia estudiaron la prevalencia de sordera en personas con RP y de retinopatía en individuos sordos. Más recientemente, nuestros estudios en Colombia han mostrado que cerca del 60% de las personas con RP presentan algún grado de pérdida auditiva.

1986: Grondahl reportó también una considerable frecuencia de cataratas en adultos con síndrome de Usher y presentó datos sobre la edad de inicio de la nictalopía. Nuestros estudios en Colombia han mostrado que el inicio de esa nictalopía

en nuestra población suele ser temprano, pero difícilmente los afectados son capaces de manifestarlo o expresarlo y sus familias permanecen ajenas a este fenómeno por mucho tiempo.

Ese mismo año y en otra publicación, Grondahl resumió los hallazgos clínicos y epidemiológicos de pacientes con síndrome de Usher, pero comparó cuatro condados en Noruega y se detuvo a discutir la clasificación hereditaria de la enfermedad.

Ahora bien, en la actualidad otro punto de discusión es si las cataratas corresponden a una manifestación directa del gen o son secundarias a un proceso degenerativo retiniano. Newsome dijo no encontrar complicaciones quirúrgicas inusuales durante la extracción de cataratas en pacientes con síndrome de Usher. Nuestros análisis posteriores al respecto tampoco mostraron mayores complicaciones en cirugía de catarata en pacientes Usher, comparado con la población general.

1987: Daiger presentó un análisis de ligamiento tentativo a GC del cromosoma 4 en humanos.

1988: Cremers reportó en un caso estudiado al microscopio electrónico una disminución significativa en la inervación de las células del ganglio espiral.

1989: Por su parte, Kimberling y Moller enfatizaron en la importancia de las pruebas vestibulares, para separar los tipos de la enfermedad. Ese año presentaron una publicación donde hacen estudios de localización génica en el síndrome. Desde 1992, Kimberling colabora con nuestro trabajo en Colombia.

1990: Bonneau reportó ligamiento entre genes del síndrome de Usher tipo I y un grupo de marcadores del cromosoma 4.

Kimberling y su grupo de Omaha (Nebraska) presentaron otra publicación, donde reportaron la localización del síndrome de Usher tipo II al brazo largo del cromosoma 1.

Ese año, Tamayo ML y colaboradores presentaron la publicación "Síndrome de Usher en una población sorda Colombiana" (Universitas Médica 1990).

1991: Tamayo y colaboradores presentaron resultados del primer programa de tamizaje en población sorda institucionalizada, para síndrome de Usher en Colombia. Allí se mostró alguna similitud en lo relacionado con la edad de inicio de la nictalopía, con lo reportado por Bell y Grondahl años anteriores. Se reportó la frecuencia del síndrome en población sorda (cerca al 10%) y se enfatizó en la necesidad de su búsqueda en escuelas de sordos y de ciegos. El grupo definió la frecuencia de portadores en Colombia de 3.1/100.000 habitantes (Usher syndrome in Colombia. Clinical Genetics 1991).

1992: Tamayo y su grupo presentaron un artículo sobre la etiología básica de la sordera en Colombia, después de analizar más de 17 institutos para sordos en todo

el territorio nacional. Se trataba del primer reporte de este estilo en Suramérica (A study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. *Am J Med Genet* 1992).

En Francia, Kaplan y su grupo reportaron que el gen del síndrome de Usher tipo I (USH1A) mapea al brazo largo del cromosoma 14.

1993: Pieke-Dahl, Kimberling Sandra y demás colaboradores presentaron más evidencia de heterogeneidad genética del síndrome de Usher tipo II.

Tamayo y colaboradores reportaron anomalías cerebrales y cerebelares en personas con síndrome de Usher en Colombia y propusieron una clasificación de las anomalías observadas mediante neuroimágenes (Resonancia magnética cerebral (RMC) en el síndrome de Usher. *Univ. Med.* 1993).

Ese año, se formó el Consorcio Internacional para el Estudio del Síndrome de Usher. Nuestro grupo fue y ha sido la única representación de América Latina en ese consorcio de estudio.

1994: Smith y colaboradores, en representación del Consorcio Internacional para el Estudio del Síndrome de Usher, publicaron el resumen de manejo y diagnóstico para la enfermedad.

Sankila y colegas asignaron el gen del tipo 3 (USH3) al brazo largo del cromosoma 3.

1995: El grupo de Omaha, con la participación de nuestro grupo del Instituto de Genética Humana, publicó sus resultados de los estudios moleculares en el síndrome de Usher tipo II.

1996: Tamayo y colaboradores presentaron la evaluación clínica y neuroradiológica de familias colombianas con síndrome de Usher (Clinical and Neuroradiological evaluation of Colombian patients with Usher Syndrome. *Clin Genet* 1996).

Ese mismo año, el grupo de Tamayo reportó resultados de sus estudios citogenéticos en retinitis pigmentosa y síndrome de Usher (Asociación de Retinitis Pigmentosa y Anormalidades Cromosómicas. *Revista Pediatría* 1996).

1997: Los anteriores resultados se presentaron en congresos internacionales, como uno de los primeros reportes en la literatura sobre ese tipo de estudios (Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome: Clinical and Cytogenetic Correlation in 62 Colombian Patients. *ARVO*, March 15 1997).

Ese año nuestro grupo también publicó en el exterior los primeros resultados de estudios sociológicos y psicológicos en familias con el síndrome (Social, Familial and medical aspects of Usher syndrome in Colombia. *Genetic Counseling* 1997).

1990-1997: Los seis *loci* para el síndrome de Usher tipo I (USH1a-f) están localizados en 14q32, 11q13, 11p15, 10q, 21q21 y 10q (Bonne-Tamir *et al.*, 1994; Chaib *et al.*, 1997; Gerber *et al.*, 1996; Kaplan *et al.*, 1992; Kaplan *et al.*, 1990;

Keats *et al.*, 1994; Kimberling *et al.*, 1992; Larget-Piet *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 1992; Wayne *et al.*, 1996).

1989-1996: Los *loci* para el síndrome de Usher tipo II están asociados al cromosoma 1q41 (USH2A) y al cromosoma 5q11 (USH2B), respectivamente (Kimberling *et al.*, 1990; Kimberling *et al.*, 1992; Kimberling *et al.*, 1995; Moller *et al.*, 1989; Pieke-Dahl *et al.*, 1993; Sumegi *et al.*, 1996).

1995-1998: El *locus* para el tipo III está localizado en 3q (Gasparini *et al.*, 1998; Sankila *et al.*, 1995; Pakarinen *et al.*, 1995). Entre los genes identificados y caracterizados para los nueve *loci* del síndrome de Usher, se encuentran los de los subtipos USH1B Y USH2A (Weil *et al.*, 1995; Eudy *et al.*, 1998). El gen para USH1B fue el primero en ser identificado y codifica para la miosina-VIIA (*MYO7A*), que pertenece a una clase de proteínas motoras o motores moleculares actino-dependientes, conocida como la superfamilia de la miosina. En contraste con el gen *MYO7A*, el gen para USH2A codifica para una proteína que por sus características se cree que pueda hacer parte de la matriz extracelular.

1998: Siguen los reportes de estudios moleculares en el síndrome de Usher tipo II, con una interesante publicación en la revista *Science*, donde nuestro grupo de investigación colombiano participó (Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher Syndrome Type IIa. *Science* 1998).

Liu y colaboradores sostenían que las mutaciones en el gen de la miosina VIIA causan un amplio espectro fenotípico, incluyendo síndrome de Usher atípico.

1999: Bronya Keats y colegas (New Orleans) hicieron un resumen y análisis de diversas familias con síndrome de Usher. Su grupo ha estudiado ampliamente el subtipo clásico de la región acadiana de Lousiana.

2000: Los investigadores de Omaha publicaron, en asocio con nuestro grupo, estudios moleculares en el síndrome tipo 1. (Genetic Heterogeneity of Usher Syndrome: Analysis of 151 Families with Usher Type I. *American Journal of Human Genetics* 2000).

2001: Bolz y colaboradores publicaron que una mutación del gen *CDH23* codifica para un nuevo miembro de los genes de la familia cadherina, causando síndrome de Usher tipo 1D.

2000-2001: Han sido identificados los genes para los subtipos de síndrome de Usher USH1C (Verpy *et al.*, 2000; Zwaenepoel *et al.*, 2001), USH1D (Bolz *et al.*, 2001; Bork *et al.*, 2001) y USH1F (Zubair *et al.*, 2001); así como también el gen para el tipo III del síndrome de Usher (Joensuu *et al.*, 2001).

2002: Lisa Astuto junto con otros miembros del grupo del Dr. Kimberling reportaron heterogeneidad génica y fenotípica en el gen cadherina, *CDH23*, sobre la base de analizar el perfil de 107 familias diversas con síndrome de Usher y sordera no sindrómica.

Ese año, el grupo de Tamayo y colaboradores presentó en un congreso internacional el hallazgo de interesantes familias con Usher atípico (Atypical Families Found While Searching for Usher Syndrome in Colombia. *The American Journal of Human Genetics* October 2002).

2003: Weil y colegas presentaron un artículo que sostiene que el síndrome de Usher tipo IG (USH1G) es causado por mutaciones en el gen que codifica para SANS, una proteína asociada con la proteína USH1C o harmonina.

2004: El grupo de Tamayo y colaboradores reportaron dos casos de síndrome de Usher atípico en Colombia, en la revista de la Sociedad Colombiana de Oftalmología.

2006: El Grupo de Gerber y colaboradores realizaron análisis de ligamiento mas detallados y definieron que el locus USH1A no existe (Gerber *et al.*, 2006). Ref # 38.

2007: Ebermann y colaboradores reportaron un nuevo gen para el tipo II del síndrome de Usher. Mutaciones en la isoforma larga de la whirlina se asocian con RP y sordera sensorial.

2008: El grupo de Tamayo y colaboradores publicaron en la revista europea *Genetic Counseling* un reporte de un estudio piloto realizado en diez familias colombianas con síndrome de Usher, y presentaron los primeros datos de subtipos genéticos y mutaciones presentes en nuestra población.

En este mismo año, el equipo de Ahmed y colaboradores reportaron un nuevo locus para el tipo I, USH1H.

2009: Tamayo y colaboradores presentaron en la VII Conferencia de Audición y Sordera, realizada en Boston (Estados Unidos), un estudio más detallado de los subtipos genéticos en población colombiana, gracias a la colaboración del Laboratorio de Investigación Molecular en Otorrinolaringología de la ciudad de Iowa, en Estados Unidos, y se presentó un reporte de las mutaciones presentes en nuestra población. Adicionalmente, el mismo grupo reportó una delección nunca antes descrita, que involucra parte del gen *SANS* y parte del gen contiguo *OTOP2*.

Referencias

1. Von Graefe A. Exceptionelles Verhalten des Gesichtsfeldes bei Pigmententartung der Netzhaut. *Von Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol* 1858;4: 250-253.
2. Usher CH. The Bowman lecture: on a few hereditary eye afflictions. *Trans Ophthal Soc UK* 1935;55:164.

3. Hallgren B. Retinitis pigmentosa combined with congenital deafness with vestibulo-cerebellar ataxia and neural abnormality in a proportion of cases. *Acta Psychiat Scand* 1959;138:1-101.
4. Liebreich R. Abkunft aus Ehen unter Blutsverwandten als Grund von Retinitis pigmentosa. *Dtsch Klin* 1861;13:53.
5. Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *J Chronic Dis* 1983;36:595-603.
6. Möller CG, Kimberling WJ, Davenport SL, Priluck I, White V, Biscone-Halterman K, *et al.* Usher syndrome: an otoneurologic study. *Laryngosc* 1989;99:73-79.
7. Möller C. Usher syndrome II localized on chromosome 1. *Lakartidningen* 1990;87:1758.
8. Kaplan J, Guasconi G, Bonneau D, Melki J, Briard ML, Munnich A, *et al.* Usher syndrome type I is not linked to D1S81 (pTHH 33) evidence for genetic heterogeneity. *Ann Genet* 1990;33:105-108.
9. Kimberling WJ, Weston MD, Möller CG, Davenport SLH, Shugart YY, Priluck IA, *et al.* Localization of Usher syndrome type II to chromosome 1q. *Genomics* 1990;7:245-249.
10. Tamayo ML, Tamayo G, Bernal J.E, Frías JL. A study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. *Am J Med Genet* 1992;44:405-408.
11. Kimberling WJ, Möller CG, Davenport S, Priluck IA, Beighton PH, Greenberg J, *et al.* Linkage of Usher syndrome type I gene (USH1B) to the long arm of chromosome 11. *Genomics* 1992;14:988-994.
12. Smith RJH, Lee EC, Kimberling WJ, Daiger SP, Pelias MZ, Keats BJ, *et al.* Localization of two genes for Usher syndrome type I to chromosome 11. *Genomics* 1992; 14:995-1002.
13. Kaplan J, Gerber S, Bonneau D, Rozet JM, Delrieu O, Briard ML, *et al.* A gene for Usher syndrome type I (USH1A) maps to chromosome 14q. *Genomics* 1992;14:979-987.
14. Pieke-Dahl S, Kimberling WJ, Gorin MB, Weston MD, Furman JMR, Pikus A, *et al.* Genetic heterogeneity of Usher syndrome type II. *J Med Genet* 1993;30:843-848.

15. Smith RJ, Berlin CI, Hejtmancik JF, *et al.* Clinical diagnosis of the Usher syndromes: Usher Syndrome Consortium. *Am J Med Genet* 1994;50:32-8.
16. Keats BJ, Nouri N, Pelias MZ, Deininger PL, Litt M. Tightly linked flanking microsatellite markers for the Usher syndrome type I locus on the short arm of chromosome 11. *Am J Hum Genet* 1994;54:681-6.
17. Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J, *et al.* Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature* 1995;374:60-61.
18. Kimberling WJ, Möller C. Clinical and molecular genetics of Usher syndrome. *J Am Acad Audiol* 1995;6:63-72.
19. Tamayo ML, Maldonado C, Plaza S, Alvira G, Tamayo G, Zambrano M, *et al.* Clinical and neuroradiological evaluation of Colombian patients with Usher syndrome. *Clin Genet* 1996;50:126-132.
20. Chaib H, Kaplan J, Gerber S, Vincent C, Ayadi H, Slim R, *et al.* A newly identified locus for Usher syndrome type I, USH1E, maps to chromosome 21q21. *Hum Mol Genet* 1997;6:27-31.
21. Liu XZ, Walsh J, Mburu P, Kendrick-Jones J, Cope MJ, Steel KP, *et al.* Mutations in the myosin VIIA gene cause non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1997;16:188-190.
22. Liu XZ, Hope C, Walsh J, Newton V, Ke XM, Liang CY, *et al.* Mutations in the myosin VIIA gene cause a wide phenotypic spectrum, including atypical Usher syndrome. *Am J Hum Genet* 1998;63(3):909-912.
23. Keats BJ, Corey DP. The Usher syndromes. *Am J Med Genet* 1999;89:58-66.
24. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo GE, Frías JL, Alvira G, Vergara O, *et al.* Usher syndrome, results of a screening program in Colombia. *Clin Genet* 1991;40:304-311.
25. Bolz H, von Brederlow B, Ramírez A, Bryda EC, Kutsche K, Nothwang HG, *et al.* Mutation of CDH23, encoding a new member of the cadherin gene family, causes Usher syndrome type 1D. *Nat Genet* 2001;27:108-112.
26. Astuto LM, Bork JM, Weston MD, Askew JW, Fields RR, Orten DJ, *et al.* CDH23 mutation and phenotype heterogeneity: a profile of 107 diverse families with Usher syndrome and nonsyndromic deafness. *Am J Hum Genet* 2002;71:262-275.

27. Astuto LM, Weston MD, Carney CA, Hoover DM, Cremers RJ, Wagnaar M, Moller C, Smith R, Pieke-Dahj S, Greenberg J, Ramesar R, Jacobson SG, Ayuso C, Heckenlively JR, Tamayo ML, Gorin MB, Reardon W, Kimberling WJ. Genetic Heterogeneity of Usher Syndrome: Analysis of 151 Families with Usher Type I. *American Journal of Human Genetics* 2000;67:1569-1574.
28. Ouyang XM, Xia XJ, Verpy E, Du LL, Pandya A, Petit C, *et al.* Mutations in the alternatively spliced exons of USH1C cause non-syndromic recessive deafness. *Hum Genet* 2002;111:26-30.
29. González CP, Medina D, Gelvez N, Tamayo ML. Atypical Families Found While Searching for Usher Syndrome in Colombia. *The American Journal of Human Genetics*, October 2002;71(4).
30. Urrego L, Medina D, Flórez S, Delgado M, Rodríguez F, Osorio G, Rodríguez V, Tamayo ML. Estudios genéticos y audiológicos en retinitis pigmentosa en Colombia. *Revista Pediatría* diciembre 2003;36(4):138-142.
31. Weil D, El-Amraoui A, Masmoudi S, Mustapha M, Kikkawa Y, Laine S, *et al.* Usher syndrome type I G (USH1G) is caused by mutations in the gene encoding SANS, a protein that associates with the USH1C protein, harmonin. *Hum Mol Genet* 2003;12:463-471.
32. Weston MD, Luijendijk MW, Humphrey KD, Möller C, Kimberling WJ. Mutations in the VLGR1 gene implicate G-protein signaling in the pathogenesis of Usher syndrome type II. *Am J Hum Genet* 2004;74:357-366.
33. López G, Gelvez N, Medina D, Flórez S, González P y Tamayo ML. Síndrome de Usher atípico en dos familias colombianas de la ciudad de Bogotá. *SCO* 2004;37(3):264-271.
34. Ahmed, ZM, *et al.* USH1H, a novel locus for type I Usher syndrome, maps to chromosome 15q22-23. *Clin Genet* 2009;75(1):86-91.
35. Tamayo ML, López G, Gelvez N, Medina D, Kimberling WJ, Rodríguez V, Tamayo GE, Bernal JE. Genetic counseling in Usher syndrome: linkage and mutational análisis of 10 Colombian families. *Genet Couns* 2008;19(1):15-27.
36. Kimberling WJ, Weston MD, Moller C, Van Aarem A, Cremers WRJ, Sumegi J, Ing P, Connolly C, Martini A, Milani M, Tamayo ML, Bernal JE, Greenberg J, Ayuso C. Gene mapping of Usher syndrome type IIa: Localization of

- the gene to a 2.1-cM segment on chromosome 1q41. *Am. J. Hum. Genet* 1995;56:216-223.
37. Eudy J., Westorm, Yaos, Joover D, Ahmed J, Cheva J, Ayuco C. Creners C, Davenport S. Miller C., Tarajo ML, Kimberling W, Sumegi J. Mutstion of a gene encoding a potern with extracellular matrix motifs in Usher Syndrome Type IIa. *Science* 1998; 380: 1753-1757.
 38. Gerber S., Bonneau D., Gilbert B., Munnich A, Dufier JL, Rozet JM, et al. USH1A: chronicle of a slow death. *An J. Hum Genet* 2006; 78: 357-359.

Capítulo 4

EL MILAGRO DEL OÍDO Y DEL OJO

Por alguna razón que desconocemos, siempre se ha hablado “del ojo y el oído”, y pocas veces la gente se refiere a ellos al contrario: el oído y el ojo. Ese orden arbitrario al referirse a los sentidos hace que el título de este capítulo suene extraño; no sea tan fácil de asimilar, o no sea tan sonoro. Sin embargo, como en el síndrome de Usher se alteran estos dos sentidos y el primero en afectarse siempre es el oído, decidimos comenzar en ese orden (de aparición de los síntomas), y por ello, haremos referencia primero al órgano de la audición y después al de la visión.

La primera sorpresa que el lector se llevará es encontrar la afirmación seria y contundente de que el ser humano no oye ni ve con el oído o el ojo, sino con el cerebro. Realmente, oímos y vemos con las cortezas parietal y occipital, respectivamente. La segunda sorpresa será reconocer la perfección anatómica y fisiológica de estos órganos de los sentidos, por lo cual nadie podrá negar que todos estos procesos sensoriales sean poco más o menos una maravilla, una obra de arte asombrosa. Ahora bien, ¿qué hace que se dañen y se altere su función? Esta interesante pregunta hemos tratado de contestarla en estos veinticinco años de trajinar la sordoceguera, moviéndonos en el mundo de la oscuridad y el silencio (1).

Anatomía del oído

El oído se divide en tres partes: oído externo, oído medio y oído interno. El oído externo es el mismo pabellón auricular; es fibrocartilaginoso y tiene varios pliegues que le dan la forma a la oreja. De allí nace hacia adentro el conducto auditivo externo, que llega hasta la membrana timpánica; ella separa el oído externo del medio.

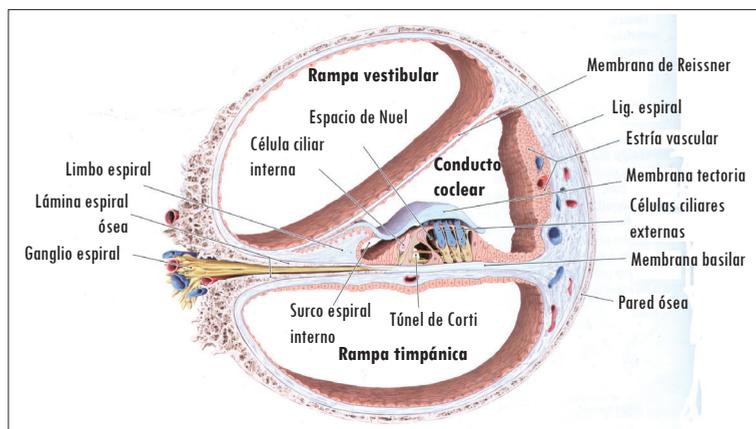
En realidad, la oreja actúa como un radar, que además de recoger las ondas sonoras del ambiente, sirve para reconocer de dónde viene el sonido (2).

El oído medio sigue a continuación del tímpano y está situado dentro del hueso temporal. En su interior está la famosa cadena de huesecillos (martillo, yunque y estribo), la trompa de Eustaquio y el antro mastoideo. Todos conforman un extraordinario sistema neumático y esto funciona como una cámara de aire. Hacia la parte más interna, está la ventana redonda que comunica el oído medio con el interno.

El oído interno contiene el sistema vestibular, la cóclea y los acueductos coclear y vestibular. Por eso, allí se manejan audición y equilibrio. No obstante, si vamos a hablar de pérdida auditiva, conviene centrarnos un poco más en la cóclea (3). La cóclea o caracol es un conducto en forma de espiral, que contiene dos clases de líquido en su interior. Está dividido longitudinalmente por la membrana basilar y la membrana de Reissner, por lo cual se forman tres compartimientos o escalas. La escala vestibular y la escala timpánica contienen perilinfa y se conectan por una pequeña abertura en la punta del caracol, llamada "helicotrema". La escala media está separada de las otras dos y su contenido es la endolinfa (4).

Además la cóclea contiene en su interior el órgano de Corti (figura 1), el verdadero receptor de la audición. Este contiene las células ciliadas que se posan sobre la membrana basilar y sus cilios tocan la membrana tectoria. Cuando se produce un sonido, el estribo presiona la ventana oval y produce una onda en la perilinfa, que viaja a lo largo de la cóclea y desplaza la membrana basilar. Se flexionan los cilios en contacto con la membrana tectoria y se producen cambios de potencial celular, que generan estímulos eléctricos nerviosos a través del nervio auditivo.

FIGURA 1. ESQUEMA DEL ÓRGANO DE CORTI



Fuente: Schünke, M, Voll, M, Wesker, K. Prometheus: Texto y atlas de anatomía. Cabeza y neuroanatomía. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2009:131.

Dichas células ciliadas del órgano de Corti se diferencian en internas y externas. Se estima que hay unas 3.500 células ciliares internas y alrededor de 20.000 células externas. Ambos tipos de células se conectan con el nervio auditivo, para transmitir o recibir impulsos hacia y desde el cerebro.

¿Cómo se propaga el sonido y cómo llegamos a oírlo?

Las ondas sonoras llegan a la oreja y pasan al conducto auditivo externo. Mueven la cadena de huesecillos del oído medio y provocan oscilaciones en los líquidos que contienen, para hacer vibrar la membrana basilar y todas las estructuras que están encima. Aquí lo que sucede es una serie de estímulos en cadena dentro de un perfecto “circuito hidráulico”. En conclusión, el sonido propagado a través del oído externo y medio llega hasta la cóclea. De modo que la cóclea es sumamente importante para la audición (5).

El sistema vestibular o laberinto está formado por tres estructuras denominadas: utrículo, sáculo y canales semicirculares (anterior, posterior y lateral). Cada una de esas estructuras contiene células ciliadas especializadas para detectar aceleración y desaceleración, ya sea lineal (utrículo) o angular (semicirculares); la función de estas estructuras es mantener el equilibrio. Las terminaciones nerviosas forman el nervio vestibular, que lleva estímulos de equilibrio al cerebro; de esta manera, el ser humano integra la información vestibular, la visual y la propioceptiva, para mantener la coordinación postural y completo control motor de todo el cuerpo.

Anatomía del ojo

El ojo está compuesto básicamente por tres capas y tres cámaras. Las capas son: externa, formada por la córnea y la esclera; posterior o media, compuesta por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides, e interna, formada por la retina. Por su parte, las cámaras son: anterior, ángulo camerular para el drenaje del humor acuoso; posterior, que contiene los procesos ciliares productores del humor acuoso, y la cavidad vítrea, que contiene el vítreo.

Para entender la parte del ojo que se daña en el síndrome de Usher, nos interesa centrarnos en la retina, la capa más interna y posterior del ojo, cuya función es enviar imágenes al cerebro a través del nervio óptico. Se trata de una estructura delgada y transparente de tejido nervioso, que está formada por diez capas. La capa más externa es el epitelio pigmentario (EPR), y las otras nueve capas son una extensión

de tejido nervioso, con tres grupos de neuronas especiales: fotorreceptores, células bipolares y células ganglionares. Los fotorreceptores son los famosos conos y bastones, de los que siempre se habla al tocar el tema de la RP (6).

En la retina se destacan dos estructuras: la papila y la mácula. La papila (o disco óptico) es de color blanco amarillento, redondeada, bien definida, con diámetro promedio de 1,5 mm, de donde salen la arteria y la vena central de la retina. La mácula es la parte central de la retina, que se caracteriza por ser avascular y contener la mayor concentración de conos.

¿Cómo se recibe la imagen y cómo la vemos?

La imagen pasa a través de las estructuras oculares hasta llegar a la retina. Al impactar las células de la retina ocurre una transformación en impulso eléctrico, que se transmite por las células nerviosas que nacen allí y constituyen el nervio óptico; de este modo, el impulso llega al cerebro, más exactamente a la corteza parietal. De tal manera que el ojo es como la cámara que capta la imagen, pero realmente sólo vemos cuando el cerebro recibe la señal. Eso explica algunos raros casos denominados “ceguera cortical”, donde la persona tiene sus estructuras oculares perfectamente conservadas, pero no puede ver por daños en la corteza cerebral.

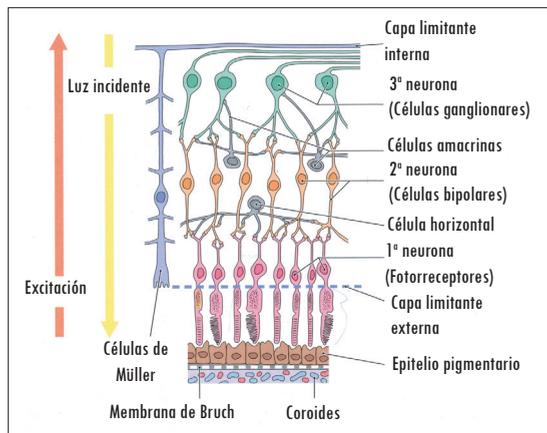
Las células denominadas fotorreceptores son una parte fundamental de la retina. Los conos y bastones son esas famosas estructuras imprescindibles para la visión. En general, se acepta la simplificación de que los bastones sirven para ver de noche y los conos para ver los colores. La fisiología nos enseña que los bastones se encargan de la visión en la oscuridad y son especialmente sensibles a la luz verde-azul (visión escotópica), mientras que los conos proporcionan agudeza visual y, en especial, definen formas y colores. La retina humana tiene cerca de 125 millones de bastones y 6 millones de conos. Los conos y bastones tienen funciones específicas en la visión: los bastones son más sensibles a la luz, pero no distinguen los colores; por eso sirven para la visión nocturna o cuando hay luz tenue, mas sólo ven en blanco y negro. Por su parte, los conos se estimulan con mayor cantidad de luz, y aunque no sirven para la visión nocturna, sí pueden distinguir los colores durante el día o cuando hay luz brillante. Un bebé recién nacido no ve colores, solo ve en blanco y negro, porque su sistema nervioso tarda un par de meses más en madurar completamente. Como dato curioso, los gatos suelen tener mayor cantidad de bastones que los humanos y, por eso, ven mejor en la oscuridad (7).

El segmento externo de los fotorreceptores contiene el pigmento visual y es allí donde se maneja el metabolismo celular. Este es el sitio del proceso denominado

“fototransducción”, que convierte la energía luminosa en señales eléctricas. Los bastones son sensibles a la luz, debido a que contienen un pigmento visual llamado “rhodopsina”, encargado de atrapar fotones. Al llegar la luz a esas células, se producen una serie de reacciones bioquímicas que transforman unas sustancias en otras, para producir un proceso que termina con el estímulo cerebral. Todo esto está bajo el control de genes que al mutar producen enfermedades retinianas, como la RP.

Recordemos que la retina tiene diez capas celulares, y además de los fotorreceptores hay otro tipo de células en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), que se encargan de fagocitar o desaparecer residuos celulares. Dado que los fotorreceptores están en permanente recambio y sus discos viejos son reemplazados por nuevos, se requiere un sistema de limpieza como este. Sin embargo, al haber una mutación en algún gen que controla el proceso, los residuos retinianos se acumulan en forma de pigmento (las famosísimas espículas de hueso), y de ahí se deriva el nombre de pigmentosa o pigmentaria. Es claro entonces que la enfermedad es un estado de alteración de los procesos normales de la retina, donde se pierde la capacidad de regeneración celular y se pasa a un estadio prácticamente de “degeneración”, con las consecuencias obvias. El ojo es una maquinaria perfecta, que requiere integridad total de sus estructuras, de los genes que las codifican y del funcionamiento milimétrico de todos los procesos fisiológicos (7). Semejante mecanismo ocular hace parte de las maravillas funcionales de la raza humana, que jamás deja de sorprendernos. El ser humano es una creación anatómica y fisiológicamente perfecta, con muchas anomalías que se explican por alteraciones genéticas, que representan un interesante reto para la investigación científica.

