



FUNDACION
OFTALMOLOGICA
NACIONAL

Síndrome de Usher & RP: LA EXPERIENCIA COLOMBIANA



MARTA L. TAMAYO F., MD, MSc
Médica Genetista - Profesora Titular
Nov 25, 2010

PROGRAMA DE ESTUDIOS GENETICOS EN ENFERMEDADES
VISUALES Y AUDITIVAS

INSTITUTO DE GENETICA HUMANA - U. JAVERIANA &
FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA NACIONAL
Fundación derecho a la desventaja



SCREENING FOR USHER SYNDROME

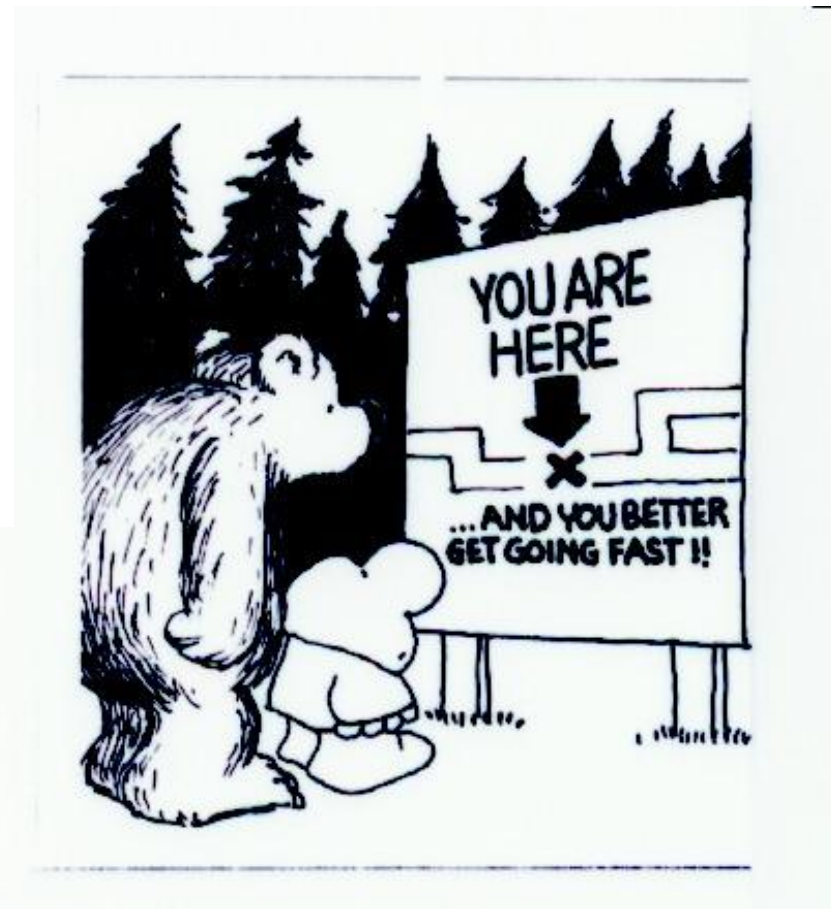
From 1984 ... Up to Date

Clinical Genetics 1991; 40: 304-311

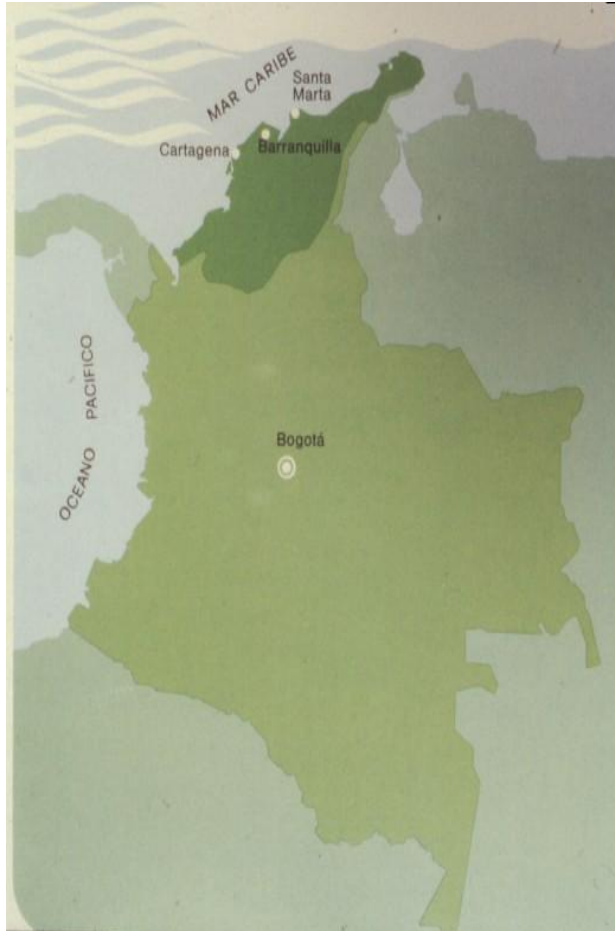
Usher syndrome: results of a screening program in Colombia

MARTA L. TAMAYO¹, JAIME E. BERNAL¹, GUSTAVO E. TAMAYO², JAIME L. FRIAS⁴, GUSTAVO ALVIRA², OSCAR VERGARA², VICENTE RODRIGUEZ³, JOSE I. URIBE³ AND JUAN C. SILVA²

¹Unidad de Genética Clínica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, ²Fundación Oftalmológica Nacional, and ³Servicio de Otorinolaringología, Hospital de San Ignacio, Bogotá, Colombia; and ⁴Department of Pediatrics, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, USA



SCREENING PROPOSAL:



**1st. -Visit schools for the deaf
2nd.- Schools for the blind**

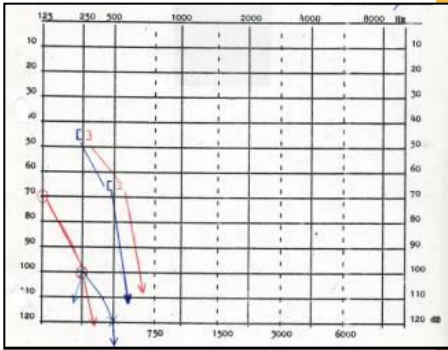
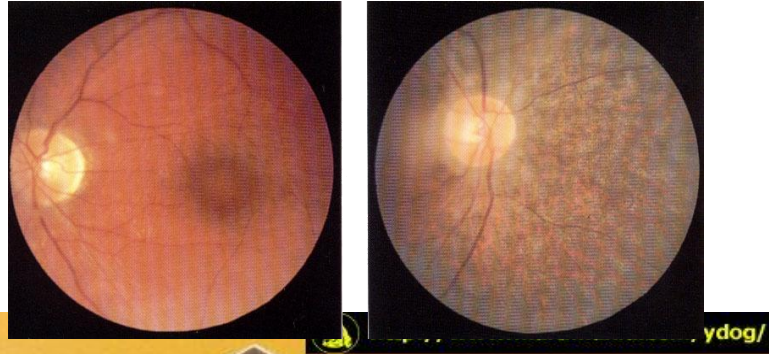
Who?

**Geneticist, Audiologist &
ophthalmologist (Retina)**

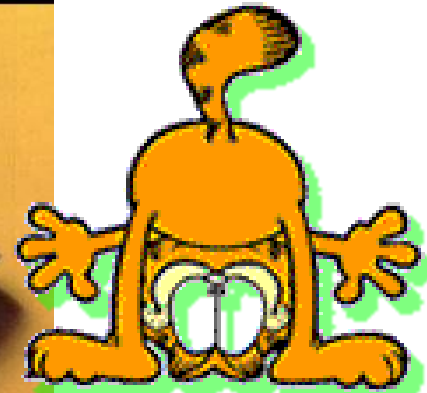
What for?

