

# ...Mamma non vedo l'aereo!



di Odile Correnti, Emilia Gallo, Rosalba Fresta, Antonio Rapisarda

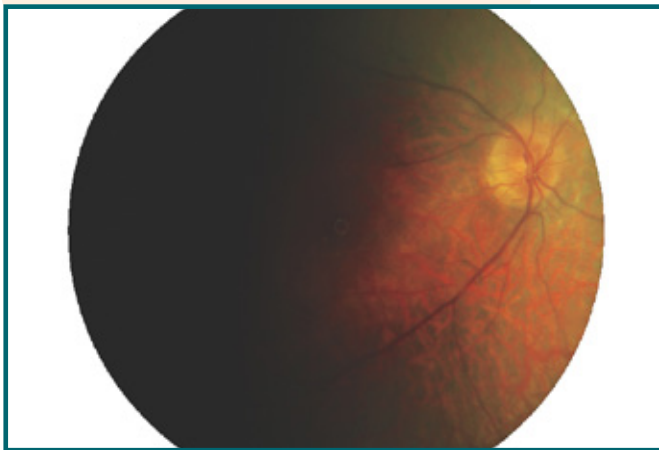


Fig. 1 - Retinografia OD in cui si evince il lieve edema papillare

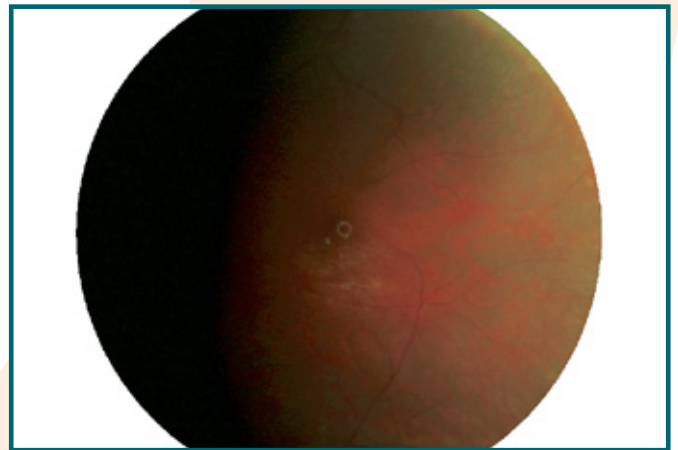


Fig. 2 - Retinografia OS in cui si nota il rimaneggiamento dell'EPR con accumuli pigmentari in periferia temporale

**V. N., paziente di anni 15, di sesso maschile, razza caucasica, miope elevato, affetto da ipoacusia neurosensoriale, si presenta alla nostra osservazione accompagnato dai genitori durante una visita oculistica ambulatoriale per disturbi visivi in ambo gli occhi.**

La madre riferisce che il giovane era stato periodicamente visitato dallo specialista di riferimento per il monitoraggio della miopia. Negli ultimi tempi però avevano consultato altri specialisti perché il figlio non riusciva più ad individuare gli oggetti, come per esempio le chiavi cadute a terra.

Nessuno dei colleghi aveva formulato una vera e propria diagnosi.

Alcuni attribuivano il disturbo all'elevata ametropia bilaterale (circa 8 D di miopia con 2 D di astigmatismo), altri consigliavano una RMN orbite-encefalo e massiccio facciale, ma senza porre ipotesi diagnostiche credibili.

Il ragazzo che continua a lamentarsi, giunge infine alla nostra osservazione. Non sa riferire correttamente il suo problema; tuttavia pone l'accento, non senza

emozione, sulle sue difficoltà nella visione periferica, e nella distinzioni di oggetti come riconoscere le pietanze sulla tavola.

Esame Obiettivo:

- Visus naturale : 1/50 in OD, 1/50 in OS;
- Visus corretto: OD: -8,25 sf  $\odot$  - 2,50 cl 180° = 10/10; OS: -8 sf  $\odot$  - 2,25 cl 180° = 10/10;
- Tono Oculare: 12 mmHg OD, 13 mmHg OS;
- Segmento anteriore: nella norma;
- Fondo oculare: papilla leggermente roseo-pallida con lieve alone di atrofia corioretinica peripapillare, margini lievemente rilevati sul piano retinico, nasalmente più che temporalmente, vasi arterovenosi esili, polo posteriore con rimaneggiamento dell'EPR in media periferia, e accumulo più consistente di pigmento in alcune zone dell'estrema periferia (Fig. 1, Fig. 2).