FIGURA 2. CONFORMACIÓN CELULAR DE LA RETINA



Fuente: Schünke, M, Voll, M, Wesker, K. Prometheus: Texto y atlas de anatomía. Cabeza y neuroanatomía. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2009:150.

Referencias

1. Tamayo ML. Retinitis pigmentosa y el síndrome de Usher. Manual básico. Bogotá: Instituto Nacional para Ciegos (INCI) y Ministerio de Salud agosto 1996.
2. Tamayo ML. Adelantos en la genética del síndrome de Usher. Manual nro. 12. Colección Derecho a vivir en Desventaja 2006.
3. Tamayo ML, Bernal JE (eds.). Enfermedades genéticas de ojo y oído: Aspectos oftalmológicos, audiológicos, genéticos y de rehabilitación. Bogotá: CEJA, Facultad de Medicina diciembre 1998.
4. Bernal JE, Tamayo ML. La evaluación genética encaminada al diagnóstico. *Pediatría* 1994;29(3): 193-194.
5. Tamayo ML, y Bernal JE, Plaza SL. Genoma humano y bases genéticas de los síndromes de Waardenburg y Usher. *Acta de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello* 1994;24(1).
6. Tamayo ML. Manual básico de genética en sorderas, cegueras y sordocegueras. Unión Latinoamericana de Ciegos de Uruguay (ULAC) y Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE) abril 1997.
7. Tamayo ML, Tamayo G, Bernal JE. Genética de las alteraciones oculares más comunes en la infancia. *Revista Pediatría* 2001;36(1).
8. Schünke, M, Voll, M, Wesker, K. Prometheus: Texto y atlas de anatomía. Cabeza y neuroanatomía. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2009:150.

Capítulo 5

SORDERA Y RETINITIS PIGMENTOSA

Juntas pero no revueltas

Quién iba a imaginarse que la presencia simultánea de estas dos alteraciones sensoriales iba a producir tantos estragos. Antes de comenzar es pertinente aclarar que no toda asociación de sordera con retinitis pigmentosa (retinosis pigmentaria o RP) es necesariamente un síndrome de Usher, pues existen otras enfermedades donde se observa daño del ojo y del oído y no necesariamente se conforma el síndrome. Es sumamente importante tener esto presente, porque nuestro grupo ha descrito en Colombia varias familias que presentan curiosos patrones de RP heredada en forma autosómica dominante, con presencia de sordera en algunas personas afectadas en la familia, sin que haya en esto último un patrón hereditario típico. Lo anterior ocasiona que algunos individuos de la familia presenten al mismo tiempo la sordera y la RP, mientras otros tienen sólo sordera o reportan sólo RP. Lo que pareciera estar ocurriendo en estos casos es que se juntan los dos fenotipos, pero no son necesariamente explicados por una misma enfermedad ni por un mismo gen; de hecho, es posible que se estén segregando por separado dentro de la misma familia (2).

Es evidente que el médico o el investigador que se enfrenta a una familia con posible síndrome de Usher debe tener la capacidad de discernir si se trata de dos eventos aislados o de un verdadero síndrome. Por lo pronto, veamos los síntomas por separado, para entender cada uno.

La sordera o hipoacusia

La clasificación de la hipoacusia es variada. Según la vía dañada, se divide en conductiva, sensorial o mixta.

- La hipoacusia conductiva se explica por alteraciones en el oído externo o en el oído medio. Pueden deberse a cerumen en el conducto auditivo externo, perforación del tímpano, líquido en el oído medio o daño en la cadena de huesecillos. Esta no es propia del síndrome de Usher.
- La hipoacusia sensorial (o neurosensorial) se explica por daño en el oído interno o en el nervio auditivo. Hoy en día prefiere denominarse “sensorial” a aquella donde ha ocurrido un daño o deterioro de las células ciliadas en el oído interno. Por lo tanto, el sonido no se transforma de ondas sonoras en impulsos nerviosos, y ya vimos que esa es la única forma como el cerebro percibe los sonidos. Este tipo de hipoacusia sí suele verse en el síndrome.
- La hipoacusia mixta es causada por alteraciones combinadas en el oído medio y el interno y, por lo tanto, se compromete la vía aérea y la nerviosa.

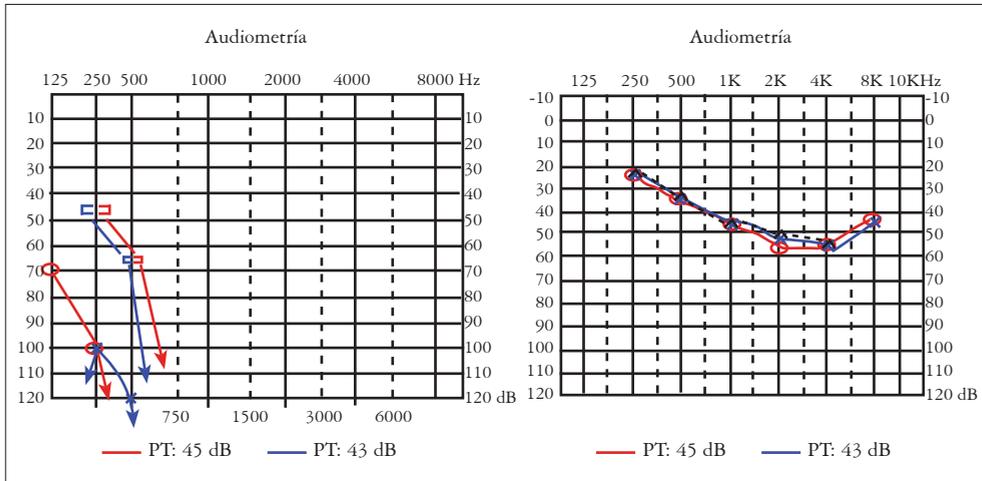
Por otra parte, si se analiza la hipoacusia según la edad de aparición, se clasifica en congénita (presente desde el nacimiento) o de aparición en la edad adulta. Si se clasifica según la etiología básica de la sordera, se divide en: adquirida, causa externa o ambiental; genética, causada por alteración de algún gen implicado, o de causa desconocida o no definida.

La hipoacusia que suele verse en individuos con síndrome de Usher es la hipoacusia sensorial (daño coclear), que a su vez puede ser congénita, bilateral y según el tipo clínico, estable o progresiva (Figura 3).

Según el tipo del síndrome de Usher (I, II o III), la hipoacusia puede manifestarse en diferentes grados según la severidad, como ya se describió en el capítulo 2. En general, las sorderas se clasifican así:

- Para promedios entre 20 y 40 dB se habla de pérdidas leves.
- Entre 40 y 60 dB, de pérdidas moderadas.
- Entre 60 y 90 dB, de pérdidas severas.
- Promedios mayores de 90 dB, de hipoacusias profundas.

FIGURA 3. AUDIOGRAMA HIPOACUSIA SENSORIAL PROFUNDA, TÍPICO EN UN CASO DE USHER TIPO I (IZQUIERDA). AUDIOGRAMA HIPOACUSIA SENSORIAL MODERADA, TÍPICO DE UN CASO DE USHER TIPO II (DERECHA)



Fuente: Martalucía Tamayo.

La retinitis pigmentosa

La retinitis pigmentosa (RP) se define como una enfermedad genética, consistente en una degeneración retiniana, progresiva, bilateral y simétrica, que afecta principalmente a los fotorreceptores (conos y bastones). La condición diagnóstica *sine qua non* es que la causa sea genética. Si se encuentra el mismo fenotipo pero con otra etiología, se habla entonces de una “pseudoretinitis pigmentosa”, y eso excluye el diagnóstico de síndrome de Usher. En algunos países, esta enfermedad es denominada “retinosis pigmentaria”, dado que en realidad no es una inflamación (en medicina, la terminación “itis” indica inflamación). Sin embargo, el término más utilizado sigue siendo retinitis pigmentosa y su sigla es RP.

El daño retiniano inicial de una RP típica suele observarse en la periferia, donde los bastones se ven primariamente afectados. Esto se traduce en alteración de la capacidad de adaptación a la oscuridad, con presencia de un síntoma clínico muy temprano conocido como “nictalopia” o ceguera nocturna. Por otra parte, como se trata de un daño de la retina periférica, en estadios más avanzados se produce constricción del campo visual, que se presenta como la típica visión en túnel.

Los síntomas clínicos usuales conforman una historia natural de la enfermedad, que comienza con disminución de la agudeza visual (AV) y, en muchos casos, miopía

desde edades tempranas, varios años antes de que la pigmentación en la retina sea evidente. Se cree que el 60% de los casos de RP son antecedidos por miopía y es errónea la creencia de un diagnóstico inicial equivocado, puesto que la RP en sus comienzos puede no tener manifestaciones claras que permitan hacer un diagnóstico temprano. En esta etapa del proceso es crucial el examen de electroretinograma (ERG), dado que mide la actividad eléctrica de las células retinianas y permite confirmar el diagnóstico.

Posteriormente, se presenta la nictalopia (pérdida de la capacidad de ver en la oscuridad) y el deslumbramiento (encandelillamiento o encegucimiento con la exposición directa a la luz). Las personas afectadas no siempre son conscientes de tener estas manifestaciones. Más avanzado el proceso, se comienza a notar la restricción del campo visual (visión en túnel), hasta llegar a estados extremos de 5 o 10 grados, que sumado a una baja agudeza visual ya conforma la condición de “ceguera legal”.

Dado que la enfermedad no es estática, los síntomas van progresando a lo largo de los años, hasta comprometer de manera importante la visión, con serias limitaciones para percibir la luz y los colores en edades avanzadas. En las últimas décadas de la vida es posible una grave disminución visual, pero no necesariamente en todos los casos se llega a la ceguera total. En términos generales, la preservación de una buena visión a determinada edad depende del tipo de la RP y del área retiniana comprometida. Por otra parte, la agudeza visual central puede afectarse por factores adicionales, tales como trauma ocular, catarata, desprendimiento de retina, edema macular cistoide, hemorragia retiniana y otros procesos patológicos (3).

Los hallazgos al examen del fondo de ojo muestran cúmulos de depósito pigmentario en la retina en las paredes de los vasos retinianos (en la media periferia), distribuidos en un patrón pigmentario característico denominado “espículas de hueso”. Además suele presentarse palidez del nervio óptico, escavación papilar aumentada, adelgazamiento de los vasos retinianos y áreas de hipo o hiperpigmentación del epitelio pigmentario de la retina (EPR).

La RP puede presentarse aislada (sin otra manifestación sistémica) o sindromal (asociada a otras anormalidades). En el caso del síndrome de Usher, se manifiesta con hipoacusia o sordera sensorial, y la edad de aparición de la RP suele depender del tipo clínico. Así pues, en el tipo I se hace evidente al final de la primera década de la vida; en el tipo II, durante la segunda década o inicios de la tercera, y en el tipo III su aparición es variable, desde la adolescencia hasta la tercera década de la vida (4).

FIGURA 4. FONDO DE OJO DE UN INDIVIDUO SANO (IZQUIERDA) Y DE UN INDIVIDUO CON RP (DERECHA)



Fuente: Martalucía Tamayo.

Cuando el síndrome de Usher parece pero no es

Desde hace algunos años, venimos enfatizando en los diagnósticos diferenciales, porque hay familias que son remitidas a nuestra consulta con diagnóstico presuntivo de síndrome de Usher, y después se confirma que tal presunción era equivocada. En algún momento, se pudieron clasificar como síndrome de Usher atípico. Como se explicó al principio de esta obra, nuestro grupo ha venido adelantando un programa de tamizaje en población institucionalizada sorda y ciega a lo largo y ancho del país, buscando la enfermedad desde 1984. Por esa razón es común que nos refieran todos los casos sospechosos del síndrome.

Siempre nos hemos preocupado por esclarecer y definir el diagnóstico clínico en cada persona que nos remiten, sin limitarnos solamente a examinar el individuo propositus. En ese proceso hemos visto algunos casos donde al considerar la sumatoria de antecedentes personales y familiares; evaluar y buscar otras alteraciones extraoculares; examinar parientes cercanos (hermanos, padres e hijos); definir el mecanismo de herencia de cada síntoma, y analizar detalladamente las manifestaciones clínicas de todos terminamos descartando el diagnóstico de Usher con que fueron referidos, a pesar de la presencia de sordera y RP. Esos son los casos que hemos denominado “síndrome de Usher atípico” o simplemente “RP+sordera” (5).

Dentro de esos casos curiosos están, a manera de ejemplo, las tres familias que se presentan a continuación.

Familias estudiadas

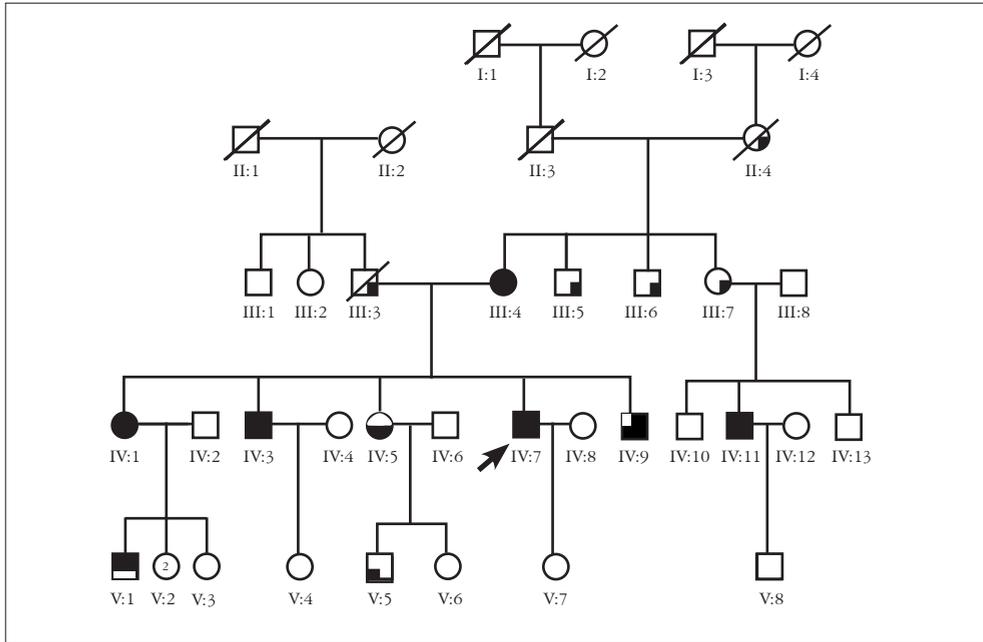
Familia 1: No consanguínea, los afectados presentaban sordera sensorial y RP, con un patrón hereditario autosómico dominante (Figura 5). Dos mujeres y cuatro hombres afectados en tres generaciones, con edades entre 14 a 62 años. Se identificó además un caso aislado que presentaba sólo sordera sin RP. Todos presentaban normalidad vestibular. La madre (III:4) presentetaba RP y sordera congénita sensorial severa, y tenía tres hijos afectados con RP y sordera sensorial progresiva de leve a moderada (IV:1, IV:3 y IV:7) y otro hijo (IV:9) con sordera sensorial sin RP. Un nieto de la propositus (V:1) presentaba RP y leve sordera bilateral sensorial. Los hermanos de la madre (dos hombres y una mujer) presentaban presbiacusia, al igual que su difunto esposo (III:3). En un primo hermana materna se reportó sordera y RP (IV:11), pero esta persona no pudo ser examinada por nosotros. En todos los casos, la edad de inicio de los síntomas visuales fue la segunda década de vida y la detección de la sordera fue en la tercera década, excepto en el caso congénito (III:4). Los hallazgos clínicos se resumen en la tabla 3.

TABLA 3. FAMILIA 1: HALLAZGOS CLÍNICOS

Individuo	Sexo	Edad	Tipo de sordera		Ex. fondo de ojo		Otro hallazgo
			Hallazgo	Inicio	Hallazgo	Inicio	
III:4	F	61	SNS Severa bilateral	Congénita	RP	14 años	Catarata
IV:1	F	35	SNS Progresiva OI: Moderada OD: Severa	23 años	RP	14 años	
IV:3	M	34	SNS Mod/sev bilateral progresiva	22 años	RP	18 años	
IV:5	F	32	OI: Sordera leve conductiva	-	Normal	-	Miopía
IV:7	M	28	SNS moderada progresiva bilateral	22 años	RP	18 años	
IV:9	M	25	SNS moderada bilateral	-	Normal	-	Miopía, astigmatismo
V:1	M	14	SNS leve bilateral	-	RP	12 años	
V:5	M	12	Normal bilateral	-	Normal	-	Miopía

Sordera neurosensorial (SNS), oído izquierdo (OI), oído derecho (OD), retinitis pigmentosa (RP).

FIGURA 5. ÁRBOL GENEALÓGICO DE LA FAMILIA 1



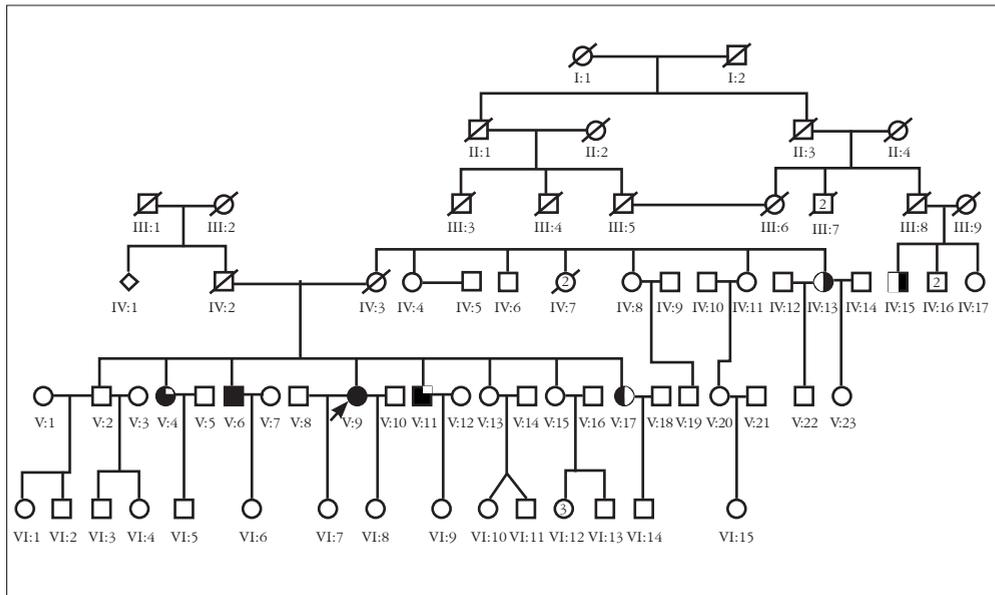
Familia 2: No consanguínea, el propositus y un hermano afectado presentaban RP autosómica recesiva con sordera sensorial profunda (V:6 y V:9), pero otros dos hermanos tenían solamente RP, además de un temblor leve en cabeza y manos (V:4 y V:11) (Figura 6). Otro hermano presentaba RP sin sordera (V:17). Había además una tía del probando con sordera sensorial profunda y un primo que refería sordera (no evaluadas por nosotros). Fueron examinados en esta familia un total de cinco individuos afectados, cuyas edades fluctuaban entre 35 a 65 años. La edad de inicio de los síntomas visuales fue entre la segunda y tercera década de vida, pero la sordera fue congénita (Tabla 4).

TABLA 4. FAMILIA 2: HALLAZGOS CLÍNICOS

Individuo	Sexo	Edad	Tipo de sordera		Ex. fondo de ojo		Otro hallazgo
			Hallazgo	Inicio	Hallazgo	Inicio	
IV:15	M	-	Sordera	No evaluado			
IV:13	F	65	SNS profunda bilateral	Congénita	Normal	-	-
V:4	F	44	Normal	-	RP	***	Temblor
V:6	M		SNS profunda bilateral	Congénita	RP	***	-
V:9	F	42	SNS profunda bilateral	Congénita	RP	17 años	-
V:11	M	41	Normal	-	RP	25 años	Temblor
V:17	F	37	Normal	-	RP	13 años	Catarata

Sordera sensorial (SNS), oído izquierdo (OI), oído derecho (OD), retinitis pigmentosa (RP). *** No se conoce el dato.

FIGURA 6. ÁRBOL GENEALÓGICO DE LA FAMILIA 2



Familia 3: Producto de un matrimonio consanguíneo; presentaba dos hermanas con RP, pero una de ellas, *la propositus*, refería sordera y fue diagnosticada en otra institución como un posible síndrome de Usher. Nuestro examen demostró una audición normal. Había otro hermano con diagnóstico confirmado de RP (Figura 7).

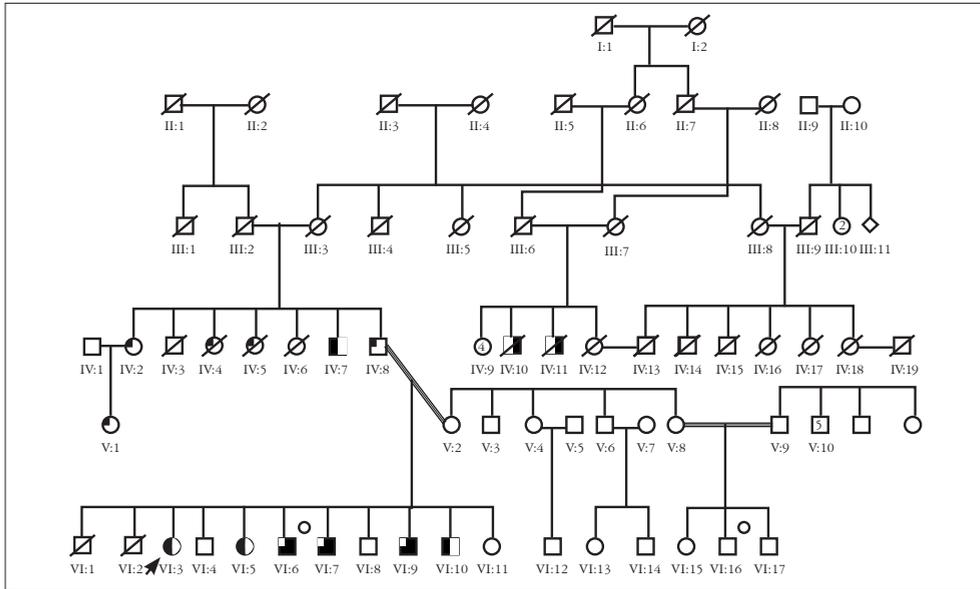
Tres hermanos del probando presentaban sordera sensorial profunda con microtia, y uno de ellos además presentaba polidactilia postaxial y retardo mental (Tabla 5). El padre y tres de sus hijos que presentaban RP eran todos oyentes. Un total de seis personas fueron examinadas en esta familia (dos mujeres y cuatro hombres).

TABLA 5. FAMILIA 3: HALLAZGOS CLÍNICOS

Individuo	Sexo	Edad	Tipo de sordera		Ex. fondo de ojo		Otro hallazgo
			Hallazgo	Inicio	Hallazgo	Inicio	
IV:7	M	64	Normal	-	RP	57 años	-
IV:8	M	-	No evaluado				Enf. Afectiva bipolar y nictalopia
V:3	M	-	No evaluado				Enf. Afectiva bipolar
VI:3	F	25	Normal	-	RP	11 años	Miopía
VI:5	F	27	Normal	-	RP	23 años	
VI:6	M	-	SNS profunda bilateral	No evaluado			Microtia y Polidactilia
VI:7	M	14	SNS profunda bilateral	Congénita	Normal	-	Microtia
VI:9	M	11	SNS profunda bilateral	Congénita	Normal	-	Microtia
VI:10	M	16	Normal	-	RP	-	-
VI:16	M	23	Normal	-	Normal	-	Polidactilia

Sordera Nsensorial (SNS), oído izquierdo (OI), oído derecho (OD), retinitis pigmentosa (RP).

FIGURA 7. ÁRBOL GENEALÓGICO DE LA FAMILIA 3



Análisis de los casos

Familia 1: Se observan aspectos que no son usuales en el síndrome de Usher típico. La sordera es progresiva y de inicio tardío hacia los veinte años. La RP inicia en la segunda década, pero tiene algún compromiso macular atípico en los estadios iniciales. Además se está heredando en forma autosómica dominante. Llama la atención el patrón matrilíneo del árbol genealógico, lo que sugeriría la posibilidad de que se tratara de una herencia mitocondrial.

Familia 2: Las manifestaciones de la RP inician entre los 13 a 18 años de edad, con diagnóstico confirmado en todos en la tercera década. Dos de los afectados con RP presentan además temblor fino en manos y cabeza, lo que sugiere otra enfermedad que asocie síntomas neurológicos diferentes. El análisis del fenotipo de toda la familia podría sugerir al menos dos entidades diferentes, que bien pudieran estar implicando genes separados. En esta familia, la asociación de RP y sordera sensorial no conforma realmente un síndrome de Usher y deben tener valoraciones de otra índole para confirmar el diagnóstico correcto.

Familia 3: Este caso es sumamente interesante. Debe resaltarse la presencia de microtia en tres afectados sordos con polidactilia y retardo mental en uno de ellos. El fenotipo sugiere un síndrome de Bardet-Biedl, pero no fue posible confirmar

el diagnóstico, dado que la enfermedad clásicamente es autosómica recesiva y el mecanismo de herencia en esta familia es autosómico dominante. Además de la polidactilia postaxial, hay otros miembros de la familia que además presentan alteraciones psiquiátricas (desorden afectivo bipolar). Puede concluirse que la RP dominante es de origen paterno, y la sordera pudiera ser de origen materno. Sin embargo, la consanguinidad observada en esta familia pudiera ser causa de una inusual mezcla de hallazgos fenotípicos.

Queremos enfatizar a clínicos e investigadores que deben buscar sordera y estar atentos en toda persona con RP, porque una pérdida auditiva leve podría pasar desapercibida. De igual manera, en toda persona con sordera debe buscarse RP, teniendo en cuenta que el proceso podría ser incipiente y carecer de síntomas que hagan evidente el diagnóstico. He aquí la importancia de analizar cuidadosamente los antecedentes familiares, para asegurarse de que se reciba toda la información correcta y así definir un diagnóstico diferencial, como ocurrió en estos tres casos (6).

No sobra la recomendación de estar atentos a esta situación, para analizar correctamente ciertas familias que parecen tener síndrome de Usher, pero en realidad no lo padecen. Existe una proporción importante de casos que asocian RP y sordera sensorial, sin que conformen el síndrome tal cual.

Referencias

1. Tamayo ML, Bernal J. Alteraciones visuales y auditivas de origen genético. Bogotá: CEJA. Capítulo 2. 1998:35-49.
2. Campbell NA. Biology. Redwood City, CA: The Benjamin Cummings Publishing Company 1994:1015-1032.
3. Pedemonte M, Narins PM. Las células ciliadas de la cóclea, un ejemplo de transducción bidireccional. Actas de Fisiología 1999;5:79-107.
4. Campbell NA. Biology. Redwood City, CA: The Benjamin Cummings Publishing Company 1994:1015-32.
5. Tamayo M, González C. Adelantos en la genética del síndrome de Usher. Bogotá: Colección Derecho a Vivir en Desventaja. Nro. 12 2003.
6. González CP, Medina D, Gelvez N, Tamayo ML. Atypical Families Found While Searching for Usher Syndrome in Colombia. The American Journal of Human Genetics October 2002;71(4).

Capítulo 6

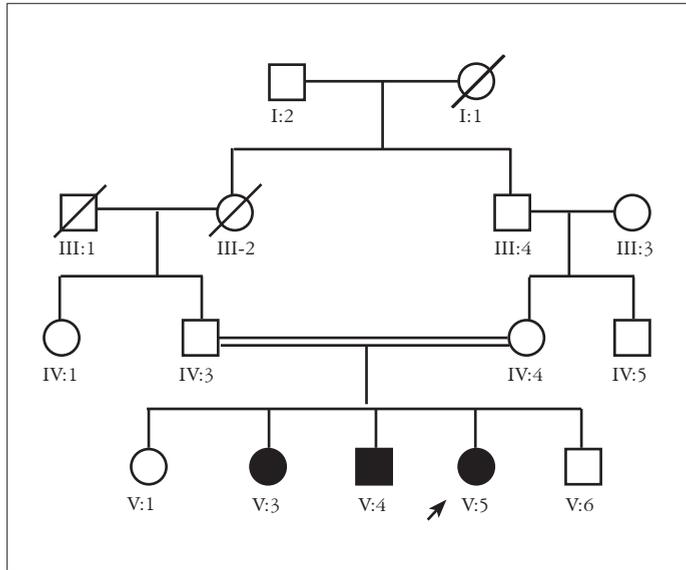
ASÍ SE DIAGNOSTICA EL SÍNDROME DE USHER

Para hacer un diagnóstico acertado del síndrome de Usher es necesario realizar una evaluación genética, oftalmológica y audiológica. Con el propósito de establecer el tipo clínico o clasificación fenotípica de cada afectado, resulta de vital importancia tener claros los criterios diagnósticos que los diferencian; aspectos mencionados en los capítulos anteriores.

Evaluación genética clínica

La realización de una valoración especializada es indispensable en una persona con enfermedad genética en quien se sospecha alguna alteración ocular o auditiva. Como primera medida es preciso realizar una completa historia clínica, detallando antecedentes personales y familiares, especialmente encaminada a la búsqueda de enfermedades genéticas. Se debe indagar por la existencia de consanguinidad entre los padres y el grado de esta, con la claridad de que consanguinidad es parentesco, no compartir el mismo tipo de sangre. Así mismo es indispensable determinar cuáles familiares están afectados, aclarar exactamente qué tienen y elaborar un árbol genealógico del núcleo familiar; de esta forma, se puede definir el tipo de herencia presente en cada familia. El síndrome de Usher se hereda en forma autosómica recesiva y es importante constatar que sea esta la herencia operante en cada familia (1) (Figura 8).