**Selected cases-> Possible
Usher Syndrome:
More complete evaluation**

Ocular



Audiometric



Balance:
Clinical
Examination

PRELIMINARY CLINICAL EVALUATION IN SITU

CAUSAS DE SORDERA EN COLOMBIA

Categorías Etilógicas en Sorderas

Causes	Number	%
<i>Environmental (n = 579)</i>		
Congenital rubella	256	14.93
Congenital rubella, possible	198	11.55
Toxoplasmosis	17	0.99
Postnatal meningococcal meningitis	61	3.56
Perinatal injury or neonatal jaundice	47	2.74

CAUSAS DE SORDERA EN COLOMBIA

Categorías Etológicas en Sorderas

Causes	Number	%
<i>Genetic</i> (n = 608)		
Autosomal recessive isolated SN deafness	207	12.07
Autosomal dominant isolated SN deafness	4	0.23
Optical atrophy and SN deafness syndrome	22	1.28
Refractive errors and SN deafness	54	3.15
Ocular albinoidism and SN deafness syndrome	10	0.58
Strabismus and SN deafness syndrome	15	0.87
Definite usher syndrome	46	2.68
Probable usher syndrome	118	6.88
Cleft lip/palate and SN deafness	7	0.41
Conductive deafness with craniofacial anomaly syndrome	21	1.22
Waardenburg syndrome	37	2.16
Other dysmorphic syndrome and hearing loss	67	3.91

ABORDAJE DE un PROBLEMA VISUAL, AUDITIVO o VISUAL-AUDITIVO

Para la determinación de una causa genética:

- completa y detallada anamnesis familiar y personal,
- evaluación física general y especializada, y
- exámenes especiales en los casos necesarios.

Detección temprana

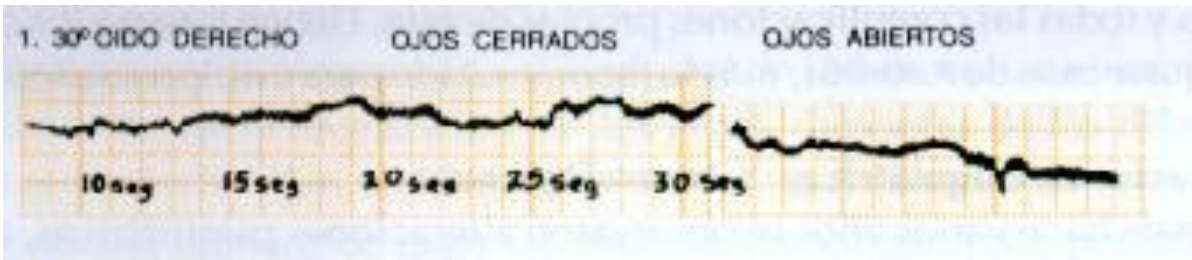
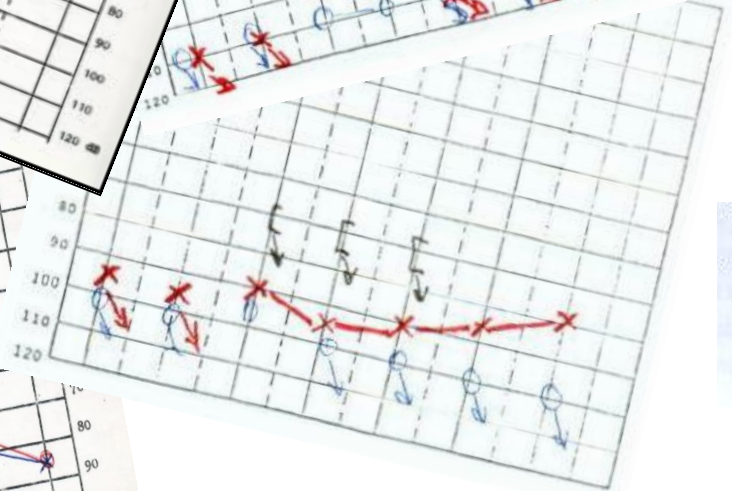
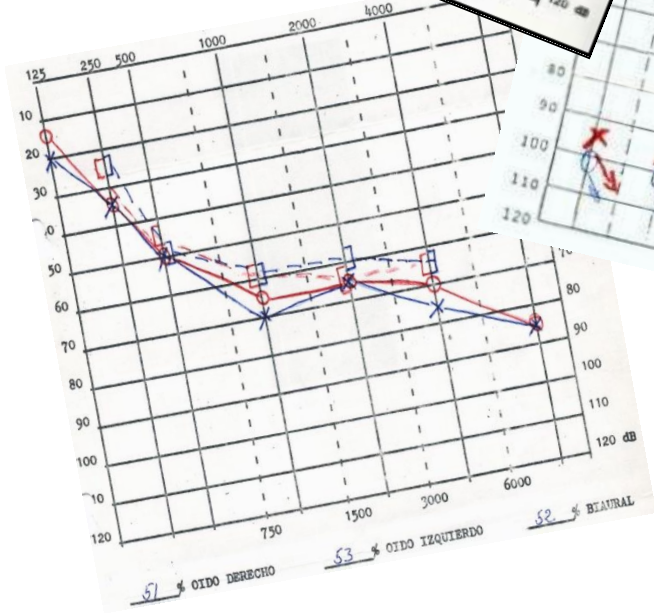
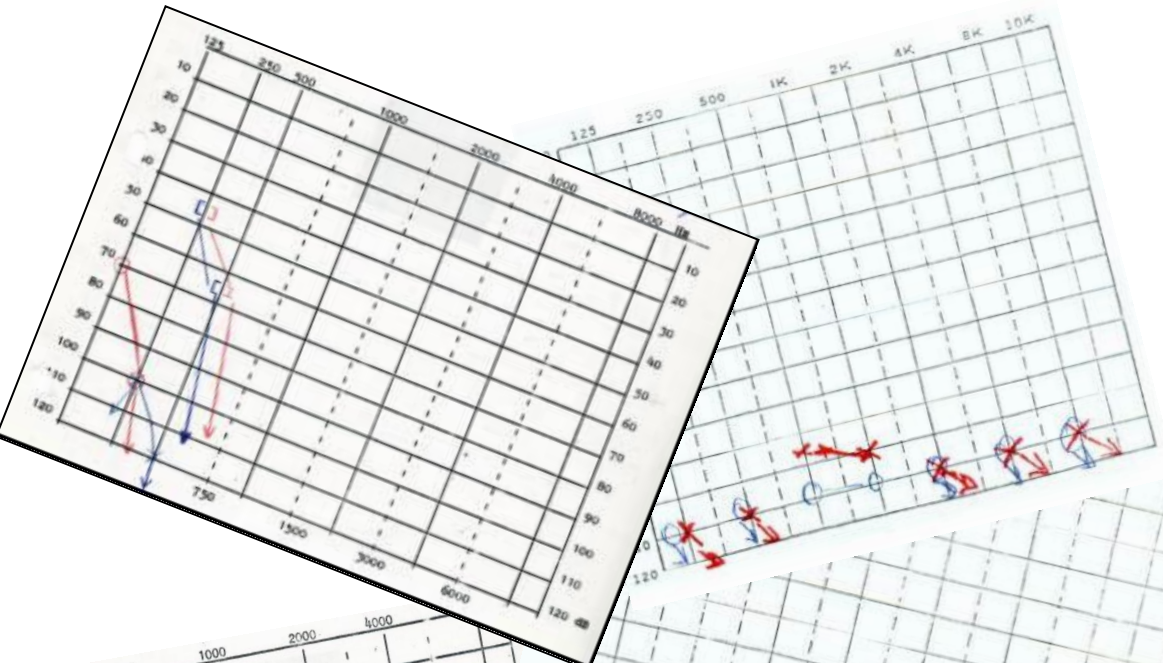
POSSIBLE USHER SYNDROME CASE ->

