

Síndrome de Usher y catarata subcapsular posterior: necesidad quirúrgica

Usher syndrome and posterior subcapsular cataract: surgical need

PERERA SANZ D³, LOSADA CASTILLO MJ², PEREZ BARRETO L¹, MARTIN BARRERA F²

RESUMEN

Caso clínico: Presentamos el caso de una paciente mujer de 43 años diagnosticada de síndrome de Usher que acude a nuestro hospital presentando una agudeza visual de 0,3 y 0,4 en ojo derecho e izquierdo, respectivamente. La paciente es sordomuda desde la infancia y presenta una retinitis pigmentaria (RP) desde la adolescencia. A la exploración se evidencian unas cataratas subcapsulares posteriores (CSP) en ambos ojos. Tras la cirugía de cataratas con implante de lente en cámara posterior y, sin complicaciones, la agudeza visual mejora levemente y tras dos años de seguimiento vuelve a ser de 0,3 en ambos ojos como consecuencia de la progresión de su RP.

Discusión: El síndrome de Usher es un heterogéneo grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por retinitis pigmentaria (RP) y sordera neurosensorial, con un patrón de herencia autosómico recesivo. Se han descrito 3 tipos clínicos del síndrome de Usher: USH1, USH2 y USH3. La frecuencia de Síndrome de Usher oscila entre 2-6 por 100.000 habitantes. Se ha visto una elevada incidencia de cataratas subcapsulares posteriores en estos pacientes. La cirugía de las mismas proporciona un notable aumento de la agudeza visual. No obstante, como en el caso que nos ocupa, un inicio precoz de la RP y la larga duración de la enfermedad se han relacionado negativamente con el pronóstico visual post-operatorio.

Palabras clave: Síndrome de Usher, retinitis pigmentaria, catarata, catarata subcapsular posterior.

SUMMARY

Clinical case: We report a case of a 43 year old woman with the diagnosis of Usher Syndrome who attends to our hospital presenting a visual acuity of 0,3 and 0,4 in the right and left eye, respectively. The patient is deaf and dumb since childhood and presents retinitis pig-

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. España.

¹ Licenciada en Medicina. Médico Adjunto.

² Doctor en Medicina. Médico Adjunto.

³ Licenciado en Medicina. MIR.

Correspondencia:

Dra Losada

C\ Heliodoro Rguez López, 5, 8º B

38005 Santa Cruz Tenerife

mentosa (RP) since adolescence. The examination reveals a posterior subcapsular cataract (CSP) in both eyes. After the cataract surgery with intraocular lens, without complications, the visual acuity has a mild increase and after two years it returns to 0,3 again in both eyes as a consequence of her RP progresión.

Discusión: Usher Syndrome is a genetically heterogeneous condition associating retinitis pigmentosa and deafness. There are 3 clinical types of Usher syndrome: USH1, USH2 and USH3. It shows a prevalence of 2-6/100,000. It has been seen a high prevalence of posterior subcapsular cataracts in these patients. The cataracts surgery provides a considerable increase of the visual acuity. However, as in this case, an early onset of RP and longer duration of the disease have a negative impact on postoperative visual outcome.

Key words: Usher syndrome, retinitis pigmentosa, cataract, posterior subcapsular cataract.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Usher es un heterogéneo grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por retinitis pigmentaria (RP) y sordera neurosensorial, con un patrón de herencia autosómico recesivo.

Constituye el 5% de todas las causas de sordera profunda en niños, y cerca de la mitad de los casos de sordera combinada con ceguera constituyendo la causa más común de la misma en los países desarrollados (1,2).

La coincidencia de ambas anomalías fue reconocida por primera vez por *Von Graefe* en 1855, describiendo un caso de un varón sordomudo que presentaba una degeneración pigmentaria en la retina. Sin embargo, fue *Charles Usher*, en 1914, quien corroborara su naturaleza hereditaria y diera nombre a este síndrome (1-3).

Se han descrito 3 tipos clínicos del Síndrome de Usher: USH1, USH2 y USH3.

La frecuencia de Síndrome de Usher oscila entre 2-6 por 100.000 habitantes (1,3-5). Aunque algunos autores han publicado que la frecuencia del USH1 y USH2 es igual (5), se han publicado otros estudios en los que la frecuencia del USH2 es de 2 a 3 veces mayor (4,6,7), siendo hasta el 7 % de todos los casos de RP en Norte América (8).

El USH3 es el menos prevalente de los tipos de síndrome de Usher, constituyendo el 6 % de los casos en la población española (9).

