



SÍNDROME DE USHER: ESTUDO CLÍNICO E GENÉTICO NA ESPANHA

Conceito

A Síndrome de Usher é um grupo de doenças hereditárias (autossômicas recessivas) caracterizada por surdez neurosensorial com ou sem disfunção vestibular e Retinose Pigmentar.

Classificação

Podes-se dividir em três tipos diferentes, conforme o caráter estável ou progressivo da surdez e a existência ou não da disfunção vestibular (tabela 1).

A Síndrome de Usher tipo 1 é a mais grave, com surdez congênita profunda, respostas vestibulares ausentes ou muito pequenas e Retinose Pigmentar no início da pré-adolescência.

A Síndrome de Usher tipo 2 caracteriza-se por uma surdez congênita moderada a severa (perdas entre 40-80 dB, mais intensas para sons agudos), sem alteração vestibular e com início da Retinose Pigmentar geralmente na segunda década de vida.

A Síndrome de Usher tipo 3 está marcada por uma perda auditiva progressiva, disfunção vestibular variável e Retinose Pigmentar com um surgimento incerto.

Freqüência

A freqüência da doença está provavelmente subestimada devido a muitos casos, especialmente de Síndrome de Usher tipo 2, não diagnosticados adequadamente, classificando-se como Retinose Pigmentar não sindrômica, sobretudo quando a perda auditiva não é muito grave. Calcula-se que a doença pode afetar pelo menos 5 pessoas em cada 100.000 habitantes nos Estados Unidos, observando-se uma freqüência ligeiramente mais baixa na Escandinávia e na Espanha.

A Síndrome de Usher é responsável por 3 a 6% dos casos de crianças com surdez, de 8 a 33% dos pacientes com Retinose Pigmentar e de aproximadamente 50% dos casos de surdocegueira. Este último dado, a converte em uma patologia cujo estudo e prevenção demandam grande interesse.

Quanto à frequência relativa dos diferentes tipos clínicos, hoje em dia se conhece aproximadamente um terço dos casos que correspondem ao tipo 1 e dois terços dos casos do tipo 2. O tipo 3 é pouco frequente, fora da Finlândia.

Classificação Genética

Junto com a variabilidade clínica existe também uma grande heterogeneidade genética. Por isso, cada tipo clínico da Síndrome de Usher por ser causada por mutações em diferentes genes (figura 1). Destes, estão localizados (mapeados) uns 10 tipos diferentes e somente 3 estão identificados: o gene da Myosina 7^a, o gen de Harmonina, ambos responsáveis pela Síndrome de Usher tipo 1 e o gene Usherina, responsável pela Síndrome de Usher tipo 2. Tudo isto dificulta tanto a investigação como o diagnóstico genético.

Sintomas Otorrinolaringológicos (ORL)

Do ponto de vista Otorrinolaringológico (ORL) os únicos dados se referem a uma perda auditiva no ouvido interno com perda auditiva bilateral e simétrica, com ou sem a presença de aparelho auditivo. Esta perda auditiva conforme as circunstâncias pode chegar a uma perda profunda. (Usher tipo 1).

No caso da Síndrome de Usher tipo 3, a surdez tem características progressivas e no tipo 2, a perda auditiva é pequena.

O tipo de surdez é causada por uma alteração coclear no nível do órgão receptor das células ciliadas e por isso se manifesta em uma audiometria com perda auditiva neurosensorial bilateral simétrica de grande intensidade no tipo 1, ao qual associam-se sintomas de ausência de formação de linguagem articulada efetiva, dado que acompanha este tipo de pacientes.

Caso se realize um estudo vestibular, pode-se notar uma discreta alteração da resposta nistagmográfica que não se manifesta nos sintomas. Esta alteração não aparece no tipo 2, mas está presente no tipo 1 e 3.