FIGURA 8. ÁRBOL GENEALÓGICO CON TRES AFFECTADOS POR UNA ENFERMEDAD DE HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

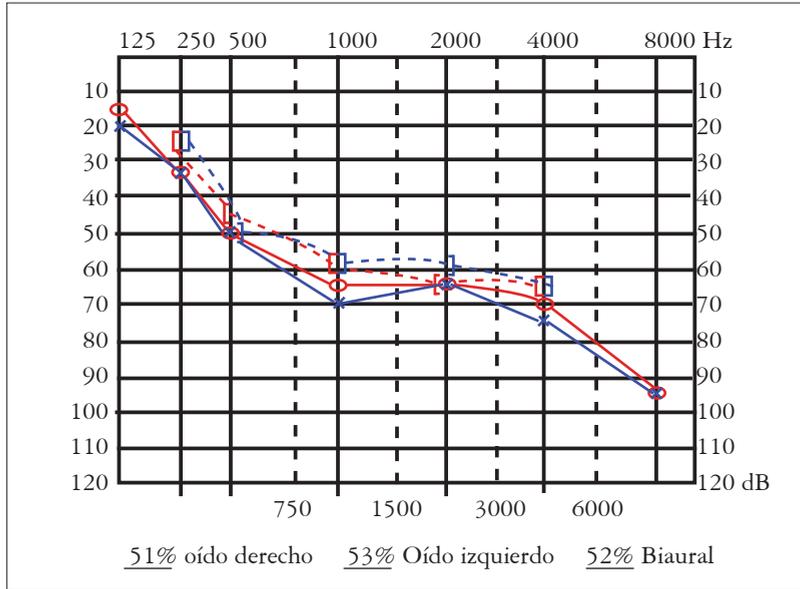


Diagnóstico del primer síntoma: hipoacusia sensorial

La valoración auditiva incluye la realización de exámenes como la audiometría tonal, la logaudiometría y el timpanograma (2,3).

- a. Audiometría tonal: Mide la capacidad auditiva y determina el grado de pérdida auditiva. La persona se ubica en una cámara aislada de ruidos, con audífonos en ambos oídos. El examinador induce diferentes tipos de sonidos y calcula frecuencias altas, medias y bajas: 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz y 8000 Hz. De igual forma, la prueba mide la intensidad del sonido para ser percibido, lo que se cuantifica en decibeles (dB). La audición normal está siempre por debajo de 20 dB (de 0 a 20; una audición superior a 20dB indica pérdida auditiva). La gráfica audiológica es universal. En las abscisas, se ubican las frecuencias de 125 Hz a 8000 Hz, y en las ordenadas, en sentido descendente, están ubicadas las mediciones en decibeles (dB). Cada señal está representada por un círculo para el oído derecho y por una cruz para el izquierdo. Así pueden inscribirse ambos oídos en el mismo gráfico, el derecho en rojo y el izquierdo en azul (Figura 9). Luego de estudiarse la vía aérea, se debe examinar la vía ósea, si se obtiene una hipoacusia en la vía aérea; de lo contrario, no es necesario (4).

FIGURA 9. AUDIOMETRÍA DE UN INDIVIDUO CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL MODERADA EN OÍDO DERECHO (ROJO) Y EN OÍDO IZQUIERDO (AZUL)



Fuente: Martalucía Tamayo.

- b. Logoaudiometría: Mide la discriminación de las palabras y, con ello, se detectan alteraciones del oído externo y la vía auditiva. Se le dictan a la persona 25 monosílabos a una intensidad definida (aproximadamente 30 dB de 500 Hz, 1000 Hz y 2000 Hz) y se anota el porcentaje de palabras repetidas correctamente. La falla en la discriminación dependerá del umbral auditivo y del tipo de hipoacusia: en hipoacusias conductivas será del 92 al 100%; en cortipatías será del 80 al 92%, y en hipoacusias neurales será menos del 70%.
- c. Timpanograma: Evalúa la movilidad de la membrana timpánica, mediante la aplicación de un estímulo con presión de aire. Se inserta la punta de una sonda en el conducto auditivo externo hasta obtener sellado hermético. En seguida, se induce presión para observar el comportamiento de la membrana timpánica frente a los cambios de dicha presión. Tanto en una audición normal como en una hipoacusia neurosensorial, la respuesta puede ser normal; lo anterior significa que no hay daño en la membrana timpánica ni en la cadena osicular. Un examen alterado indica patología timpánica y debe pensarse más bien en perforaciones timpánicas, otitis a repetición u otra alteración de tipo conductivo.

Diagnóstico del segundo síntoma: retinitis pigmentosa

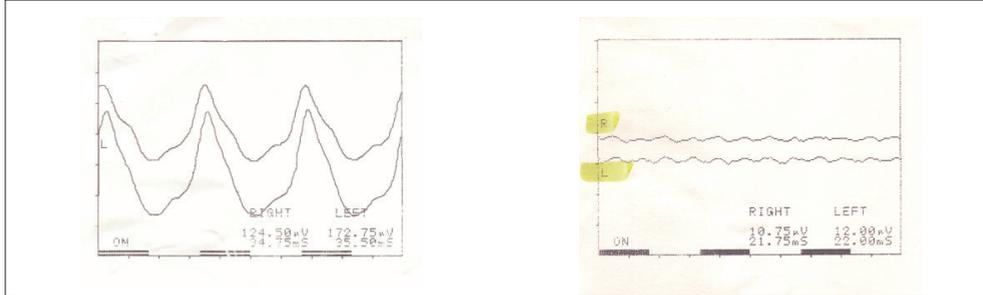
El diagnóstico clínico no siempre es fácil; por ello, se recomienda la valoración por una persona especializada en retina (5). Se debe realizar un examen oftalmológico completo que incluya las siguientes evaluaciones:

- a. Examen externo: Medición de la agudeza visual y evaluación de desviaciones oculomotoras, estado de las pupilas y exámenes de biomicroscopía (exploración del segmento anterior con lámpara de hendidura) y tonometría (determinación de la presión intraocular). Evaluación del segmento anterior, dado que la mayoría de los pacientes con el síndrome suelen presentar cataratas (opacidad del cristalino), lo que interfiere mucho con la visión, pero puede ser corregido quirúrgicamente reemplazándolas por un lente intraocular, con excelentes resultados. Algunas personas pueden presentar glaucoma crónico de ángulo abierto. Frecuentemente, se encuentra miopía y astigmatismo.
- b. Examen de fondo de ojo o fundoscopia: Se realiza previa dilatación de la pupila, para determinar el estado de la retina. Los hallazgos clínicos clásicos de la retinitis pigmentosa son adelgazamiento o atenuación de los vasos sanguíneos retinianos; depósito de pigmento en un patrón de “espículas de hueso”, y palidez del nervio óptico, hipo e hiperpigmentación del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Todos estos hallazgos se producen de forma secuencial desde etapas tempranas de la enfermedad. En algunas personas, se encuentra desprendimiento del vítreo o descamación de células vítreas, sobre todo en estadios avanzados de la RP.

En la mayoría de los casos es preciso recurrir a exámenes especiales, que evalúan de manera más precisa la función retiniana, como los que se detallan a continuación:

Electrorretinograma (ERG): Es un registro del potencial de acción producido por la retina, cuando se estimula con una fuente de luz a cierta intensidad. Mide la capacidad de respuesta eléctrica de las células retinianas (conos y bastones). Estas respuestas se registran en forma de ondas A, B y, a veces, C. Se utiliza un electrodo de lente de contacto que se pone sobre la córnea. Un individuo con RP mostrará un ERG disminuido o plano, lo cual muestra el daño de las células fotorreceptoras (Figura 10). En Colombia, la práctica de este examen es controversial, porque algunos retinólogos prefieren no basar el diagnóstico clínico en los resultados del ERG, pues dependen en gran parte de la calibración del equipo, de la pericia del examinador y de la colaboración del paciente.

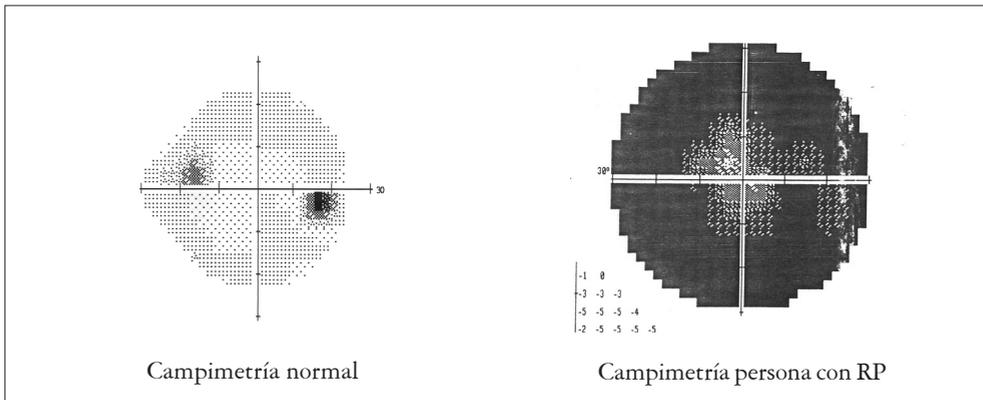
FIGURA 10. ERG DE UN INDIVIDUO SANO (IZQUIERDA) Y DE UN INDIVIDUO CON RP (DERECHA).
NÓTESE LA DISMINUCIÓN DE LAS ONDAS EN LA DERECHA



Fuente: Martalucía Tamayo.

Campimetría: Mide la visión central y periférica. Estudia un importante síntoma en la RP: la reducción concéntrica y progresiva del campo visual, que tiende a ser simétrica en ambos ojos. Puede encontrarse constricción concéntrica, islas de visión, escotomas, depresión del campo superior, daño parcial de medio campo o agrandamiento de la mancha ciega (Figura 11).

FIGURA 11. CAMPIMETRÍA DE UN INDIVIDUO SANO (IZQUIERDA) Y DE UN INDIVIDUO CON RP (DERECHA).
NÓTESE LA DISMINUCIÓN DEL CAMPO VISUAL EN LA DERECHA



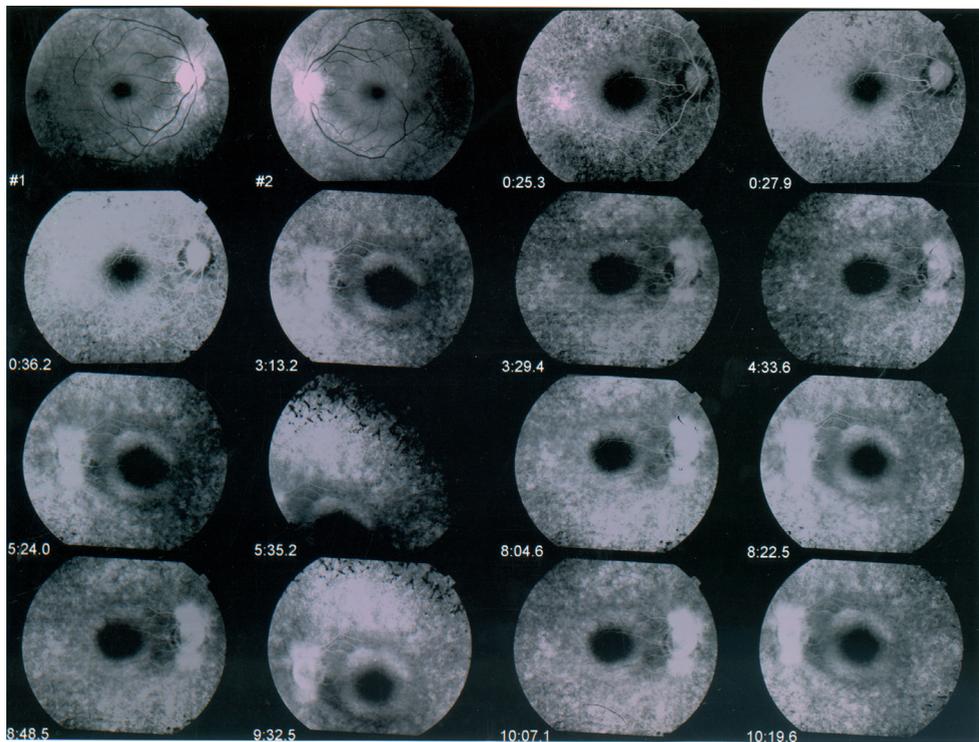
Fuente: Martalucía Tamayo.

Electrooculograma (EOG): Prueba que evalúa el funcionamiento del EPR y mide un potencial eléctrico “estable”, existente entre la porción anterior y posterior del ojo. La relación entre la máxima amplitud en condiciones de luz y la mínima en condiciones de oscuridad constituye el índice de Arden, cuyo valor varía entre 1,8

y 2,0. Aquellos valores por debajo de 1,5 son definitivamente anormales e indican un daño del EPR. Este índice se altera en enfermedades como degeneración macular juvenil.

Fotos en color del fondo de ojo y angiografía fluoresceínica: Ambos exámenes documentan el aspecto de fondo de ojo al momento del examen. Las fotos en color son sumamente importantes para determinar la evolución y progresión en cada caso. La angiografía detecta, entre otras alteraciones, escape del medio de contraste, presencia de membranas epirretinianas, edema macular y atrofia coriocapilar (Figura 12) (6).

FIGURA 12. FOTOS DE ANGIOGRAFÍA FLUORESCENÍNICA DE UN INDIVIDUO CON RP

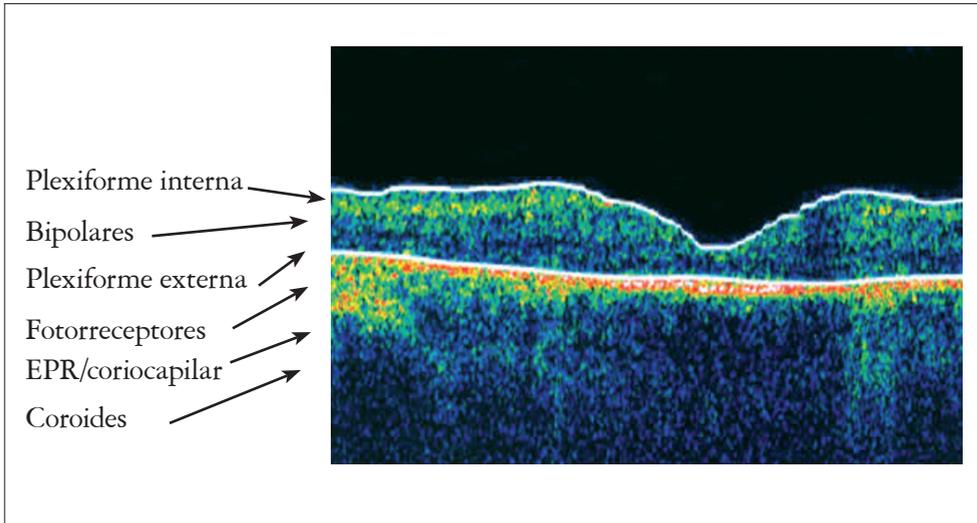


Fuente. Martalucía Tamayo.

Tomografía de coherencia óptica (OCT): Permite la visualización de la retina con una precisión de “cortes histológicos”, *in vivo* y sin ser invasivos (Figura 12). Se logra identificar entre ocho y nueve capas de la retina en cortes de profundidad axial de cerca de 2 mm, que incluyen las capas más internas de la coroides, la retina y las estructuras vítreas posteriores. Este estudio permite el cálculo de variables de

alto valor diagnóstico y proporciona una importante información del estado de la retina (6). El OCT está empezando a implementarse en Colombia, como una de las pruebas más informativas para el diagnóstico de la RP.

FIGURA 13. ESQUEMA DE UN OCT. NÓTESE LAS DIFERENTES CAPAS DE LA RETINA



Fuente: Martalucía Tamayo.

Prueba de visión de color: Prueba que detecta las alteraciones de visión de colores. Al avanzar la enfermedad, se pueden afectar los conos por el proceso degenerativo de la retina, que se traduce en alteración de la visión de color. Esta puede detectarse con pruebas específicas como el test de Ishihara; láminas pseudoisocromáticas; Fatnsworth 15 y 100, y el anomaloscopio de Nagel. En RP la tritanomalía (eje azul-amarillo) es el defecto más frecuentemente observado (4,5).

Prueba de adaptación a la oscuridad: Mide el umbral de la sensibilidad de la retina a una pequeña mancha luminosa en condiciones de oscuridad. Se basa en la capacidad de recuperación rápida de los conos, después de una exposición a luz intensa y la lenta adaptación de los bastones a luz intensa, ambos en condiciones de adaptación a la oscuridad. Se obtiene una curva bimodal que mide primero la sensibilidad de los conos y a los nueve minutos comienza a observarse la actividad de los bastones. Cualquier lesión de la retina que comprometa los bastones puede causar ceguera nocturna, lo cual puede ser cuantificado con esta prueba. En Colombia, no es común la realización de este examen.

Diagnóstico del tercer síntoma: alteraciones vestibulares

Aunque el sistema vestibular no puede ser examinado directamente, se encuentra relacionado con los núcleos oculomotores; por lo tanto, puede ser evaluado por medio de la observación de los efectos de la estimulación vestibular sobre los movimientos oculares (reflejos vestíbulo-oculares). Las pruebas vestibulares incluyen pruebas posicionales y pruebas de estimulación calórica con electronistagmografía (evaluación cuantitativa precisa que requiere el registro eléctrico de los movimientos oculares con los ojos cerrados). Las pruebas preliminares de función vestibular se realizan utilizando las gafas de Frenzel y el test de Romberg.

- a. Pruebas que analizan el nistagmus: Evalúan el funcionamiento de los conductos semicirculares. El nistagmus es un espasmo de los músculos motores del globo ocular, que produce movimientos involuntarios del ojo en varios sentidos. Suele observarse en lesiones cocleares. El nistagmus provocado por una alteración vestibular presenta un componente lento hacia un lado y, a continuación, un movimiento rápido de recuperación de la posición primaria por pequeñas sacudidas rápidas. Se indica el sentido del nistagmus por la dirección del componente rápido. Las pruebas son:

Silla rotatoria: Se hace girar al paciente en una dirección durante un tiempo, se detiene bruscamente y se le pide que mire hacia el lado estimulado. Si ha girado en el sentido de las agujas del reloj, se observa un movimiento lento hacia la derecha y un nistagmus hacia la izquierda.

Estímulos térmicos o calóricos: Se estimula primero con agua caliente y se logra excitación de la endolinfa que va hacia arriba; de esta manera, se produce un nistagmus hacia el lado del estímulo. Si se utiliza agua fría, se produce una corriente de endolinfa hacia abajo y el nistagmus se da hacia el lado contrario del estímulo. Se comparan ambas respuestas y el que menos responda es el lado afectado.

- b. Pruebas del reflejo vestíbulo-espinal:

Prueba de Romberg: La persona se ubica de pie, con los pies juntos, y se observa el equilibrio con los ojos abiertos y cerrados. Luego se ubica con un pie delante de otro, y, finalmente, con un solo pie. Un Romberg positivo indica lesión vestibular del mismo lado hacia donde se cae.

Prueba de la marcha: La persona debe caminar con los ojos abiertos y cerrados; si tiene lesión vestibular, se desvía hacia el lado de la lesión.

Prueba del índice: La persona levanta los brazos extendidos, sin mover los índices, con los ojos cerrados y con la cabeza en diversas posiciones. Se desvía hacia el lado afectado.

Diferentes estudios ofrecen una aproximación para la clasificación del síndrome de Usher, según los resultados de las pruebas vestibulares. Los individuos con USH1 presentan ausencia de respuesta vestibular a la estimulación calórica o rotatoria, y por lo general, el tipo I se caracteriza por arreflexia o marcada hipoactividad de la respuesta vestibular. Por el contrario, los afectados con USH2 muestran respuesta vestibular normal. En las personas con USH3, se puede observar normalidad o alteración vestibular; es variable (2-5).

Diagnóstico genético del síndrome de Usher

En consecuencia, el diagnóstico del síndrome de Usher se basa en un análisis global de hallazgos clínicos, fenotípicos y paraclínicos. Frecuentemente, el médico genetista, en coordinación con otólogo y oftalmólogo, es quien define el diagnóstico de la enfermedad. Se mantienen unos criterios diagnósticos muy claros, presentados en capítulos anteriores.

No es posible hacer un diagnóstico del síndrome ante la sola presencia de sordera neurosensorial y retinitis pigmentosa. Deben buscarse siempre alteraciones en otros sistemas (neurológico, endocrino, renal, etc.), para descartar otras enfermedades que también suelen presentar sordera y RP.

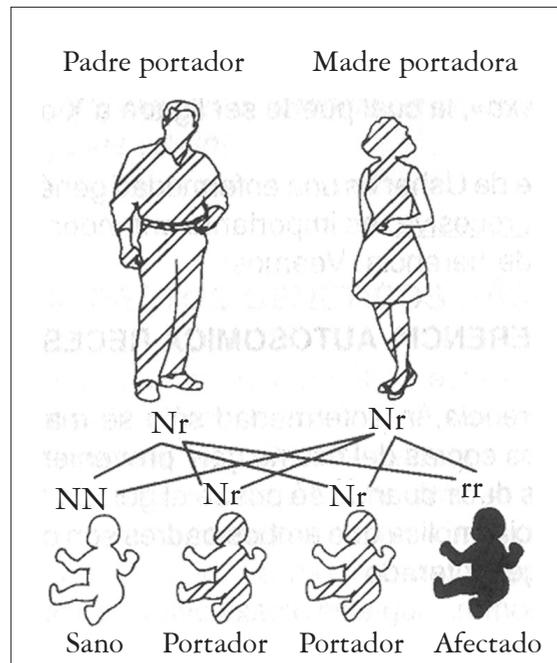
El otro aspecto importante que se debe tener en cuenta para el diagnóstico del síndrome de Usher son los antecedentes familiares. Se sabe que es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, con posible consanguinidad entre los padres y probablemente con varios familiares afectados, especialmente hermanos o parientes de la misma generación; lo anterior es lo que se define como patrón horizontal del árbol genealógico (1,2,3).

Lo clásico del síndrome de Usher es que se hereda en forma *autosómica recesiva*. Veamos las características de esta herencia:

La enfermedad sólo se manifiesta cuando el individuo presenta dos copias del mismo gen, provenientes una del padre y otra de la madre; es decir, cuando tiene el gen mutado en “dosis doble”. Este mecanismo de herencia implica que ambos padres son clínicamente sanos, pero portadores del gen afectado.

Si ambos padres son portadores; en otros términos, si tienen un gen anormal o mutado, el riesgo de tener hijos enfermos es del 25%, en cada embarazo existe un 25% (1/4) de probabilidad de tener un hijo con la enfermedad, quien tendrá dos copias del gen alterado. Existe otro 50% de probabilidad de que sean portadores de una sola copia del gen pero sanos, y otro 25% de que sólo reciban genes normales (Figura 14).

FIGURA 14. SEGREGACIÓN GÉNICA EN LA HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA



Complemento del diagnóstico con pruebas de genética molecular

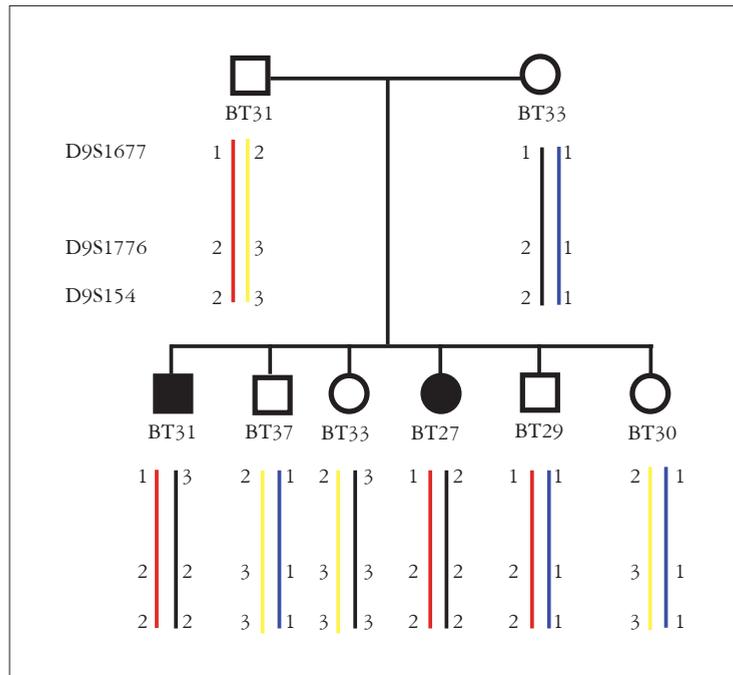
Dado que ya se conocen algunos genes cuyas mutaciones son causales de la enfermedad (USH), a la fecha sería posible ofrecer diagnóstico molecular de los dos subtipos más frecuentemente identificados en Colombia: el USH tipo IB y el USH tipo IIA, que corresponden a los genes *MYO7A* y *USH2A*, respectivamente. Como son genes muy grandes, es muy difícil estudiar todo el gen y por ello, en Colombia sólo se podría ofrecer la búsqueda de las mutaciones más frecuentes en nuestra población. No descartamos que a futuro y con mas recursos, se puedan traer técnicas masivas de diagnóstico molecular.

Detección de portadores sanos: Desde hace varios años, se ha buscado un método clínico que ayude a identificar a los portadores sanos de mutaciones en los genes USH. Se cree que algunos portadores pueden presentar alteraciones en el electroretinograma o en la audiometría, pero esto no ha sido plenamente establecido. Nuestro grupo analizó a varios padres de afectados y detectó alteraciones muy inespecíficas, poco conclusivas. Es relativamente común encontrar en algunas familias que los padres, adultos mayores, presentan presbiacusia; pero estamos lejos de poder afirmar que ésto sea diagnóstico del status de portador (5,6).

El único método certero que permitiría identificar quién tiene un gen defectuoso sin manifestación clínica alguna (portador sano), es el estudio de genética molecular, que ya empiezan a realizarse en nuestro medio. Este grupo de estudios se llaman análisis de haplotipos y muestran cómo se hereda la mutación causal. Para esto, es necesario hacer un estudio tanto de los afectados como de sus parientes sanos, dado que se hace una comparación de genes entre las diferentes personas de la misma familia (Figura 15).

En esa figura se observan los marcadores D9S1677, D9S1776 y D9S154, del cromosoma 9, con alelos 1, 2 y 3 cada uno. Los grupos de alelos se denominan haplotipos. Por ejemplo, el individuo BT31 presenta el haplotipo 1,2,2 para un alelo (barra roja) y 2,3,3 para el otro (barra amarilla). En este caso, se podría decir que el marcador se está segregando con la enfermedad está representado por las barras roja y negra. Los individuos BT31, BT33, BT27 y BT28 son portadores (sólo una de las barras: roja o negra), los BT32 y BT29 son afectados (barra roja y negra) y los individuos BT37 y BT30 son sanos no portadores (sin barra roja ni negra).

FIGURA 15. ANÁLISIS DE HAPLOTIPOS. INDIVIDUOS AFECTADOS: CÍRCULOS O CUADRADOS NEGROS



Referencias

1. Maran AGD, Sousa MD, Stell PM. Otorrinolaringología clínica 1999.
2. Merin S, Abraham FA, Auerbach E. Usher's and Hallgren's síndromes. *Acta Genet Med Gemellol* 1974;23:49-55.
3. Kumar A, Fishman G, Torok N. Vestibular and auditory function in Usher's syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:600-608.
4. Tamayo ML. Manual básico de genética en sorderas, cegueras y sordocegueras. Unión Latinoamericana de Ciegos de Uruguay (ULAC) y la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE) abril de 1997.
5. Tamayo ML, Tamayo G, Bernal JE. Genética de las alteraciones oculares más comunes en la infancia. *Revista Pediatría* 2001;36(1).
6. Tamayo ML, González C. Adelantos en la genética del síndrome de Usher. *Colección Derecho a Vivir en Desventaja* (12) 2003.

Capítulo 7
SÍNDROME DE USHER TIPO I
 La forma más frecuente

Recordemos que en este síndrome se han descrito tres tipos de la enfermedad, con consideraciones clínicas y moleculares diferentes. El síndrome de Usher tipo I es el más severo. Los individuos afectados presentan sordera congénita sensorial de severa a profunda, bilateral, no progresiva y, usualmente, simétrica. Dado que la limitación está presente desde el nacimiento, la persona no logra desarrollar lenguaje oral, por lo cual se la clasifica como sordera prelingual. Además de la severidad en la pérdida auditiva, el tipo I se diferencia del tipo II por la presencia de afección vestibular, lo que causa alteración del equilibrio. La retinitis pigmentosa (RP) en el tipo I, que se presenta de forma progresiva, inicia entre los ocho y los quince años de edad (1).

La heterogeneidad genética del síndrome de Usher es evidente. Hasta el momento, se han identificado siete *loci* para el fenotipo de síndrome de Usher tipo I (B-H), de los cuales ya han sido identificados cinco de los genes responsables (Tabla 6).

TABLA 6. SUBTIPOS GENÉTICOS DEL SÍNDROME DE USHER TIPO I

Subtipo genético	Localización cromosómica	Gen	Proteína
USH1B	11q13.5	<i>MYO7A</i>	Miosina VIIA
USH1C	11p15.1	<i>USH1C</i>	Harmonina
USH1D	10q21-q22	<i>CDH23</i>	Otocadherina
USH1E	21q21	No identificado	No identificada
USH1F	10q21-q22	<i>PCDH15</i>	Protocadherina 15
USH1G	17q24-q25	<i>SANS</i>	SANS
USH1H	15q22-23	No identificado	No identificada

USH 1A. La extinta variedad francesa

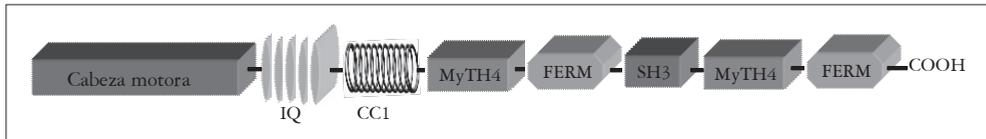
El *locus* para el subtipo IA (USH1A) fue reportado por primera vez en 1992 (2). Originalmente, se estudiaron diez familias con USH tipo I provenientes de una región al oeste de Francia, originarias de la región Potoi-Charentes. El análisis de ligamiento ubicó este subtipo en el cromosoma 14. Como no se identificó ninguna otra población con ligamiento a ese locus, el subtipo 1A fue denominado “la variedad francesa”.

