

ARTÍCULO ORIGINAL

Estrategia comunitaria de prevención primaria y diagnóstico precoz del síndrome Usher en la provincia Holguín

Community Strategy of Primary Prevention and Early Diagnosis of Usher Syndrome in Holguin Province

Elayne Esther Santana Hernández ¹, Paulina Araceli Lantigua Cruz ², Edilio Silva Velazco³, Karelía Godoy Matos ⁴, Miquel Leyva Tamayo ⁵, Maritza Feria Rodríguez ⁶

1. Especialista de Primer y Segundo Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Cuba.
2. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Genética Médica. Profesor Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.
3. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Vladimir Ilch Lenin. Holguín. Cuba.
4. Especialista de Primer Grado de Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Asistente. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción de la Pedraja. Holguín. Cuba
5. Especialista de primer grado en Neurocirugía. Máster en Urgencias médicas. Asistente. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción de la Pedraja. Holguín. Cuba.
6. Licenciada en farmacia. Asistente. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción de la Pedraja. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome Usher es una enfermedad determinada genéticamente, con una gran heterogeneidad clínica y genética, está caracterizada por hipoacusia neurosensorial de moderada a severa, retinosis pigmentaria progresiva y puede acompañarse de alteraciones en la función

vestibular. Por su alta prevalencia en Holguín y su significativa discapacidad visual y auditiva, se hace necesario un instrumento preventivo y de diagnóstico.

Objetivos: proponer una estrategia comunitaria de prevención primaria en estas familias y de diagnóstico precoz de esta afección genética, caracterizar evolutiva y clínicamente a todos los afectados.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, tipo serie de casos a 53 pacientes con diagnóstico clínico de síndrome Usher, que son atendidos en Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de la provincia Holguín, en el periodo del febrero de 2009 a diciembre de 2015. Se revisaron las historias clínicas, recogiendo en un instrumento diseñado para el estudio todos los datos de interés, que permitió caracterizar el universo de estudio y determinar las variables susceptibles de análisis.

Resultados: se logró caracterizar clínicamente el 100% de los enfermos estudiados. El 80% presentó la retinosis pigmentaria en la primera infancia. De estos, 33 afectados se encuentran en familias consanguíneas para el 62,26%, el número de familias consanguíneas fue de 17 para el 44,73% y las no consanguíneas 21 para el 55,26%.

Conclusiones: se propone esta estrategia comunitaria que ayudará en la atención primaria a realizar prevención primaria en familias de afectados y diagnóstico precoz a los afectados lo cual permitió brindar un adecuado asesoramiento genético a estas familias.

Palabras clave: síndrome Usher, retinosis pigmentaria e hipoacusia, trastornos vestibular sordera y ceguera, discapacidad visual y auditiva.

ABSTRACT

Introduction: Usher syndrome is a genetically determined disease with great clinical and genetic heterogeneity. It is characterized by sensorineural hearing loss from mild to severe, progressive retinitis pigmentosa and may be accompanied by alterations in the vestibular function. Because of its high prevalence in Holguin and significant visual and hearing impairment, a preventive and diagnostic tool is necessary.

Objective: propose a Community strategy for primary prevention in these families and early diagnosis of this genetic condition. Characterize all clinically affected and describe the evolutionary characteristics.

Method: a series of cases descriptive study was carried out in 53 patients with a clinical diagnosis of Usher Syndrome, who are treated at the Provincial Center for Pigmentary Retinosis of Holguín province from February 2009 to December 2015. Clinical records, collecting in an instrument designed for the study all the data of interest that allowed to characterize the universe of study and to determine the variables susceptible of analysis.

Results: clinical characterization of 100% of the patients studied was achieved. 80% had retinitis pigmentosa in early childhood. Of them, 33 affected patients are involved in consanguineous families for 62.26%, there were 17 consanguineous families for 44.73% and outbred 21 for a 55.26%.

Conclusions: this community strategy that will help in primary care to undertake primary prevention in families of patients and early diagnosis allowing those affected to provide appropriate genetic counseling to these families is proposed.

Keywords: Usher syndrome, retinitis pigmentosa and hearing loss, deafness and vestibular disorders, blindness, visual and hearing disabilities.

INTRODUCCIÓN

El síndrome Usher, es una enfermedad genética de herencia autosómico recesiva, caracterizada por hipoacusia neurosensorial congénita asociada a retinosis pigmentaria progresiva y en ocasiones afectación de la función vestibular¹⁻². La prevalencia de la enfermedad en la población general varía desde 3,5 a 6,2 afectados por cada 100 000 habitantes, aunque esta varía dependiendo de los países o regiones concretas en los que existen estudios epidemiológicos³⁻⁵.

