



VN

VN



MALATTIE MONOGENICHE

SELEZIONA IL KIT: EUMEDCBY2291

[Malattie monogeniche](#) / Sindrome di Usher

Sindrome di Usher

La sindrome di Usher è la più comune malattia autosomica recessiva che comporta una combinazione di sordità e perdita progressiva della vista. Sono noti fino a tre sottotipi della sindrome, causati da 10 geni diversi.

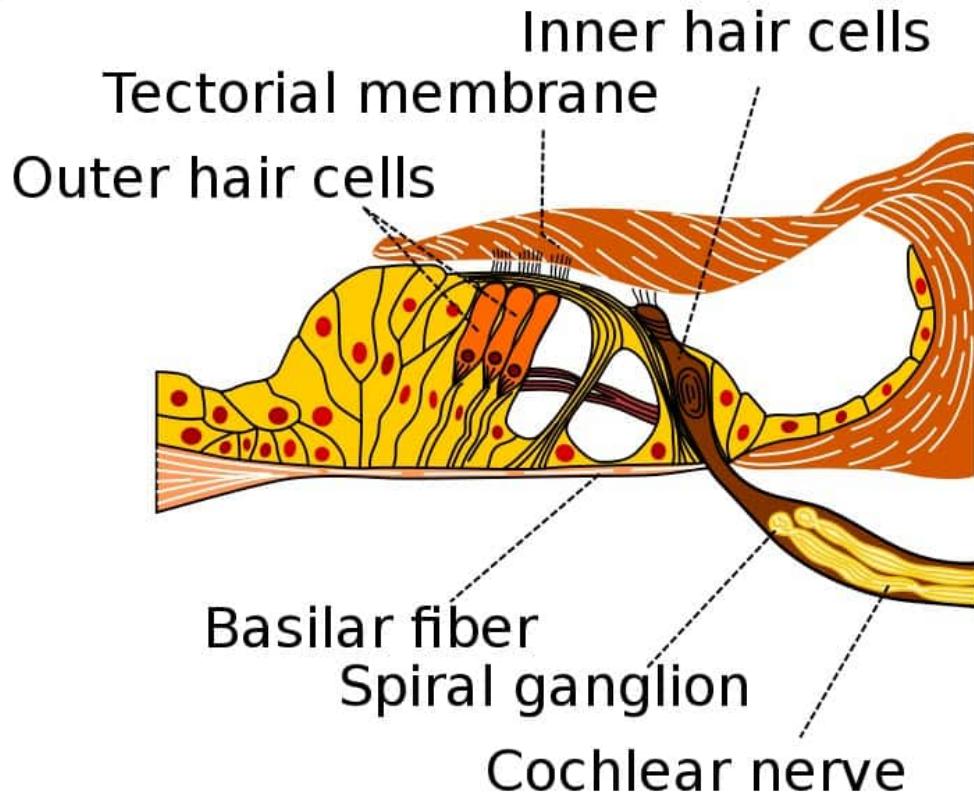
Il risultato è

Variante assente

La sindrome di Usher è una malattia autosomica recessiva caratterizzata dalla presenza di sordità neurosensoriale accompagnata da retinite pigmentosa e perdita progressiva della vista. Rappresenta dal 3% al 6% dei casi di sordoceicità congenita ed è la causa più comune di sordoceicità genetica.

Questa malattia è classificata in 3 tipi clinici in base alla gravità e alla tempistica di insorgenza dei sintomi. Inoltre, la sindrome di Usher è un disturbo geneticamente eterogeneo in cui sono stati descritti 10 geni che possono causarla e altri 6 geni correlati.

La prevalenza della sindrome è stimata in circa 3-6,2 casi per 100.000 abitanti.



Sintomi

Sindrome di Usher tipo I (USH1) (40% dei casi): caratterizzata da sordità neurosensoriale profonda, areflexia vestibolare bilaterale o assenza di risposta dei nervi vestibolari che si trovano nell'orecchio interno di entrambe le orecchie e insorgenza di retinite pigmentosa durante l'adolescenza.

Sindrome di Usher di tipo II (USH2) (60% dei casi): si verifica una sordità neurosensoriale, di gravità variabile da moderata a grave. La retinite pigmentosa si sviluppa nella seconda decade di vita e la funzione vestibolare è normale.