CONFIRM THE CLINICAL DIAGNOSIS

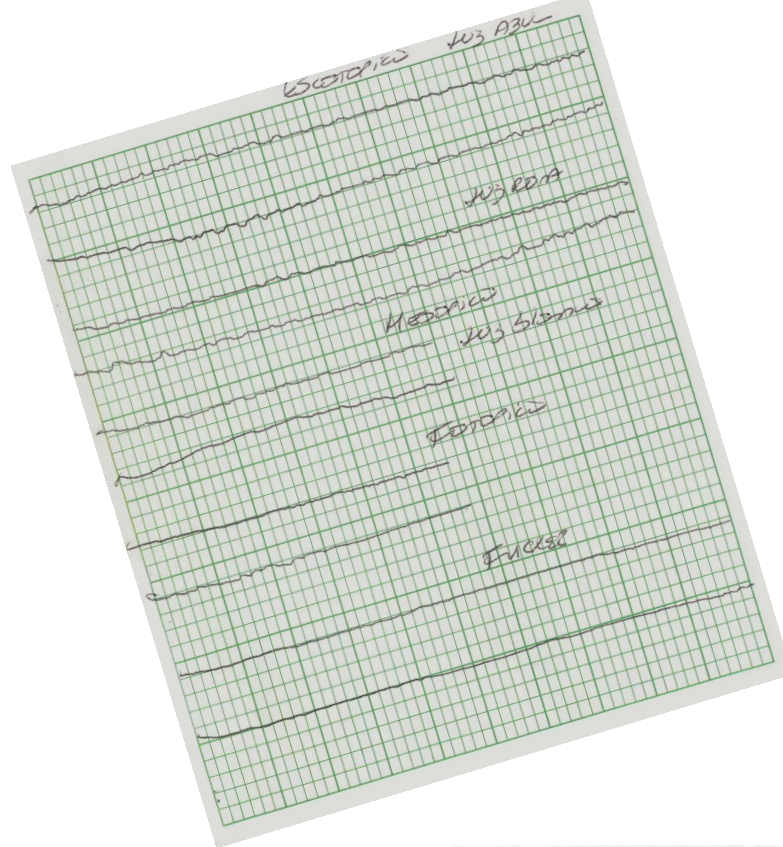
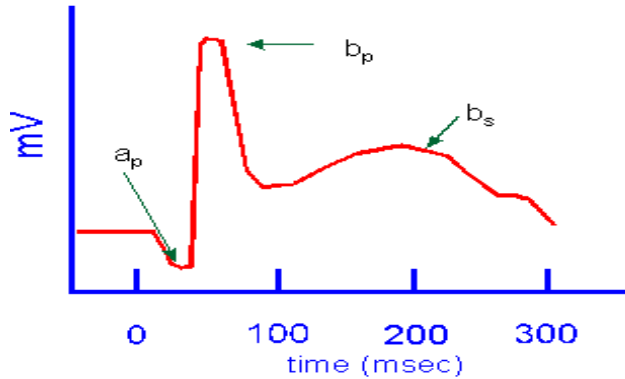
- OTHER CLINICAL TESTS
 - FAMILY EXAMINATION
 - MORE COMPLETE PEDIGREE
 - MOLECULAR EXAMS
-
- MEDICAL RECOMENDATIONS
 - MEDICAL CONSULTATIONS
 - REHABILITATION
 - GENETIC COUNSELING
 - AND TREATMENT (?)

AUDIOMETRIC PATTERN

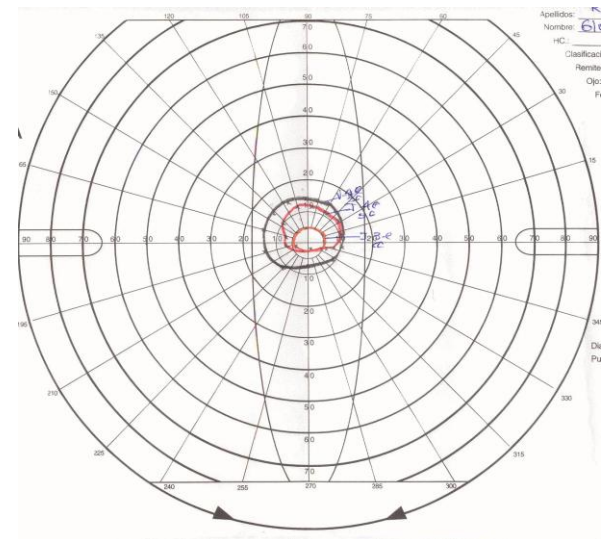
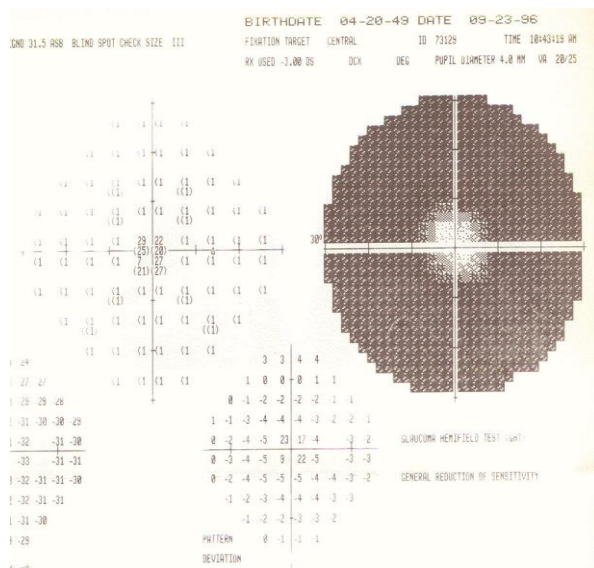
VESTIBULAR TEST



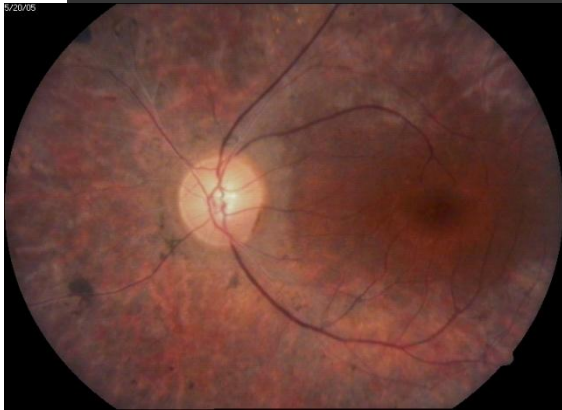
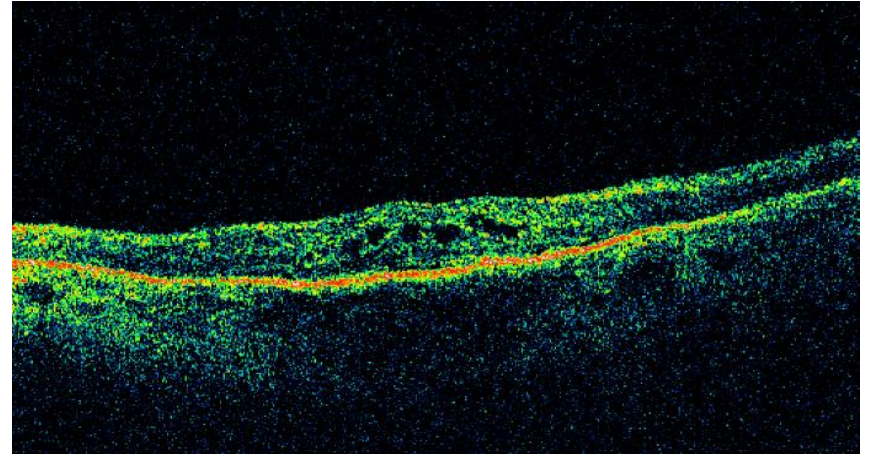
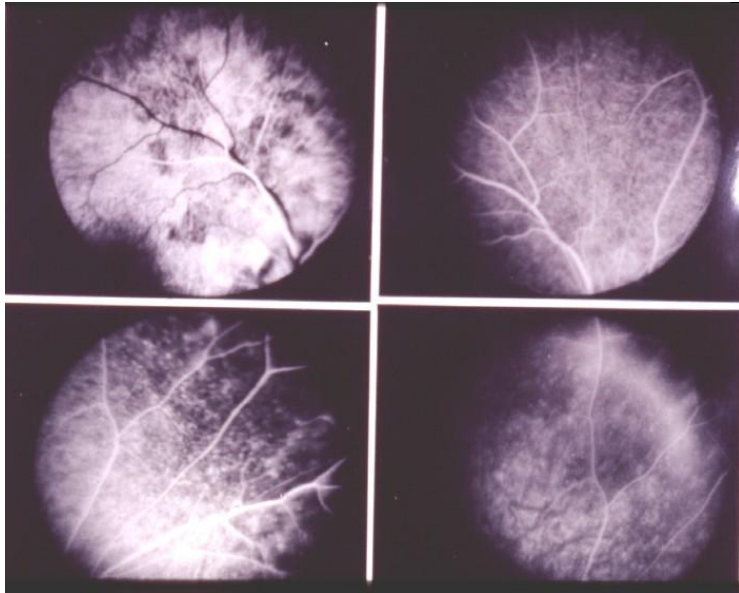
ERG