En el 2006, el equipo de Gerber y Kaplan analizó nuevamente las familias originarias, que ya tenían un nuevo individuo (3) y encontraron que esa nueva persona sana tenía el mismo haplotipo de sus hermanos afectados, lo cual puso en duda por primera vez la existencia del *locus* USH1A. Decidieron, entonces, buscar en esas familias mutaciones en el gen *MYO7A* y encontraron controvertidos hallazgos: De las diez familias, siete portaban mutaciones en el gen *MYO7A*, una fue compatible con ligamiento a los *loci* USH1D y USH1E, y otra mostró exclusión para todos los *loci* USH1 (incluyendo la región 14q32.1). En conclusión, quedó claro que el *locus* USH1A no existe, y así lo ha aceptado la literatura científica mundial; de ahí que ahora se hable de la “extinta variedad francesa”.

USH 1B. El subtipo más común entre el tipo I

Está perfectamente comprobado que es el más común, incluso en nuestra población sorda colombiana. En 1995, se reportó por primera vez un gen asociado al Síndrome de Usher, el gen *MYO7A* (4). Este gen, que fue implicado al subtipo USH1B (OMIM #276900), es un gen bastante grande, que consta de 49 exones y tiene una longitud de 120 Kb. Está localizado en el brazo largo del cromosoma 11, específicamente en la región 11q13.5. El subtipo USH1B es el más común entre el tipo I, y al menos la mitad de los casos son causados por mutaciones en el gen *MYO7A* (5).

El gen *MYO7A* codifica para la proteína miosina VIIa una proteína motora, que contiene 2.215 aminoácidos con la estructura típica de una miosina no convencional: un dominio de cabeza motora, que incluye sitios de unión al ATP y a la actina; un dominio del cuello de la miosina, con cinco motivos IQ (sitios putativos de unión a la calmodulina), y un largo dominio de cola (Figura 16) (6).

FIGURA 16. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA ESTRUCTURA DEL GEN *MYO7A*

Fuente: Figura creada por López G, basada en los modelos propuestos por Reiners, 2006 (7) y Kremer, 2006 (8).

La proteína miosina VIIa se expresa en las células ciliadas de la cóclea, en el sistema vestibular y en la retina, en el epitelio pigmentario retinal (EPR), en la retina neural y en fotorreceptores (conos y bastones). En consecuencia, cualquier falla en la función de esta proteína produce el fenotipo del síndrome de Usher tipo I (9).

Mutaciones en el gen *MYO7A* no sólo son responsables del fenotipo USH1B, sino también de sorderas no sindrómicas dominantes o recesivas, con o sin disfunción vestibular y de fenotipos tipo USH3. Hasta el momento, se han identificado 118 mutaciones en el gen *MYO7A* (HGMD) y sólo 107 de ellas son responsables del fenotipo USH1B. Cuatro mutaciones son responsables del fenotipo de sordera no sindrómica autosómica recesiva DFNB2; cuatro de sordera no sindrómica autosómica dominante DFNA11, y dos de síndrome de Usher atípico. El fenotipo de los individuos afectados es variable; se observa desde sordera moderada hasta profunda, y, en algunos casos, progresiva. Hasta ahora es difícil determinar si el tipo de mutación cuenta para la expresión de USH o sordera aislada.

USH1C. Harmonina, la proteína de andamio

En 1966, Kloepfer reportó una inusual alta frecuencia de individuos con síndrome de Usher, en una pequeña población del suroeste de Louisiana, descendientes de franceses emigrantes exiliados de Acadia (Canadá) ((10) citado por (11)). En 1992, Martalucía Tamayo participó en tamizajes para detectar síndrome de Usher en institutos para niños sordos en esa comunidad de Louisiana, dado que Colombia era pionero en este tipo de tamizajes. Se implementó allí nuestra metodología, con la colaboración del Dr. William J. Kimberling de Omaha. Durante muchos años, esta forma de síndrome de Usher fue observada sólo en individuos de la comunidad Acadiana y, posteriormente, se encontró en otras poblaciones. El gen relacionado con USH1C (OMIM #276904) fue identificado en el 2000 (12).

El gen USH1C codifica una proteína que contiene dominios PDZ y es denominada "harmonina". Contiene 28 exones codificantes y aproximadamente 51 Kb (12). USH1C codifica para una variedad de isoformas producto de *splicing* alternativo,

que se distribuyen en tres subclases, según el número de dominios que presentan. Las proteínas que contienen dominios PDZ forman una clase de moléculas organizadoras o “proteínas de andamio”, que coordinan complejos supramoleculares, localizados en compartimentos específicos de la membrana plasmática. Su función es coordinar la actividad de las proteínas de membrana que estén asociadas a ellas y unir las al citoesqueleto (13).

Hasta el momento, se han reportado doce mutaciones en el gen *USH1C* (HGMD), de las cuales once son responsables de síndrome de Usher tipo IC y una del fenotipo de sordera no sindrómica autosómica recesiva profunda (DFNB18). Se ha postulado la hipótesis de que mutaciones presentes en los exones que sufren *splicing* alternativo conducen a un fenotipo de sordera no sindrómica; mientras que mutaciones en los exones constitutivos, conducen a un fenotipo de *USH1C* (14), pero aún no ha sido confirmada esta teoría.

USH1D Y USH1F, las cadherinas USH

El nombre asignado es simpático. Las “cadherinas” son moléculas que a través de la formación de dímeros (unión con otra molécula de la misma clase) median procesos de interacción celular entre células vecinas (15). Las cadherina 23 (*CDH23*) y protocadherina 15 (*PCDH15*) son miembros atípicos de la superfamilia de cadherinas, y son responsables de los subtipos *USH1D* y *USH1F*, respectivamente.

Cadherina 23

En 1996, un nuevo locus para síndrome de Usher tipo I fue identificado en una familia consanguínea Pakistani. El nuevo locus (*USH1D*) fue localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (16). El gen llamado *CDH23* está ubicado en 10q21-q22 (OMIM #601067), contiene 69 exones y al menos 350 kb. Codifica para la proteína otocadherina, que contiene 27 EC y 3354 aminoácidos (17, 18).

Hasta el momento han sido descritas tres isoformas de *CDH23*, A, B y C. Estas tres variantes se expresan preferencialmente en algunos tejidos. Por ejemplo, la isoforma A se expresa en el epitelio sensorial del oído interno, mientras que la isoforma B, en la retina neural, corazón, riñón, bazo y cerebro (17, 19, 20). Todo esto hace más complejo el estudio de genes como estos. Es claro que su expresión es variada y, por ende, su fenotipo debería ser mas variable aún; sin embargo, las varia-

ciones fenotípicas de un subtipo al otro no son tan grandes como pudiera esperarse. ¿Por qué? ¿Qué hace que genotipos tan variados produzcan fenotipos similares? Seguimos sin encontrar respuestas. He ahí otro de los misterios de los subtipos del síndrome de Usher.

Mutaciones en el gen *CDH23* han sido asociadas no solamente al fenotipo de USH1, sino también a fenotipos de sordera no sindrómica. Hasta el momento, se han identificado 62 mutaciones en total, de las cuales veinte son responsables del fenotipo de sordera no sindrómica AR, DFNB12. Las 42 mutaciones restantes son responsables del fenotipo USH1D (HGMD).

Protocadherina 15

En el año 2001, se identificó el gen responsable del subtipo USH1F (OMIM #602083). El grupo de Alagramam reportó por primera vez mutaciones en dos familias con USH1, una proveniente de Canadá y la otra de la India (21).

El gen *PCDH15*, localizado en 10q21-q22, cuenta con 33 exones y codifica para la proteína protocadherina 15: una proteína de 1.955 aminoácidos, que tiene 11 dominios EC y un dominio citoplasmático que contiene regiones ricas en prolina (21, 22).

En el gen *PCDH15* se han detectado hasta el momento 18 mutaciones, de las cuales trece son responsables del fenotipo USH1F y cinco del fenotipo de sordera no sindrómica DFNB23 (HGMD). Hasta ahora, en ninguno de los genes identificados en los diferentes subtipos se ha logrado establecer de qué depende que determinadas mutaciones causen un fenotipo u otro. He aquí otro misterio del síndrome de Usher.

USH1E. Un gen aún no identificado

En 1997, el *locus* USH1E (OMIM #602097) fue mapeado a la región 21q21, en una familia consanguínea originaria de Marruecos (23). Hasta hoy, no se ha reportado ligamiento a este locus en ninguna otra familia.

En Alemania, en el 2004, Reiners J postuló un posible candidato para USH1E. En la búsqueda de proteínas que interactúan con harmonina (USH1C), se identificó una molécula de adhesión celular codificada por un gen mapeado a este locus. Este gen aún no se ha identificado ((24) citado por (7)).

USH1G. SANS, otra proteína de andamio

En el 2002, Mustapha y colaboradores identificaron un *locus* adicional para USH1 en 17q24-25, gracias al análisis de una familia originaria de Palestina (25). En el 2003, se estableció que mutaciones en el gen *SANS* (proteína de andamio que contiene repeticiones ankirina y dominio SAM) son responsables del subtipo USH1G (OMIM #606943). Contiene 3 exones y 7.2 Kb, codifica para la proteína SANS de 460 aminoácidos e interactúa con los dominios PDZ de harmonina (26).

En el oído interno, *SANS* se expresa en las células ciliadas de la cóclea y del sistema vestibular y en las células de soporte. En la retina, se localiza en los fotoreceptores (27).

Según la base de datos HGMD, las mutaciones identificadas hasta el momento en el gen *SANS* sólo son responsables del fenotipo USH1G, aunque en el 2005 apareció un interesante reporte de una mutación asociada a síndrome de Usher atípico. La mutación D458V fue identificada en estado homocigoto en dos familias con personas afectadas con hipoacusia de moderada a profunda, pero con visión normal o RP leve y función vestibular normal (28). Ese fenotipo “incompleto” hizo acuñar el término “Usher atípico”, en la literatura científica mundial.

USH1H. El locus más reciente

Un reciente estudio realizado por Ahmed y colaboradores incluye dos grandes familias consanguíneas procedentes de Pakistán, cuyos afectados tuvieron un diagnóstico clínico de USH1. En estas familias se excluyó ligamiento a los 11 *loci* conocidos de USH, lo que llevó a realizar análisis de ligamiento a todo el genoma. Entonces, se identificó un nuevo *locus* designado como USH1H (OMIM #612632), que mapea al cromosoma 15q22-23 en un intervalo de 4.92-cM. Este *locus* se sobrelapa con el *locus* DFNB48 de sordera no sindrómica; por lo tanto, así como sucede con otros genes USH, existe la posibilidad de que estos dos desórdenes sean causados por mutaciones alélicas (29).

En consecuencia, se ha visto la enorme complejidad del estudio de los genes del síndrome de Usher tipo I; bien sea por el tamaño de estos o por las variaciones observadas en sus estructuras, función y expresión.

Referencias

1. Smith, RJ, *et al.* Clinical diagnosis of the Usher syndromes. Usher Syndrome Consortium. *Am J Med Genet* 1994;50(1):32-38.
2. Kaplan, J, *et al.* A gene for Usher syndrome type I (USH1A) maps to chromosome 14q. *Genomics* 1992;14(4):979-987.
3. Gerber, S, *et al.* USH1A: chronicle of a slow death. *Am J Hum Genet* 2006;78(2):357-359.
4. Weil, D, *et al.* Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature* 1995;374(6517):60-61.
5. Astuto, LM, *et al.* Genetic heterogeneity of Usher syndrome: analysis of 151 families with Usher type I. *Am J Hum Genet* 2000;67(6):1569-1574.
6. Weil, D, *et al.* Human myosin VIIA responsible for the Usher 1B syndrome: a predicted membrane-associated motor protein expressed in developing sensory epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(8):3232-3237.
7. Reiners, J, *et al.* Molecular basis of human Usher syndrome: deciphering the meshes of the Usher protein network provides insights into the pathomechanisms of the Usher disease. *Exp Eye Res* 2006;83(1):97-119.
8. Kremer, H, *et al.* Usher syndrome: molecular links of pathogenesis, proteins and pathways. *Hum Mol Genet* 2006;15 Spec (2):R262-270.
9. El-Amraoui, A, *et al.* Human Usher 1B/mouse shaker-1: the retinal phenotype discrepancy explained by the presence/absence of myosin VIIA in the photoreceptor cells. *Hum Mol Genet* 1996;5(8):1171-1178.
10. Kloepfer, HW, Laguaite JK. The hereditary syndrome of congenital deafness and retinitis pigmentosa (Usher's syndrome). *Laryngoscope* 1966;76(5):850-862.
11. Smith, RJ, *et al.* Localization of two genes for Usher syndrome type I to chromosome 11. *Genomics* 1992;14(4):995-1002.
12. Verpy, E, *et al.* A defect in harmonin, a PDZ domain-containing protein expressed in the inner ear sensory hair cells, underlies Usher syndrome type 1C. *Nat Genet* 2000;26(1): 51-55.
13. Fanning, AS, Anderson JM. PDZ domains: fundamental building blocks in the organization of protein complexes at the plasma membrane. *J Clin Invest* 1999;103(6):767-772.

14. Ouyang, XM, *et al.* Mutations in the alternatively spliced exons of USH1C cause non-syndromic recessive deafness. *Hum Genet* 2002;111(1):26-30.
15. Angst, BD, Marcozzi C, Magee A. The cadherin superfamily. *J Cell Sci* 2001;114(Pt 4): 625-626.
16. Wayne, S, *et al.* Localization of the Usher syndrome type ID gene (Ush1D) to chromosome 10. *Hum Mol Genet* 1996;5(10):1689-1692.
17. Di Palma, F, *et al.* Mutations in Cdh23, encoding a new type of cadherin, cause stereocilia disorganization in waltzer, the mouse model for Usher syndrome type 1D. *Nat Genet* 2001; 27(1):103-107.
18. Di Palma, F, Pellegrino R, Noben-Trauth K. Genomic structure, alternative splice forms and normal and mutant alleles of cadherin 23 (Cdh23). *Gene* 2001;281(1-2):31-41.
19. Siemens, J, *et al.* The Usher syndrome proteins cadherin 23 and harmonin form a complex by means of PDZ-domain interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(23): 14946-14951.
20. Lagziel, A, *et al.* Spatiotemporal pattern and isoforms of cadherin 23 in wild type and waltzer mice during inner ear hair cell development. *Dev Biol* 2005;280(2):295-306.
21. Alagramam, KN, *et al.* Mutations in the novel protocadherin PCDH15 cause Usher syndrome type 1F. *Hum Mol Genet* 2001;10(16):1709-1718.
22. Ahmed, ZM, *et al.* Mutations of the protocadherin gene PCDH15 cause Usher syndrome type 1F. *Am J Hum Genet* 2001;69(1):25-34.
23. Chaib, H, *et al.* A newly identified locus for Usher syndrome type I, USH1E, maps to chromosome 21q21. *Hum Mol Genet* 1997;6(1):27-31.
24. Reiners, J. Molekulare Analyse des Gerüstproteins Harmonin in der Retina und seine zentrale Rolle im Usher Syndrom. Thesis/Dissertation Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Germany 2004.
25. Mustapha, M. *et al.* A novel locus for Usher syndrome type I, USH1G, maps to chromosome 17q24-25. *Hum Genet* 2002;110(4):348-350.
26. Weil, D, *et al.* Usher syndrome type I G (USH1G) is caused by mutations in the gene encoding SANS, a protein that associates with the USH1C protein, harmonin. *Hum Mol Genet* 2003;12(5):463-471.

27. Kikkawa, Y, *et al.* Mutations in a new scaffold protein Sans cause deafness in Jackson shaker mice. *Hum Mol Genet* 2003;12(5):453-461.
28. Kalay, E, *et al.* A novel D458V mutation in the SANS PDZ binding motif causes atypical Usher syndrome. *J Mol Med* 2005;83(12):1025-1032.
29. Ahmed, ZM, *et al.* USH1H, a novel locus for type I Usher syndrome, maps to chromosome 15q22-23. *Clin Genet* 2009;75(1):86-91.

Capítulo 8

SÍNDROME DE USHER TIPOS II Y III

Así de sencillo

Usher tipo II

El síndrome de Usher tipo II es menos severo que el tipo I. Las personas afectadas presentan sordera sensorial moderada a severa, congénita, bilateral, no progresiva y simétrica. La menor severidad les permite desarrollar lenguaje, por lo cual se ha clasificado como una sordera poslingual. Suelen estar en capacidad de mantener una conversación normal, si se les habla a un volumen elevado. Además de la severidad en la pérdida auditiva, el tipo II se diferencia del tipo I en que no hay afección vestibular y, por lo tanto, no presentan problemas de equilibrio. La retinitis pigmentosa (RP) progresiva en el tipo II inicia en la segunda o al principio de la tercera década de vida (1).

Por otro lado, los individuos afectados con síndrome de Usher tipo III se caracterizan por presentar una hipoacusia neurosensorial, bilateral, simétrica y progresiva. Puede o no existir disfunción vestibular y la edad de aparición de la RP es variable (1).

Hasta el momento, se han identificado tres loci para el fenotipo de síndrome de Usher tipo II (A, C y D), y un solo locus para el tipo III (Tabla 7).

TABLA 7. SUBTIPOS GENÉTICOS DEL SÍNDROME DE USHER TIPO II Y III

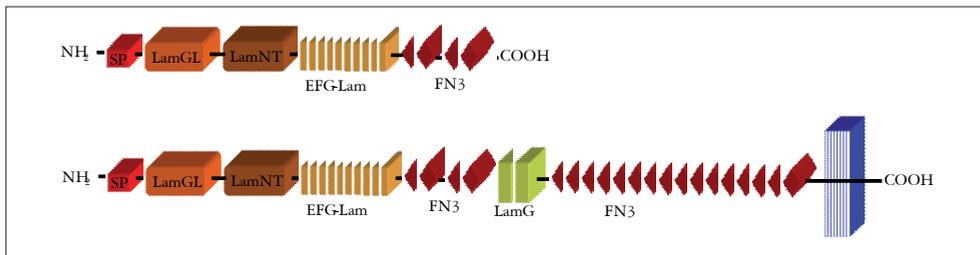
Subtipo Genético	Localización cromosómica	Gen	Proteína
USH2A	1q41	<i>USH2A</i>	Usherina
USH2C	5q14.3q21.3	<i>GPR98</i>	VLGR1
USH2D	9q32q34	<i>WHRN</i>	Whirlina
USH3	3q21q25	<i>USH3A</i>	Clarín 1

USH2A, el subtipo USH más común

El primer *locus* asociado a síndrome de Usher tipo II fue reportado en 1990, en el brazo largo del cromosoma 1, y fue asignado como USH2A (OMIM #276901) (2). Posteriormente, se identificó el gen asociado a este *locus* (el gen *USH2A*), y fue el segundo gen identificado para síndrome de Usher (3). Aunque en un comienzo se creía que el fenotipo del síndrome de Usher tipo I era el más común, otros estudios sugieren que el fenotipo del tipo II es tan prevalente o aun más que el del tipo I (4). En Colombia hemos detectado más familias con USHI que con USHIII, pero su frecuencia ha ido en aumento, en la medida que se busca la enfermedad en población limitada visual y no sólo en institutos para sordos.

El gen *USH2A* codifica para la proteína usherina de 171.5 kDa (3). Inicialmente, se describió como un gen de 21 exones, pero algunos años más tarde se detectaron 51 nuevos exones en el extremo 3' del gen (5). De esta forma, se definió que existen dos isoformas de la proteína generadas por splicing alternativo, la isoforma corta [a] de cerca de 170 kDa y la isoforma larga [b] de cerca de 580 kDa (5) (Figura 17). La isoforma b de usherina contiene dominios que interactúan con harmonina, la proteína USH1C (5).

FIGURA 17. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LAS DOS ISOFORMAS DE LA PROTEÍNA USHERINA



Fuente: Figura creada por López G, basada en los modelos propuestos por Reiners, 2006 (6) y Kremer, 2006 (7).

Usherina se expresa en las células ciliadas de la cóclea en el oído interno y en los fotorreceptores de la retina, y al parecer, juega un papel importante en la sinapsis de ambos tipos celulares (6).

Hasta el momento han sido reportadas 70 mutaciones en el gen *USH2A* (HGMD), 62 de ellas responsables del subtipo USH2A. Las otras 8 mutaciones son responsables de RP aislada, sin sordera. La mutación más frecuentemente observada en los pacientes USH2A es la 2299delG, que consiste en la deleción de una guanina en la posición 2299 en el exón 13 (3-8). Adicionalmente, se ha reportado el fenotipo de síndrome de Usher atípico (con hipoacusia sensorial progresiva) (9).

USH2B, otro subtipo que dejó de existir

En 1999, se reportó un nuevo locus para el síndrome de Usher tipo II en 3p23-24.2 gracias al análisis de una familia consanguínea de procedente Túnez (10). Hasta el presente año, no se había reportado gen alguno asociado con el subtipo USH2B (OMIM #276905) ni tampoco otras familias que mostraran ligamiento a este locus. El gen que codifica para un cotransportador de sodio-bicarbonato NBC3 (11) era un fuerte candidato para este locus. En el año 2009, al igual que lo sucedido con el locus USH1A, el mismo grupo de investigación que había propuesto el locus para USH2B decidió analizar de nuevo la familia, ya que contaba con nuevos miembros y la opción de incluir nuevos marcadores genéticos para realizar análisis de ligamiento. Este nuevo análisis excluyó el locus inicial y se observó ligamiento al locus USH2C. Los análisis de secuenciación revelaron una mutación en el gen *GPR98* (USH2C) en la familia, por tanto, el mismo grupo de investigación, decidió retirar el locus USH2B, de la lista de subtipos genéticos de síndrome de Usher (12).

USH2C, la molécula más grande del USH

En el 2000, se reportó un *locus* adicional en 5q14-q21 (13). Para el 2002, la estructura del gen asociado al subtipo USH2C (OMIM #605472) fue descrita. El gen *VLGRI* (very large G-coupled receptor), denominado *GPR98* o *MASS1*, hace parte de una gran familia de proteínas conocida como GPCR (G protein-coupled receptors), la familia de proteínas más grande conocida hasta el momento. El gen *GPR98*, que es el receptor de superficie celular más grande conocido, contiene 90 exones y se extiende por más de 600 kb. La proteína contiene 6300 aminoácidos (14).

GPR98 se expresa en el oído interno en la región sináptica y en la estereocilia de las células ciliadas. En la retina está localizada en las terminales sinápticas y en el cilio conector de las células fotorreceptoras (12).

Hasta el momento han sido reportadas seis mutaciones en el gen *VLGR1b* (HGMD). Cuatro de estas mutaciones causan un fenotipo de USH2, mientras que las otras dos ocasionan susceptibilidad a episodios convulsivos febriles y afebriles (15). Lo interesante de este asunto es que hasta el momento no hay asociación de síndrome de Usher y síndrome convulsivo.

USH2D. El subtipo más reciente del tipo II

De manera interesante se le ha denominado como un gen “culpable por asociación”. Es el gen descrito más reciente, asociado a síndrome de Usher tipo II; se trata del gen *WHRN*, localizado en la región 9q32-q34 (16). Comprende 12 exones y 2847 pb. Codifica para la proteína whirlina o CIP98, de 98 KD y 524 aminoácidos con tres dominios PDZ (17). Su homólogo humano más cercano es harmonina (*USH1C*), con la que comparte 65% de similitud en sus tres dominios PDZ (18).

Inicialmente, se determinó que mutaciones en el gen *WHRN* conducían a un fenotipo de sordera no sindrómica de herencia autosómica recesiva DFNB31. Al realizar diversos análisis de la proteína codificada por este gen, se estableció que whirlina, debido a su gran homología con harmonina y a su interacción con varias proteínas USH, estaba involucrada en la red de proteínas USH. Por lo tanto, whirlina se convirtió en “culpable por asociación” y se inició la búsqueda de mutaciones en este gen en individuos con síndrome de Usher tipo II sin mutaciones identificadas (18).

En el 2007, se publicó el primer reporte de mutaciones asociadas con el fenotipo de USH, al cual los autores asignaron el *locus* USH2D (16) (OMIM #611383). Hasta el momento, no se han reportado mutaciones adicionales para el fenotipo USH2D, lo cual demuestra que la frecuencia de mutaciones en este gen asociadas a este fenotipo es bastante baja (16). En la actualidad, se han identificado dos mutaciones causantes del fenotipo de sordera no sindrómica profunda (HGMD).

Usher Tipo III

USH3A. El único subtipo identificado del tipo III

Su proteína tiene nombre de periódico argentino (clarín) y eso es lo que lo hace tan curioso. En 1995, se asignó por primera vez un *locus* al síndrome de Usher tipo III (OMIM #276902). Se estableció su localización en el brazo largo del cromosoma

3 en 3q21-25 (19). En el 2001, el gen asociado a USH3 fue identificado y denominado *USH3A* (20). El gen contiene 4 exones y aproximadamente 18 kb. Codifica para clarín 1, una proteína transmembranal de 120 aminoácidos y 13.4 kDa. Se identificaron también variantes adicionales que se originan por *splicing* alternativo de algunos exones (20,21).

Clarín 1 se expresa en varios tejidos, incluyendo retina (en la capa plexiforme interna). En el oído interno se expresa en las células ciliadas de la cóclea y células del ganglio espiral. Debido a su ubicación en las células sensoriales de cóclea y retina, se ha propuesto un rol de clarín 1 en sinapsis sensoriales (21).

Todas las mutaciones reportadas hasta el momento en el gen USH3 conducen a un fenotipo de síndrome de Usher tipo III, y se ha observado una cierta tendencia a encontrar este tipo de mutaciones en poblaciones de Finlandia y judíos ashkenazi (22). Es interesante notar que aunque inicialmente USH3 había sido considerado como un raro tipo de síndrome de Usher, que comprometía sólo un pequeño porcentaje del total de los casos, la alta proporción de USH3 en las poblaciones de Finlandia y judíos ashkenazi sugiere que sólo poblaciones con una historia genética que permite la expansión de una mutación tipo efecto fundador desencadenará un incremento en la frecuencia de USH3. En Colombia tenemos una familia con fenotipo que la hace sospechosa de ser tipo III, pero esto no ha podido comprobarse a nivel molecular.

Referencias

1. Smith, RJ, *et al.* Clinical diagnosis of the Usher syndromes. Usher Syndrome Consortium. *Am J Med Genet* 1994;50(1):32-38.
2. Kimberling, WJ, *et al.* Localization of Usher syndrome type II to chromosome 1q. *Genomics* 1990;7(2):245-9.
3. Eudy, JD, *et al.* Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type IIa. *Science* 1998;280(5370):1753-1757.
4. Rosenberg, T, *et al.* The prevalence of Usher syndrome and other retinal dystrophy-hearing impairment associations. *Clin Genet* 1997;51(5):314-321.
5. Van Wijk, E, *et al.* Identification of 51 novel exons of the Usher syndrome type 2A (*USH2A*) gene that encode multiple conserved functional domains and that are mutated in patients with Usher syndrome type II. *Am J Hum Genet* 2004;74(4):738-44.

6. Reiners, J, *et al.* Molecular basis of human Usher syndrome: deciphering the meshes of the Usher protein network provides insights into the pathomechanisms of the Usher disease. *Exp Eye Res* 2006;83(1):97-119.
7. Kremer, H, *et al.* Usher syndrome: molecular links of pathogenesis, proteins and pathways. *Hum Mol Genet* 2006;15 Spec(2):R262-270.
8. Beneyto, MM, *et al.* Prevalence of 2314delG mutation in Spanish patients with Usher syndrome type II (USH2). *Ophthalmic Genet* 2000;21(2):123-128.
9. Aller, E, *et al.* Genetic analysis of 2299delG and C759F mutations (USH2A) in patients with visual and/or auditory impairments. *Eur J Hum Genet* 2004;12(5):407-410.
10. Hmani, M, *et al.* A novel locus for Usher syndrome type II, USH2B, maps to chromosome 3 at p23-24.2. *Eur J Hum Genet* 1999;7(3):363-7.
11. Bok, D, *et al.* Blindness and auditory impairment caused by loss of the sodium bicarbonate cotransporter NBC3. *Nat Genet* 2003;34(3):313-9.
12. Hmani-Aifa M, Benzina Z, Zulfiqar F, Dhouib H, Shahzadi A, Ghorbel A, Rebaï A, Söderkvist P, Riazuddin S, Kimberling W and Ayadi H. Identification of two new mutations in the GPR98 and the PDE6B genes segregating in a Tunisian family. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:474-482.
13. Pieke-Dahl, S, *et al.* Genetic heterogeneity of Usher syndrome type II: localisation to chromosome 5q. *J Med Genet* 2000;37(4):256-262.
14. McMillan, DR, *et al.* Very large G protein-coupled receptor-1, the largest known cell surface protein, is highly expressed in the developing central nervous system. *J Biol Chem* 2002;277(1):785-792.
15. Nakayama, J, *et al.* A nonsense mutation of the MASS1 gene in a family with febrile and afebrile seizures. *Ann Neurol* 2002;52(5):654-7.
16. Ebermann, I, *et al.* A novel gene for Usher syndrome type 2: mutations in the long isoform of whirlin are associated with retinitis pigmentosa and sensorineural hearing loss. *Hum Genet* 2007;121(2):203-11.
17. Yap, CC, *et al.* CIP98, a novel PDZ domain protein, is expressed in the central nervous system and interacts with calmodulin-dependent serine kinase. *J Neurochem* 2003;85(1): 123-134.

18. Van Wijk, E, *et al.* The DFNB31 gene product whirlin connects to the Usher protein network in the cochlea and retina by direct association with USH2A and VLRG1. *Hum Mol Genet* 2006;15(5): 751-765.
19. Joensuu, T, *et al.* A sequence-ready map of the Usher syndrome type III critical region on chromosome 3q. *Genomics* 2000;63(3):409-416.
20. Joensuu, T, *et al.* Mutations in a novel gene with transmembrane domains underlie Usher syndrome type 3. *Am J Hum Genet* 2001;69(4):673-684.
21. Adato, A, *et al.* USH3A transcripts encode clarin-1, a four-transmembrane-domain protein with a possible role in sensory synapses. *Eur J Hum Genet* 2002;10(6):339-350.
22. Ness, SL, *et al.* Genetic homogeneity and phenotypic variability among Ashkenazi Jews with Usher syndrome type III. *J Med Genet* 2003;40(10):767-772.