Este síndrome es la causa más frecuente de sordo-ceguera en el mundo y corresponde el 9,6% de la población congénitamente sorda y al 18% de toda la población con retinosis pigmentaria⁶⁻⁸. Su clasificación clínica está basada en el grado de hipoacusia, edad de inicio de la retinosis pigmentaria y la posible afectación del sistema vestibular⁹⁻¹¹. Este presenta una significativa heterogeneidad clínica y genética, ya que se conocen cuatro formas clínicas que a su vez se subdividen en subtipos genéticos, hasta el momento se han identificado 12 *loci* asociados: 7 del síndrome Usher de fenotipo 1 (USH1B-H), 3 del síndrome Usher de fenotipo 2 (USH2A, 2C y 2D), 2 del síndrome Usher de fenotipo 3 (USH3A y 3B).

Los pacientes con esta enfermedad se ven limitados escolarmente, pocos llegan a la educación superior, tienen una inadecuada ubicación laboral, carecen de ocupación de su tiempo libre y sufren por trastornos psicológicos. Por ser esta doble discapacidad en la provincia un problema de salud, se realizó este estudio y se propuso esta estrategia con los objetivos: proponer una estrategia comunitaria de prevención primaria en estas familias y de diagnóstico precoz de esta

afección genética; caracterizar clínicamente a todos los afectados y describir las características evolutivas del mismo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, tipo serie de casos a 53 pacientes con diagnóstico clínico de síndrome Usher, que son atendidos en Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de la provincia Holguín, en el periodo del febrero de 2009 a diciembre de 2015. El universo de estudio estuvo constituido por los 53 pacientes diagnosticados clínicamente como síndrome Usher, coincidiendo con la muestra de estudio.

Criterios de inclusión: pacientes dispuestos a participar en la investigación, con diagnóstico clínico de síndrome Usher. En los caso de los pacientes con mayor discapacidad se incluyeron siempre y cuando sus familiares aceptaran.

Criterios de exclusión: pacientes y familias que se negaron a participar en el mismo.

Operacionalización de las variables ([tabla I](#)).

Tabla I. Operacionalización de las principales variables

Variable	Clasificación	Escala	Descripción	Indicadores
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino Masculino	Según sexo biológico	Razón entre ambos sexos
Edad	Cuantitativa	0-9 10-19 20-29 30-39 40-49 50-50 60 y mas años	Edad según años cumplidos	Números y porcentajes
Edad del diagnóstico RP	Cualitativa Ordinal	Precoz Juvenil	Grado I Grado II	Números y porcentajes
Edad del diagnóstico Hipoacusia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Congénita Primera infancia Adolescencia Adultez	Hipoacusia moderada Hipoacusia severa	Números y porcentajes

Prueba vestibular	Cualitativa Nominal Dicotómica	Con respuesta normal. Aletrada sin respuesta	Los paciente tipo II Los pacientes tipo I	Números y porcentajes
-------------------	-----------------------------------	---	--	-----------------------

Fuente: datos del autor

Se realizó una profunda revisión bibliográfica de la literatura especializada relacionada con el tema en cuestión. Se revisaron las historias clínicas de cada paciente, recogiendo en un instrumento diseñado para el estudio todos los datos de interés, que permitió caracterizar el universo de estudio y determinar las variables susceptibles de análisis. La información obtenida se expresó en números absolutos y porcentos, representándola mediante tablas para su mejor comprensión. Todo lo anterior permitió finalmente emitir conclusiones.

Después de concluir la recolección de los datos, se procedió a analizar y procesar la información de manera computarizada utilizando el programa Microsoft Word y Microsoft Excel. Se presentan los resultados en tablas de contingencia. Se respetaron los principios éticos de la investigación según la Declaración de Helsinki y el establecido por comisión de ética internacional. A todos los pacientes y sus familiares se les solicito su participación voluntaria después de explicarles la importancia el estudio, los cuales accedieron de forma escrita a través de un consentimiento informado. Los autores niegan presentar conflictos de intereses.

RESULTADOS

Los 53 pacientes estudiados se distribuyeron por edades y sexo ([tabla II](#)) se apreció que la mayoría de los enfermos se presentaron en las edades comprendidas entre 50 y 59 años, para el 30,18%. Predominó el sexo masculino en el 60,37%.