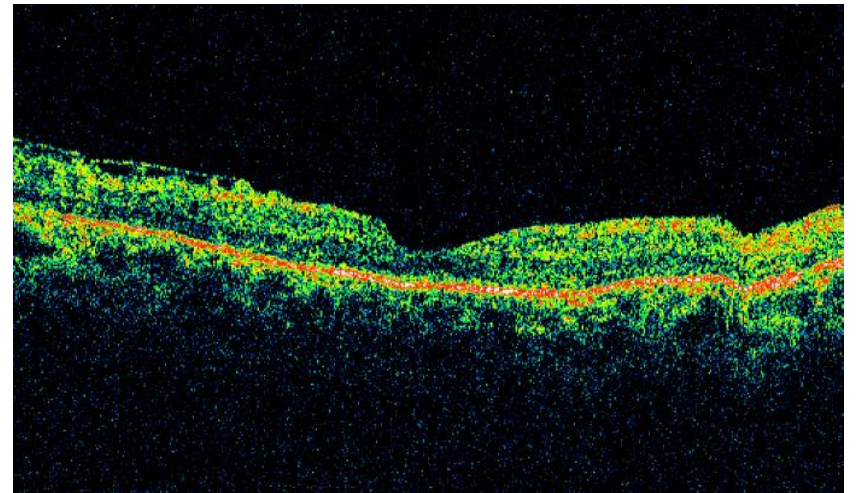
VISUAL FIELDS

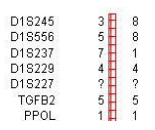
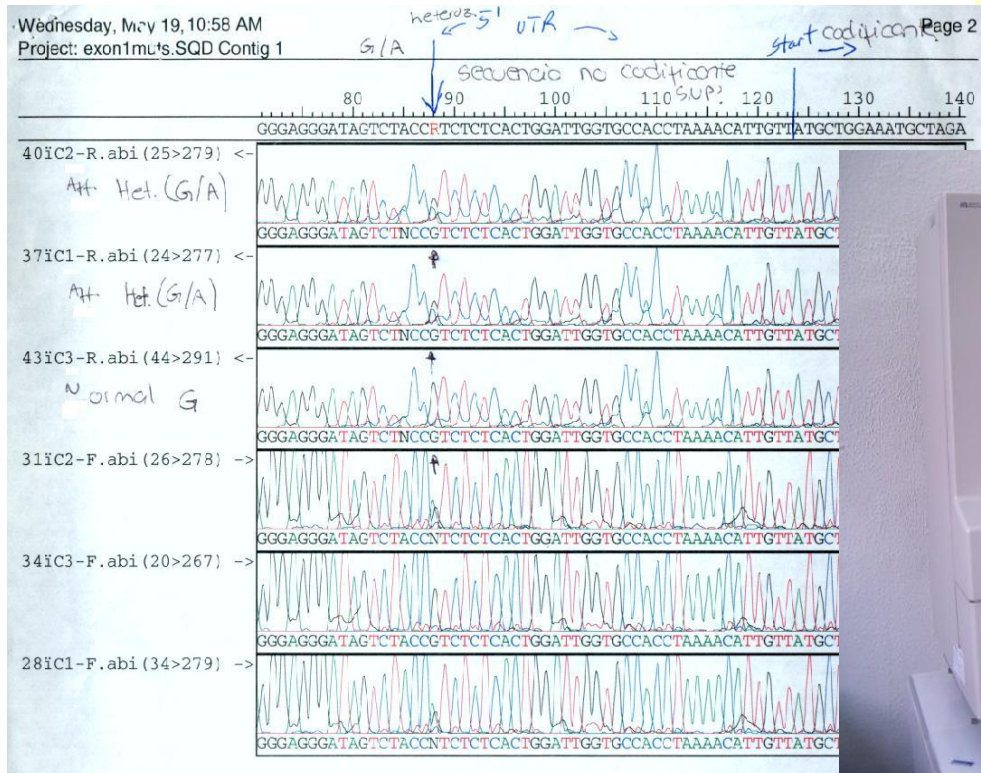
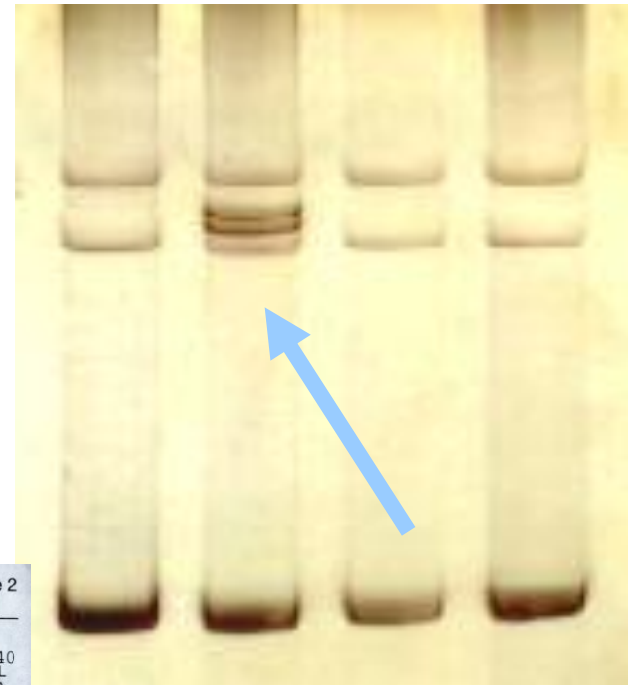
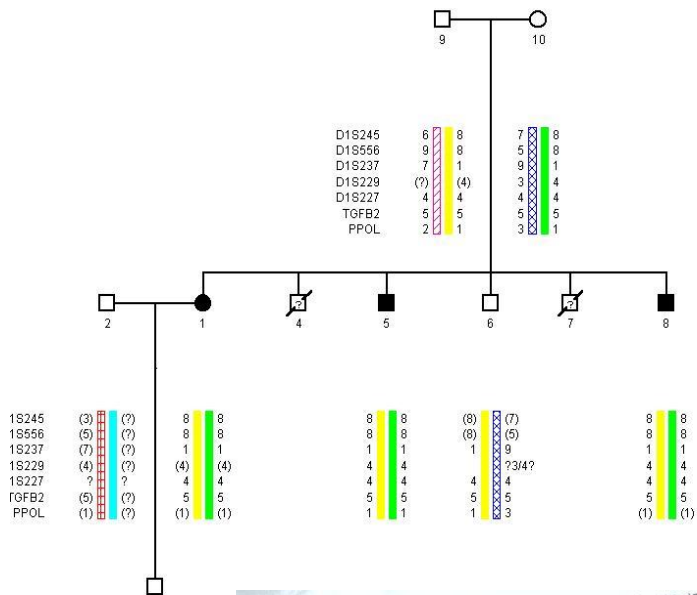