Capítulo 9

RED DE INTERACCIÓN DE LAS PROTEÍNAS USH

Conexiones Milagrosas

En los dos capítulos anteriores, se dijo que todas las proteínas codificadas por los genes USH tienen dominios que median interacciones entre unas y otras. En resumen, todas las proteínas codificadas por los genes USH identificados están organizadas en una red proteica. También se ha anotado que estas proteínas se expresan tanto en las células ciliadas de la cóclea como en células de la retina, además de otros tejidos. Sin embargo, ¿por qué son las células de la retina y de la cóclea las principales afectadas en esta patología? ¿Qué pueden tener en común estos dos tipos de células? El estudio del USH ofrece la posibilidad de descifrar estos interrogantes.

Una revisión publicada por Petit (2001) muestra un excelente paralelo entre los dos tipos celulares que se afectan con el síndrome, los fotorreceptores de la retina y las células ciliadas del oído interno. Una gran similitud entre ambas células es que son ciliadas. Los fotorreceptores poseen un cilio conector que une el segmento interno al externo, mientras que las células ciliadas auditivas, en estado embrionario, poseen un cilio, el kinocilio, que desaparece en el nacimiento. Ambas células poseen microvellos, los fotorreceptores de vertebrados contienen estructuras que en invertebrados equivalen a microvellos, las células auditivas contienen paquetes de microvellos llamados “estereocilias”. Por último, la sinapsis de ambos tipos celulares es llamada “cinta sináptica”, debido a la similitud de sus cuerpos presinápticos (1).

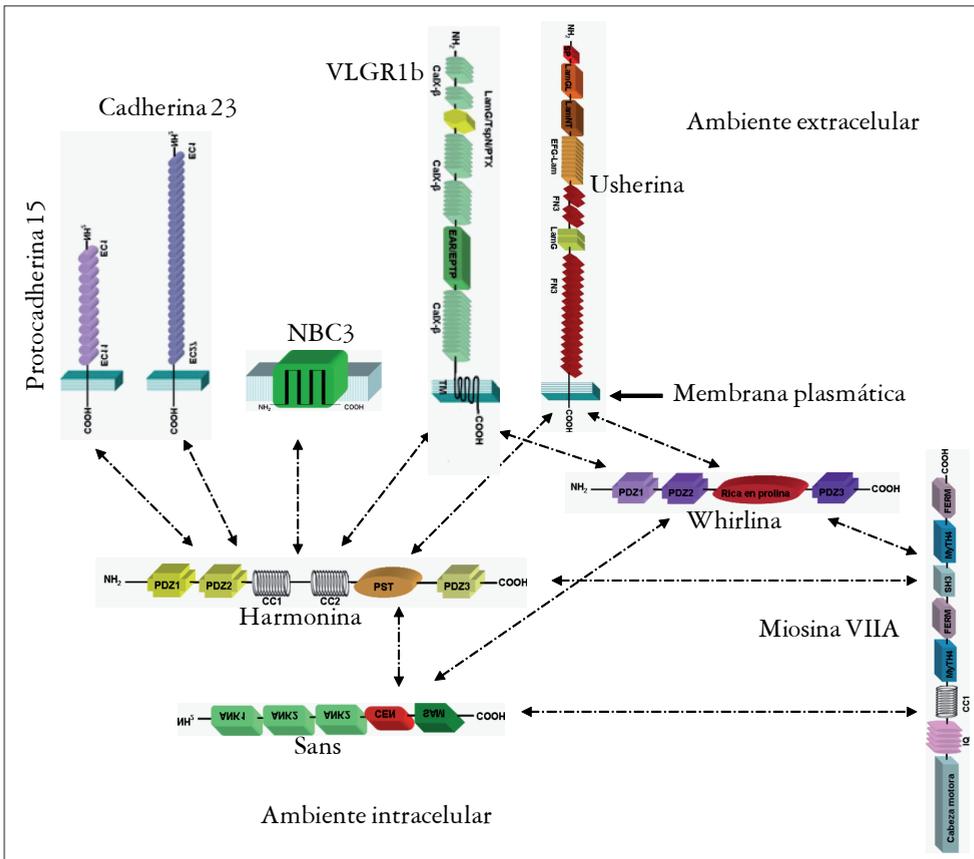
Tanto en las células ciliadas del oído interno como en los fotorreceptores de la retina, las proteínas USH se organizan en una red proteica de interacción, para asegurar que el desarrollo y funcionamiento de estas células sea el indicado. Una falla en cualquiera de las proteínas que componen esta red puede conducir al fenotipo del USH (Figura 18).

La red de interacción de proteínas USH ha sido ampliamente estudiada en las células ciliadas del oído interno. Las proteínas que coordinan esta red son harmonina (USH1C), SANS (USH1G) y whirlina (USH2D). Estas son proteínas de andamio

que contienen dominios PDZ, encargados de mediar interacciones específicas entre ellas mismas y otras proteínas (2). La principal organizadora de la red es la harmonina. Con sus tres isoformas y gracias a sus dominios PDZ, esta proteína es capaz de generar una red de interacciones con moléculas de su mismo tipo y con otras proteínas USH (3). Whirlina interactúa con miosina XVa, miosina VIIa, VLGR1b y USH2Ab (4). Por su parte, SANS interactúa con miosina VIIa, harmonina y se asocia a los microtúbulos (2).

La mayor parte de las proteínas USH contienen un motivo PBM clase I, el cual es específico de unión al dominio PDZ1 de harmonina. Estas proteínas son USH2Ab, VLGR1b, NBC3 (candidato USH2B), SANS, Miosina VIIa, CDH23 y PCDH15. Harmonina también conecta la red al citoesqueleto de actina por el dominio PST (2, 3, 5, 6).

FIGURA 18. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA RED DE INTERACCIÓN DE LAS PROTEÍNAS USH HASTA AHORA IDENTIFICADAS



Fuente: Figura creada por López G., basada en el esquema propuesto por Wijk y col. (4).

Las interacciones mencionadas entre proteínas USH ocurren en el oído interno. El perfecto funcionamiento de la red es indispensable para la diferenciación y organización coordinada de la estereocilia durante el desarrollo. La proteína miosina VIIa se encarga de estabilizar los filamentos de actina y de conectar la estereocilia a las cadherinas USH y las proteínas transmembranales USH2. Estas últimas forman uniones entre estereocilias adyacentes para coordinar el crecimiento (2, 5, 7). En células ciliadas maduras, la red USH participa en procesos de transducción mecanoeléctrica en la estereocilia (8), y posiblemente juega un papel importante en la sinapsis celular (2).

En la retina, la red se comporta de manera diferente. Al igual que en las células ciliadas del oído interno, la localización de las proteínas USH en la región sináptica de los fotorreceptores indica la importancia de la red en la sinapsis de conos y bastones (9), pero recientemente se reportó una red proteica compuesta por proteínas USH1 y USH2 en ausencia de harmonina en el segmento interno apical y el cilio conector en mamíferos. Esta red es organizada por otras dos proteínas de andamio: SANS (USH1G) y whirlina (USH2D). Además se encontró asociación de SANS con los microtúbulos, que sugiere una interacción con el citoesqueleto asociada a procesos de transporte intracelular (10). Posteriores análisis serán necesarios para esclarecer de manera precisa cómo se comporta la red en este tipo celular.

Referencias

1. Petit, C. Usher syndrome: from genetics to pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:271-297.
2. Adato, A, *et al.* Interactions in the network of Usher syndrome type 1 proteins. *Hum Mol Genet* 2005;14(3):347-56.
3. Weil, D, *et al.* Usher syndrome type I G (USH1G) is caused by mutations in the gene encoding SANS, a protein that associates with the USH1C protein, harmonin. *Hum Mol Genet* 2003;12(5):463-471.
4. Van Wijk, E, *et al.* The DFNB31 gene product whirlin connects to the Usher protein network in the cochlea and retina by direct association with USH2A and VLGR1. *Hum Mol Genet* 2006;15(5):751-65.
5. Boeda, B, *et al.* Myosin VIIa, harmonin and cadherin 23, three Usher I gene products that cooperate to shape the sensory hair cell bundle. *EMBO J* 2002;21(24):6689-6699.

6. Reiners, J, *et al.* Scaffold protein harmonin (USH1C) provides molecular links between Usher syndrome type 1 and type 2. *Hum Mol Genet* 2005;14(24):3933-3943.
7. El-Amraoui, A, Petit C. Usher I syndrome: unravelling the mechanisms that underlie the cohesion of the growing hair bundle in inner ear sensory cells. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 20):4593-4603.
8. Kros, CJ, *et al.* Reduced climbing and increased slipping adaptation in cochlear hair cells of mice with *Myo7a* mutations. *Nat Neurosci* 2002;5(1):41-47.
9. Reiners, J, *et al.* Molecular basis of human Usher syndrome: deciphering the meshes of the Usher protein network provides insights into the pathomechanisms of the Usher disease. *Exp Eye Res* 2006;83(1):97-119.
10. Maerker, T, *et al.* A novel Usher protein network at the periciliary reloading point between molecular transport machineries in vertebrate photoreceptor cells. *Hum Mol Genet* 2008;17(1):71-86.

Capítulo 10

¿POR QUÉ ESTUDIAR EL SÍNDROME DE USHER Y QUÉ HEMOS APRENDIDO?

La pregunta es interesante, ¿por qué gastarle veinticinco años al estudio de esta enfermedad? Probablemente, porque han pasado más de cien años después de que Albrecht Von Graefe hiciera el descubrimiento de tres hermanos afectados con sordera y ceguera, sin que la ciencia médica actual haya podido descubrir un tratamiento real, alguna cura definitiva a esta enfermedad genética. En los primeros capítulos, se explicó cómo desde 1984 llegamos a interesarnos en una entidad como esta y cómo el programa de Estudios genéticos en enfermedades visuales y auditivas fue creciendo solo, como una “bola de nieve”. Dentro de todas las enfermedades que limitan la visión o audición, el síndrome de Usher tiene especial significado para nosotros. Le hemos dado especial relevancia, al punto de habernos convertido en uno de los grupos de investigación que más intensamente trabaja esa enfermedad. Puede decirse que este síndrome se ha convertido en nuestra bandera, y la explicación sigue siendo simple: hay más porqués (1).

Porque nos duele ver a diario pacientes que tocan nuestras puertas pidiendo ayuda, ante la inminencia de que ese gen dañado haga estragos en sus órganos más preciados, el ojo y el oído. Porque cada vez descubrimos que son muchos los afectados y poco lo que realmente se puede hacer por ellos. Porque no estudiamos medicina o ciencias afines ni entramos en el juego de la investigación científica para quedarnos sin respuestas y sin poder hacer algo por nuestros pacientes. Porque somos un grupo de investigación que no se resigna y no se contenta con poco, pues siempre quiere llegar al fondo de las cosas. Por ello, no descansaremos hasta encontrar alguna talanquera a esta enfermedad devastadora, que sigue presentándose en nuestra población como un río desbordado y produce cada día más personas afectadas, sin

que los sistemas generales de salud (EPS) se interesen en ellas o en su calidad de vida. Porque ese mismo sistema de salud colombiano (perverso para algunos) ha resuelto sacar del plan obligatorio de salud (POS) a las enfermedades genéticas, para no cubrir los altos costos de nuestros pacientes genéticos. En consecuencia, alguien tiene que hacer algo por ellos (2).

Somos conscientes de que es un poco frustrante trabajar con alguna de las llamadas “enfermedades huérfanas”. Pero aún así, seguiremos en la lucha por conocer, aprender y divulgar todo lo que sea útil sobre esta enfermedad genética, con la esperanza de que algún día cambien las cosas para nuestros queridos pacientes sordociegos.

El “quehacer” de nuestra investigación

Nuestros estudios en el tema van desde aspectos puramente epidemiológicos de la enfermedad, pasando por detalles clínicos oculares y auditivos de pacientes y familiares; profundizando en detalle alteraciones neurológicas, inmunológicas y moleculares, hasta llegar a estudiar las circunstancias psicosociales de estas familias. A lo largo de estos veinticinco años hemos logrado consolidar una fuerte línea de investigación, y hemos obtenido resultados importantes para el conocimiento de esta entidad genética en nuestro país. Sin embargo, no siempre trabajamos solos, nuestro grupo de la Universidad Javeriana se ha asociado con la Fundación Oftalmológica Nacional y con instituciones extranjeras, como el Boys Town National Research Hospital de Omaha (Nebraska), para adelantar diversos proyectos de investigación en el tema. También hemos recibido colaboración del Molecular Otolaryngology Research Laboratories de Iowa City (Iowa). En Colombia hemos contado con la financiación de Colciencias, en proyectos como “Síndrome de Usher en Colombia, distribución y características” (cód. 1203-05-036-89 (1986)); “Estudio inmunogenético de la retinitis pigmentosa y el síndrome de Usher: respuesta celular a antígenos retinianos” (Colciencias, 1995), y “Correlación fenotipo-genotipo en el síndrome de Usher: caracterización de tipos y subtipos en la población colombiana” (cód. 6207-04-1018-98, para la Fundación Oftalmológica Nacional). También hemos contado con el apoyo financiero del NIH de los Estados Unidos, a través de un proyecto madre con el grupo del Boys Town Research Hospital de Omaha; con el apoyo de la Vicerrectoría Académica de la Pontificia Universidad Javeriana y del Instituto de Genética Humana de la Facultad de Medicina de la misma universidad. Más recientemente, con la ayuda del Fondo de Patrocinio de Ciencias Básicas para estudiantes de doctorado.

Nos hemos preocupado por llevar a cabo múltiples iniciativas en estos veinticinco años. Llevar a cabo estudios clínicos para aprender a hacer un diagnóstico temprano y correcto de la enfermedad; adelantar tamizajes en población sorda y ciega institucionalizada, para calcular la prevalencia del síndrome en nuestro país; estudiar aspectos psicosociales en familias afectadas, para identificar en qué situación viven y qué necesidades básicas tienen; analizar su entorno sociolaboral, para ayudarlos a integrarse a la sociedad; definir si hay alteraciones inmunológicas asociadas; analizar los genes implicados y definir las mutaciones causales de la enfermedad; determinar las frecuencias poblacionales de esas mutaciones e identificar afectados y su estado de rehabilitación, para remitirlos a escuelas apropiadas; ofrecer una completa asesoría genética a pacientes y familiares, para que tengan los mínimos conocimientos sobre la enfermedad que los aqueja, y, finalmente, profundizar en el conocimiento que tengan de la enfermedad, para ofrecerles una guía e información a las familias y a las instituciones para sordos y ciegos, por medio de elaboración de folletos instructivos y pedagógicos (6-8).

Resultados de nuestras investigaciones

Estudios clínicos y epidemiológicos

El Programa de Estudios Genéticos en Enfermedades Visuales y Auditivas del Instituto de Genética Humana realizó en años anteriores un estudio de tamizaje en 1.715 individuos sordos institucionalizados en Colombia, pertenecientes a 16 escuelas para sordos de 12 ciudades del país. Allí se encontró que 164 (9,6%) presentaban un patrón de anomalías compatibles con el diagnóstico de síndrome de Usher. El hecho de no haber encontrado consanguinidad en el 65,2% de las familias sugirió que el gen del síndrome de Usher era relativamente frecuente en la población colombiana, y que, probablemente, existía un considerable número de individuos portadores (heterocigotos para el gen). Se pudo establecer en la población colombiana una prevalencia del síndrome de Usher en 3,2/100.000 habitantes, dato muy similar a lo reportado en otras poblaciones. Además se observó que no hay variación geográfica o racial en la prevalencia del síndrome y que la enfermedad muestra una amplia variabilidad en la expresión y heterogeneidad genética.

Estudios posteriores nos han permitido calcular que alrededor del 10% de la población institucionalizada sorda y el 9.6% de la población limitada visual presentan síntomas sugestivos de un síndrome de Usher.

Expresión en heterocigotos y detección de portadores

Para los investigadores, siempre ha sido de gran interés definir si los portadores o heterocigotos tienen alguna manifestación fenotípica del síndrome. De hecho, como ya se mencionó en el recuento histórico, en 1959, Hallgren fue el primero en proponer realizar ERG y audiometrías en los padres de los afectados. La literatura científica muestra que en 1966 Kloepfer sugirió una aparente alta frecuencia de hipoacusia en una serie de portadores para el tipo I de la enfermedad, datos que no fueron estadísticamente significativos. En general, Kloepfer, Holland, Davenport y Kimberling han reportado posibles alteraciones visuales y auditivas en portadores (3, 8, 9), pero se sostiene lo contrario en otros reportes (Sondheimer, Karjalainen, Grondahl).

En un estudio de familias colombianas, realizamos electroretinogramas (ERG) o audiometrías en algunos padres de afectados, y ciertamente se detectaron algunas mínimas anormalidades, que no fueron suficientemente concluyentes como para afirmar que estén relacionadas con el estatus de portador. Ahora bien, esto no quiere decir que los portadores no presenten algún fenotipo especial, el problema es que no se ha encontrado el modo de confirmarlo. Hace falta estandarizar algunas pruebas clínicas que sirvan en la detección de portadores y se complementen con las actuales técnicas moleculares; sólo así, obtendremos un método confiable que permita dilucidar esta inquietud científica.

Alteraciones neurológicas en el síndrome de Usher

Ese ha sido otro tema de interés de la investigación de nuestro grupo de la Universidad Javeriana. A lo largo de la historia del estudio de la enfermedad, varios autores han reportado la presencia de alteraciones neurológicas y mentales en el síndrome de Usher. No en vano Hallgren, Vernon, Lindenov y Tamayo han realizado estudios que demuestran anormalidades; no obstante, el punto sin dilucidar aún es si se trata de daños adicionales o secundarios a la enfermedad, o si son parte de los efectos pleiotrópicos del gen (muchos fenotipos codificados por un mismo gen).

Como ya se explicó, los estudios neurológicos en el síndrome han sido concluyentes. Desde el inicio, se han demostrado anomalías del sistema nervioso central (SNC). El primero en reportarlo fue Bloom, quien evidenció atrofia cerebelar en la tomografía cerebral de seis afectados. Siguieron los reportes de Piazza y Fishman, quienes demostraron anomalías cerebelares y cerebrales en siete personas con el síndrome, al examen de resonancia magnética (RNM). Posteriormente, Kimberling y Moller apoyaron la presencia de anomalías del sistema nervioso central en unos pocos pacientes.

Sin embargo, los estudios más recientes y contundentes fueron adelantados por nuestro grupo en Colombia. Se practicó resonancia cerebral en treinta individuos con diagnóstico confirmado de síndrome de Usher tipo I, y en otros doce con tipo II, cuyas edades estaban entre 3 y 42 años. La evaluación mostró alteración de la marcha en el 88,9% de los individuos Usher tipo I, y en el 66,7% de los afectados tipo II. Este es un dato interesante, si se tiene en consideración que usualmente los enfermos del tipo II no tienen alteraciones del equilibrio y, por ende, no se esperarían cambios en la marcha.⁴ El otro hallazgo llamativo de nuestros estudios neuroradiológicos fue detectar la presencia de anomalías cerebelares, principalmente atrofia, en la resonancia cerebral del 50% de los pacientes Usher tipo I y en el 75% de los del tipo II. Nuevamente es válida la salvedad de que el tipo II no suele presentar problemas de equilibrio y, por eso, resulta todavía más interesante este hallazgo anatómico.

Las anomalías cerebelares no se correlacionaban con la edad o el sexo de los afectados, pero sí parecían hacerlo con el tipo de síndrome de Usher; de hecho, podían ser más marcadas en los afectados más jóvenes que en los más viejos, y evidentemente fueron más frecuentes en el tipo II del síndrome. Al respecto, se podría comentar que no se tiene una explicación razonable para ello y que por lo mismo podría aceptarse la hipótesis de que se trate de efectos fenotípicos de la mutación causal de la enfermedad, con la salvedad de que unas mutaciones causarían más daño cerebelar que otras. Sin embargo es prematuro sacar conclusiones, sin tener un número mayor de casos estudiados y sin hacer una correlación fenotipo-genotipo más exacta.

Además de las alteraciones cerebrales, llama la atención la presencia de “retardo mental” en algunos afectados de síndrome de Usher. Para nuestro grupo, este también ha sido otro punto interesante de investigación en estos años. Desde siempre se ha dicho que el hecho de ser sordociego podría derivar en alteraciones psiquiátricas, y habría que admitir que una persona puede tener problemas psicológicos por el impacto de la doble pérdida sensorial; no obstante, eso no explicaría satisfactoriamente la presencia de retardo mental, por ejemplo. Otra teoría podría sostener que el niño sordociego con serias dificultades para comunicarse con su entorno puede pasar muchos años de su vida en completa hipoestimulación, lo que dificulta el desarrollo de sus facultades cognitivas, y si bien no era retardado,

⁴ Debe tenerse en cuenta que la marcha depende de la vista, el oído y la propiocepción. De manera que podría verse alterada por alteraciones a cualquiera de estos niveles; máxime si hay sordoceguera.

se lo trata y se lo maneja como tal. Esa postura apoya la teoría de que si no nació retardado, se formó retardado por falta de estímulos adecuados.

Lo anterior nos lleva a considerar el real “abandono médico y social” vivido por muchos de nuestros pacientes con síndrome de Usher, totalmente aislados del mundo, porque nadie sabe comunicarse con ellos y, peor aún, ellos tampoco saben comunicarse, pues jamás han recibido una rehabilitación adecuada (por falta de recursos o porque no hay escuelas a su alcance). Por otra parte, algunos autores sostienen que el “retardo mental” es aparente, puesto que es difícil aplicar bien una prueba de coeficiente intelectual a una persona sordociega. Sin embargo, esa explicación nos parece demasiado simplista, como para aceptar que sea enteramente correcta.

Alteraciones psiquiátricas en el síndrome de Usher

Desde 1959, Hallgren notó la presencia de alteraciones mentales en personas con síndrome de Usher; de hecho, reportó en el 25% de sus pacientes problemas emocionales, como esquizofrenia o alteraciones maniaco-depresivas. Este tema tampoco nos ha sido ajeno y ha sido de interés en nuestras investigaciones.

En 1995, nuestro grupo de investigación del Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana se unió al Departamento de Psiquiatría del entonces Instituto Neurológico de Colombia (Dr. Felipe Quiroga), para evaluar a cuarenta personas con diagnóstico de síndrome de Usher, con el fin de detectar anomalías psiquiátricas. Se evidenciaron alteraciones como retardo mental limítrofe, enfermedad psicoafectiva bipolar o depresión severa en el 16,7% de los casos de síndrome de Usher tipo I y en el 33,3% de los tipo II; nótese la preponderancia del tipo II sobre el I.

Desde nuestra perspectiva, este dato resulta curioso, puesto que las personas tipo I son más profundas y tempranamente afectadas (sordociegas sin lenguaje), mientras que las del tipo II adquirieron lenguaje, suelen tener menor pérdida auditiva y empezaron más tardíamente su daño visual (sordociegos menos severos, con lenguaje). De modo que si uno pensara que la esquizofrenia o la depresión fueran simplemente secundarias, aquí hay varios aspectos interesantes por considerar. ¿Será que los tipo I están más resignados, puesto que son sordos profundos de nacimiento y por ello aceptan mejor la limitación visual, que aparece en la primera década de vida? ¿Será que se deprimen más los tipo II, justamente porque oyen mejor y toleran menos bien la pérdida de otro sentido, así sea más tardíamente? ¿Será que estas apreciaciones están sesgadas por el hecho de que los tipo I se comunican menos y, por ello, no se detecta tan fácil su depresión? Entonces surge una duda

inevitable, ¿será cierto que la depresión es más frecuente en los tipo II que en los tipo I? Cualquiera que sea la respuesta a los planteamientos anteriores, la única cosa cierta es que estas personas requieren apoyo psicológico para sobrellevar su doble discapacidad sensorial.

Por esa razón, nuestro grupo de investigación participó recientemente en la conformación de un programa de apoyo psicológico al discapacitado sordociego de origen genético, con la Fundación Derecho a Vivir en Desventaja, en Bogotá. El programa cuenta con la participación de una médica psiquiatra (la Dra. Noemí Sastoque) y el apoyo de la Facultad de Psicología de la Universidad Javeriana, para la evaluación individual y familiar de nuestros afectados y, de paso, con el fin de determinar nuevas frecuencias de enfermedad mental en el síndrome. Probablemente, ampliando el número de afectados evaluados podremos obtener datos más exactos al respecto.

Aspectos sociofamiliares en el síndrome de Usher

¿Cuáles son las necesidades reales, sociofamiliares y laborales de las personas con síndrome de Usher? Poco o nada se sabe sobre el impacto de la doble limitación sensorial en la vida cotidiana de los enfermos y sus familiares. Para responder a esta inquietud, nuestro grupo de investigación se asoció con la Facultad de Trabajo Social, del Colegio Mayor de Cundinamarca, con el propósito de diseñar un instrumento que diera información detallada sobre las necesidades reales de nuestros pacientes con síndrome de Usher, con especial énfasis en aspectos sociales, familiares y laborales. Se entrevistaron y analizaron 19 familias con 40 personas afectadas; el 84% de esas familias provenía de zona urbana y las restantes eran de origen rural.

En ese estudio de 1998 pudimos determinar que sólo el 5,3% tenía cobertura médica completa; el 26%, parcial, y más del 68%, ninguna. Esos datos traídos a la actualidad representan que una buena parte de quienes no tenían nada, hoy tienen Sisbén, que para efectos prácticos es casi lo mismo. El Sisbén cubre medicina general, pero nada especializado para su problemática de sordoceguera y alteración vestibular; es decir, diez años después su situación sigue casi igual.

Con respecto al análisis de su situación económica, en 1998, los resultados fueron dramáticos. Alrededor del 90% no contaba con medios económicos necesarios para cubrir las necesidades mínimas de los enfermos y sus familias; mientras que el 10% sí. A la fecha, la situación ha mejorado poco. Nuestro grupo ha detectado que alrededor del 70% de las familias Usher siguen en condiciones de pobreza, y dado que suelen tener más de un afectado laboralmente improductivo, los recursos

económicos siempre son insuficientes. A través de la Fundación Derecho a Vivir en Desventaja, hemos logrado que algunos reciban ayuda de la Alcaldía o de nuestra fundación, pero esto no es una solución definitiva a su situación real.

El mismo estudio demostró ese año que la mayoría tenía sólo estudios de primaria y muy pocos educación secundaria. Más adelante veremos que para el 2008 la situación se mantiene similar. Al interrogar sobre rehabilitación fue evidente que el 50% se rehabilitó como sordo, pero el otro 50% no recibió capacitación alguna. En las entrevistas se evidenció que la mayoría de las personas con Usher tipo I tenía algunas capacidades laborales, pues en los institutos de sordos les habían enseñado algunos oficios. El problema era que esta capacitación no resultaba útil cuando empezaba la limitación visual y pasaban a ser sordociegos. Lo anterior pone en evidencia la necesidad de crear escuelas de rehabilitación para sordociegos, con el fin de ofrecer programas accesibles para todos, y ojalá cubiertos por las EPS y el Sisbén.

Los datos del tipo de oficios en esa época demostraron que el 23% estudiaban y el 28% eran obreros u operarios, mientras que alrededor del 33% se quedaban en casa sin ocupación. Fue evidente que casi ninguno estaba preparado para la doble limitación, y con frecuencia se veían abocados a abandonar sus oficios. Comparando esos datos con los del 2008, resulta escalofriante constatar lo poco que ha mejorado la situación.

Otro punto que nos interesó investigar fue el estado civil de los afectados. El mayor porcentaje (82%) eran solteros y unos pocos casados o en unión libre; sin embargo observamos que esas uniones no eran estables. En una proporción considerable, el padre abandonaba el hogar, bien fuera porque culpaba a la madre de la enfermedad de los hijos o porque los rechazaba abiertamente. No obstante, lo más impactante fue observar que en algunas familias el rechazo no era sólo paterno, sino que se daba también en algunos hermanos sanos.

Con las evaluaciones sociales adelantadas hoy con la Fundación Derecho a Vivir en Desventaja, se hizo un resumen de la situación actual, según el análisis del estudio a finales del 2008. Veamos los resultados en una muestra de 38 familias bogotanas.

Edad de las personas visitadas: El 72,7%, están en el rango de 31 a 50 años de edad; seguido del rango 51 a 60, con el 13,6%; el 6,8%, para otros rangos, y sólo uno en la edad de 0 a 10 años.

Ocupación actual: La mayor parte, el 52,2%, no desarrolla actividad productiva alguna (a pesar de ser adultos). El 18,1% se dedica al hogar; el 13,6% son empleados en algún oficio, y el 6,8% son estudiantes. Se detectaron trabajos independientes, como lavacarros, construcción y empleada doméstica, cada uno con un 4,5%; seguido por otros oficios independientes e informales, como costurero, vendedor ambulante, mecánico, ebanista y finca raíz, cada uno con un 2,2%.

Nivel educativo: El 27% tienen primaria; un 27% bachillerato incompleto; un 18% primaria incompleta; otro 15,9% cuenta con bachillerato completo; un 9% tiene estudio técnico; el 6,8% no tiene estudio alguno; el 4,5% está estudiando, y ninguno de este grupo tiene nivel universitario.

Estado civil: El 56% son solteros; 41%, casados; el 9%, viudos, y 2%, separados. Los solteros viven con sus hermanos o con sus padres, a pesar de tener mayoría de edad.

Tipo de familia: La mayoría, el 56,8%, tiene una familia nuclear (padres e hijos, sin importar la edad); el 50%, familia extensa (viven con abuelos, primos o tíos), y el 2,2%, tipología unifamiliar (persona que vive sola).

Afiliación a salud: El 54,5% pertenece al sistema subsidiado de salud (Sisbén); el 47,7%, al sistema contributivo, y un 6,8% no tiene afiliación a sistema alguno.

Estrato socioeconómico: El 75% está en estrato 2; el 20,4%, en estrato 3, y un 13,6%, en estrato 1.

Tenencia de vivienda: El 47,7% reportó tenencia de casa propia, pero en realidad esa información es incorrecta, pues corresponde a casa de los padres y no de los pacientes adultos (debe sumarse como casa familiar y esto no les asegura techo cuando mueran los padres). Sigue la tenencia de casa familiar en el 45%, apartamento en arriendo en el 9% y vivienda en inquilinato para un 9%.