Los pacientes con USH1 padecen una sordera neurosensorial congénita profunda, una disfunción vestibular, así como una retinitis

pigmentaria de comienzo en la infancia. Hasta 7 loci, USH1A-G, han sido encontrados para el USH1, en las regiones cromosómicas 14q32, 11q13.5, 11p15, 10q21-q22, 21q21, 10q21-q22, y 17q24-25, respectivamente, siendo identificados 5 genes implicados: *MYO7A*, *CDH23*, *USH1C*, *PCDH15* y *SANS* (10). El más frecuente de todos ellos es el *MYO7A* seguido del *CDH23* (3,10).

Aquellos afectados de USH2 se distinguen del USH1 en que la sordera, aún siendo congénita, es menos severa y la función vestibular está preservada. El inicio de la retinitis pigmentaria en estos pacientes ocurre en la adolescencia (1), aunque algunos autores sugieren que se superpone a los pacientes con USH1, no permitiendo la diferenciación, a este respecto, de estas dos entidades (3). Sin embargo, la nictalopsia aparece antes en el USH1, aunque la diferencia parece ser menos pronunciada de lo que se estimaba en un principio (11). Se conocen 3 loci diferentes en el USH2, así como dos genes subyacentes, el *Usherin* (USH2a) y el *VLGR1* (USH2c) (8). El alelo mutante más frecuente es el *E767fs* (8), siendo la mutación más frecuente la *2299delG* (12).

En el USH3 existe una retinitis pigmentaria y una sordera de comienzo más tardío, siendo ésta progresiva, lo que nos permite diferenciarlo del USH1 y 2 (1,3,13). Sin embargo, se ha descrito una familia afectada del síndrome de Usher tipo 3, en la cual la pérdida auditiva es profunda y estable, lo que sugiere que la progresión del déficit auditivo no es el parámetro definitivo que nos permite

distinguir el USH3 del USH1 y 2 (9,14). La retinitis pigmentaria aparece en la segunda década de la vida. El gen responsable del USH3 es el *Clarín-1* y se cree que interviene en las células del pelo y en las sinapsis de las células de los fotorreceptores (9).

El síndrome de Usher ha sido relacionado con otras patologías como la aparición de cataratas, trastornos del SNC, psicosis y otras enfermedades metabólicas.

Además, se han descrito casos de psicosis en pacientes con el síndrome de Usher (15). Se ha sugerido, que la psicosis puede ser secundaria a una degeneración metabólica que incluye al SN de forma difusa. Algunos autores describen alteraciones en la RM de estos pacientes, encontrando una atrofia cerebelosa y una disminución significativa del volumen intracraneal con un incremento del tamaño del espacio subaracnoideo. Estos resultados sugieren una afectación de todo el SNC que no se limita a la fosa posterior o a los sistemas auditivos y visuales (16).

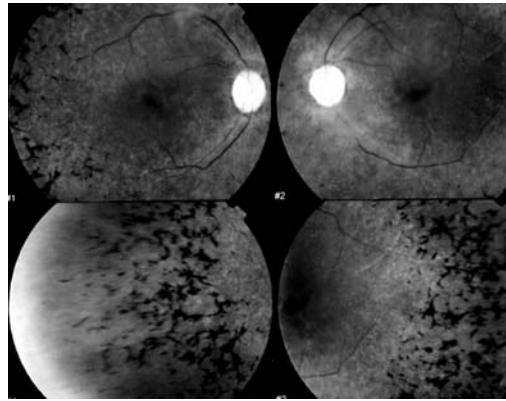
No obstante, otros autores no reconocen esta afectación difusa del SNC. Es más, explican la ataxia descrita en pacientes con USH1, como una combinación del déficit visual como consecuencia de la RP, y la afectación vestibular bilateral de estos pacientes (17).

CASO CLÍNICO

El caso clínico que presentamos corresponde a una paciente mujer de 43 años diagnosticada de síndrome de Usher que acude a nuestro hospital presentando una agudeza visual de 0,3 y 0,4 en ojo derecho e izquierdo, respectivamente. La paciente es sordomuda desde la infancia y presenta una retinitis pigmentaria (RP) desde la adolescencia.

Entre los antecedentes familiares cabe destacar que son cuatro hermanos presentando 2 de ellos sordera neurosensorial y déficit visual.