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

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

Fuente: registro Centro de Retinosis Pigmentaria Holguín

En relación con la edad de diagnóstico de la retinosis pigmentaria y el estadio clínico ([tabla III](#)) en que se encuentran estos pacientes, teniendo el estadio II y III en el mayor número de pacientes se identificó un grado severo de afectación visual tal como se esperaba en estos afectados.

Tabla III. Distribución de pacientes según edad del diagnóstico y el grado de severidad de la retinosis pigmentaria

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

Fuente: registro Centro de Retinosis Pigmentaria Holguín

Resultó imprescindible en esta enfermedad los estudios de audiología, además de conocer a qué edad se realizó el diagnóstico de la hipoacusia y el grado de severidad que tenían cada uno, así se relacionaron ([tabla IV](#)) encontrándose un importante número de pacientes con hipoacusia congénita de modera a severa en 36 casos que representaron el 67,92%.

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

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

Fuente: registro Centro de Retinosis Pigmentaria Holguín

Para la caracterización de estos pacientes es necesario realizarle pruebas de la función vestibulara que en nuestro medio solo se cuentan con las pruebas calóricas, estas permiten definir si el paciente presenta alteración vestibular o no, esto define el síndrome Usher el tipo I del tipo II.

Respuesta vestibular ante estimulación calórica:

Prueba calórica con respuesta (normal) en 38 pacientes para el 71,70%.

Prueba calórica alterada (sin respuesta) en 15 pacientes para el 28,30%.

DISCUSIÓN

Se describe que el síndrome Usher expresa una amplia heterogeneidad genética dada por la cantidad de mutaciones que se secuencian en esta enfermedad e isoformas que ya se consideran mutaciones nuevas¹. Sin embargo, producto a la distribución geográfica resultado de una mutación ancestral que es expandida por Europa y el nuevo mundo como resultado de la migración y la expansión de genes europeos con la colonización de la Américas, en nuestro estudio al igual que en otros realizados en esta regiones fue más frecuente el síndrome de Usher tipo II^{2, 3}.

Los trastornos auditivos antecedieron a los visuales, confirmándose una hipoacusia neurosensorial bilateral moderada a profunda en la totalidad de los enfermos, diagnosticándose la mayor cantidad como hipoacusias congénitas severa en su mayoría y otro grupo en la primera infancia fue este el primer signo clínico, como lo descrito por autores sobre esta enfermedad⁴⁻⁶.

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

Estrategia

Los responsables de la pesquisa para la prevención primaria son el médico y la enfermera de la familia, los cuales deben conocer y tener dispensarizados a todos los enfermos para poder realizar prevención en las familias en riesgos:

El médico y enfermera de la familia, de conjunto con el grupo básico de trabajo, realizaran la pesquisa activa en cada área de salud que se encuentren familias en riesgo en coordinación con trabajador social, asesor genético, oftalmólogo del área de salud, otorrino (audiólogo), psicólogo y psiquiatra.

Actividades de prevención:

- Actividades de promoción dirigidas a la población donde existe alta tasa de matrimonios consanguíneos, dirigidas a las familias con afectados por esta enfermedad, a parejas de alto riesgo por la probabilidad de que aparezcan descendientes con enfermedades autosómica recesivas.

- Dispensarizar a todas las familias con afectados y consanguíneas como de riesgo.
- Dispensarizar a todas la mujeres en edad fértil de estas familias.
- Identificar todos los hipoacúsicos del área, realizarle una vez al año pruebas de audiometría y prueba calórica.
- Realizarle a los familiares de estos enfermos chequeo oftalmológico una vez al año.
- Garantizar que después que se diagnostique un nuevo afectado este se mantenga asistiendo a las consultas planificadas.
- Evaluar con el asesor genético estos pacientes y todo recién nacido de estas familias con seguimiento todos los años con audiología y oftalmología.
- Realizar actividades educativas utilizando los medios de difusión masiva.
- Incluirlo como un programa en la casa de atención y orientación a la familia.
- Entregar hoja informativa al médico y enfermera de la familia y los demás integrantes del grupo básico de salud, así como, a familias con afectados y consanguíneas.
- Crear grupos de promotores comunitarios que apoyen el trabajo del asesor genético.
- Elaborar cursos y talleres de perfeccionamiento y capacitación para elevar el nivel de conocimiento científico de todo el personal de salud.