Como queda fácil concluir, estas personas sordociegas con síndrome de Usher siguen viviendo en condiciones muy difíciles y no parece haber programas gubernamentales efectivos que les ayuden.

Estudios inmunológicos en el síndrome de Usher

La investigación titulada “Respuesta inmune frente a antígenos de retina en pacientes con retinitis pigmentosa y síndrome de Usher” fue realizada por Alberto Gómez, María Consuelo Romero y Martalucía Tamayo, desde el Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana. El resumen de la publicación oficial del trabajo en la Revista Universitas Médica, en marzo de 2009, es el siguiente:

Introducción. Diferentes tipos de reacciones inmunológicas han sido implicadas en retinitis pigmentosa (RP) como causantes de degradaciones retinianas que pueden resultar en una pérdida visual acelerada. Sin embargo, éstas no han sido asociadas a diferentes estados de la enfermedad y no existen reportes de respuesta inmune en el síndrome de Usher.

Objetivos: Analizar la respuesta inmune celular y humoral frente a antígenos de retina y péptidos retinianos, tanto en pacientes con RP como con síndrome de Usher, y en un grupo control.

Materiales y métodos: Se prepararon extractos de retinas humanas y bovinas, y se aislaron sus proteínas, para definir su antigenicidad mediante pruebas ELISA y Western Blot. Se analizó la blastogénesis celular frente a fracciones proteicas obtenidas en la transferencia a nitrocelulosa de las proteínas separadas por electroforesis, así como frente a dos péptidos (M y D) derivados de la secuencia del antígeno S, reportado como uveitogénico en el modelo murino.

Resultados: Se encontraron reacciones significativas frente a algunos antígenos y se determinaron diferencias en la especificidad de la respuesta celular en función de la patología.

Conclusiones: Los pacientes con RP presentan inmunidad celular activa frente a los extractos retinianos, frente a la fracción F1 (la cual comprende antígenos de bajo peso molecular (< 36 kDa)), y también frente a los péptidos M y D. Los pacientes con síndrome de Usher y con algunos subtipos genéticos de RP presentaron una correlación entre el tipo de la enfermedad y el grado de inmunoreactividad frente a los antígenos utilizados en estos experimentos.

Los resultados de los estudios moleculares son muy importantes y por esta razón merecen un capítulo aparte.

Referencias

1. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo GE, Frías JL, Alvira G, Vergara O, *et al.* Usher syndrome, results of a screening program in Colombia. *Clin Genet* 1991;40:304-311.
2. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo GE, Frías JL. Study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. *Am J Med Genet* 1992;44:405-408.
3. Tamayo ML, Bernal JE, Rodríguez A, Molina M, Martínez M. Aspectos familiares y psicosociales en pacientes sordociegos. *Universitas Médica* 1995;36:7-13.
4. Tamayo ML, Maldonado C, Plaza SL, Alvira GM, Tamayo GE, Zambrano M, *et al.* Neuroradiology and clinical aspects of Usher syndrome. *Clin Genet* 1996;50:126-132.
5. Tamayo ML, Rodríguez A, Molina R, Martínez M, Bernal JE. Social, familial and medical aspects of Usher syndrome in Colombia. *Genet Couns* 1997;8:235-240.

6. Tamayo ML, Bernal JE. Alteraciones visuales y auditivas de origen genético 1998.
7. Tamayo ML, González C. Adelantos en la genética del síndrome de Usher. Bogotá: Colección Derecho a Vivir en Desventaja (12) 2003.
8. Hess-Röver J, Crichton J, Byrne K, Holland AJ. Diagnosis and treatment of a severe psychotic illness in a man with dual severe sensory impairments caused by the presence of Usher syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1999;43(Pt 5):428-434.
9. Möller CG, Kimberling WJ, Davenport SL, Priluck I, White V, Biscone-Halterman K, Odkvist LM, Brookhouser PE, Lund G, Grissom TJ. Usher syndrome: an otoneurologyc study. *Laryngoscope* Jan1989;99(1):73-79.

Capítulo 11

¿QUÉ HAN MOSTRADO LOS ESTUDIOS MOLECULARES DEL SÍNDROME DE USHER?

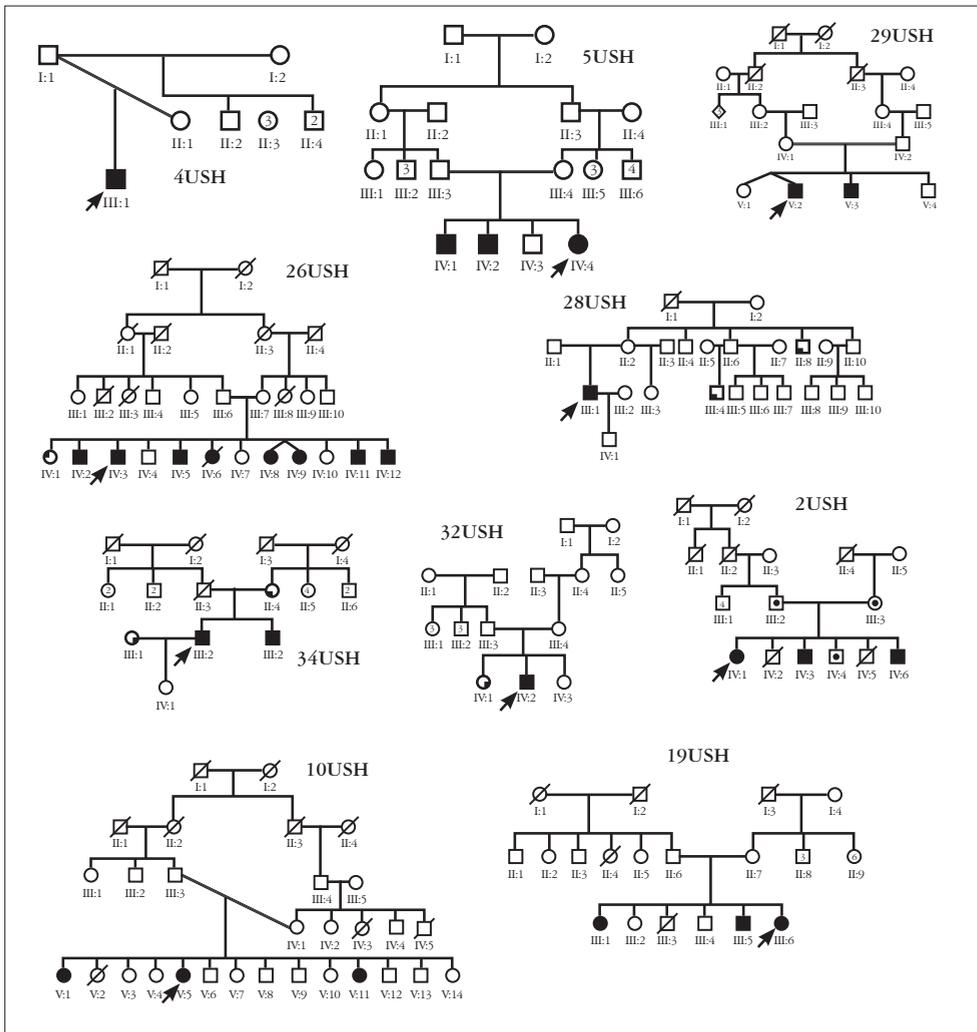
Resultados del Ligamiento Génico y estudios mutacionales en once familias colombianas con síndrome de Usher

Un proyecto de investigación clínico y molecular, financiado por el Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana y Colciencias (Contrato nro. 141-2002) y adelantado entre el 2001-2006, abrió la puerta a estudios de búsqueda de genes y mutaciones causales de la enfermedad en nuestra población y arrojó interesantes resultados. Se hizo análisis de ligamiento génico en 26 personas con síndrome de Usher, pertenecientes a once familias. Todas habían sido clínicamente caracterizadas y examinadas (examen general y ocular) en detalle. Se practicó a todos fondo de ojo y exámenes como campimetría, electrorretinograma, angiografía fluoresceínica con fotos de fondo de ojo audiometría con logaudiometría; pero las pruebas vestibulares se le hicieron sólo a 18 pacientes, por dificultades logísticas de desplazamiento. Se practicó extracción de DNA, análisis de ligamiento génico y secuenciación del ADN.

Como ya se explicó, se seleccionaron 11 familias: diez procedentes de Bogotá y una de Boyacá. Cuatro familias (36,4%) tenían Usher tipo I y siete familias (63,6%) Usher tipo II (Figura 19).

Al examen de fondo de ojo se resalta en la mayoría (por encima del 90%) hallazgos típicos de la enfermedad, como palidez del nervio óptico, atenuación de vasos sanguíneos y cúmulos de pigmento en el epitelio pigmentario retinal (EPR). Menos frecuente se observó atrofia del EPR (77%), puntos blanco-amarillentos y membrana epirretiniana o edema macular cistoide en el 30%. Las diferencias fenotípicas entre el tipo I y el tipo II no fueron significativas.

FIGURA 19. ÁRBOLES GENEALÓGICOS DE LAS FAMILIAS ESTUDIADAS



El ERG y la campimetría fueron anormales en el 100% de los afectados. La angiografía mostró atenuación vascular en el 92%, alteraciones maculares en el 62%, espículas de hueso en el 46%, moteado del EPR en el 46%, atrofia del EPR en el 23% y alteración del nervio óptico en el 7,7%.

TABLA 8. HALLAZGOS EN LOS EXÁMENES DE AFECTADOS CON SÍNDROME DE USHER TIPO I Y TIPO II (EPITELIO PIGMENTARIO RETINAL- EPR)

Examen	Resultado	Tipo I	Tipo II	
Campimetría	Alteración: constricción	6 (100%)	15 (100%)	
ERG	Anormal	8 (100%)	11 (100%)	
Angiografía	Atenuación vascular	-	12 (92,3%)	
	Alteración del nervio óptico	-	1 (7,7%)	
	Alteraciones maculares	-	8 (61,5%)	
	EPR	Atrofia	-	3 (23,1%)
		Espículas de hueso	-	6 (46,2%)
		Moteado	-	4 (30,8%)
Hipopigmentación		-	1 (7,7%)	

A todos se les practicó audiometría y logaudiometría, y se encontró que la mayoría presentaba sordera sensorial profunda bilateral (Tabla 9). Se realizaron pruebas vestibulares (electronistagmografía) en 18 afectados, y se detectó hipoactividad en el 89% de los individuos tipo I y arreflexia en el 11%; mientras que la prueba vestibular fue normal en todos los casos tipo II (Tabla 10).

TABLA 9. RESULTADOS DE AUDIOMETRÍAS EN AFECTADOS USH TIPO I Y II

Tipo clínico	Resultado	Frecuencia
Tipo I <i>n</i> = 9	HNS severa bilateral	1 (11,1%)
	HNS profunda bilateral	8 (88,9%)
Tipo II <i>n</i> = 17	HNS moderada bilateral	3 (17,6%)
	HNS moderada a severa bilateral	4 (23,6%)
	HNS severa bilateral	7 (41,2%)
	HNS profunda bilateral	3 (17,6%)

TABLA 10. RESULTADOS DE PRUEBAS VESTIBULARES DE AFECTADOS USH TIPO I Y II

Tipo clínico	Resultado	Frecuencia
Tipo I, <i>n</i> = 9	Hipoactividad bilateral	8 (88,9%)
	Arreflexia bilateral	1 (11,1%)
Tipo II, <i>n</i> = 9	Actividad bilateral normal	9 (100%)

Pruebas moleculares

En tres de las cuatro familias clasificadas como Usher tipo I (75%) se evidenció ligamiento al *locus* USH1B, y en la otra familia (25%) a los *loci* USH1B y USH1C; quedó pendiente definir su tipificación. Seis de las 7 familias tipo II (85,7%) mostraron ligamiento al *locus* USH2A, mientras que en la familia 1USH (14,3%) no se observó ligamiento a *locus* alguno (Tabla 11).

TABLA 11. RESULTADOS ANÁLISIS DE LIGAMIENTO Y SECUENCIACIÓN AUTOMÁTICA

Tipo clínico	Familia	Ligamiento	Lod score Zmax	Mutación o cambio
Tipo I	4USH	USH1B USH1C	2,79 3,25	No identificada
	5USH	USH1B	3,31	Heterocigoto IVS42- 26insTTGAG - <i>Myo7A</i>
	10USH	USH1B	3,78	R634X (CGA-TGA) exón 16- <i>Myo7A</i>
	18USH	USH1B	4,04	No identificada
Tipo II	1USH	–	–	–
	2USH	USH2A	1,33	Homocigoto 2299delG- <i>USH2A</i>
	19USH	USH2A	3,75	No identificada
	26USH	USH2A	3,59	No identificada
	28USH	USH2A	3,44	Heterocigoto 2299 del G- <i>USH2A</i>
	32USH	USH2A	3,06	Heterocigoto 2299 del G- <i>USH2A</i>
	34USH	USH2A	3,02	Heterocigoto 2299 del G- <i>USH2A</i>

La secuenciación automática de las familias tipo I que habían mostrado ligamiento positivo a USH1B identificó dos cambios: la IVS42-26insTTGAG exón 43 en estado heterocigoto y la mutación R634X (CGA-TGA) exón 16 del gen *Myo7A* en estado homocigoto (Figura 20). En referencia a las familias tipo II, en 3 de ellas (42,8%) se encontró la mutación 2299delG en estado heterocigoto, y en una (14,3%) en estado homocigoto en el gen *USH2A* (Figura 21). En otras dos familias no se identificó mutación. La mutación 2299delG (delección de una guanina en la posición 2299) es reconocida en la literatura como la más frecuente en el síndrome de Usher tipo II.

FIGURA 20. MUTACIÓN R634X (CGA-TGA) EN EL GEN *MYO7A* EN ESTADO HOMOCIGOTO, EN UN INDIVIDUO AFECTADO DE LA FAMILIA TOUSH (IZQUIERDA) Y SECUENCIA NORMAL (DERECHA)

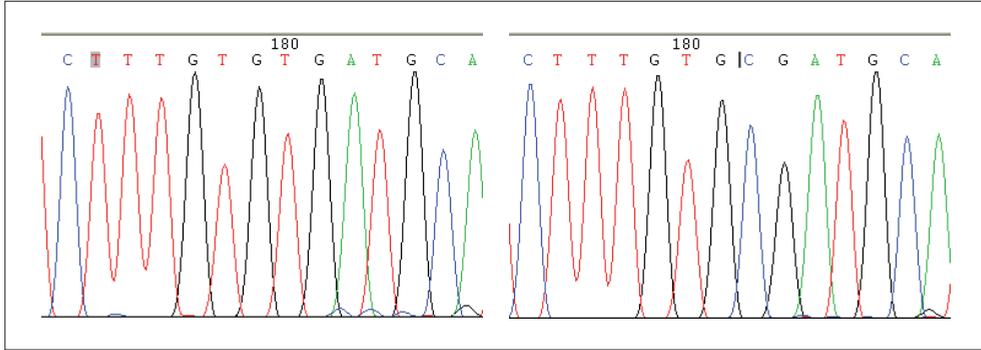
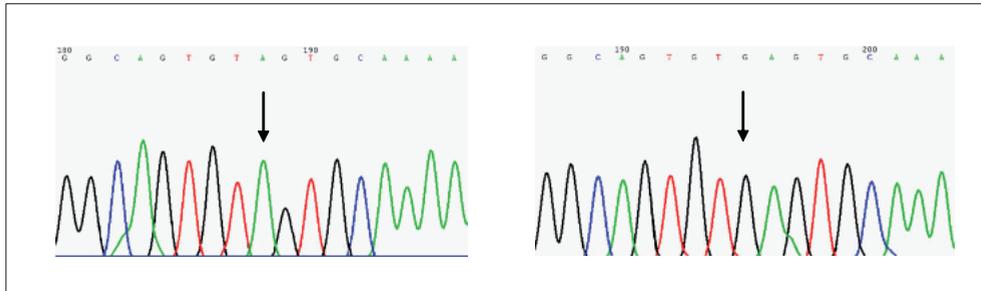


FIGURA 21. MUTACIÓN 2299DELG EN EL GEN *USH2A* EN ESTADO HOMOCIGOTO, EN UN INDIVIDUO AFECTADO DE LA FAMILIA ZUSH (IZQUIERDA) Y SECUENCIA NORMAL (DERECHA)



Correlación genotipo-fenotipo

En los afectados con síndrome de Usher tipo II-A, en cuyas pruebas moleculares se detectó la mutación causal 2299delG, se logró definir que el fenotipo retiniano es muy homogéneo y la mayoría presentaba hallazgos típicos de la RP, como palidez del nervio, atenuación de vasos sanguíneos y espículas de hueso. Los exámenes paraclínicos oculares fueron similares en todos; por su parte, la evaluación auditiva no mostró variación importante entre los afectados, todos tenían hipoacusia NS severa bilateral. Lo único llamativo fue que en un caso heterocigoto compuesto para la mutación 2299 del G (la otra mutación no identificada aún), la sordera era más profunda que en los demás. Cabe la hipótesis de que sea la otra mutación que no conocemos aún, la que contribuya a la producción de un fenotipo más severo; no obstante, esto es imposible de confirmar con la evidencia actual.

Con respecto al fenotipo retiniano, tampoco podemos plantear conclusiones definitivas. En los afectados de USH2A, en quienes hasta el momento no se ha identificado la mutación causal, los hallazgos retinianos son muy homogéneos en todos. En el fondo de ojo de todos los individuos Usher tipo I (subtipo 1B y posible 1C), se observaron manifestaciones clásicas de RP, pero pareciera que tienen una interesante frecuencia de desprendimiento del vítreo posterior (66,7%). Debido a que no hay dos familias con la misma mutación, no es posible establecer comparaciones.

Conclusiones

En general, nuestros resultados muestran que no hay patrones clínicos retinianos o auditivos específicos para cada uno de los diferentes subtipos identificados. Por ello, consideramos importante que a futuro se amplíen los estudios moleculares a un mayor número de familias. Con respecto a la clasificación fenotípica, diez de once familias estudiadas fueron subtipificadas. Cuatro se clasificaron como tipo I, dentro de las cuales hubo tres subtipo USH1B y otra entre los subtipos USH 1B y 1C. Por otra parte, seis familias fueron USH tipo II, todas del tipo USH2A.

La exclusión de ligamiento para la familia 1USH dada por valores de *lod score* negativos para los loci estudiados, implica que más adelante se haga una búsqueda de nuevos genes candidatos. Por otra parte, es importante comenzar a estudiar otra serie de familias clasificadas como Usher atípico, que podrían dar luces futuras para el entendimiento de la enfermedad.

El análisis de ligamiento fue positivo para tres familias clasificadas como USH 1B, y se identificó la mutación causal en una de ellas. En la cuarta familia los resultados sugieren dos posibilidades: USH1B y USH1C, pero dado un *lod score* más alto para el *locus* 1C, cabe pensar que esté involucrado el gen *harmonina*. El análisis de ligamiento para las familias USH tipo II también fue positivo para las seis analizadas. Se identificó mutación en cuatro de ellas; se mostró que en una de ellas los afectados eran homocigotos para la mutación 2299delG, mientras que en las tres restantes fueron heterocigotos compuestos (estando pendiente identificar la otra mutación). En resumen, la secuenciación permitió identificar el cambio IVS42-26insTTGAG (en estado heterocigoto) y la mutación R634X en estado homocigoto (CGA-TGA) en el gen *MYO7A*, y la mutación 2299delG en estado homocigoto y heterocigoto en el gen *USH2A*.

Como conclusión final, después de más de veinticinco años de trabajar el tema, aún queda mucho por hacer y recursos por conseguir, para extender los estudios moleculares a un mayor número de familias (1-7).

Resúmenes de estudios moleculares realizados

Gene mapping of Usher syndrome type IIA: Localization of the gene to 2.1-cm segment on chromosome 1q41.

Kimberling WJ, Weston MD, Moller C, Van Aarem A, Cremers WRJ, Sumegi J, Ing P, Connolly C, Martini A, Milani M, Tamayo ML, Bernal JE, Greenberg J, Ayuso C. *Am J Hum Genet* 1995;56:216-23.

Abstract: Usher syndrome type II is associated with hearing loss and retinitis pigmentosa but not with any vestibular problems. It is known to be genetically heterogeneous, and one locus (termed USH2A) has been linked to chromosome 1q41. In an effort to refine the localization of USH2A, the genetic map of the region between and adjacent to the marker loci previously recognized as flanking USH2A (D1S70 and PPOL) is updated. Analysis of marker data on 68 Usher II families places the USH2A gene into a 2.1-cM region between the markers D1S237 and D1S229. The gene for transforming growth factor beta 2 (TGFB2) and the gene for the homeodomain box (HLX1) are both eliminated as candidates for USH2A, by virtue of their localization outside these flanking markers. The earlier finding of genetic heterogeneity was confirmed in six new families, and the proportion of unlinked Usher II families is estimated at 12.5%. The placement of the USH2A gene into this region will aid in the physical mapping and isolation of the gene itself.

Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type II A

Eudy J, Weston M, Yao S, Hoover D, Ahmad I, Cheng J, Ayuso C, Cremers C, Davenport S, Moller C, Tamayo ML, Morton C, Swaroop A, Kimberling W, Sumegi J. *Science* 1998;280:1753-1757.

Abstract: Usher syndrome type IIa (OMIM 276901), an autosomal recessive disorder characterized by moderate to severe sensorineural hearing loss and progressive retinitis pigmentosa, maps to the long arm of human chromosome 1q41 between markers AFM268ZD1 and AFM144XF2. Three biologically important mutations in Usher syndrome type IIa patients were identified in a gene (USH2A) isolated from this critical region. The USH2A gene encodes a protein with a predicted size of 171.5 kilodaltons that has laminin epidermal growth factor and fibronectin type III motifs; these motifs are most commonly observed in proteins comprising components of the basal lamina and extracellular matrixes and in cell adhesion molecules.

Genetic heterogeneity of usher syndrome: analysis of 151 families with usher type I

Astuto LM, Weston MD, Carney CA, Hoover M, Cremers CWRJ, Wagner M, Moller C, Smith RJH, Pieke-Dahj S, Greenberg J, Ramesar R, Jacobson SG, Ayuso C, Heckenlively JR, Tamayo M, Gorin MB, Reardon W, and Kimberling WJ. *American Journal of Human Genetics* 2000;67:1569-1574.

Abstract: Usher syndrome type I is an autosomal recessive disorder marked by hearing loss, vestibular areflexia, and retinitis pigmentosa. Six Usher I genetic subtypes at loci USH1A-USH1F have been reported. The MYO7A gene is responsible for USH1B, the most common subtype. In our analysis, 151 families with Usher I were screened by linkage and mutation analysis. MYO7A mutations were identified in 64 families with Usher I. Of the remaining 87 families, who were negative for MYO7A mutations, 54 were informative for linkage analysis and were screened with the remaining USH1 loci markers. Results of linkage and heterogeneity analyses showed no evidence of Usher types Ia or Ie. However, one maximum LOD score was observed lying within the USH1D region. Two lesser peak LOD scores were observed outside and between the putative regions for USH1D and USH1F, on chromosome 10. A HOMOG $\chi^2(1)$ plot shows evidence of heterogeneity across the USH1D, USH1F, and intervening regions. These results provide conclusive evidence that the second-most-common subtype of Usher I is due to genes on chromosome 10, and they confirm the existence of one Usher I gene in the previously defined USH1D region, as well as providing evidence for a second, and possibly a third, gene in the 10p/q region.

Resúmenes de otro tipo de investigaciones adelantadas y publicaciones del grupo de trabajo

Usher syndrome: results of a screening program in Colombia

Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo G, Frías JL, Vergara O, Alvira G, Rodríguez V, Uribe JI, Silva JC. *Clinical Genetics* 1991;40:304-311.

Abstract: Otological, ophthalmological and genetic studies were performed in 46 patients with Usher syndrome, identified through a screening program in Colombia. Of them, 69.6% had Usher syndrome type I, 26.1% type II, and 4.3% type III. Thirty-three patients showed profound deafness (71.7%), while 13 (28.3%) had moderate to severe hearing loss. The ophthalmologic manifestations showed marked variability. Although the majority of the patients had serious ocular impairment before age 20, 32.6% had good central visual acuity. The prevalence of Usher

syndrome in Colombia, estimated at 3.2/100,000, warrants the implementation of screening programs in schools for the deaf and for the blind. Our study confirms that Usher syndrome shows no geographic or racial variation and that the disorder has a wide variability of expression and genetic heterogeneity. The large size of the families we have detected may provide important opportunities for further genetic studies, particularly in terms of the assignment of the locus and gene mapping.

Resonancia magnética cerebral en síndrome de Usher

Tamayo ML, Plaza S, Bernal J, Maldonado C, Alvira G, Tamayo G, Zambrano M. Univ Med 1993;34(1):25-31.

Resumen: En este estudio se examinó a 14 pacientes con síndrome de Usher (USH) desde el punto de vista neurológico y mediante técnicas de imágenes diagnósticas, como la resonancia magnética (RM). Seis pacientes tenían USH tipo II y los ocho restantes, tipo I. Hasta ahora los estudios radiológicos del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con USH habían sugerido anomalías en la fosa posterior, como atrofia del vermis cerebeloso, de los hemisferios cerebelosos y del lóbulo occipital, así como disminución del flujo sanguíneo cerebelar. Las lesiones fueron identificadas en la corteza cerebelosa, en la sustancia blanca y en la región de los tractos vestibulares. El USH se acompaña, además, de alteraciones en la función del VIII par craneal. Por los anteriores motivos, los pacientes con esta enfermedad tienen trastornos en la coordinación motora y en la marcha. Nuestras observaciones ratifican algunos hallazgos de otros investigadores, pero hemos definido otros aspectos importantes, como que estas alteraciones están presentes no sólo en el USH tipo II (como había sido sugerido por otros autores), sino también en el tipo I. Por otra parte, parece haber correlación entre la presencia de alteración vestibular y el hallazgo de anomalía del SNC. Las manifestaciones clínicas no guardan relación en todos los casos con las lesiones detectadas en la RM. Finalmente, demostramos variabilidad intrafamiliar en cuanto a los hallazgos del SNC, pero no en cuanto al tipo de USH. En nuestra opinión es necesario realizar mayores análisis en los afectados y sus familiares, con el propósito de determinar el verdadero valor de los hallazgos neurológicos y neurorradiológicos, ya que es más probable pensar que el compromiso del SNC es la manifestación de los efectos pleotrópicos del gen causante.

Neuroradiology and clinical aspects of usher syndrome

Tamayo L, Maldonado C, Plaza S, Alvira G, Tamayo G, Zambrano M, Frías J, Bernal J. Clin Genet 1996;50:126-132.

Abstract: We describe the neurological evaluation and MRI analysis of 30 patients, belonging to 16 families with Usher syndrome (US) type I and type II (US1 and US2). In addition to the classic visual and audiological abnormalities seen in these patients, we observed abnormal gait in 88.9% of US1 and in 66.7% of US2 patients and abnormal coordination in 33.4% of US1, and in 58.3% of US2. Borderline mental retardation, depression or bipolar affective disorder were observed in 16.7% US1 and 33.3% of US2 patients. MRI analysis showed cerebellar abnormalities in 50% of US1 and 75% of US2 patients, but no clear correlation was observed between structural abnormalities and clinical findings. A pattern for the MRI classification of US patients is suggested.

Cartografía del genoma humano y bases genéticas de los síndromes de Waardenburg y Usher
Bernal JE, Tamayo ML, Plaza SL. Acta de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello 1995;24:1.

Resumen: La cartografía puede ser descrita o definida como los diferentes métodos que existen para identificar genes en el genoma. Es evidente, entonces, que se trata de la ubicación de los diversos genes existentes; además, por extensión, esta ciencia debe comprender la descripción de cada uno de ellos. Ese es el estudio que realmente pretende hacer el proyecto mundial del genoma humano. Todo esto es parte de la cartografía de genes, metodología que ha avanzado recientemente gracias a las nuevas técnicas desarrolladas.

Las técnicas para el estudio del DNA son variadas y se basan en dos curiosos descubrimientos. En 1969 se produjo el primero: el hallazgo de las enzimas de restricción, que son productos naturales que tienen las bacterias para destruir el DNA no propio y usualmente introducido a ellas por virus. El segundo hallazgo fue el blotting, o método de southern blot, el cual permitió recoger el DNA después de haberlo sometido a una electroforesis, pasándolo a otro material en el cual se puede trabajar mejor que el medio de soporte de la electroforesis.

Resulta interesante que desde 1911 se encuentren comentarios sobre la posible ubicación de genes, cuando se sugiere que el gen de la ceguera al color pudiera estar en el cromosoma X. En 1950, se habla en la literatura de otras enfermedades que van siendo estudiadas, y se empieza a puntualizar la localización de otros genes.

Atypical families found while searching for Usher syndrome in Colombia

González CP, Medina D, Gelvez N, Tamayo ML. The American Journal of Human Genetics 2002;71;4.

Abstract: Usher Syndrome (USH) is comprised of a group of autosomal recessive disorders characterized by congenital sensorineural hearing loss, vestibular dysfunction, and progressive retinitis pigmentosa (RP). This entity is clinically and genetically heterogeneous. The syndrome has been divided into three clinical types based on the severity of hearing loss, the extent of vestibular involvement, and age at onset and progression of hearing loss. USH is the foremost cause of combined blind/deafness in the world. The prevalence in Colombia is estimated in 3.2/100,000 inhabitants.

Our group has been working since 1984 in a screening program for USH, carrying out otological, ophthalmological, genetic studies and also, genetic counseling in affected individuals and their families. In this process, we found out that many patients that were given an initial Usher Syndrome Diagnosis by the physician, after considering all the clinical and family traits together, were not the typical Usher Syndrome. We describe the cases and clinical traits of 3 atypical Usher Syndrome families.

Family 1, showed RP and sensorineural deafness but in an autosomal dominant pattern in three generations. In Family 2, two of the affected presented autosomal recessive RP with sensorineural profound deafness, but two other affected siblings had only RP. The propositus of these families were diagnosed as Usher Syndrome when considered isolated. Family 3, product of a consanguineous marriage, showed RP in two women but one of them referred hearing loss, with three brothers with deafness and another one with RP.

Our purpose is to emphasize that researchers and clinicians must be aware of certain cases that seems to be Usher Syndrome families, really are not. There is a high frequency of RP with sensorineural deafness in families without being Usher Syndrome.