Fundoscopy Pictures & Angiography



OCT





DEFINICIÓN

- El Síndrome de Usher:
ENFERMEDAD GENETICA Y
HEREDITARIA, caracterizada por
sordera congénita neurosensorial,
disfunción vestibular y Retinosis
Pigmentaria progresiva (RP).
- RP: DEGENERACION DE LA
RETINA, GENETICA, HEREDITARIA
Y PROGRESIVA

HETEROGENEIDAD GENETICA

VARIABILIDAD CLINICA USH:

3 TIPOS:

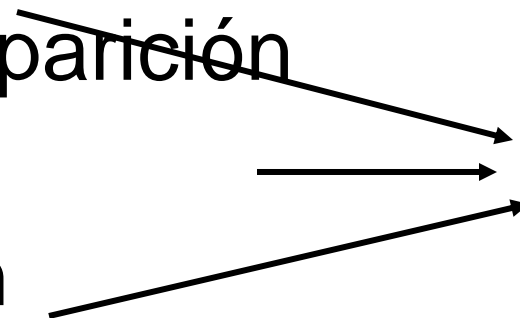
Severidad

★ Edad de Aparición

★ Auditiva

★ Progresión

Pérdida



★ Grado de compromiso Vestibular

Todos desarrollan RP progresiva

¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DEL SIND DE USHER?

- **Alteraciones audiológicas CONGENITAS** (Sord NS bilateral) y Anom vestibulares
- **Alteraciones visuales** (Nictalopia, Dism campo visual, baja vision, miopia)
- **Ocasional... Alteraciones Psiquiátricas y Neurológicas**

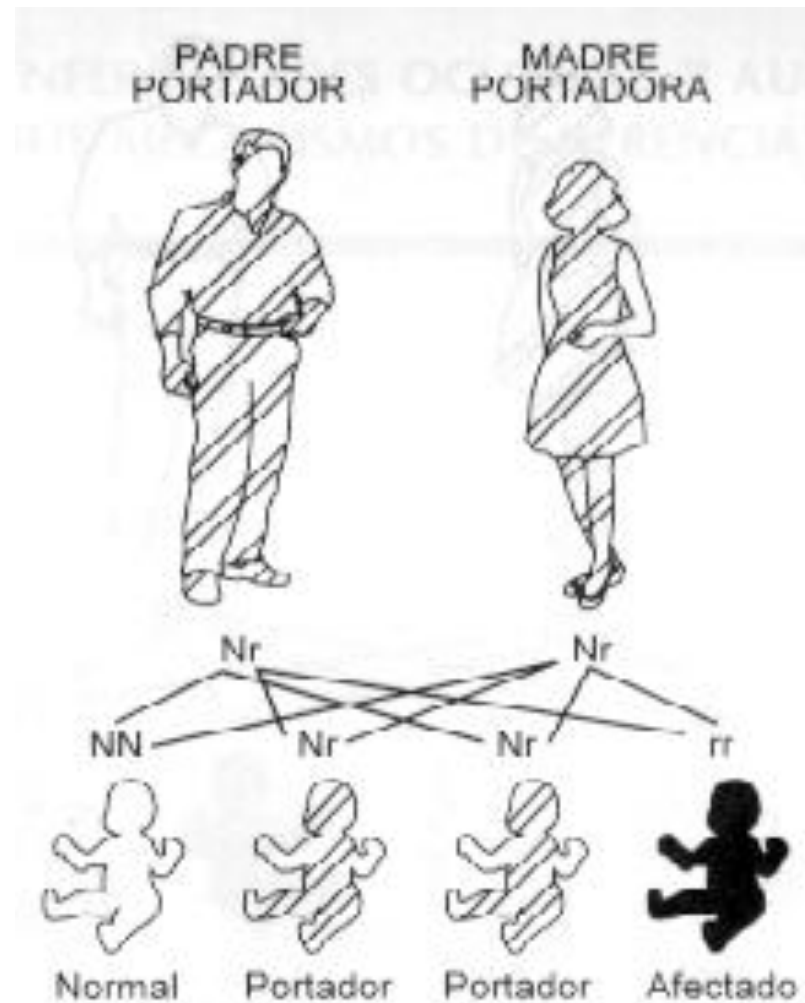
Síndrome de USHER

- PRIMERA CAUSA de sordo-ceguera a nivel mundial
- Seguido de Rubéola Congénita
- Se ha identificado en todo el mundo y no es infrecuente en Colombia

MAS SOBRE EL SÍNDROME DE USHER

- Enfermedad genética que fue descrita por el oftalmólogo británico, Dr. Charles Usher, en 1914 y por eso lleva su nombre.
- Presenta un patrón de herencia “Autosómico Recesivo”

HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA

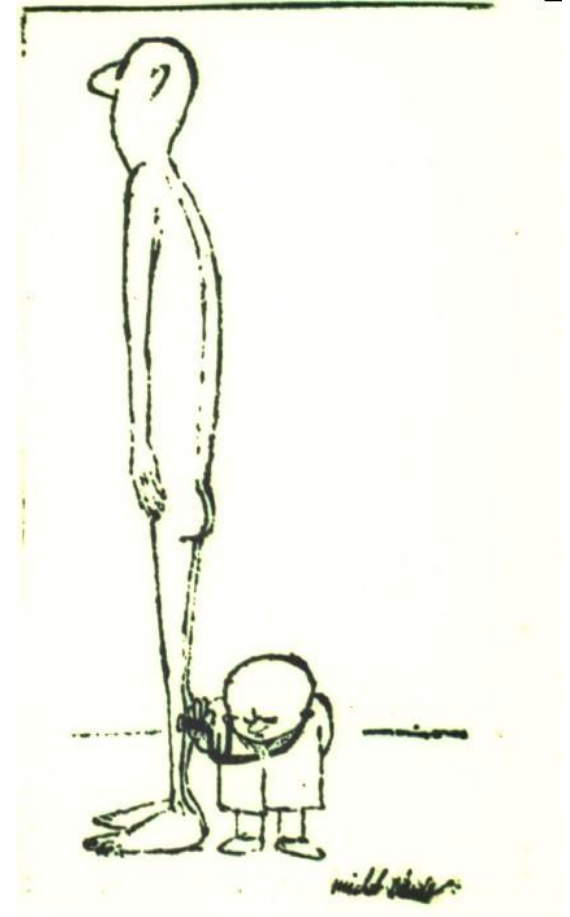


¿ENTONCES LA ENFERMEDAD TIENE VARIAS CLASES?

Tipo Clínico	Pérdida Auditiva	Función Vestibular	Alteración Retiniana
I (USH1)	Sordera Congénita y Profunda, No progresiva	Disfunción Congénita y severa	Prepuberal
II (USH2)	Congénita, de moderada a severa. No Progresiva	Normal	Adolescencia temprana Adolescencia tardía
III (USH3)	Congénita, Progresiva	Variable	Adolescencia

Preliminary clinical results

- The audiometric tests were variable between types, but not in subtypes
- Not enough number of typing families to compare subtypes.
- Minimal Audiometric variability in the same family.
- Similar RP phenotype in same subtypes.



