

La importancia de comprender la historia natural del Síndrome de Usher

El Síndrome de Usher es la principal causa genética de sordoceguera y representa un importante desafío clínico y social. Las personas afectadas experimentan una combinación variable de pérdida auditiva, deterioro progresivo de la visión y, en algunos casos, problemas de equilibrio. Entre los genes implicados, MYO7A y USH2A desempeñan un papel fundamental: el primero es responsable de más del 50 % de los casos de Usher tipo I, la forma más grave, mientras que el segundo es responsable de la mayoría de los casos de la forma más común, conocida como Usher tipo II. La historia natural de estas afecciones se ha descrito cada vez más en los últimos años, gracias en parte a estudios multicéntricos como Rush 2A, que examinó la evolución clínica de pacientes con mutaciones en USH2A.

El Síndrome de Usher tipo I presenta un cuadro clínico grave desde el inicio: los bebés nacen con pérdida auditiva neurosensorial profunda, no logran el equilibrio en el plazo habitual y desarrollan retinosis pigmentaria en la primera infancia. La enfermedad retiniana progresa rápidamente, provocando una pérdida significativa del campo visual en la adolescencia. En muchos casos, la ceguera legal se presenta durante la tercera década de vida. Por lo tanto, la evolución natural de esta forma se caracteriza por una discapacidad sensorial dual muy temprana, que requiere rehabilitación intensiva desde una edad temprana.

El Síndrome de Usher tipo II, causado por mutaciones en el gen USH2A, presenta un panorama diferente. Los niños con esta forma presentan pérdida auditiva moderada o grave desde la primera infancia, pero no sordera profunda, y la función del equilibrio se conserva. Esto permite un desarrollo del lenguaje más típico y un mayor grado de independencia en comparación con el tipo I. Sin embargo, la visión comienza a deteriorarse durante la adolescencia o la adultez temprana, cuando aparecen los primeros síntomas de la retinosis pigmentaria, como dificultad para ver en la oscuridad y estrechamiento progresivo del campo visual.

Una comprensión detallada de esta progresión también fue posible gracias al estudio Rush 2A, uno de los estudios más amplios y sistemáticos sobre la historia natural de Usher II. El estudio, realizado en numerosos centros clínicos internacionales, realizó un seguimiento a pacientes con mutaciones USH2A a lo largo del tiempo para describir con precisión la evolución de la función visual. Rush 2A confirmó

que la pérdida del campo visual en pacientes con USH2A es lenta pero constante, y que la visión central tiende a permanecer relativamente intacta hasta la tercera o cuarta década de la vida. El estudio también identificó parámetros sensibles para el seguimiento de la progresión, como la sensibilidad retiniana medida por microperimetría y el grosor de los fotorreceptores obtenido por OCT. Otra contribución importante del estudio Rush 2A se refiere a la variabilidad fenotípica: los investigadores observaron que algunas mutaciones USH2A se asocian con una progresión más rápida, mientras que otras producen una forma más leve o un fenotipo predominantemente retiniano sin pérdida auditiva significativa. Estos hallazgos son cruciales no solo para comprender la historia natural de la enfermedad, sino también para interpretar las diferencias clínicas entre los pacientes y personalizar el seguimiento y las intervenciones terapéuticas, lo que permite el diseño de ensayos clínicos específicos.

La investigación está abriendo nuevas vías: para mutaciones específicas en el gen USH2A, las terapias de manipulación génica basadas en oligonucleótidos antisentido se encuentran en etapas avanzadas de estudio, mientras que para MYO7A, se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase 1/2 que utiliza un novedoso vector viral para la sustitución génica. Los estudios de historia natural son esenciales para evaluar la eficacia de estas nuevas estrategias, permitiendo la identificación de los parámetros clínicos más específicos de la enfermedad.

El 3 de diciembre de 2025, se celebró la conferencia "Taller sobre Medidas de Resultados para la Terapia Génica" en el Hospital Infantil Bambino Gesù de Roma. La conferencia examinó el estado actual del conocimiento y las posibles terapias para las distrofias retinianas hereditarias y, mediante el análisis de estudios pasados y actuales, definió correctamente los parámetros clínicos e instrumentales más sensibles para evaluar la eficacia de una terapia específica en ensayos clínicos.

Esta conferencia, que contó con la participación de expertos nacionales e internacionales bajo el auspicio de ERN-Eye (Red Europea de Referencia para Enfermedades Oculares Raras) y representantes de organizaciones de pacientes, como USHER Italia A.P.S., destacó la importancia de los estudios de historia natural para comprender mejor la progresión de la enfermedad y para establecer con la mayor precisión posible estos parámetros, que pueden variar significativamente de una enfermedad a otra.

La presencia de representantes de organizaciones de pacientes, como USHER Italia A.P.S., proporcionó una visión general completa de la enfermedad y la oportunidad de expresar las expectativas del público respecto a la investigación.

En conclusión, la historia natural del Síndrome de Usher, vinculada a los genes MYO7A y USH2A, demuestra cómo dos afecciones aparentemente similares pueden seguir trayectorias evolutivas muy diferentes. Comprender estas vías no solo mejora nuestra comprensión de los mecanismos patogénicos de una enfermedad rara, sino que también arroja luz sobre la realidad cotidiana de las personas que viven con el Síndrome de Usher y allana el camino para intervenciones que, en el futuro, podrían mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

- Sawyer, S. L., et al. “Historia natural de la degeneración retiniana relacionada con USH2A: Hallazgos del estudio RUSH2A”. *Oftalmología*, vol. 129, n.º 3, 2022, págs. 283-295.

- Duncan, J. L., et al. “Función visual en el síndrome de Usher: Conocimiento actual y perspectivas futuras”. *Avances en la investigación de la retina y los ojos*, 2020.

- Hartel, B. P., et al. “El síndrome de Usher: Características clínicas, genética molecular y avances en el tratamiento”. *Genética clínica*, 2016.

- Weil, D., et al. “Gen defectuoso de la miosina VIIA responsable del síndrome de Usher tipo 1B”. *Nature*, 1995.

- Lenassi, E., et al. “Historia natural y estructura retiniana en el síndrome de Usher tipo 2A”. *Oftalmología*, 2015.

Doctor Giancarlo Iarossi

Hospital Infantil Bambino Gesù, Palidoro (RM)

Miembro del Comité Científico Técnico de USHER Italia A.P.S.