Familiarità negativa per miopia, glaucoma, patologie retiniche e per disordini di crescita e/o carenze vitaminiche.

## DOMANDE PER I LETTORI

- A questo punto come procedere?
- E' il caso di approfondire l'anamnesi con altre specifiche domande ai genitori?
- Potrebbe trattarsi di un glaucoma a bassa pressione in paziente miope?
- Quali indagini strumentali sono da programmare?
- E' necessario l'esame RMN proposto dal collega?
- Sarebbero opportune altre indagini strumentali e quali?
- Sono necessari esami ematochimici o richiedere consulenze specialistiche?
- Trattandosi di un giovane adolescente, è il caso di prescrivere già in questa fase integratori?

Come sempre una raccolta anamnestica più dettagliata è necessaria prima di procedere verso nuove indagini strumentali e di laboratorio.

Scopriamo, con un nuovo ascolto della storia dai genitori, che l'origine di alcuni disturbi visivi risale già alla tenera età. La madre, infatti, ci racconta che viaggiando in autostrada, in prossimità di un aeroporto, pur richiamando l'attenzione del figlio nell'osservare in cielo un aereo che stava per atterrare, il piccolo non riusciva a vederlo se non quando atterrato. Le difficoltà visive erano particolarmente presenti nel percepire gli oggetti nella parte superiore del campo visivo; non vi erano apparenti disagi invece nella posizione primaria di sguardo.

Emerge inoltre, nel racconto dei genitori, una certa difficoltà del giovane a vedere in condizioni di scarsa illuminazione, nel guidare il motorino nelle tarde ore pomeridiane o serali, con problemi di adattamento nel passare da ambienti illuminati alla penombra o al buio. Tali fenomeni erano testimoniati, oltretutto, dall'apparente, immotivato e reiterato rifiuto nell'andare al cinema.

Concentriamo la nostra attenzione sull'ipoacusia neurosensoriale bilaterale iniziata già all'età di 2 anni circa. Dalle indagini genetiche prima e neurologiche dopo, eseguite molto precocemente, non è stata trovata alcuna causa scatenante, per cui è stata supposta una forma idiopatica.

## DOMANDE PER I LETTORI

- C'è correlazione secondo voi tra i disturbi visivi e l'ipoacusia neurosensoriale?
- Durante le precedenti visite è stato mai effettuato un esame del campo visivo?
- Sarebbe opportuno procedere con una nuova consulenza genetica o ci fidiamo dei dati precedenti che non evidenziano anomalie?