OCULAR EVALUATION IN DEAF POPULATION

	Frecuencia	Porcentaje
Anormal	668	27.5
Normal	1751	72.2
No determinado	6	0.2
Total	2425	100.0

Audiometric Tests among blind population

	Frecuencia	Porcentaje
Anormal	97	5.0
Normal	1790	93.2
No determinado	34	1.8
Total	1921	100.0

HEARING ABNORMALITIES IN R.P. INDIVIDUALS: **55%**

Frecuencia de S de Usher EN COLOMBIA

- La frecuencia del Síndrome de Usher ha sido estimada en 3,2/100.000 habitantes en Colombia,
- constituyendo el 9,6% de la población sorda y el 10% de la población ciega.

¿TODOS LOS AFECTADOS CON SÍNDROME DE USHER PRESENTAN LA MISMA CLASE DE SORDERA?

El tipo de pérdida auditiva varía según la severidad y esto, se clasifica de la siguiente manera:

- Para promedios entre 20 y 40 dB., hablamos de pérdidas leves.
- Entre 40 y 60 dB., de pérdidas moderadas.
- Entre 60 y 90 dB., de pérdidas severas
- Promedios mayores de 90 dB., de sorderas profundas.

¿TODAS LAS FORMAS DE LA ENFERMEDAD SON IGUALES?

- No.
- Se sabe que cada uno de los tres tipos es causado por mutaciones en un gen diferente, localizado en distinto cromosoma cada cual.
- Por lo mismo, las características clínicas de cada uno no son iguales.

EN LA BUSQUEDA DEL SIND USHER Y LA R.P.

- Diagnostico
clinico
y
- Tamizaje->
Busqueda
poblacional

CALIDAD DE VIDA EN USHER

GENETIC COUNSELING, Vol. 8, No 3, 1997, pp. 235-240

SOCIAL, FAMILIAL AND MEDICAL ASPECTS OF USHER SYNDROME IN COLOMBIA

*by M.L. TAMAYO F.¹, A. RODRIGUEZ², R. MOLINA², M. MARTINEZ²,
and J.E. BERNAL¹*

Dases Gene.

SOCIAL, FAMILIAL AND MEDICAL ASPECTS OF USHER SYNDROME IN COLOMBIA

by M.L. TAMAYO F.¹, A. RODRIGUEZ², R. MOLINA², M. MARTINEZ²,
and J.E. BERNAL¹

Table II: Characteristics in 39 Usher Syndrome patients.

Educational level	None	6	15.3%
	Elementary	25	64.1%
	High School	5	12.8%
	University	3	7.7%
Rehabilitation	Some	20	50.0%
	None	20	50.0%
Occupation	Laborers	11	28.2%
	Students	9	23.1%
	Home	13	33.3%
	Independent Workers	6	15.4%
Marital Status	Single	32	82.1%
	Single mothers	2	5.1%
	Unmarried Partner	1	2.6%
	Married	4	10.2%

Table I: Characteristics in 19 families.

Place of origin	Urban	16	84.2%
	Rural	3	15.8%
Genetic and Medical Information ¹	Acceptable	16	84.2%
	Insufficient	2	10.5%
	None	1	5.3%
Medical Insurance	Full	1	5.3%
	Partial	5	26.3%
	None	13	68.4%
Economic Status ²	Insufficient	17	89.5%
	Sufficient	2	10.5%

Making Solutions

- Usher Syndrome in Colombia:
FINAL REPORT

- 10% among deaf population
- 9.5% among blind population

Genetic Counseling



Neuroradiology and clinical aspects of Usher syndrome

Tamayo ML, Maldonado C, Plaza SL, Alvira GM, Tamayo GE, Zambrano M, Frias JL, Bernal JE. Neuroradiology and clinical aspects of Usher syndrome. Clin Genet 1996; 50: 126-132. © Munksgaard, 1996

We describe the neurological evaluation and MRI analysis of 30 patients, belonging to 16 families with Usher syndrome (US) type I and type II (US1 and US2). In addition to the classic visual and audiological abnormalities seen in these patients, we observed abnormal gait in 88.9% of US1 and in 66.7% of US2 patients and abnormal coordination in 33.4% of US1, and in 58.3% of US2. Borderline mental retardation, depression or bipolar affective disorder were observed in 16.7% of US1 and 33.3% of US2 patients. MRI analysis showed cerebellar abnormalities in 50% of US1 and 75% of US2 patients, but no clear correlation was observed between structural abnormalities and clinical findings. A pattern for the MRI classification of US patients is suggested.

**Marta L. Tamayo¹,
Cesar Maldonado²,
Silvia L. Plaza¹,
Gustavo M. Alvira³,
Gustavo E. Tamayo³,
Marta Zambrano⁴, Jaime L. Frias⁵
and Jaime E. Bernal¹**

¹Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana, ²Instituto Neurológico de Colombia, ³Fundación Oftalmológica Nacional, and ⁴Fonoaudiología Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia; and ⁵Department of Pediatrics and Genetics, University of Tampa, Florida, USA

- **RESONANCIA NUCLEAR MAGNETICA CEREBRAL -> Anormal EN USHER TIPO 1 & 2**

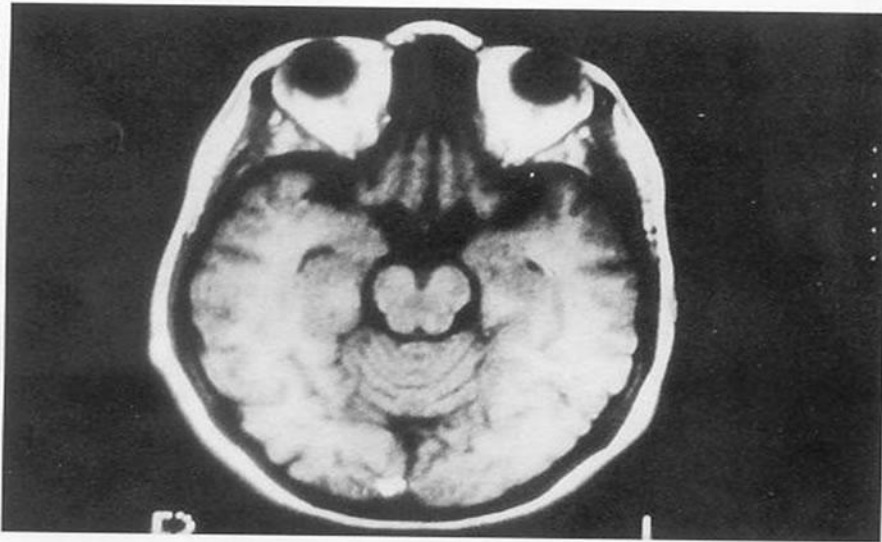


Fig. 1. MRI pattern 1.

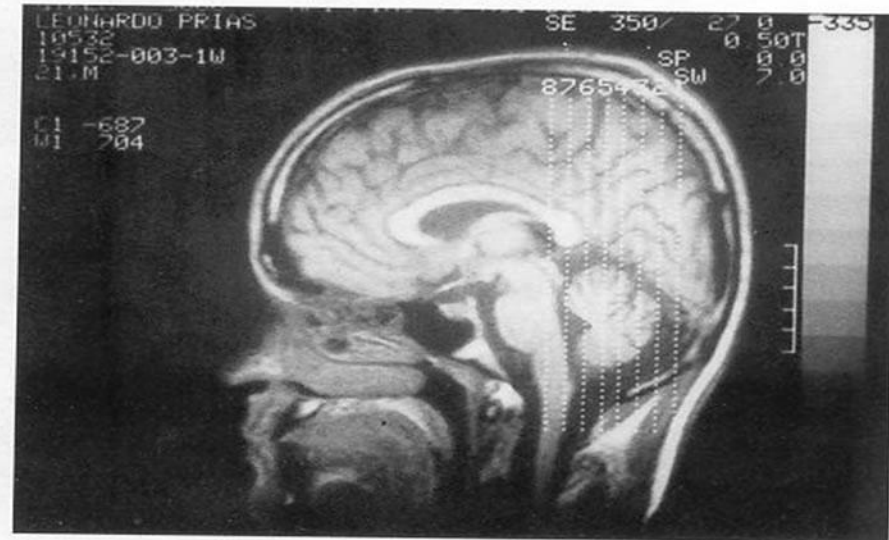


Fig. 2. MRI pattern 2.

