

L'importanza di conoscere bene la storia naturale della Sindrome di Usher

La Sindrome di Usher è la principale causa genetica di sordocecità e rappresenta una sfida clinica e sociale di grande rilevanza. Le persone che ne sono affette manifestano una combinazione variabile di perdita dell'udito, deterioramento progressivo della vista e, in alcuni casi, problemi di equilibrio. Tra i geni coinvolti, MYO7A e USH2A occupano un ruolo centrale: il primo è responsabile di più del 50 % delle forme di Usher di tipo I, la forma più severa, mentre il secondo è responsabile della maggior parte dei casi della forma più comune, nota come Usher di tipo II. La storia naturale di queste condizioni è stata descritta in modo sempre più preciso negli ultimi anni, grazie anche a studi multicentrici come Rush 2A, che ha approfondito l'evoluzione clinica dei pazienti con mutazioni in USH2A.

La Sindrome di Usher di tipo I presenta da subito un quadro clinico severo: i neonati nascono con sordità neurosensoriale profonda, non acquisiscono l'equilibrio nei tempi tipici e sviluppano la retinite pigmentosa già nella prima infanzia. La malattia retinica progredisce rapidamente e porta a una significativa perdita del campo visivo già in adolescenza. In molti casi la cecità legale si manifesta entro la terza decade di vita. La storia naturale di questa forma è dunque segnata da una doppia disabilità sensoriale molto precoce, che richiede interventi riabilitativi intensivi fin dai primi anni.

Diverso è il quadro dell'Usher di tipo II, causato da mutazioni nel gene USH2A. I bambini con questa forma presentano una perdita uditiva moderata o grave fin dalla prima infanzia, ma non una sordità profonda, e la funzione dell'equilibrio è preservata. Questo consente uno sviluppo più tipico del linguaggio e un migliore grado di autonomia rispetto alla forma di tipo I. Tuttavia, la vista inizia a deteriorarsi durante l'adolescenza o nei primi anni dell'età adulta, quando compaiono i primi sintomi della retinite pigmentosa, come la difficoltà a vedere al buio e la progressiva restrizione del campo visivo.

La comprensione dettagliata di questa progressione è stata possibile anche grazie allo studio Rush 2A, uno dei lavori più ampi e sistematici sulla storia naturale dell'Usher di tipo II. Lo studio, condotto su numerosi centri clinici internazionali, ha seguito nel tempo pazienti con mutazioni USH2A per descrivere con precisione l'evoluzione della funzione visiva. Rush 2A ha confermato che la perdita del campo visivo nei pazienti USH2A è lenta ma costante e che la visione centrale tende a mantenersi relativamente intatta fino alla terza o quarta decade di vita. Il lavoro ha inoltre individuato parametri sensibili per monitorare la progressione, come la sensibilità retinica misurata con la microperimetria e lo spessore dei fotorecettori ottenuto tramite OCT. Un altro contributo importante dello studio Rush 2A riguarda la variabilità fenotipica: i ricercatori hanno osservato che alcune mutazioni USH2A sono associate a una progressione più rapida, mentre altre producono una forma più lieve o un fenotipo prevalentemente retinico senza perdita uditiva significativa. Questi risultati sono fondamentali non solo per comprendere la storia naturale della malattia, ma aiutano a interpretare le differenze cliniche tra i pazienti e a personalizzare il follow-up e gli interventi terapeutici permettendo di progettare trial clinici mirati.

La ricerca sta infatti aprendo nuove prospettive: per specifiche mutazioni del gene USH2A sono in fase avanzata di studio terapie di manipolazione genetica basate sull'impiego degli oligonucleotidi antisense, mentre per MYO7A è in corso un trial clinico in fase 1/2 di sostituzione genica con l'uso di un nuovo vettore virale. Proprio gli studi di storia naturale sono essenziali per valutare l'efficacia di queste nuove strategie permettendo di individuare i parametri clinici più specifici per la patologia.

Il 3 dicembre 2025 in Roma presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù si è tenuto il Convegno ““Workshop Outcome Measures for Gene Therapy”, ove è stato esaminato lo stato dell'arte attuale nelle conoscenze e possibili terapie nelle distrofie retiniche ereditarie e per definire correttamente, attraverso l'analisi degli studi passati ed attuali, i parametri clinici e strumentali più sensibili per stabilire l'efficacia di una specifica terapia nei trials clinici.

In tale Convegno, che ha visto la partecipazione di esperti nazionali ed internazionali sotto l'egida dell'ERN-Eye (rete di riferimento europeo nelle malattie rare oculari) e di rappresentanti delle

associazioni dei pazienti, come USHER Italia A.P.S., è stata sottolineata l'importanza degli studi di storia naturale per comprendere meglio la progressione della malattia ed essere il più precisi possibile nello stabilire tali parametri che possono variare significativamente da patologia a patologia.

La presenza di rappresentanti delle associazioni dei pazienti, come USHER Italia A.P.S., ha permesso di avere una visione della malattia e di esprimere le aspettative nella ricerca da parte delle persone affette attraverso un confronto con gli specialisti.

In conclusione, la storia naturale della Sindrome di Usher legata ai geni MYO7A e USH2A mostra come due condizioni apparentemente simili possano seguire percorsi evolutivi molto diversi. Comprendere questi percorsi non significa solo conoscere meglio i meccanismi patogenetici di una malattia rara ma anche dare voce alla realtà quotidiana delle persone che vivono con la Sindrome di Usher e preparare il terreno per interventi che, in futuro, potrebbero significativamente cambiare la qualità di vita dei pazienti.

- Sawyer, S. L., et al. "Natural History of USH2A-Related Retinal Degeneration: Findings from the RUSH2A Study." *Ophthalmology*, vol. 129, no. 3, 2022, pp. 283–295.
- Duncan, J. L., et al. "Visual Function in Usher Syndrome: Current Understanding and Future Directions." *Progress in Retinal and Eye Research*, 2020.
- Hartel, B. P., et al. "The Usher Syndrome: Clinical Features, Molecular Genetics and Advancements in Treatment." *Clinical Genetics*, 2016.
- Weil, D., et al. "Defective Myosin VIIA Gene Responsible for Usher Syndrome Type 1B." *Nature*, 1995.
- Lenassi, E., et al. "Natural History and Retinal Structure in Usher Syndrome Type 2A." *Ophthalmology*, 2015.

Dr Giancarlo Iarossi

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Palidoro (RM)

Membro del Comitato Tecnico Scientifico di USHER Italia A.P.S.