Sindrome di Usher tipo III (USH3) (<3% dei casi): si verifica una sordità neurosensoriale progressiva, postlinguale, con insorgenza di retinite pigmentosa e disfunzione vestibolare variabile, di solito a partire dai 20-30 anni di età.

Esistono pazienti che non rientrano in questa classificazione e sono considerati affetti da sindrome di Usher atipica.

Gestione della malattia

Per l'USH1 si raccomanda di stimolare l'udito residuo e di abituare il bambino alla stimolazione uditiva. Si dovrebbe prendere in considerazione l'impianto cocleare. Se le famiglie optano per una comunicazione non uditiva, si dovrebbe ricorrere a educatori specializzati nel linguaggio dei segni e nell'interpretazione tattile dei segni (una volta verificatasi la perdita visiva).

L'adattamento precoce del training uditivo e vocale può essere utilizzato presso l'USH2. L'opzione dell'impianto cocleare dovrebbe essere presa in considerazione anche per i bambini con linguaggio incompleto e per gli adulti con perdita uditiva grave o profonda.

I sintomi della retinite pigmentosa possono essere gestiti con un trattamento standard alla loro comparsa.

Relazione tecnica

Varianti analizzate

SNP

rs111033180

GEN O REGIONE

MYO7A

GENOTIPO

CC

SNP

rs375668376

GEN O REGIONE

USH2A

GENOTIPO

CC

SNP

rs782252317

GEN O REGIONE

MYO7A

GENOTIPO

GG

SNP

rs876657731

GEN O REGIONE

USH2A

Per ottenere i risultati, vengono valutate le varianti considerate patogene secondo i database pubblici di riferimento, come ClinVar. La tecnica utilizzata è la genotipizzazione con un chip di DNA (Global Screening Array personalizzato di Illumina®).

Sono stati descritti 10 diversi geni associati ai 3 tipi clinici della sindrome di Usher. I geni MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G e CIB2 sono correlati alla USH1; i geni USH2A, ADGRV1 e WHRN sono responsabili della USH2; e CLRN1 è l'unico gene associato alla USH3. Tuttavia, questa relazione non è stretta, per esempio, ci sono casi di pazienti con varianti in MYO7A e CDH23 diagnosticati con USH2 quando entrambi i geni sono associati con USH1.

Nel nostro test includiamo l'analisi di alcune varianti patogene trovate nei geni MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH2A, ADGRV1 e CLRN1.

In generale, la modalità di ereditarietà della sindrome di Usher è autosomica recessiva e nei pazienti le varianti patogene possono presentarsi in omozigosi (due copie della stessa mutazione) e in eterozigosi composta (due copie risultanti dalla combinazione di due mutazioni diverse). Tuttavia, nel

caso del gene MYO7A, è stato dimostrato che esistono varianti per le quali è possibile seguire una modalità di ereditarietà autosomica dominante. È stata osservata anche l'ereditarietà digenica (due varianti patogene, una in un gene correlato alla sindrome e un'altra variante patogena in un secondo gene associato), per esempio una variante in CDH23 e un'altra in PCDH15 o una variante in GPR98 e un'altra in PDZD7.

Il gene MYO7A è il gene più comunemente mutato nei pazienti USH1 (le varianti MYO7A rappresentano il 50% dei casi). Il gene produce la proteina miosina VIIA, una proteina motrice coinvolta nel traffico intracellulare. Questo tipo di miosina, che rientra nel gruppo delle "miosine non convenzionali", è espressa nelle cellule dei fotorecettori della retina, nell'epitelio pigmentato retinico e nelle cellule dell'orecchio interno.

Il gene USH1C codifica per la proteina harmonina che organizza i complessi proteici e si lega alle proteine USH1 e USH2; sebbene la sua espressione sia ubiquitaria, è particolarmente elevata nelle cellule ciliate meccanosensibili dell'occhio interno e nelle cellule fotorecettive della retina. La variante c.216G>A (p.Val72=) di USH1C è tipica dei pazienti di ascendenza franco-accadica affetti da USH1.

CDH23 è il secondo gene più frequentemente mutato nei pazienti USH1. Questo gene produce una proteina strutturalmente funzionale chiamata cadherina-23, necessaria per il corretto sviluppo e l'organizzazione delle stereocilia nella cellula e nel mantello.