Correlación fenotipo-genotipo en el síndrome de Usher: caracterización clínica de familias colombianas

Tamayo ML, Medina D, González CP, Gelvez N, Rodríguez V, Zapata A, Kimberling WJ. Revista Pediatría 2002;37(4).

Resumen: Nuestro trabajo se realizó con el objetivo de llegar a una caracterización clínica en diversas familias colombianas, basados en un programa de tamizaje que realiza desde hace más de quince años el grupo de enfermedades genéticas visuales y auditivas, que dirige la doctora Martalucía Tamayo.

Se seleccionaron las historias clínicas de casos antiguos y se evaluaron para determinar si eran candidatos o no para el estudio. La labor de ubicación de todos los miembros familiares fue un poco dispendiosa y no fue fácil lograrlo en todos los casos, pues el cambio de residencia de estos pacientes suele ser frecuente. Algunas familias contaban sólo con el afectado y la madre, en algunos casos los padres habían muerto y los hermanos eran en realidad medio-hermanos (hermanos sólo por parte de uno de los padres). Algunos estudios de ligamiento se adelantaron en el laboratorio del doctor Kimberling, en Omaha, Nebraska, a donde se enviaron solamente las familias que salieron elegibles para dicho análisis. Los resultados finales fenotípicos se definieron en Bogotá, así como la organización y el análisis global de los datos finales presentados.

Síndrome de Usher atípico en dos familias colombianas de Bogotá

López Leal G, Gelvez N, Medina D, Flórez S, González P, Tamayo M. Revista de la Sociedad Colombiana de Oftalmología 2004;37(4).

Resumen: El síndrome de Usher se caracteriza por ser un desorden genético de herencia autosómica recesiva, que cursa con sordera neurosensorial congénita, retinitis pigmentosa progresiva (RP), y, en algunos casos, disfunción del sistema vestibular. Nuestro propósito fue realizar un estudio descriptivo en dos familias bogotanas con diagnóstico clínico de síndrome de Usher atípico. Para esto, todos los individuos fueron valorados mediante estudios clínicos, audiológicos y oftalmológicos. Los resultados obtenidos nos muestran, en una de las familias, un mecanismo de herencia autosómico dominante de RP, asociada con sordera progresiva y presencia de un individuo con sordera, pero sin RP. En la segunda familia se observan casos de sordera asociada a RP, sordera aislada sin alteraciones retinianas y manifestaciones retinianas típicas de RP con una audición normal. Los hallazgos clínicos de estas dos familias constituyen un claro ejemplo de síndrome de Usher atípico; sin embargo, es necesario complementar estos estudios clínicos con pruebas moleculares.

Genetic counseling in Usher syndrome: linkage and mutational analysis of 10 Colombian families

Tamayo M, López Leal G, Gelvez N, Medina D, Kimberling W, Rodríguez V, Tamayo G, Bernal J. Genetic Counseling 2008;19(1):15-27.

Abstract: *Genetic Counseling in Usher Syndrome: Linkage and mutational analysis of 10 Colombian families:* Usher Syndrome (US), an autosomal recessive disease, is characterized by retinitis pigmentosa (RP), vestibular dysfunction, and congenital sensorineural deafness. There are three recognized clinical types of the disorder. In order to improve genetic counseling for affected families, we conducted linkage

analysis and DNA sequencing in 10 Colombian families with confirmed diagnosis of US (4 type I and 6 type II). Seventy-five percent of the US1 families showed linkage to locus USH1B, while the remaining 25% showed linkage to loci USH1B and USH1C. Among families showing linkage to USH1B we found two different mutations in the MYO7A gene: IVS42-26insTTGAG in exon 43 (heterozygous state) and R634X (CGA-TGA) in exon 16 (homozygous state). All six US2 families showed linkage to locus USH2A. Of them, 4 had c.2299delG mutation (1 homozygote state and 3 heterozygous); in the remaining 2 we did not identify any pathologic DNA variant. USH2A individuals with a 2299delG mutation presented a typical and homogeneous retinal phenotype with bilateral severe hearing loss, except for one individual with a heterozygous 2299delG mutation, whose hearing loss was asymmetric, but more profound than in the other cases. The study of these families adds to the genotype-phenotype characterization of the different types would like to emphasize the need to perform DNA studies as a prerequisite for genetic counseling in affected families.

Referencias

1. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo GE, Frias JL, Alvira G, Vergara O, *et al.* Usher syndrome, results of a screening program in Colombia. *Clin Genet* 1991;40:304-311.
2. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo GE, Frías JL. Study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. *Am J Med Genet* 1992;44:405-408.
3. Tamayo ML, Bernal JE, Rodríguez A, Molina M, Martínez M. Aspectos familiares y psicosociales en pacientes sordo-ciegos. *Universitas Médica* 1995;36:7-13.
4. Tamayo ML, Bernal JE. Alteraciones visuales y auditivas de origen genético 1998.
5. Tamayo ML, Maldonado C, Plaza SL, Alvira GM, Tamayo GE, Zambrano M, *et al.* Neuroradiology and clinical aspects of Usher syndrome. *Clin Genet* 1996;50:126-132.
6. Tamayo ML, Rodríguez A, Molina R, Martínez M, Bernal JE. Social, familial and medical aspects of Usher syndrome in Colombia. *Genet Couns* 1997;8:235-40.
7. Tamayo ML, González C. Adelantos en la genética del síndrome de Usher. Bogotá: Colección Derecho a Vivir en Desventaja (12) 2003.

Capítulo 12

NECESIDADES DE SORDOCIEGOS Y MANEJO GLOBAL DEL SÍNDROME DE USHER

La rehabilitación incluye muchos aspectos que siempre deben ser considerados en el paciente con síndrome de Usher, dado que presenta una condición de sordoceguera (1-6).

Necesidades urgentes de las personas sordociegos en Bogotá

Nuestros estudios de trabajo social han mostrado que el 34% de los pacientes requieren valoración auditiva y que el 80% de los afectados no tienen como movilizarse a esos exámenes.

La segunda necesidad es la grave situación emocional, el impacto psicológico de la doble limitación. Es evidente que el tratamiento psiquiátrico debe ser cubierto por el Sisbén o las EPS.

La tercera necesidad y, no por ello menos importante, es el desarrollo de redes sociales que les ayude a tener acceso a servicios de la alcaldía, recreación o atención en los COL (Centro Operativo Local).

La situación económica de muchas de nuestras familias es la cuarta necesidad y un tema primordial. La Fundación Derecho a Vivir en Desventaja ha desarrollado un “plan padrino” y otras acciones de apoyo económico y donaciones, para asegurar que estas familias tengan cubiertas sus necesidades básicas de alimentación, salud, recreación, educación y vivienda.

Otra necesidad urgente es la asesoría jurídica. Muchas personas afectadas ya están lo suficientemente limitadas como para ser candidatos a pensión de invalidez, y requieren colaboración para los trámites. En menor porcentaje, algunos

requieren derechos de petición o tutelas para obtener audífonos o que se les presten otros servicios.

Siguen varias necesidades relacionadas con la salud, como que reciben pocas valoraciones medicas, algunos permanecen sin diagnostico medico exacto, falta de examen visual periódico de control, a muchos no les autorizan exámenes paraclínicos de control, etc.

Se detectó también en el 15.9% la necesidad de recreación. Son personas que jamás salen de sus casas y no tienen actividades lúdicas (escultura, música o pintura).

Otra necesidad, que es una situación realmente “dramática”, es el aspecto laboral. Es urgente dirigir esfuerzos en la búsqueda de empleo para las personas sordociegas, lo que no es fácil por su discapacidad; pero es posible buscarles capacitación y lograr un mayor compromiso de los empresarios para encontrarle alguna solución a esta necesidad.

Las malas relaciones intrafamiliares con una consecuente “disfunción familiar” es otra de las necesidades que se detectaron en algunos casos. La discapacidad producto de esta enfermedad, genera relaciones tensas entre los familiares; eso es parte del proceso educativo que se les debe dar a estas familias.

Conclusión

Pretendemos demostrar que un individuo diagnosticado, manejado, rehabilitado y capacitado a tiempo, tendrá la posibilidad de alcanzar una vida digna y feliz, a pesar de las limitaciones que presente; es posible vivir con problemas físicos y desarrollarse como persona plena y autosuficiente. Pero este sueño requiere que a esta población discapacitada, que vive realmente *en desventaja*, se le preste el adecuado y oportuno servicio médico que se amerita en cada caso; tal sería por ejemplo el de valoración genética, de neuropediatría, de especialistas pediátricos, valoración auditiva y visual cada año, terapias ocupacionales, auditivas y físicas.

En resumen, nos atrevemos a plantear un punto que a nuestro modo de ver y en nuestra experiencia de más de veinticinco años de seguimiento en el tema, que la “clave del seguimiento” está en el personal que apoye un programa de este tipo y sus funciones precisas. Lo ideal es contar con profesionales licenciados en Enfermería y en Trabajo Social, que día a día estén pendientes de esta población, que las bases de datos tengan un completo y correcto llenado, de llamar periódicamente a cada familia y aplicar un formulario o encuesta (instrumento de trabajo social) que mida sus necesidades, tome nota de sus inquietudes, evalúe las falencias y demás problemas que se presenten, para aplicar correctivos a tiempo (7-12).

Rehabilitación global y habilitación

Una persona es sordociega cuando tiene un grado de deficiencia visual y auditiva grave, que le ocasiona serios problemas en la comunicación y en la movilidad. Una persona sordociega necesita ayudas específicas para superar estas dificultades en la vida diaria y poder desarrollar actividades educativas, laborales y comunitarias. Por lo general, se involucran dentro de este término no solamente a las personas que tienen una pérdida total de estos dos sentidos, sino a aquellas que tienen remanente visual y/o auditivo, que debe ser aprovechado de la mejor manera con el fin de que su “incapacidad” sea la menor posible.

La situación actual de esta población es “casi desesperada”, lo que los lleva a buscar todo tipo de alternativas. Tal vez por ello sean presa fácil de “avivatos” o estafadores que ofrecen curas milagrosas o tratamientos, que supuestamente detienen la progresión de la enfermedad. Nada de eso está confirmado y, por ello, nada recomendamos. Pero sí podemos explicarles de manera objetiva lo que se está haciendo en la actualidad (12).

En la sección del anexo 2 de este libro, el lector encontrará explicación sobre las ayudas que hay, quirúrgicas y médicas, para los limitados visuales y los limitados auditivos, respectivamente.

En conclusión, adelantamos el concepto de que los manejos quirúrgicos de la retinitis pigmentosa siguen siendo experimentales y que quien desee someterse a dicha cirugía, debe ser consciente de que no hay garantía total; contrario al implante coclear para la sordera, el que ha sido altamente exitoso en la mayoría de los casos.

El verdadero manejo aprobado por científicos y clínicos de ésta y otras enfermedades que implican procesos degenerativos crónicos de la retina es la alimentación centrada en la ingesta juiciosa de ciertos nutrientes que contengan sustancias *antioxidantes* (capítulo siguiente, recomendaciones nutricionales) (1).

Fórmula médica sugerida en el síndrome de Usher

- Multivitamínicos (tabletas): tomar una tableta día por medio, tres veces a la semana, por tiempo indefinido (lunes, miércoles y viernes).
- Omega 3 (cápsulas): tomar una cápsula día por medio, tres veces a la semana, por tiempo indefinido (martes, jueves y sábado).

Recomendaciones nutricionales en síndrome de Usher

No sobran unos consejos obtenidos en internet (1). Algunos apartes fueron publicados en *The International Journal of Psychiatry and Medicine*, y un resumen detallado se encuentra en la página web: <http://www.slideshare.net/anisuki/20-consejos-para-la-salud-presentation?type=powerpoint> (1). Nos interesa que las personas con alguna deficiencia genética lean estos consejos prácticos para mejorar y mantener su salud, que aunque no curan ni revierten el proceso degenerativo de la retina, sí ayudan a que este sea un poco más lento. Esta información circula libremente por internet y sea de esas universidades o no, por lo menos son consejos útiles y buenos. Recomendables, claro está.

Esto ayudará a mejorar su alimentación y, por ende, cualquier enfermedad que usted presente. Manténgase sano con cantidades apropiadas y adecuadas de nutrientes. Las Universidades de Harvard y Cambridge dan estos consejos saludables. Nada se pierde con comer bien, rico y saludable.

Vitaminas

Las vitaminas son imprescindibles para el funcionamiento del cuerpo humano, aunque no son fuente de energía. Son buenas en pequeñas cantidades, no se debe abusar de ellas. A continuación, se detallan las vitaminas que se deben consumir y los alimentos en donde se pueden encontrar.

Vitamina A (retinol): Está contenida en zanahoria, tomate, sardinas, yema de huevo, aceite animal, vegetales frescos, queso, leche, hígado, frutas verdes y espinacas.

Vitamina B1 (tiamina): Se encuentra en la cáscara de los cereales, manzana, huevo, carnes, nueces, legumbres, granos enteros y mantequilla.

Vitamina B2 (riboflavina): Presente en casi todos los lácteos (leche y queso), carne, huevos, pan integral y cereal, hígado, granos enteros y verduras de hojas verdes.

Vitamina B6 (piridoxina): Se halla en yema de huevo, hígado, riñón, carnes en general, cereales, plátanos, verduras de hoja verdes, granos enteros y nueces.

Vitamina B12 (cobalamina): Se encuentra en proteínas animales, hígado y riñón.

Vitamina C (ácido ascórbico): Presente en frutas cítricas, perejil, tomate, verduras verdes oscuras, papas, cebolla, pimentón, melón anaranjado y fresas.

Vitamina D (calciferol): Se halla en aceite de hígado de bacalao, sardinas, verduras, yema de huevo y mantequilla.

Vitamina E (tocoferol): Está en aceites vegetales, huevos, verduras verdes, nueces y semillas.

Proteínas

El cuerpo humano necesita proteínas. Tenga presente que lo ideal es leche, huevos, pescado, carne, pollo, y por si eso no le gusta, pruebe las nueces. Todo esto le da proteínas, pero además le proporciona minerales como el zinc y hierro y hasta le da vitamina B.

Minerales

Nadie se imagina la gran importancia de los minerales. Lo importante es saber de dónde pueden salir estos elementos. Volvamos a lo fundamental, a la dieta, no requerimos “pepitas” que los proporcionen, si para eso podemos organizar una dieta con: pan integral (suprima el blanco), todo tipo de lácteos (leche, mantequilla, yogur, queso, etc.). Por orden alfabético coma: ajo, alcachofas, avena, apio, arroz, avellanas, carne, cebolla, cerezas, coles, chocolate, fresa, frambuesas, hígado, lechuga, lentejas, maíz, manzana, mariscos, naranja, nueces, pera, pepino, pescado, trigo, tomate, verduras, vísceras y yema de huevo.

Vegetales

Probablemente sea el mejor alimento que el ser humano pueda consumir. Nos ofrecen fibra, minerales y vitaminas. Recuerde que hay vegetales de varios colores; unos son amarillos y anaranjados, como es el caso de ahuyama y la zanahoria (ofrecen vitamina A, B6 y C). Otros vegetales son verdes, tal es el caso de la espinaca, repollo, el brócoli, la lechuga y la arveja (proporcionan vitamina C y ácido fólico).

Se recomienda masticarlos despacio, no pelarlos con tanta anticipación, sino inmediatamente antes de comerlos; no cocinarlos mucho, y mezclar los verdes con los anaranjados. Se dice que la luz de la nevera daña los vegetales y, por eso, se recomienda ponerlos bien abajo. Los expertos dicen que así hay mejor fuente de sustancias anticancerígenas y antioxidantes.

Antioxidantes

El más importante es el tomate, porque ofrece una buena fuente de antioxidantes. Los antioxidantes son unas sustancias que protegen las células de nuestro organismo de los efectos dañinos de algunos derivados metabólicos (radicales libres). Estas sustancias son responsables del envejecimiento, de enfermedades cardiovasculares,

del cáncer, y en realidad explican los daños que ocasionan porque actúan atacando las células. Son varios los alimentos que ofrecen gran poder antioxidante; en orden alfabético son: aguacate, calabaza, cebolla, cítricos, espinaca, fresas, frutos secos, melón, moras, kiwi, repollo, uva y zanahoria.

Otra sustancia muy recomendada es el té verde y ojalá consuma una taza diaria. No estamos diciendo que suprima el café, pero entre un “tintico” y otro, consuma un “tecito” verde. También se recomiendan las semillas tipo girasol o ajonjolí, que se pueden agregar a ensaladas o al arroz. No deben olvidarse las nueces y las almendras, que son altamente recomendables. ¡Ah!, y el chocolate también lo recomiendan, pero no en exceso.

Quedan entonces las recomendaciones nutricionales. Es su decisión seguirlas, pero si nos pregunta por un tratamiento efectivo para su enfermedad degenerativa de la retina, le tendríamos que recomendar este tipo de nutrición y le afirmaríamos que es lo único realmente probado y comprobado.

Referencias

1. Las recomendaciones nutricionales se encuentran en la página web: <http://www.slideshare.net/anisuki/20-consejos-para-la-salud-presentation?type=powerpoint>.
2. Eudy J, Weston M, Yao S, Hoover D, Ahmad I, Cheng J, Ayuso C, Cremers C, Davenport S, Moller C, Tamayo ML, Kimberling W, Sumegi J. Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type II A. *Science* 1998;280:1753-1757.
3. Astuto LM, Weston MD, Carney CA, Hoover M, Cremers CWRJ, Wagenaar M, Moller C, Smith RJH, Pieke-Dahj S, Greenberg J, Ramesar R, Jacobson SG, Ayuso C, Heckenlively JR, Tamayo ML, Gorin MB, Reardon W, Kimberling WJ. Genetic heterogeneity of usher syndrome: analysis of 151 families with usher type I. *American Journal of Human Genetics* 2000;67:1569-1574.
4. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo G, Frías JL, Vergara O, Alvira G, Rodríguez V, Uribe JI, Silva JC. Usher syndrome: results of a screening program in Colombia. *Clinical Genetics* 1991;40:304-311.
5. Tamayo M, Plaza S, Bernal J, Maldonado C, Alvira G, Tamayo G, Zambrano M. Resonancia magnética cerebral en síndrome de Usher. *Univ Med* 1993;34(1):25-31.

6. Tamayo L, Maldonado C, Plaza S, Alvira G, Tamayo G, Zambrano M, Frías J, Bernal J. Neuroradiology and clinical aspects of usher syndrome. *Clin Genet* 1996;50:126-132.
7. Bernal JE, Tamayo ML, Plaza SL. Cartografía del genoma humano y bases genéticas de los síndromes de Waardenburg y Usher. *Acta de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 1995;24:1.
8. González CP, Medina D, Gelvez N, Tamayo ML. Atypical families found while searching for Usher syndrome in Colombia. *The American Journal of Human Genetics* 2002;71:4.
9. Tamayo ML, Medina D, González CP, Gelvez N, Rodríguez V, Zapata A, Kimberling WJ. Correlación fenotipo-genotipo en el síndrome de Usher: caracterización clínica de familias colombianas. *Revista Pediatría* 2002;37(4).
10. López G, Gelvez N, Medina D, Flórez S, González P, Tamayo M. Síndrome de Usher atípico en dos familias colombianas de Bogotá. *Revista de la Sociedad Colombiana de Oftalmología* 2004;37(4).
11. Tamayo ML, Tamayo G, Bernal JE. Genética de las alteraciones oculares más comunes en la Infancia. *Revista Pediatría* 2001;36 (1).
12. Tamayo ML, López G, Gelvez N, Medina D, Kimberling W, Rodríguez V, Tamayo G, Bernal J. Genetic counseling in Usher syndrome: linkage and mutational analysis of 10 Colombian families. *Genetic Counseling* 2008;19(1):15-27.

ANEXO 1 CRONOLOGÍA DE NUESTRA INVESTIGACIÓN SOBRE EL SÍNDROME DE USHER EN COLOMBIA

Desde hace más de dos décadas, el grupo de investigación en enfermedades visuales y auditivas de origen genético, del Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana, ha realizado diversos estudios en enfermedades de origen genético que afectan los sentidos de la audición y de la visión. Las líneas trabajadas incluyen enfermedades como retinitis pigmentosa, sordera no sindrómica, síndrome de Usher, síndrome de Waardenburg, catarata congénita, entre otros.

Además de estudiar los aspectos científicos del síndrome de Usher, nuestro grupo de investigación ha realizado otro tipo de evaluaciones, como el aspecto psicosocial en pacientes afectados por el síndrome. Desde hace ya varios años, con la colaboración de Colciencias y del Boys Town National Research Hospital, Omaha (Nebraska), el INCI y otras instituciones que nos han apoyado, hemos logrado adelantar estudios moleculares para identificar las mutaciones causantes del síndrome de Usher en nuestra población. Hemos recorrido las principales ciudades del país y realizado tamizajes en los diferentes institutos para ciegos y sordos, con el fin de identificar individuos con síndrome de Usher en Colombia. De esta forma, hemos logrado contactar a cerca de 70 familias en todo el territorio nacional, para brindarles la debida información y asesoría sobre la enfermedad.

Es así como nuestro equipo cuenta ya con una gran experiencia en el tema y ha aportado gran cantidad de conocimiento, como pionero del estudio del síndrome de Usher en Latinoamérica.

Proyectos de investigación sobre el síndrome de Usher

Gracias al apoyo recibido por la Pontificia Universidad Javeriana, la Fundación Oftalmológica Nacional, el Instituto de Genética Humana, Colciencias, el INCI y el Boys Town National Research Hospital Omaha, entre otros, nuestro equipo ha logrado desarrollar proyectos de investigación que han aportado gran conocimiento al tema del síndrome de Usher en Colombia.

A continuación, presentamos el listado de los proyectos realizados:

1. Síndrome de Usher en Colombia: aspectos clínicos, prevalencia y distribución geográfica, 1985-1990. En colaboración con la Asociación Colombiana de retinitis pigmentosa y síndrome de Usher.
2. Un intento por identificar portadores de síndrome de Usher. Parte I: Aspectos oftalmológicos del síndrome en la población colombiana. Colaboración de la Fundación Oftalmológica Nacional, Bogotá. 1990.
3. Intento por identificar portadores del síndrome de Usher. Parte II: Evaluación audiológica. Colaboración del Departamento de ORL del Hospital San Ignacio, Bogotá. 1990.
4. Usher syndrome: gene localization studies in Colombian families. Tamayo ML, Keyeux G, Kimberling WJ y Bernal JE. Pontificia Universidad Javeriana-Boys Town National Research Hospital, Omaha, NE 1992.
5. Identificación de antígenos retinianos inmunodominantes en síndrome de Usher y retinitis pigmentosa. Gómez A, Tamayo ML y Romero C. Colciencias. 1993.
6. Hallazgos oftalmológicos en 30 pacientes con síndrome de Usher. Alvira G, Tamayo ML, Jaramillo C, Rodríguez F, Infante R, Plaza S y Bernal JE. Fundación Oftalmológica Nacional-Pontificia Universidad Javeriana. 1993.
7. Análisis psiquiátrico en 30 pacientes con síndrome de Usher. Tamayo ML, Quiroga F, Pontificia Universidad Javeriana-Instituto Neurológico de Colombia. 1993.
8. Immunogenética de la retinitis pigmentosa y el síndrome de Usher (determinación del antígeno S retiniano). Auspiciado por la Unidad de Genética Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. 1990.
9. Resonancia Nuclear Magnética (RNM) en el síndrome de Usher. Financiado por la Fundación Banco de la República, la Pontificia Universidad Javeriana y el Instituto Neurológico de Colombia, Bogotá. 1994-1996.
10. Estudios clínicos y moleculares en el síndrome de Usher. Fase I. Investigadores: Tamayo ML, Kimberling W, Gelvez N, Tamayo G, Alvira G. Proyecto colabo-

rativo: Pontificia Universidad Javeriana, Instituto de Genética Humana y Boys Town National Research Hospital, Omaha, Nebraska. 2000-2004.

11. Estudios moleculares en el síndrome de Usher. Fase II. Investigadores: Tamayo ML, Kimberling W, Gelvez N. Proyecto colaborativo: Pontificia Universidad Javeriana, Instituto de Genética Humana y Boys Town National Research Hospital, Omaha, Nebraska. 2001-2003.
12. Estudios genéticos en el síndrome de Usher. Investigadores: Tamayo ML. Estudiante: López G. Financiado por Boys Town National Research. 2002.
13. Ligamiento génico y estudios mutacionales en diez familias colombianas con síndrome de Usher. Investigadores: Tamayo ML, Gelvez N, López G. Financiado por Colciencias. 2002.

Artículos científicos sobre el síndrome de Usher

A partir de los proyectos de investigación desarrollados en estos últimos 25 años, surge un importante número de publicaciones, que una vez más reafirman la labor de nuestro grupo de investigación como pionero en el estudio del síndrome de Usher en América Latina.

A continuación, un listado de las publicaciones realizadas sobre el tema:

1. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo G, Silva JC. Síndrome de Usher en una población sorda Colombiana. *Universitas Médica* 1989;30(1):37-43.
2. Tamayo ML, Tamayo G. Síndrome de Usher en Colombia. *Expedición Humana* 1992(2).
3. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo G, Frias JL, Vergara O, Alvira G, *et al.* Usher syndrome: Results of a screening program in Colombia. *Clinical Genetics* 1991;40:304-311.
4. Tamayo M, Plaza S, Bernal J, Maldonado C, Alvira G, Tamayo G, Zambrano M. Resonancia magnética cerebral en síndrome de Usher. *Univ Med* 1993;34(1):25-31.
5. Kimberling WJ, Weston MD, Moller C, Aarem V, Cremers WRJ, Sumegi J, *et al.* Gene mapping of Usher syndrome type IIa: localization of the gene to a 2.1-cM segment on chromosome 1q41. *Am J Hum Genet* 1995;56:216-223.
6. Tamayo ML, Kimberling W, Tamayo G. Looking at Usher's syndrome 135 years after Von Graefe. A complete review of the literature and some new considerations. *Boys Town National Research Hospital Bulletin* 1995 [in review].
7. Tamayo ML, Bernal JE, Rodríguez A, Molina R, Martínez M. Aspectos familiares y psicosociales en pacientes sordociegos. *Univ Med* 1975;36(1):7-11.

8. Tamayo ML, Maldonado C, Plaza S, Alvira G, Tamayo G, Zambrano M, *et al.* Clinical and neuroradiological evaluation of Colombian patients with Usher syndrome. *Clin Genet* 1996;50:126-132.
9. Bernal JE, Tamayo ML, Plaza SL. Cartografía del genoma humano y bases genéticas de los síndromes de Waardenburg y Usher. *Acta de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* 1996;24(1):61-64.
10. Tamayo ML, Rodríguez A, Molina R, Martínez M, Bernal JE. Social, familial and medical aspects of Usher syndrome in Colombia. *Genetic Counseling* 1997;8(3):235-40.
11. Eudy J, Weston M, Yao S, Hoover D, Ahmad I, Cheng J, *et al.* Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type IIa. *Science* 1998;280:1753-1757.
12. Astuto LM, Weston MD, Carney CA, Hoover DM, Cremers CWRJ, Wagenaar M, *et al.* Genetic heterogeneity of Usher syndrome: analysis of 151 families with Usher type I. *Am J Hum Gen* 2000;67:1569-1574.
13. González CP, Medina D, Gelvez N, Tamayo ML. Atypical families found while searching for Usher syndrome in Colombia. *Am J Hum Gen* 2002;71(4):539.
14. Tamayo ML, Medina D, González CP, Gelvez N, Rodríguez V, Zapata A, *et al.* Correlación fenotipo-genotipo en el síndrome de Usher: caracterización clínica de familias colombianas. *Revista Pediatría* 2002;37(4):280-286.
15. López G, Gélvez N, Medina D, Flórez SC, González P, Tamayo ML. Síndrome de Usher atípico en dos familias colombianas de la ciudad de Bogotá. *Revista de la Sociedad Colombiana de Oftalmología* 2004;37(4):264-271.
16. López G, Gelvez N, Flórez SC, Medina D, Kimberling WJ, Rodríguez V, *et al.* Ligamiento génico y estudios mutacionales en 10 familias colombianas con síndrome de Usher: correlación genotipo-fenotipo. *Revista Pediatría* 2005;40(3):255-262.
17. 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. *Genetic Counseling* 2008;19(1):15-27.

Tesis asesoradas o dirigidas sobre el síndrome de Usher

Por supuesto, no se pueden quedar atrás todos los estudiantes de pregrado, maestría y doctorado, quienes han puesto su granito de arena para que todo esto sea posible.

A continuación, las tesis y trabajos de grado sobre el tema realizados en el grupo:

1. Tamayo ML. Estudios genéticos en una población sorda Colombiana: síndrome de Usher: distribución, características clínicas y genéticas [tesis de maestría]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. Director: Bernal JE. 2002.
2. Leiva C, Leiva MF. Estudio de las causas genéticas y no genéticas de las enfermedades visuales y auditivas en la población institucionalizada en el Norte de Santander [tesis]. Cúcuta: Universidad Francisco de Paula Santander. Directora: Tamayo ML. 1993.
3. Ramírez S. Inmunopatogenia de la retinitis pigmentosa en el síndrome de Usher [tesis]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. Director: Gómez A. Asesora: Tamayo ML. 1993.
4. Romero MC. Estudio inmunogenético de la retinitis pigmentosa y el síndrome de Usher: respuesta celular a antígenos retinianos [tesis]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. Director: Gómez A. Asesora: Tamayo ML. 1995.
5. Molina R, Rodríguez A, Martínez M. Estudio de las relaciones familiares de pacientes sordo-ciegos, con síndrome de Usher [tesis]. Bogotá: Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Asesora: Tamayo ML. 1995
6. González CP. Correlación fenotipo-genotipo en el síndrome de Usher: determinación de un modelo de estudio en dos informativas familias colombianas [tesis]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. Directora: Tamayo ML. Asesora: Álvarez D. 2002.
7. López G. Estudios genéticos en el síndrome de Usher [tesis de doctorado]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. Directores: Bernal JE, Gelvez N. y Tamayo ML. 2005-presente.