A la exploración se evidencian unas cataratas subcapsulares posteriores (CSP) en ambos ojos, siendo mayor la del ojo izquierdo, que no justifican la clínica ni la agudeza visual, una PIO de 15 mmHg en ambos ojos



Figs. 1 y 2: Se observa la gran atrofia de papila, los vasos filiformes y el patrón pigmentario que ocupa toda la retina de forma bilateral.

y tras la fundoscopia se observa una pigmentación retiniana con una configuración perivascular en «espículas óseas» en retina periférica, una papila con una palidez cérea y vasos filiformes en ambos ojos (figs. 1 y 2).

Se realiza un campo visual cuyo resultado es patológico con una sensibilidad media muy disminuida (SM=0,1) tanto en el ojo derecho como en el ojo izquierdo (SM=0,2), un defecto total en el campo visual con una pequeña sensibilidad muy baja en la zona central del mismo (figs. 3 y 4).

A la consulta de la paciente sobre su pronóstico visual, se le comenta que no hay que esperar grandes mejorías en su agudeza visual tras la cirugía de cataratas.

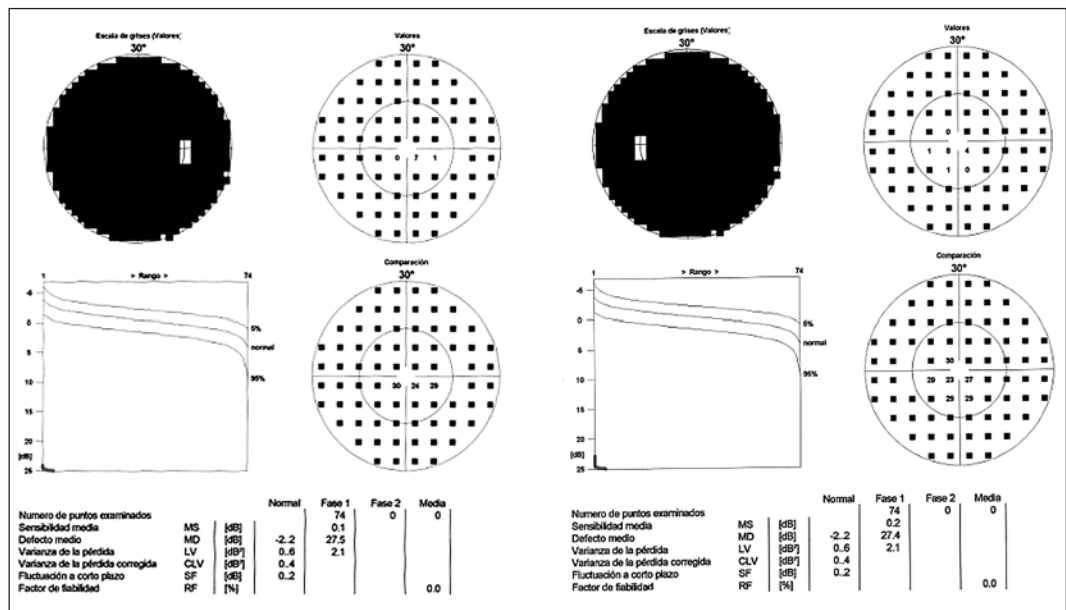
No obstante, se lleva a cabo la operación que transcurre sin complicaciones. Tras el implante de lente en cámara posterior, la agudeza visual mejora a 0,4 y 0,5 respectivamente, y tras dos años de seguimiento vuelve a ser de 0,3 en ambos ojos como consecuencia de la progresión de su RP.

DISCUSIÓN

El síndrome de Usher es una entidad que tiene un mal pronóstico visual a largo plazo, con posible pérdida de la visión central debida a la afectación directa de la fovea por la propia RP o por maculopatía.

Un tratamiento precoz con la administración diaria de vitamina A puede retrasar la progresión de la RP.

El desarrollo de cataratas se ha relacionado con todas las formas de RP, siendo el tipo



*Figs. 3 y 4:
Campos visuales
totalmente
afectados por la
gran distrofia
retiniana y atrofia
de papila
asociada.*

más frecuente la catarata subcapsular posterior (CSP) (2,18-19,21-23), teniendo, además, un inicio más precoz que los casos de RP con catarata nuclear (20).

La CSP está presente en aproximadamente el 53% de todos los casos del síndrome de Usher (20,22).

La cirugía de las cataratas lleva a un aumento significativo de la agudeza visual (18,23-25), por lo que, ésta, se debe llevar a cabo de manera precoz para obtener una buena imagen óptica que supla la disminución de la función retiniana (25). No obstante, un inicio precoz de la RP y la larga duración de la enfermedad se han relacionado negativamente con el pronóstico visual post-operatorio (23,25).

No se han observado complicaciones no habituales en la cirugía de estos pacientes (18,24).