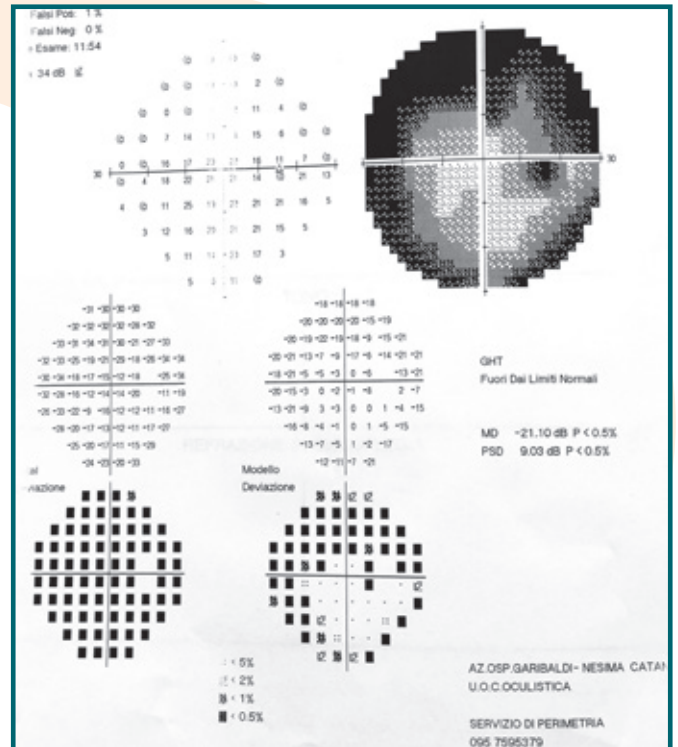


Fig. 3 - Esame del campo visivo computerizzato OD

Il campo visivo computerizzato subito da noi richiesto ed eseguito con Test di Soglia 30-2 purtroppo chiarisce la frase che ha messo in allarme i genitori: "Mamma, io non vedo gli aerei". Abbiamo ripetuto più volte, nel dubbio, l'esame, per essere sicuri della sua attendibilità, pur essendo presenti fin dal primo esame un numero estremamente esiguo di falsi positivi/negativi e/o rarissime perdite di fissazione.

Per maggior certezza lo abbiamo fatto ripetere a distanza di qualche giorno, per scongiurare affaticamento e/o apprendimento al test. Purtroppo il risultato è stato sempre lo stesso: il campo visivo computerizzato si presenta marcatamente alterato, con MD pari a -21,10 dB in OD e -20,67 dB in OS, presenza di scotoma arciforme completo nei settori superiori e incompleto nei settori inferiori con aree di visione residua prevalentemente localizzate nei settori inferiori (Fig. 3, Fig. 4).

Riteniamo doveroso procedere con gli esami elettrofunzionali. Anche in questi esami il risultato non è incoraggiante:

- PEV da Pattern alterati per latenza aumentata (Fig. 5)
- ERG Scotopico, Fotopico e Flicker da Flash micro voltato in OO ( Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8).

L'OCT maculare risulta perfetto; sul nervo ottico

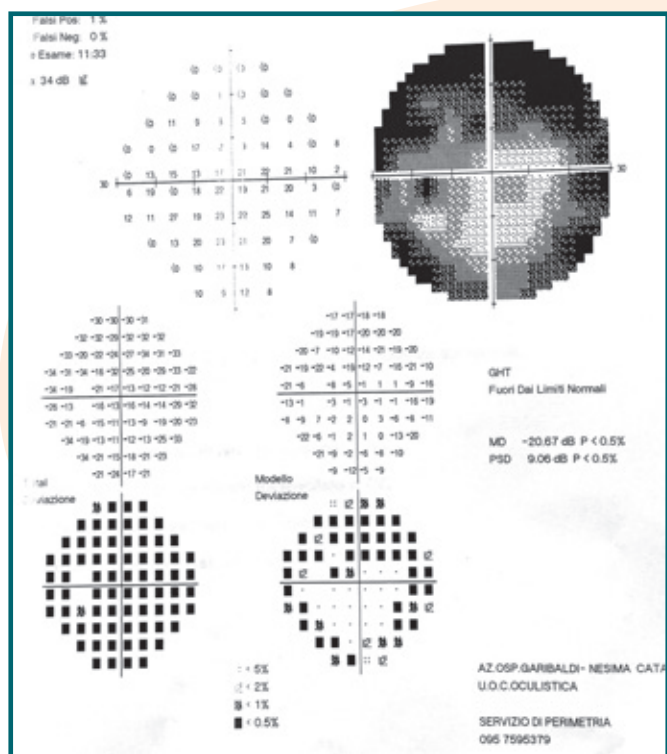


Fig. 4 - Esame del campo visivo computerizzato OS

mostra un lieve edema dei margini nasali delle due papille ottiche (Fig. 9, Fig. 10, Fig. 11).

La Microperimetria, effettuata successivamente, evidenzia in OD una sensibilità media di 6 dB e un difetto medio di -12.7 dB (Fig. 12), e in OS una sensibilità media di 7.1 dB e un difetto medio di -12.5 dB (Fig. 13).

Dai risultati degli esami si fa strada l'idea che la correlazione tra l'ipoacusia e il quadro clinico oculare non sia solo un'ipotesi e, dopo un confronto, ci convinciamo di essere di fronte ad una Sindrome di Usher.

## Sindrome di Usher

Dal nome dell'oculista scozzese Charles Usher la Sindrome, che prende il suo nome, è considerata una malattia rara, congenita, studiata in realtà per la prima volta da Albrecht von Graefe (Albrecht von Gräfe, Berlino 1828-1860) nel 1858.