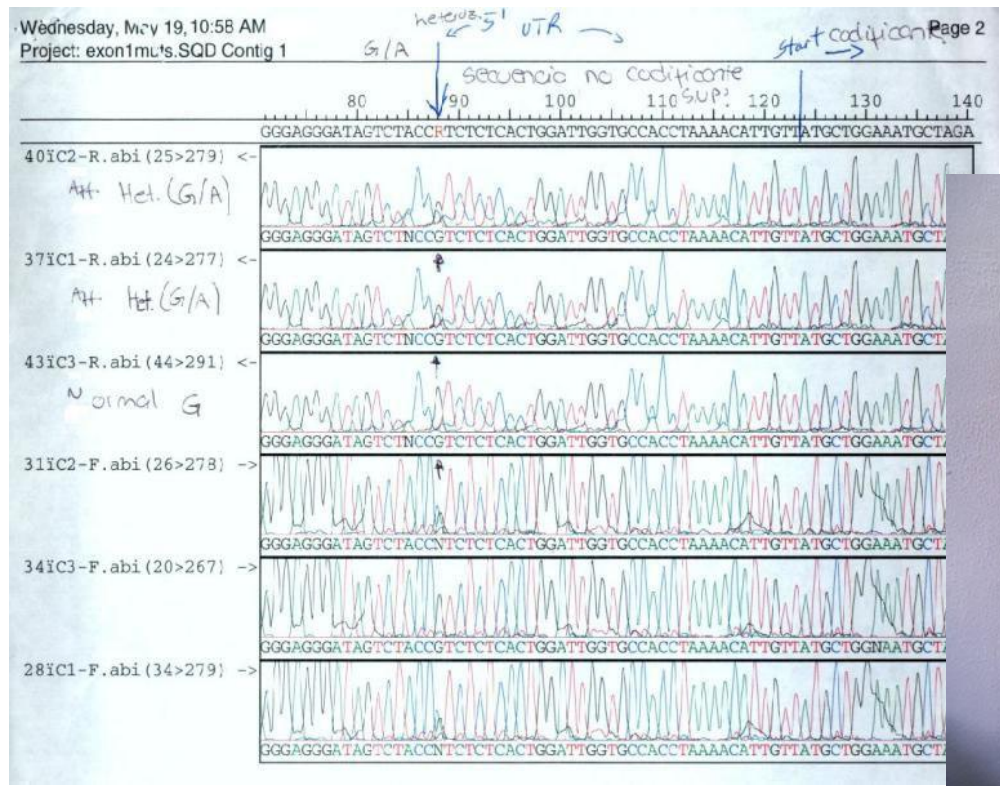
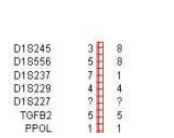
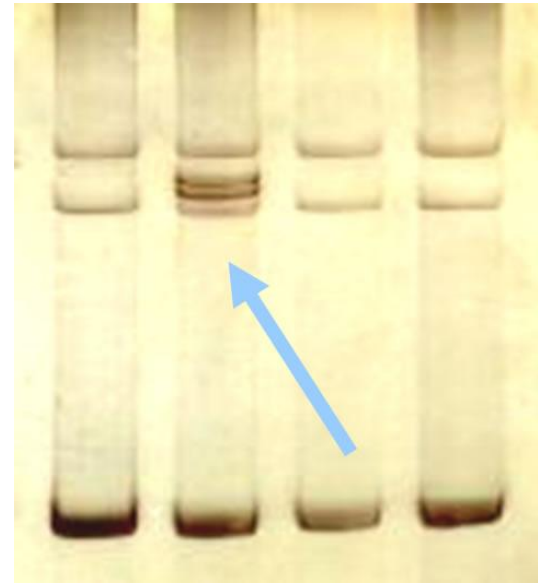
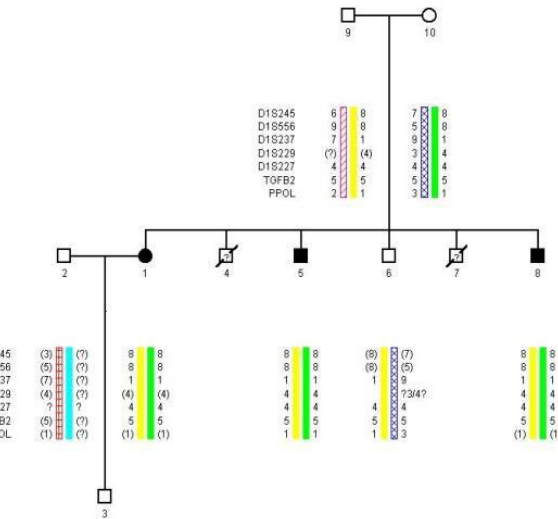
..... Y DE PSIQUIATRIA QUE???

- Desorden Depresivo
- Enfermedad afectiva Bipolar
- Y hasta ESQUIZOFRENIA

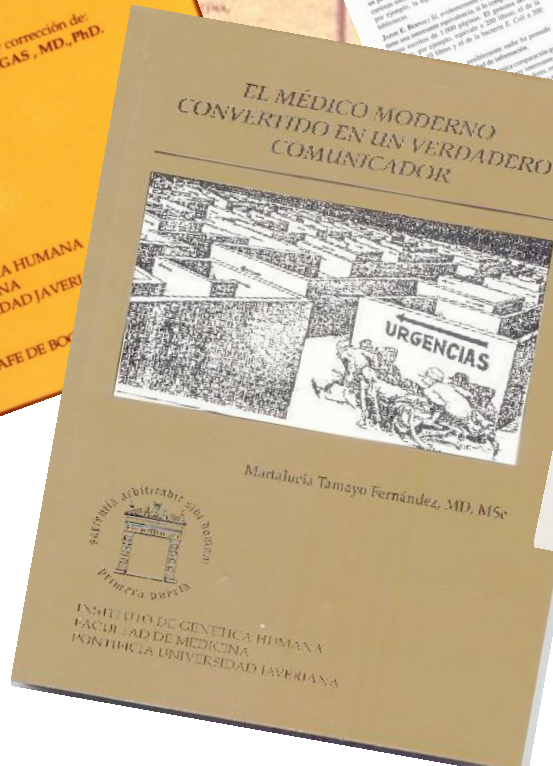
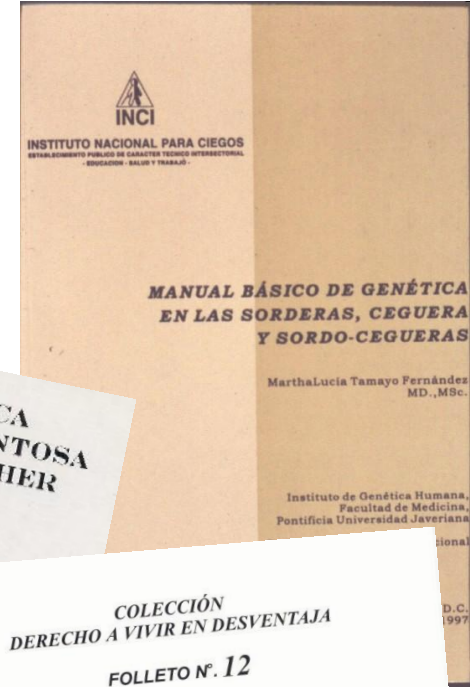
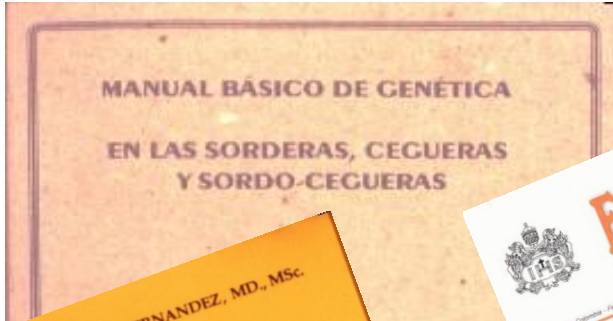
¿YA SE CONOCEN LOS GENES IMPLICADOS EN EL SÍNDROME?