Sintomas Oftalmológicos

A Retinose Pigmentar que aparece nos pacientes com Síndrome de Usher não tem nenhuma característica especial, e, portanto, os pacientes apresentam inicialmente cegueira noturna, dificuldade de adaptação ao escuro e diminuição do campo periférico. Mais tarde podem aparecer os sintomas mais comuns que são a diminuição da visão central e cataratas.

No exame de fundo de olho pode se ver os típicos pontos ósseos, a diminuição da vascularização e a palidez da papila. Eletroretinograficamente pode se ver uma disfunção dos fotorreceptores que afetam predominantemente os bastonetes.

A análise dos diferentes tipos clínicos têm demonstrado que a Síndrome de Usher do tipo 1 é muito mais grave do que a do tipo 2, não só por causa da surdez que é profunda, mas também pelo aparecimento precoce dos sintomas da Retinose Pigmentar e a rapidez com que estes sintomas evoluem (tabela 3).

A Investigação Genética na Espanha

Na Espanha a Síndrome de Usher é estudada desde 1992, e colaborou com as investigações do Grupo do Prof. Kimberling de Omaha (Nebraska).

Além disso, o laboratório de Genética da Fé, em Valência, estuda molecularmente os genes responsáveis. Este trabalho tem permitido conhecer a mutação responsável em muitos casos.

Devido ao grande tamanho que tem o gene Myo7A, o estudo genético na Síndrome de Usher tipo 1 se realiza mediante análise indireta, isto é, estudando a família completa: pai, mãe, irmãos com a doença ou não. Ainda assim, nem sempre é possível estabelecer qual é a mutação que causa a doença.

No caso da Síndrome de Usher tipo 2 é mais fácil a análise direta só do paciente, pelo menos da mutação mais freqüente do gene Usherina (2299doG). Esta mutação está presente aproximadamente em 15 a 20% dos casos. Sem dúvida, sempre é preferível contar com o DNA de toda a família.

O estudo genético é por enquanto parte da investigação e devido ao seu alto custo, a sua complexidade e a escassez de centros onde possa ser realizado, nem pode ser considerado como uma técnica de diagnóstico rotineira, como por exemplo, um exame de sangue.

Sem dúvida, o aconselhamento genético é o método mais fiel na maioria dos casos e este exame pode proporcionar às famílias a informação necessária para planejar a sua família.

Prevenção

A prevenção do surgimento da doença consiste na identificação precoce das famílias de risco e o aconselhamento genético para evitar que nasçam novos pacientes com a Síndrome de Usher. Sem dúvida, isto não é fácil. As famílias de risco são aqueles casais que já tem um filho com a doença.

Em todos os tipos da Síndrome de Usher a identificação correta da doença não se verifica até que apareça a Retinose Pigmentar, assim, às vezes o diagnóstico é de surdez sem uma causa genética. No momento em que verifica a doença de fato, às vezes a pessoa que descobriu que tem Síndrome de Usher, infelizmente também já possui irmãos com o mesmo problema. Além disso, a reabilitação da perda auditiva é sempre mais eficaz quando identificado precocemente.

Por tudo isso é importante realizar um diagnóstico adequado o mais rápido possível. Os programas de detecção neonatal de surdez são as ferramentas mais eficazes nesses casos. Entretanto está claro que mais de 30% da surdez congênita são genéticas e que não basta apenas identificar precocemente o problema e sim, deve-se averiguar sua causa. Se tem descartado as causas de surdez não genética e a causa freqüente da surdez grave genética (mutação da Conexina 26) e deve-se suspeitar que a criança apresenta uma forma não freqüente de surdez genética e por isso é necessário fazer um acompanhamento do paciente. Também se associa a disfunção vestibular e deve-se realizar estudo e seguimento oftalmológico com a Eletroretinografia desde o 2 anos de idade.

Tratamento

Infelizmente até o momento a Retinose Pigmentar não tem um tratamento eficaz nem para cura nem para evitar a progressão da doença. Quando existir alternativas terapêuticas para a Retinose Pigmentar, sem dúvida a Síndrome de Usher também será tratada.