- Si manifesta con sordità neurosensoriale, di solito un'ipoacusia congenita, associata a retinite pigmentosa;
- La sua prevalenza è 1/30.000;
- E' la causa più comune di cecità associata a sordità nell'infanzia.

In base alle caratteristiche cliniche, all'ipoacusia, alla retinite pigmentosa e in alcuni casi ai deficit vestibolari, con i conseguenti problemi di equilibrio, se ne

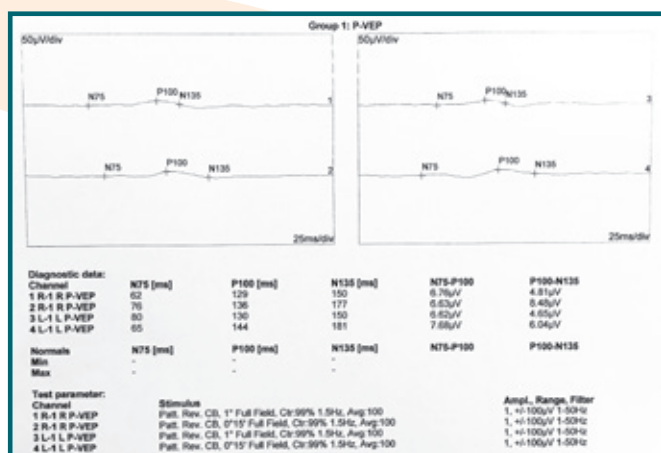


Fig. 5 - PEV da pattern

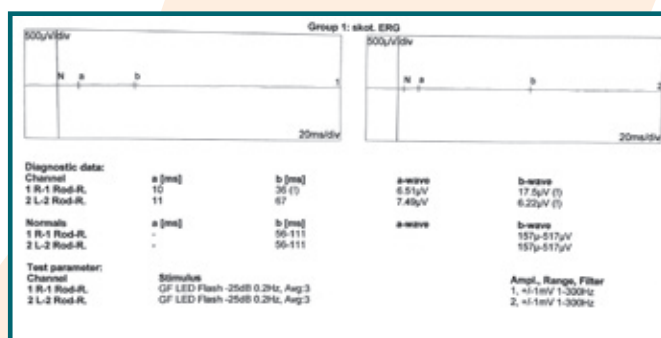


Fig. 6 - ERG scotopico da Flash

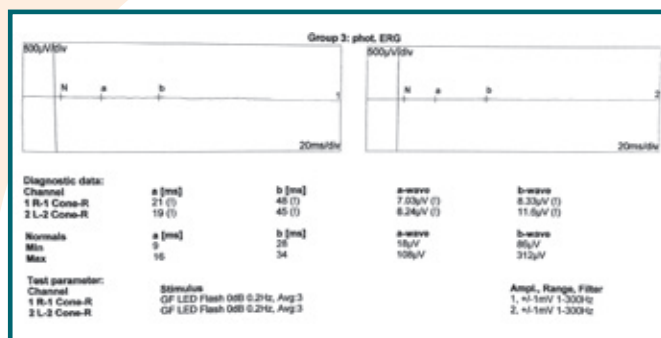


Fig. 7 - ERG Fotopico da Flash

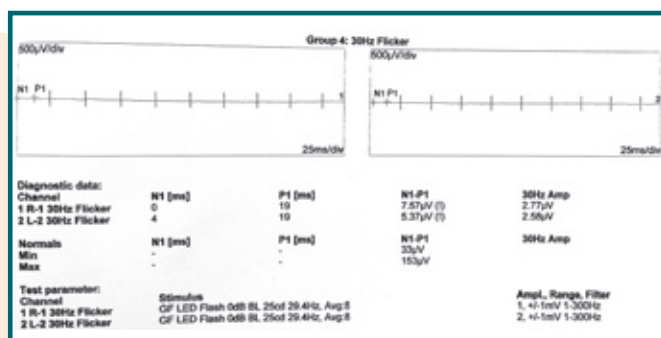


Fig. 8 - ERG Flicker da Flash

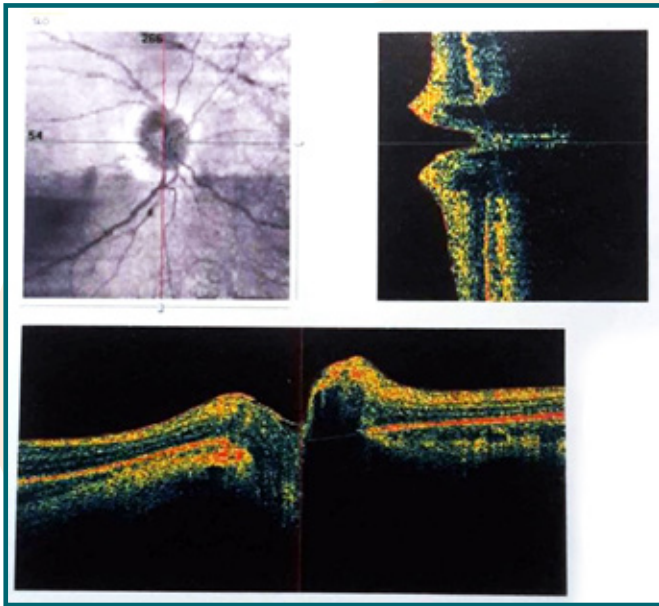