Il gene PCDH15 codifica per la protocaderina-15, che è coinvolta nell'adesione cellulare. La variante c.733C>T (p.Arg245Ter) del gene PCDH15 introduce un codone di stop precoce che porta alla generazione di una proteina tronca e non funzionale. È particolarmente diffusa nella popolazione ebraica Ashkenazi, con una frequenza tipica dello 0,4%, mentre nella popolazione generale la sua frequenza è dello 0,019%.

Il gene USH2A codifica per l'usherina, espressa nella membrana basale della cellula e della retina, dove è essenziale per il corretto sviluppo e mantenimento. Le mutazioni c.2299delG (p.Glu797fs) e c.2276G>T (p.Cys759Phe) sono state collegate a USH2. La c.2299delG causa un'alterazione del modello di lettura generando un codone di stop prematuro e una proteina tronca non funzionale. La c.2276G>T causa un cambiamento aminoacidico non conservativo con impatto sulla struttura secondaria dell'usherina e sulla sua funzionalità.

Il gene ADGRV1 produce la proteina G del recettore accoppiato alla proteina G che lega il calcio, abbondante nel sistema nervoso centrale. Svolge un ruolo essenziale nello sviluppo dell'udito e della vista. Mutazioni in questo gene provocano la USH2.

Il gene CLRN1 codifica per la clarina-1 coinvolta nelle sinapsi sensoriali per la percezione dell'equilibrio, del suono e della vista. La c.144T>G (p.Asn48Lys) è una mutazione associata a USH3. È stata osservata nei pazienti sia in omozigosi che in combinazione con un'altra mutazione correlata alla sindrome. È particolarmente diffusa nella popolazione ebraica Ashkenazi (con una frequenza di almeno lo 0,5%), probabilmente a causa di un effetto fondatore. Un'altra mutazione fondatrice in CLRN1, c.528T>G (p.Tyr176Ter), è presente in Finlandia ed è stata riscontrata anche in pazienti provenienti da Stati Uniti e Svezia.

Bibliografia

[Castiglione A, Möller C.](#) Usher Syndrome. Audiol Res. 2022 Jan 11;12(1):42-65.

[Fuster-García C, García-Bohórquez B, Rodríguez-Muñoz A, et al.](#) Usher Syndrome: Genetics of a Human Ciliopathy. Int J Mol Sci. 2021 Jun 23;22(13):6723.

[Koenekoop RK, Arriaga MA, Trzupek KM, et al.](#) Usher Syndrome Type I. 1999 Dec 10 [updated 2020 Oct 8]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

[Koenekoop R, Arriaga M, Trzupek KM, et al.](#) Usher Syndrome Type II. 1999 Dec 10 [updated 2020 Oct 22]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

L'analisi non copre tutte le possibili varianti nei geni correlati alle malattie monogeniche. Pertanto, l'assenza e la presenza di varianti non escludono la possibilità di essere portatori di altre varianti non analizzate in questa sede.

Il test tellmeGen™ non è una diagnosi. Prima di prendere qualsiasi decisione che possa avere un impatto sulla tua salute e/o in caso di sintomi, dovresti consultare il tuo medico.

Test genetico e risultati

Esame genetico

Test Genetico

Risultati

Predisposizione genetica alle malattie

Malattie ereditarie

Farmacogenetica

Tratti di personalità

Wellness

Antenati

DNA Connect

Raw Data

Acquista

Servizio genetico personalizzato

Consulenza genetica

Suscettibilità genetica

tellmeGen™

Blog di genetica

Chi siamo

Contatti distributori

Termini e condizioni

Gestione dei cookie

Politica dei resi

Politica sulla privacy

Termini legali

Documento di consenso legale

Domande frequenti



"Il nostro obiettivo è che tutti abbiano accesso alle loro informazioni genetiche ovunque nel mondo mediante un dispositivo collegato a Internet in modo da poterle condividere con il proprio medico."

Gruppo di medici TellmeGen

- ▶ Spagna
- ▶ Stati Uniti
- ▶ Regno Unito
- ▶ Germania
- ▶ Italia
- ▶ Messico
- ▶ Brasile
- ▶ Perù
- ▶ Panama
- ▶ Colombia
- ▶ Kazakistan
- ▶ Emirati Arabi Uniti

► Arabia Saudita

► Australia