La frecuente aparición de fibrosis capsular posterior en estos pacientes (23), disminuye la visión de forma más pronunciada que en el resto de casos y puede ser diagnosticada tardíamente como consecuencia de la falsa interpretación de los pacientes que relacionan su empeoramiento visual con el curso natural de la RP (19,23,25).

Por último, reseñar que la única prevención de la aparición de este síndrome consiste en la identificación precoz de las familias «en riesgo» y el consejo genético para evitar

que nazcan nuevos pacientes con la enfermedad. En el caso de nuestra paciente, tiene una hija de 12 años la cual no presenta sordera y su exploración oftalmológica actual es normal. Se le ha propuesto a toda la familia en edad de procrear hacer estudios citogenéticos, a lo cual se negaron.

Como conclusión, decir que es muy importante realizar precozmente un diagnóstico adecuado, dado las graves limitaciones de la enfermedad. Actualmente los programas de detección neonatal de sordera resultan una de las herramientas más eficaces. Si también se asocia a disfunción vestibular, se debe realizar estudio y seguimiento oftalmológico, con ERG desde los 2 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dyce BG. Aspectos genéticos y clínicos del síndrome de Usher. Rev Cubana Oftalmol 2000; 13(2): 79-83.
2. Kanski JJ. Oftalmología clínica. 5.ª edición. 2004: 501-5.
3. Lorenz B. orphanet Enciclopedia. March 2004.
4. Spandau UH. Prevalence and geographical distribution of Usher syndrome in Germany. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002 Jun; 240(6): 495-8.
5. Espinos C. Epidemiology of Usher syndrome in Valencia and Spain. Community Genet. 1998; 1(4): 223-8.

6. Van Wijk E. 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 Apr; 74(4): 738-44. Epub 2004 Mar 10.
7. Rosenberg T. The prevalence of Usher syndrome and other retinal dystrophy-hearing impairment associations. *Clin Genet.* 1997 May; 51(5): 314-21.
8. Seyedahmadi BJ. Comprehensive screening of the USH2A gene in Usher syndrome type II and non-syndromic recessive retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res.* 2004 Aug; 79(2): 167-73.
9. Aller E. Mutation screening of USH3 gene (clarin-1) in Spanish patients with Usher syndrome: low prevalence and phenotypic variability. *Clin Genet* 2004 Dec; 66(6): 525-9.
10. Ouyang XM. Characterization of Usher syndrome type I gene mutations in an Usher syndrome patient population. *Hum Genet* 2005 Mar; 116(4): 292-9.
11. Tsilou ET. Usher syndrome clinical types I and II: could ocular symptoms and signs differentiate between the two types?. *Acta Ophthalmol Scand* 2002 Apr; 80(2): 196-201.
12. Ouyang XM. Mutational spectrum in Usher syndrome type II. *Clin Genet* 2004 Apr; 65(4): 288-93.
13. Keats BJ. Genetic heterogeneity in Usher syndrome. *Am J Med Genet A* 2004 Sep 15; 130(1): 13-6.
14. Pennings RJ. Usher syndrome type III can mimic other types of Usher syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003 Jun; 112(6): 525-30.
15. Jumaian A. Psychosis in a patient with Usher syndrome: a case report. *East Mediterr Health J* 2003 Jan-Mar; 9(1-2): 215-8.
16. Schaefer GB. Volumetric neuroimaging in Usher syndrome: evidence of global involvement. *Am J Med Genet* 1998 Aug 27; 79(1): 1-4.
17. Moller CG. Usher syndrome: an otoneurologic study. *Laryngoscope* 1989 Jan; 99(1): 73-9.
18. Schumacher S. Cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998 Aug; 213(2): 71-3.
19. Auffarth GU. Increased cataract rate and characteristics of Nd:YAG laser capsulotomy in retinitis pigmentosa. *Ophthalmologe* 1997 Nov; 94(11): 791-5.
20. Auffarth GU. Complicated cataracts in various forms of retinitis pigmentosa. Type and incidence. *Ophthalmologe* 1997 Sep; 94(9): 642-6.
21. Fishman GA. Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1985 Apr; 69(4): 263-6.
22. Eshaghian J. Ultrastructure of human cataract in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1980 Dec; 98(12): 2227-30.
23. Jackson H. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 936-938.
24. Newsome DA. Cataract extraction and intraocular lens implantation in patients with retinitis pigmentosa or Usher's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1986 Jun; 104(6): 852-4.
25. Auffarth GU. Indications and prognosis of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmologe.* 1996 Apr; 93(2): 168-76.