TIPO CLINICO	SUBTIPO GENETICO	LOCALIZ. GENOMICA	GEN	PROTEINA PRODUCIDA
TIPO I	1) USH1A 2) USH1B 3) USH1C 4) USH1D 5) USH1E 6) USH1F	14q32 11q13.5 11p15.1 10q21-q22 21q 10q	Desconocido MYO7A USH1C CDH23 Desconocido PCDH15	Miosina VIIA Harmonina Otocadherina Protocadherina
TIPO II	1) USH2A 2) USH2B 3) USH2C	1q41 3p 5q11	USH2A Desconocido Desconocido	Usherina
TIPO III	1) USH3	3q21-q25	USH3	USH3

DIAGNOSTICO GENETICO -> DNA

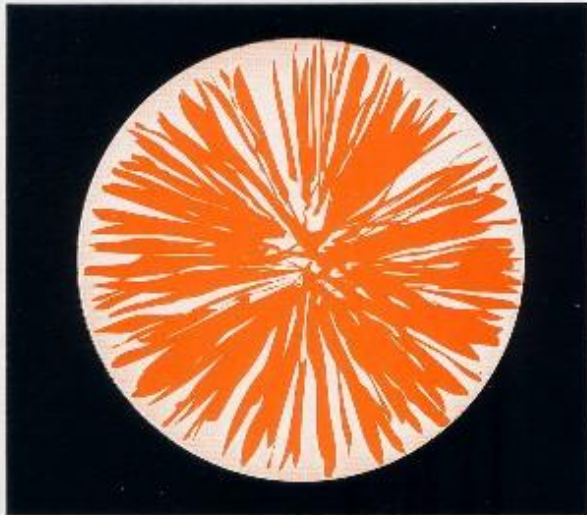


Communication in Genetics - Medicine



MANUAL DE GENETICA DE LA RETINITIS PIGMENTOSA Y EL SINDROME DE USHER

Nº 1



Dra. MARTALUCIA TAMAYO FERNANDEZ., MD, MSc
Médica Genetista



INSTITUTO NACIONAL PARA CIEGOS
ESTABLECIMIENTO PUBLICO DE CARACTER TECNICO INTERSECTORIAL
- EDUCACION - SALUD - TRABAJO -

COLOMBIA 1996



GUIA ANTICIPATORIA ENFOQUE-ESTUDIO SÍND. USHER y RP

Deben realizarse las siguientes valoraciones:

1-Oftalmológica y Optométrica

2-Audiológica y Vestibular

3-Genética, personal y familiar

4-Interconsulta: otras especialidades

5-Valoración psicológica, personal y familiar

6- - Asesoría Genética

TODOSORDO-> EX. VISUAL

TODOCIEGO-> EX. AUDITIVO

CONTESTANDO PREGUNTAS SIND DE USHER Y R.P.

1. RP: CIEGO TOTAL?
2. DETENER LA PROGRESION?
3. MEJOR REACCION ANTE LA ENFERMEDAD?
4. ESPECTATIVAS FUTURAS.. ?QUE ESPERAR?
5. MANEJO FAMILIAR? -SOCIAL? -LABORAL?
6. MEJOR ASESORIA GENETICA?
7. COMO COMUNICAR EL DIAGNOSTICO?
8. **TRATAMIENTO??**

*CIRUGIA, CELS MADRE, BIONICA, TERAPIA GENICA,
DIETA.. NUTRICION ESPECIAL:antioxidantes??*

PROPUESTA DE LO QUE SE
DEBERIA TENER EN CUENTA..

Diagnostico y acompañamiento
(RP y SIND USHER)

Según nuestra experiencia durante 25 años

SCREENING PROGRAM FOR USHER SYNDROME IN COLOMBIA

CITIES	FAMILIES			
	TYPE I	TYPE II	ATYPICAL	TOTAL
BOGOTÁ	12	18	4	34
CUNDINAMARCA	1	1	0	2
CARTAGENA	4	2	0	6
SANTA MARTA	1	0	0	1
BARRANQUILLA	5	0	0	5
CALI	3	0	0	3
MEDELLIN	6	1	0	7
BUCARAMANGA	4	0	0	4
CUCUTA	6	0	0	6
BOYACA	1	0	0	1
ARMENIA	1	0	0	1
MANIZALES	0	1	0	1
CALDAS	1	0	0	1
CORDOBA	0	1	0	1

SCREENING PROGRAM FOR USHER SYNDROME IN COLOMBIA

USH	No.FAMILIES	No. AFFECTED
USH1	45	69
USH2	24	44
ATYPICAL (?)	4	17
TOTAL	73	130

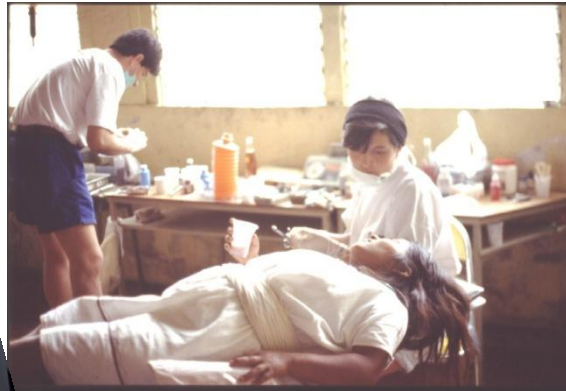
TYPE	FAMILY CODE	LINKED TO	LOD SCORE Z_{max}	MUTATION
TYPE I	4USH	USH1B USH1C	2,79 3,25	Not identified
	5USH	USH1B	3,31	Heterozygote IVS42-26insTTGAG Myo7A
	10USH	USH1B	3,78	R634X (CGA-TGA) 16 exon, Myo7A gene
	29USH	USH1B	4,04	Not identified
TYPE II	2USH	USH2A	1,33	2299delG, Usherin gene
	19USH	USH2A	3,75	Not identified
	26USH	USH2A	3,59	Not identified
	28USH	USH2A	3,44	Heterozygote 2299delG, USH2A gene
	32USH	USH2A	3,06	2299delG, USH2A gene
	34USH	USH2A	3,02	2299delG, USH2A gene

**Table 3. Genetic linkage and sequencing analysis results
In 10 families.**

Secreto -> TRABAJO EN EQUIPO: Medico y paramedico

¿Cuál sera el futuro de las personas y familias afectadas de RP o de Síndrome de Usher?





At the end: Happy and Tired



FELICIDADES Y...
GRACIAS!!!!

MARTA L. TAMAYO F

koalatamayo@yahoo.com

www.javeriana.edu.co/portal

derechoaladesventaja@gmail.com

www.derechoaladesventaja.org

Bogota - Colombia