Folleto, boletines y libros sobre el síndrome de Usher

Nada de esto tendría sentido si no fuéramos capaces de transmitir a nuestros pacientes y sus familias los avances y resultados de investigaciones que se realizan en nuestro grupo, o lo publicado en el exterior. Por eso, también hemos desarrollado medios para que las personas afectadas conozcan, entiendan y acepten su limitación, y sientan que están acompañados en su proceso. Una de las publicaciones más significativas es la colección Derecho a Vivir en Desventaja, que consiste en una serie de manuales que explican de manera sencilla cada una de las enfermedades estudiadas en el grupo.

Este es el listado de publicaciones:

Boletín

Tamayo ML, Alvira G. Boletín de la Asociación Colombiana de Retinitis Pigmentosa y Síndrome de Usher (Acorus).

Manuales

1. Instituto Nacional para Ciegos (INCI)-Ministerio de Salud. Retinitis pigmentosa y el síndrome de Usher. Bogotá. 1996.
2. INCI-Ministerio de Salud. Manual de manejo y tratamiento en sordoceguera. Bogotá. 1996.
3. Unión Latinoamericana de Ciegos de Uruguay (ULAC)-Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE). Manual básico de genética en sorderas, ceguerras y sordoceguerras. Bogotá. 1997.

Colección Derecho a Vivir en Desventaja

- Manual 1: Síndrome de Down, la desventaja más frecuente.
- Manual 2: Aspectos genéticos básicos y de dismorfología: aplicaciones prácticas en medicina.
- Manual 3: La importancia del tamizaje neonatal: nuevas perspectivas en Colombia.
- Manual 4: Asesoramiento genético.
- Manual 5: Tamizaje visual preventivo y retinoschisis juvenil ligada a X.
- Manual 6: Catarata congénita: análisis epidemiológico-genético y etiológico.
- Manual 7: Sordera no sindrómica.
- Manual 8: Síndrome de Waardenburg.
- Manual 9: Análisis etiológico, médico-genético, estadístico y epidemiológico de la limitación visual en Colombia.
- Manual 10: Agentes teratogénicos y teratogenicidad.
- Manual 11: Errores refractivos y sus implicaciones genéticas.
- Manual 12: Adelantos en la genética del síndrome de Usher.
- Manual 13: Las sorderas genéticas y las conexinas.

- Manual 14: Genética de la retinitis pigmentosa.

Libros con contenido sobre el síndrome de Usher

Tamayo ML, Bernal JE (editores). Enfermedades genéticas de ojo y oído: aspectos oftalmológicos, audiológicos, genéticos y de rehabilitación 1998.

Tamayo ML (Ed). Una visión diferente de las Sorderas, cegueras y sordocegueras 2009 (en prensa).

ANEXO 2 AYUDAS PARA LAS LIMITACIONES

Ayudas para la limitación visual

Las ayudas que se le presten a una persona con pérdida visual serán más o menos efectivas, dependiendo de la enfermedad de base que se tenga y de la disposición personal a la habilitación o rehabilitación de cada quien. Es probable que una persona con agudeza visual entre 20/70 y 20/200 tenga mejor pronóstico que otra más limitada. Los resultados también son mejores cuando las pérdidas visuales ocurren después de los cinco años de edad, o cuando la persona está muy motivada y deseosa de rehabilitarse. Otro punto para considerar es que se trata de una enfermedad cuyo daño visual es progresivo y, por ello, el pronóstico también depende de la edad del afectado. Probablemente, responderá mejor a la rehabilitación y a las ayudas externas quien aprenda a utilizarlas mejor y más pronto (1-6).

Ayudas no ópticas

Son elementos que ayudan a mejorar las condiciones visuales en la vida diaria del limitado visual.

- Condiciones de iluminación: las personas con retinitis pigmentosa (RP) con frecuencia presentan “deslumbramiento”; es decir, se encandelillan con la luz. A esto se suma que usualmente necesitan mejores condiciones de iluminación, pero esto no necesariamente significa aumentarla, sino mantener una *adecuada distancia* y saber dónde poner la *fuentes de luz*. Así mismo, es importante evitar

superficies brillantes que reflejen la luz o brillen mucho, porque se dificulta la lectura.

- Ayudas no magnificadoras-métodos de contraste: Ese contraste es lo que favorece que las personas con RP vean muy bien letreros en letras blancas y fondo negro. Existen reglas negras con hendiduras para lectura, e incluso rejillas con varias hendiduras para funciones específicas, por ejemplo, las “reglillas para cheques”. Las “reglillas para lectura” tienen hendiduras más grandes para ver varios renglones a la vez y permitir la lectura de un párrafo.
- El aprendizaje y uso del *braille*: Difícil paso decidirse a aprender *braille*, pero es una gran ayuda para el limitado visual. Muchas personas con RP o USH preguntan en los comienzos de la enfermedad si deben o no aprender el *braille*. Es difícil estandarizar una respuesta, pues depende de las condiciones de la enfermedad y de cada persona. Existen dos filosofías al respecto: una que propone el aprendizaje temprano, aunque la persona tenga aún buena visión, y otra que prefiere esperar a agotar los restos visuales. Ambas tienen razones y justificaciones muy válidas.

Ayudas ópticas

Las ayudas ópticas pueden ser para visión cercana o para visión lejana. Necesitarlas o no depende de cada afectado y de la progresión de la enfermedad. Para eso existe la consulta de “baja visión”, donde se evalúa la necesidad de esas ayudas.

Ayudas para la visión cercana:

- Lentes de Fresnel: Son lentes magnificadores de alta capacidad óptica, y a algunos de ellos se les ha mejorado el contraste utilizando hendiduras horizontales. Pueden ser del tamaño de una página completa o parecerse a una tarjeta de crédito para llevar en el bolsillo.
- Magnificadores de *Stand*: Lentes de aumento de alto poder, que dejan libres las manos, pues van puestos sobre soportes o monturas. Los hay de foco fijo y de foco variable; con luz incorporada o sin ella.
- Barras de lecturas: Son lentes de aumento diseñados especialmente para leer, de forma horizontal, de modo que permiten leer y ampliar un renglón completo.
- Magnificadores de mano: Son lupas o lentes de variado poder óptico, útiles para la pérdida de visión periférica. Se enfoca variando con la mano la distancia entre el ojo, la lente y el objeto.

- **Telemicroscopio:** Es un sistema de lentes de foco corto, que lo convierte en un magnificador capaz de dar una mayor profundidad de foco y un campo visual más amplio. Los hay de diferente poder, según la necesidad de cada individuo. Por lo general, son especialmente utilizados para mejorar la visión próxima en forma monoocular, aunque también son útiles en la corrección de astigmatismos oblicuos.

Ayudas para la visión lejana:

- **Telescopios:** Son de varias clases y tienen indicaciones muy precisas. Son útiles para aumentar la imagen retiniana. Los más comunes son los *monoculares*, que sirven cuando hay marcada diferencia de agudeza visual entre los dos ojos; son pequeños, prácticos, livianos, de foco ajustable y pueden ponerse sobre la montura de las gafas. Los *binoculares* son útiles para aumentar la visión en ambos ojos, aunque son pesados y limitan el campo visual por la magnificación que producen. Los telescopios de *sistema bióptico* son el equivalente a un sistema bifocal; generalmente, en la parte inferior se deja la mejor corrección óptica que la persona tenga, y en la parte superior va el sistema telescópico. También, existe el llamado telescopio de *telecontacto*, un lente de contacto de gran aumento que permite tener un mayor campo visual y es más estático. Se ha observado que tiene mayor aceptación psicológica por las personas afectadas, pero el inconveniente es que no puede ser utilizado de forma permanente dada su baja tolerancia.

Cirugía para la retinitis pigmentosa

Dada la gran inquietud al respecto, nuestro grupo se unió con médicos expertos en el tema, quienes han viajado y analizado el estado de las cirugías que ofrecen. ¿Qué dicen en otros países? Un científico de la retinitis pigmentosa (RP), el doctor Samuel Jacobson, ha sido nuestro referente norteamericano en el tema. Fue invitado por nosotros a Colombia en 1993, y desde entonces hemos venido haciendo el seguimiento de lo que pasa con las cirugías. El doctor Jacobson y el Comité Científico de la RP Foundation, visitaron varias ciudades en el mundo donde se ofrecía cirugía para la RP, sin que hubieran podido concluir que es realmente efectiva y, por lo tanto, no se considera un procedimiento científicamente probado; sigue siendo un tratamiento experimental. En Bogotá comenzó a realizarla el Dr. Fernando Acosta de la Clínica Barraquer (QEPD), pero hace ya varios años dejó de utilizarse en muchos casos. En España hay corrientes que la defienden mucho, pero la asociación de oftalmólogos mantiene aún sus reservas. Lamentablemente, muchos grupos que practican este

tipo de cirugía no tienen publicaciones científicas verificables que demuestren sin dudas las bondades y el beneficio terapéutico del procedimiento.

La cirugía se denomina “sección del anillo escleral”, y básicamente consiste en una ruptura del anillo posterior que envuelve los vasos que entran a irrigar la retina. Los que defienden este manejo, argumentan que la causa de la RP es una disminución del riego sanguíneo; pero realmente este hecho pareciera ser más bien, una consecuencia de la enfermedad. Algunas publicaciones científicas internacionales refieren haber utilizado la cirugía sin encontrar resultados positivos en algunos casos de RP. En Cuba, por ejemplo, se ofrece como complemento a la cirugía, la *ozonoterapia*, que consiste en aplicar oxígeno a altas concentraciones; lo que tampoco ha demostrado científicamente sus beneficios (7-12).

¿Qué opinamos en Colombia? Participamos de una comisión internacional que en 1995 viajó a Cuba, expertos retinólogos de Alemania, Colombia y Estados Unidos. En forma parcial se pudieron analizar las técnicas empleadas, pues no se les permitió examinar a los pacientes operados, ni comparar verdaderamente los resultados. Lo que en nuestro medio se ha observado es que muchas personas recién operadas refieren cierta mejoría subjetiva; eso es lógico, pues en algunos casos se disminuye el edema macular, con lo que se mejora parcial y temporalmente la visión. Por otra parte, nuestro grupo de oftalmólogos ha examinado a los pacientes colombianos que después de la cirugía dicen sentirse mucho mejor, pero las pruebas muestran la misma agudeza visual de antes e, incluso, en algunos otros casos, pareciera empeorar. Se cree pues que sea más bien el efecto psicológico que proporciona esa mejoría observada. Por el contrario, en algunos casos se han observado graves complicaciones posteriores, que suelen ser peores que la enfermedad misma. Por otra parte, se enfatiza en el hecho de que cada persona tiene un desarrollo diferente genéticamente determinado, de manera que mientras unas personas presentan una progresión rápida, en otras puede ser lenta, y eso es algo que no puede ser cambiado por los tratamientos quirúrgicos de vascularización. Nuestro grupo ha tratado de seguir algunos casos que cuando nos llegan remitidos, ya han sido operados. El problema está en que no tenemos la evidencia anterior y por ello, es imposible saber si realmente se da la tan ansiada “estabilización o estancamiento” de la enfermedad.

Ayudas para la limitación auditiva

La persona con alteración auditiva puede beneficiarse enormemente del audífono, aunque haya casos en que no sirva. El audífono debe ser adaptado y controlado por una fonoaudióloga y un médico otorrinolaringólogo.

El diagnóstico temprano de la sordera es importante, porque los primeros años de vida de un niño son fundamentales para el desarrollo del lenguaje y el aprendizaje global. El niño con deficiencia auditiva se encuentra en desventaja por la dificultad para escucharse a sí mismo, a los demás y los sonidos del medio ambiente; esto hace que sea definitivo el uso de un audífono o un implante coclear lo más pronto posible, para que pueda llegar a tener, desde una temprana edad, el debido contacto con el mundo exterior de los sonidos.

Los audífonos

El uso de un audífono mejora la relación del bebé sordo con el mundo exterior y le ayuda en su socialización. En la medida en que el niño va creciendo el audífono desempeña un papel importante en sus juegos y su escolaridad. Quien se queda sordo después de haber aprendido a hablar, tiene una enorme ventaja sobre el que pierda la audición antes; la adaptación oportuna de audífonos ayuda a que no pierda el lenguaje adquirido. Quien tenga una deficiencia mayor de 25 decibeles en las frecuencias conversacionales debe usar audífono; es decir, si hay dificultad para conversar socialmente.

Cada persona es un universo único, con necesidades y actividades propias; por ello, en cada caso se analiza el tipo de audífono dependiendo, por ejemplo, de la distancia a la que se encuentre regularmente de la fuente de sonido, del tipo de labor que realice, del medio ambiente en que vive, del tipo de limitación auditiva y sobre todo, de la cantidad de restos auditivos que tenga. En todo caso, el individuo afectado debe consultar a su médico otorólogo y tome una decisión con su asesoría.

Cirugía para oír: el implante coclear⁵

Este tema fue desarrollado por el médico otorrinolaringólogo y otorólogo, el Dr. Vicente Rodríguez Montoya. La hipoacusia neurosensorial profunda es la más beneficiada de un implante coclear, método por el cual los sonidos se transforman en mensajes eléctricos que estimulan las vías nerviosas auditivas y restauran la capacidad de escuchar sonidos. Es sumamente importante tener presente que el implante coclear no es para todos los pacientes, pues tiene sus limitaciones.

⁵ Este apartado contó con la colaboración especial de Vicente Rodríguez Montoya, médico otorrinolaringólogo, especialista en implante coclear, del Departamento de Otorrinolaringología del Hospital San Ignacio.

Para recordar el proceso de audición, se puede releer el capítulo 2. Las vibraciones sonoras pasan desde el oído externo hasta el oído interno, para que las células del órgano de Corti transformen esas vibraciones en impulsos eléctricos, que pasarán a través del nervio auditivo hasta la corteza cerebral auditiva. Cuando una persona tiene una pérdida auditiva debida al daño de las células ciliadas del órgano de Corti, presenta, entonces, una sordera sensorial (antiguamente llamada neurosensorial).

Un implante coclear reemplaza a las células ciliadas del órgano de Corti, permitiendo que las vibraciones mecánicas que llegan hasta el oído puedan ser transformadas en impulsos eléctricos y pasar luego al cerebro a través del nervio auditivo. Esto hace que las personas con sordera sensorial profunda, que ya no se benefician de un audífono, sean las más indicadas para recibir el implante. Dicho implante consta de varias partes, entre ellas un micrófono direccional, un miniprosesor de palabra, un cable de conexión, un transmisor, un receptor-estimulador y el sistema de electrodos. El receptor y los electrodos deben ser colocados quirúrgicamente dentro del oído, pero los demás componentes van colocados por fuera del cuerpo.

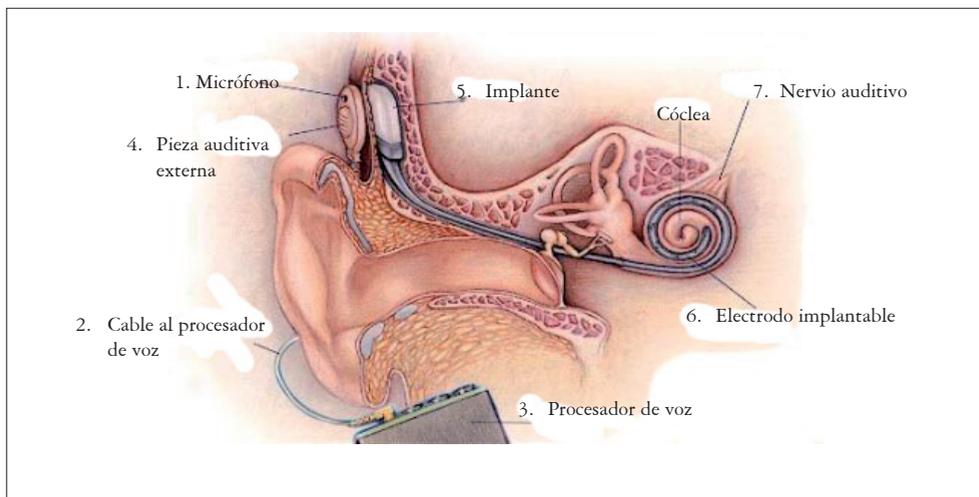
¿Qué pacientes serían los indicados para recibirlo? Como ya se dijo, el paciente debe ser muy bien escogido. La persona debe tener una sordera sensorial profunda bilateral, no haber podido ser rehabilitado con audífonos convencionales, que desee voluntariamente ponerse el implante, que psicológicamente no haya contraindicaciones para el procedimiento, que cuente con los recursos económicos para su costo y el de la rehabilitación posterior. Si el individuo no tiene una sordera sensorial bilateral de severa a profunda, probablemente no será el indicado para el implante.

Dentro de los exámenes necesarios para la selección de pacientes están, por ejemplo, la audiometría tonal y vocal, impedanciometría, potenciales neuroevocados auditivos, electrocoqueografía, prueba de promontorio, tomografía de hueso temporal, valoración psicológica y neurológica, y, en general, una evaluación otorrinolaringológica global y cuidadosa. El éxito del implante se basa en la correcta selección de la persona, en el procedimiento quirúrgico y en una excelente rehabilitación posterior. También, depende de la edad a la cual se realiza el implante, lo cual es ideal al año; de esta forma, la rehabilitación del paciente con sordera y su diagnóstico se inician desde el nacimiento, aunque también se ha demostrado el éxito del implante en algunos adultos con sordera prelingual, siempre y cuando reciban una adecuada rehabilitación (7). Recuerde, no cualquier persona puede o debe recibir un implante; como tampoco cualquier médico está capacitado para implantarlo.

¿Cómo funciona el implante? En primer lugar, los sonidos son recogidos por el micrófono que se ha colocado detrás del pabellón auricular y, a través del cable, pasan al procesador de palabra. Éste es, en realidad, un ordenador de la palabra mediante códigos electrónicos, que selecciona y codifica las partes sonoras más

útiles para la comprensión de cada palabra hablada. Transformado así el sonido en *códigos electrónicos*, éstos pasan al transmisor, el cual es un anillo recubierto de plástico cuya función es enviar los códigos, a través de la piel, al receptor estimulador en la mastoides. Este receptor-estimulador ha sido quirúrgicamente colocado en el hueso temporal y es quien contiene un circuito integrado para transformar los códigos en señales electrónicas. Estas señales deben pasar a lo largo de la cadena de electrodos, cada uno de los cuales es previamente programado para las variaciones de intensidad y frecuencia de los sonidos, de modo que ese código electrónico se envía de manera individual y específica para cada electrodo. Las fibras nerviosas del nervio auditivo son estimuladas por estos electrodos, para enviar el mensaje sonoro a la corteza cerebral auditiva. Finalmente, el cerebro recibe la señal y produce, entonces, la sensación de la audición (Figura 22).

FIGURA 22. ESQUEMA DEL IMPLANTE COCLEAR



Fuente: Backous DD, Dowell R, Manrique M, Waltzman S, Haynes D.S, García-Gómez JM. (207). Panel discussion IV: cochlear implant candidacy, elderly and residual hearing. *Ear & Hearing*. 28:128S-9.

¿Qué viene después de la cirugía del implante coclear? La técnica del implante coclear no consiste, simplemente, en la realización de un acto quirúrgico. Esta quizá sea la fase menos importante. Un otólogo con experiencia en cirugía del oído puede practicar el implante. Una de las bases del programa debe ser una cuidadosa selección de los pacientes y una adecuada rehabilitación. El programa de implantes cocleares consta, básicamente, de tres fases: selección, cirugía y rehabilitación (8). Una vez realizado el procedimiento quirúrgico viene una intensa etapa de rehabilitación que debe iniciarse un mes después de la cirugía. Su duración es variable,

pero puede ir desde uno hasta cinco o seis meses. Esta rehabilitación le enseñará a utilizar el implante y le programará el miniprosesor de palabra, mediante un ordenador que le ajusta cada electrodo según la gravedad de pérdida auditiva y los restos auditivos presentes.

La persona debe entonces aprender a detectar, discriminar, identificar, reconocer e interpretar los sonidos que escucha, para llegar así a comprender plenamente la palabra hablada, de manera que sea capaz de reconocer cuándo escucha dos o más sonidos, de saber si éstos son iguales o diferentes y de reconocer el volumen y la entonación de cada palabra. El éxito en Colombia es asombroso y cada día se recomienda más.

¿Cuál es la experiencia en Latinoamérica? Desde 1975, varios grupos latinoamericanos han estado participando activamente en el proceso del implante coclear. Hasta el 2005, al menos 41 equipos de 10 países realizaban el procedimiento, entre los cuales ya se incluía a Colombia (8-9). Los resultados obtenidos en Latinoamérica han sido comparables con los de otras regiones del mundo. La implantación coclear ha sido un procedimiento seguro y confiable desde sus inicios, y, con el tiempo, este procedimiento se ha hecho aún más seguro, gracias a un proceso dinámico en el cual los equipos y las compañías de implantes trabajan juntos. En este contexto, los grupos latinoamericanos desempeñan un rol integral en la cirugía de implante coclear, con números de implantados y tasas de complicaciones comparables con los del resto de las regiones del mundo (9).

¿Cuál es la experiencia en Colombia? En Colombia, la cirugía de implante coclear se realiza desde 1992, y desde entonces se han publicado numerosos artículos al respecto (8-21). Gran parte de las publicaciones demuestran excelentes resultados logrados a partir de este proceso, incluyendo incremento significativo en la recepción auditiva y en la percepción del discurso en niños con hipoacusia congénita y en adultos con hipoacusia prelingual (11).

Actualmente, esta gran labor se realiza con la colaboración de varios especialistas, otorrinolaringólogos, neurofisiólogos, neurorradiólogos, psicólogos, bioingenieros, audiólogos y rehabilitadores de la palabra. Todos ellos, trabajando en equipo de forma coordinada, contribuyen a desarrollar el programa de implantes cocleares (8). Si bien los implantes no son la solución milagrosa al problema de la sordera bilateral profunda, debemos aceptar esta tecnología como una ayuda importante en la rehabilitación de los pacientes sordos. Su futuro es cada día más promisorio (8).

El implante coclear en la actualidad: El implante coclear en la rehabilitación de la sordera profunda es un inmenso logro alcanzado por equipos de investigación en todo el mundo, ya que ofrece a los pacientes ventajas mayores que los sistemas

tradicionales de amplificación (18). Pero aún existen inquietudes respecto a la elegibilidad de los candidatos al implante y al tipo de dispositivo que se debe utilizar (22). No son pocos los reportes de los logros en pacientes implantados con sorderas adquiridas tardíamente, y en niños con sordera congénita o prelingual, implantados a temprana edad (23-26), pero la mayoría de equipos de implante coclear ha preferido no trabajar con pacientes con sorderas de larga evolución, ya que sus beneficios son limitados en comparación con los individuos que tuvieron experiencia auditiva por varios años o con niños con sordera congénita o prelingual implantados tempranamente (18).

Actualmente, gracias a los programas de tamizaje neonatal auditivo y algunas herramientas de evaluación mejoradas, muchos niños con hipoacusia de severa a profunda están siendo diagnosticados de manera temprana. Esto aumenta la oportunidad de proveer a dichos niños el acceso al implante coclear antes del año de edad (27).

Otro punto importante de discusión es si debe hacerse un implante coclear bilateral o unilateral. Recientemente, se ha favorecido el implante bilateral a pesar de que el unilateral ha sido altamente exitoso en la rehabilitación en niños y adultos con hipoacusia. Pacientes con sólo un implante generalmente reportan dificultad en las condiciones de escucha de la vida diaria. El uso de dos implantes expande sustancialmente el campo de recepción de sonido. La literatura es clara en cuanto a que niños y adultos se desarrollan mejor con dos implantes cocleares que con uno (28).

Finalmente, todos los estudios apuntan hacia la necesidad de una aproximación en equipo hacia el paciente, con la ayuda de médicos, audiólogos, terapeutas del lenguaje y del discurso, educadores de personas sordas y miembros de la familia, para establecer si el individuo es apto para recibir el implante. Los pacientes mayores podrían ser incluidos en el proceso de selección y ser evaluados de forma separada de los miembros de la familia para asegurar el deseo personal de tener un implante coclear (29-32). De esta forma, será posible tener cada vez mayores logros en habilidades auditivas y comunicativas que resulten en un mayor bienestar de los pacientes y mejor calidad de vida.

Referencias

1. Berson EL, Remulla JF, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C. Evaluation of patients with retinitis pigmentosa receiving electric stimulation, ozonated blood, and ocular surgery in Cuba. *Arch Ophthalmol* 1996;114(5):560-563.

2. Peláez O. Evaluation of patients with retinitis pigmentosa receiving electric stimulation, ozonated blood, and ocular surgery in Cuba. *Arch Ophthalmol* 1997;115(1):133-134.
3. Kelleher L. The 'Cuban treatment' for retinitis pigmentosa. *Aust N Z J Ophthalmol* 1992; 20(2):143-144.
4. Hetland JG. Management of retinitis pigmentosa. 8 patients treated for retinitis pigmentosa/Usher syndrome in Cuba. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994;114(13):1515-1516.
5. Weleber RG. The Cuban experience: false hope for a cure for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1996;114(5):606-607.
6. Gerding H. Evaluation of patients with retinitis pigmentosa receiving electric stimulation, ozonated blood, and ocular surgery in Cuba. *Arch Ophthalmol* 1997;115(9):1215-1216.
7. Yoshida H, Kanda Y, Miyamoto I, Fukuda T, Takahashi H. Cochlear implantation on prelingually deafened adults. *Auris Nasus Larynx* 2008.
8. García J, García JM. Implantes cocleares. *Tribuna Médica* 1992;86(1):4-9.
9. Goycoolea M, Grupo Latinoamericano de Implante Coclear. Experiencia latinoamericana con el implante coclear. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2005;65:165-172.
10. Rivas JA. Técnica quirúrgica del implante coclear y sus complicaciones. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello* 1994;22(3):14-19.
11. García JM, Barón de Otero C, García J, Peñaranda A, Niño C, Campos S. Surgical treatment and rehabilitation of prelingually and perilingually deafened children and adults with the nucleus multichannel cochlear implant. *Ear Nose Throat J* 1994:169-175.
12. García JM, Peñaranda A, Barón de Otero C, García J, Niño C, Campos S. Tratamiento quirúrgico y rehabilitación de la sordera profunda. *Implantes Cocleares Investigaciones Médicas* 1994;64:10-3.
13. García JM, Barón de Otero C, Peñaranda A, *et al.* Resultados con el implante coclear multicanal nucleus en pacientes con sordera profunda bilateral de larga y corta duración. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello* 1994;22(3):92-100.

14. García JM, Barón de Otero C, Peñaranda A, García J. Sordera profunda y trasplantes cocleares. *Academia Nacional de Medicina* 1995;(40):9-15.
15. Rivas JA. Experiencias y desarrollo del programa de implante coclear. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello* 1996;24(2):18-22.
16. Peñaranda A, García JM, García J, Barón de Otero C. The experience in Colombia, South America, with Nucleus 22 channel cochlear implants. *Adv Otorhinolaryngol* 1997;52:312-314.
17. García JM, Peñaranda A, Barón de Otero C, Campos S. Programa de implante coclear de la Fundación Santa Fe de Bogotá: 6 años de experiencia. *Anales Otorrinolaringológicos del Perú* 1999;6(2):147-156.
18. Barón de Otero C, Campos S, García JM, Peñaranda A. El implante coclear en la sordera de larga evolución. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2000;28(1)Suppl:4-10.
19. Peñaranda A, García JM. Cochlear implants in children: treatment for profound bilateral sensorineural hearing loss. In: Sih T, editor. *II Manual of pediatric otorhinolaryngology*. Brasil. Interamerican Association of Pediatric Otorhinolaryngology 2001:290-297.
20. Rodríguez V, Gutiérrez S, Jiménez J, Munévar F, Acevedo C. Implante coclear bilateral: reporte de un caso. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello* 2005;33(1):4-9.
21. García JM, Garzón H, Barón de Otero C, Peñaranda A. Discriminación del lenguaje en niños con implante coclear: plasticidad neural y edad de implantación como variables críticas. *Repertorio de Medicina y Cirugía* 2005;14(2):62-68.
22. Balkany T, Hodges A, Menapace C, Hazard L, Driscoll C, Gantz B, *et al.* Nucleus freedom North American clinical trial. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello* 2007;136:757-762.
23. Myamoto RT, Osberger MJ, Robbins A, Myres WA, Kessler K. Prelingually deafened children's performance with the nucleus multichannel cochlear implant. *Am J Otol* 1993; 14(5):437-445.
24. Gantz B, Tyler R, Woodworth G, Tye-Murray N, Fryauf-Bertschy H. Results of multichannel cochlear implants in congenital and acquired prelingual deafness in children: five year follow up. *Am J Otol* 1994;15(Suppl 2):1-7.

25. Brimacombe J, Beiter A, Barker M, *et al.* Cochlear implant results in pre-linguistically deafened adults 1989 [paper presented at the 92nd Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology-Head Neck Surgery, New Orleans, Louisiana].
26. Hinderink JB, Snik AFM, Mens LHM, Broks JPL, Van Den Broek P. Performance of prelingually or postlingually deafened adults who were using a single or multichannel cochlear implant. *ENT Journal* 1991;72(3):180-183.
27. Waltzman SB, Roland JT. Cochlear implantation in children younger than 12 months. *Pediatrics* 2005;116(4):487-493.
28. Hodges BT, Telischi F, Hoffman R, Madell J, Parisier S, Gantz B, *et al.* William House Cochlear Implant Study Group position statement on bilateral cochlear implantation. *Otology & Neurotology* 2008;29:107-108.
29. Backous DD, Dowell R, Manrique M, Waltzman S, Haynes D.S, García-Gómez JM. Panel discussion IV: cochlear implant candidacy, elderly and residual hearing. *Ear & Hearing* 2007;28:128S-129S.
30. Tomblin JB, Barker BA, Spencer LJ, Zhang X, Gantz BJ. The effect of age at cochlear implant initial stimulation on expressive language growth in infants and toddlers. *J Speech Lang Hear Res* 2005;48(4):853-867.
31. Stuchi RF, Nascimento LT, Bevilacqua MC, Brito-Neto RV. Oral language of children with five years of experience using cochlear implant. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica* 2007;19(2):167-176.
32. Cullen RD, Fayad JN, Luxford WM, Buchman CA. Revision cochlear implant surgery in children. *Otology & Neurotology* 2008;29:214-220.

Este libro fue realizado en caracteres
TwCenMTC condensed,
AmeriGarmnd BT y Symbol, e impreso
en papel bond de 90 gramos, en
el mes de abril de 2010
en Bogotá, D. C., Colombia.