Enquanto a surdez, como já mencionamos, tem características neurosensoriais e, portanto não é possível aplicar nenhum tratamento médico ou cirúrgico que permita que o ouvido do paciente escute conforme a fisiologia natural, só podemos usar medidas adaptativas, como os aparelhos auditivos (fundamentalmente no tipo 2), mesmo nos casos de surdez total no qual não é possível utilizar os resíduos auditivos por serem insuficientes. Nestes casos, está indicado a colocação de implante coclear, técnica que permite suprir o órgão receptor por um sistema eletrônico capaz de enviar estímulos elétricos para a via auditiva através do processo sonoro por um mecanismo eletrônico. Este estímulo eletrônico faz com que um sistema de eletrodos implantados cirurgicamente no interior do ouvido interno emita descargas elétricas diretas sobre o nervo coclear, suprimindo, portanto o órgão receptor do córtex.

Outro tipo de tratamento que devemos considerar é a reabilitação da linguagem nestes pacientes tanto para os que realizam ou não o implante coclear.

Nossa experiência refere-se a dois casos de adultos com Síndrome de Usher do tipo 1, que se adaptaram ao implante coclear, através da realização de uma reabilitação prolongada por parte de profissionais altamente especializados e com a ajuda da Fundação ONCE.

Carmem Ayusa

Serviço de Genética

Blanca Garcia-Sandoval

Serviço de Oftalmologia

Raimundo Gutiérrez y Carlos Cenjor

Serviço de Otorrinolaringologia (ORL)

Fundação Jiménez Díaz, Madrid

Tabela 1: Classificação Médica da Síndrome de Usher

SÍNDROME DE USHER	SURDEZ	TIPO		DISFUNÇÃO VESTIBULAR	HERANÇA	PROGRESSÃO
Tipo 1	Neurosensorial	Congênita	+++	+	AR	Estável
Tipo 2	Neurosensorial	Congênita	++	-	AR	Estável
Tipo 3	Neurosensorial	Congênita	++	+/-	AR	Progressiva

Tabela 2: Classificação Genética da Síndrome de Usher

TIPO USHER	FENÓTIPO	LOCALIZAÇÃO	GENE
I	Surdez congênita profunda Resposta vestibular ausente Retinose Pigmentar diagnosticada na pré-adolescência	USH1A-14q32 USH1B-11q13.5 USH1C-11p15.1 USH1D-10q21-22 USH1E-21q21 USH1F-10	MYO7A
II	Surdez congênita de moderada a profunda Resposta vestibular normal Retinose Pigmentar diagnosticada na 2ª década de vida	USH2A-1q41* USH2B-3p USH-5q*	USH2A
III	Surdez progressiva Função vestibular variável Retinose Pigmentar com aparecimento variável	USH3-3q21-25	

Tabela 3: Retinose Pigmentar - Comparação entre a Síndrome de Usher tipo 1 e 2

TOTAL	USHER I	USHER II
Nº casos	33	56
Cegueira noturna	9,2 +/- 7,3 anos	17,2 +/- 8,7 anos p<0.001
Redução de Campo Visual	10,2 +/- 6,6 anos	20,2 +/- 10,2 anos p< 0,001
Diminuição da Acuidade Visual	16,9 +/- 12,7 anos	24,9 +/- 14,9 anos

Tabela 4: Amostragem do Estudo Genético da Síndrome de Usher

CONSULTA GENÉTICA → ANÁLISE MOLECULAR		
DIAGNÓSTICO	TIPO DE ESTUDO	INDIVÍDUOS NECESSÁRIOS PARA O ESTUDO
Síndrome de Usher 1	Familiar (indireto)	Pais, irmãos e paciente
Síndrome de Usher 2	Familiar (indireto) Individual (direto)	Pais, irmãos e paciente Paciente