CONCLUSIONES

Se propuso esta estrategia comunitaria que ayudará en la atención primaria a realizar prevención primaria en familias de afectados y diagnóstico precoz a los afectados permitiendo brindar un adecuado asesoramiento genético a estas familias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sadeghi AM, Cohn ES, Kimberling WJ, Halvarsson G, Möller C. Expressivity of hearing loss in cases with Usher syndrome type IIA. *Int J Audiol*. 2013[citado 11 feb 2014];52(12):832-837. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14992027.2013.839885>
2. Boo SH, Song MJ, Kim HJ, Cho YS, Chu H, Ko MH, *et al*. A Novel Frameshift Mutation of the USH2A Gene in a Korean Patient with Usher Syndrome Type II. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2013[citado 3 ene 2014];6(1):41-44. Disponible en: <http://www.e-ceo.org/journal/view.php?number=266>
3. Praharaj SK, Acharya M, Sarvanan A, Kongasseri S, Behere RV, Sharma PS. Mania associated with Usher syndrome type II. *Turk Psikiyatri Derg*. 2012[citado 8 ene 2014] 23(3):219-221. Disponible en: <http://eprints.manipal.edu/136489/>
4. López G, Gelvez NY, Tamayo M. Frecuencia de mutaciones en el gen de la usherina (USH2A) en 26 individuos colombianos con síndrome de Usher, tipo II. *Biomédica*. 2011[citado 12 mar 2012];31(1):82-90. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572011000100010&lng=pt&nrm=iso&tIng=es
5. Wang L, Zou J, Shen Z, Song E, Yang J. Whirlin interacts with espin and modulates its actin-regulatory function: an insight into the mechanism of Usher syndrome type II. *Hum Mol Genet*. 2012[citado 12 mar 2013];21(3):692-710. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3259019/>
6. García García G, Aparisi MJ, Jaijo T, Rodrigo R, León AM, Avila Fernandez A. Mutational screening of the USH2A gene in Spanish USH patients reveals 23 novel pathogenic mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 [citado 12 mar 2012];6:65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3207874/>
7. Tamayo ML, Lopez G, Gelvez N, Medina D, Kimberling WJ, Rodríguez V, *et al*. Genetic counseling in Usher syndrome: linkage and mutational analysis of 10 Colombian families. *Genet Couns*. 2008 [citado 12 mar 2012];19(1):15-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564497>

8. Lenassi E, Saihan Z, Bitner Glindzicz M, Webster AR. The effect of the common c.2299delG mutation in USH2A on RNA splicing. *Exp Eye Res.* 2014;122:9-12. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483514000621>
9. Aller E, Larrieu L, Jaijo T, Baux D, Espinós C, González Candelas F. The USH2A c.2299delG mutation: dating its common origin in a Southern European population. *Eur J Hum Genet.* 2010[citado 8 ene 2014];18(7):788-793. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987359/>
10. Yan D, Ouyang X, Patterson DM, Du LL, Jacobson SG, Liu XZ. Mutation analysis in the long isoform of USH2A in American patients with Usher Syndrome type II. *J Hum Genet.* 2009 [citado 8 ene 2014];54(12):732-738. Disponible en: <http://www.nature.com/jhg/journal/v54/n12/abs/jhg2009107a.html>
11. Dreyer B, Tranebjaerg L, Rosenberg T, Weston MD, Kimberling WJ, Nilssen O. Identification of novel USH2A mutations: implications for the structure of USH2A protein. *Eur J Hum Genet.* 2000 [citado 8 ene 2014];8(7):500-506. Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v8/n7/abs/5200491a.html>
12. Ouyang XM, Hejtmancik JF, Jacobson SG, Li AR, Du LL, Angeli S, *et al.* Mutational spectrum in Usher syndrome type II. *Clin Genet.* 2004[citado 8 ene 2014]; 65(4):288-293. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1399-0004.2004.00216.x/full>
13. Dreyer B, Tranebjaerg L, Brox V, Rosenberg T, Möller C, Beneyto M, *et al.* A common ancestral origin of the frequent and widespread 2299delG USH2A mutation. *Am J Hum Genet.* 2001[citado 8 ene 2014];69(1):228-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1226039/>
14. Aller E, Nájera C, Millán JM, Oltra JS, Pérez-Garrigues H, Vilela C. Genetic analysis of 2299delG and C759F mutations (USH2A) in patients with visual and/or auditory impairments. *Eur J Hum Genet.* 2004 [citado 8 ene 2014];12(5):407-410. Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v12/n5/abs/5201138a.html>

Recibido: 9 de junio de 2015

Aprobado: 30 de enero de 2017

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

Correo electrónico: elsantana@infomed.sld.cu