Fig. 9 - OCT della papilla ottica OD

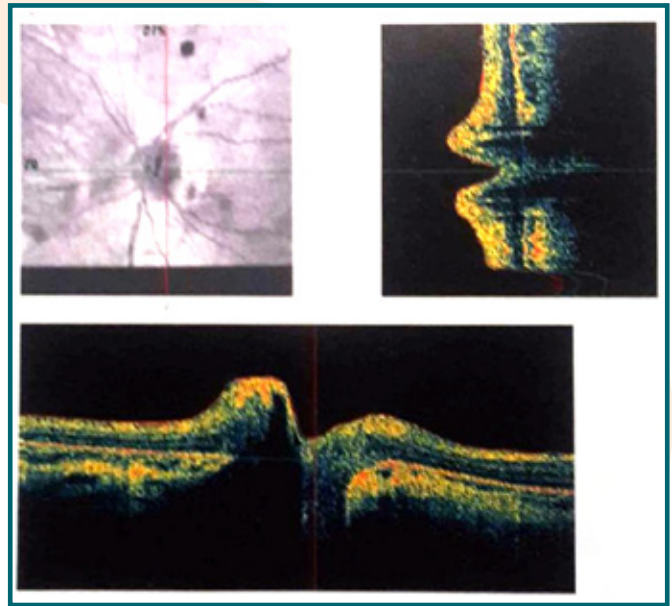


Fig. 10 - OCT della papilla ottica OS

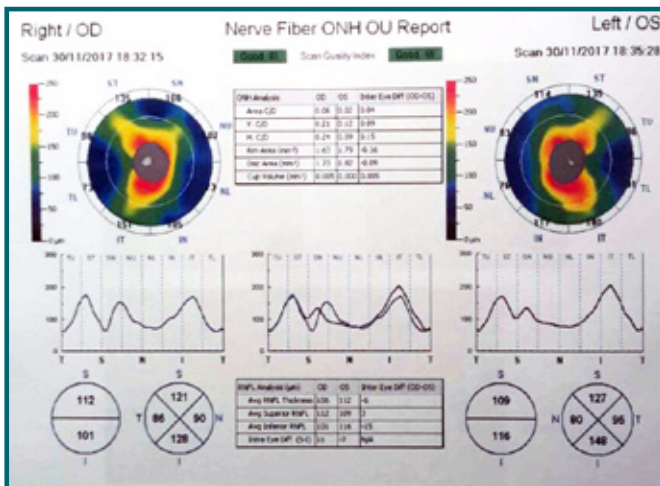


Fig. 11 - OCT analisi delle fibre nervose

riconoscono tre tipi.

I pazienti affetti da Sindrome di Usher Tipo I (40% dei casi) nascono con una sordità congenita profonda, non progressiva.

Si possono talora conservare in questi pazienti un residuo uditivo alle basse frequenze, che però non permette di udire. Si associano spesso areflessia vestibolare e disturbi dell'equilibrio a causa dell'assenza o scarsità dei segnali acustici dall'orecchio interno. Verso la fine della prima decade si manifestano i primi sintomi della retinite pigmentosa, con fotosensibilità e cecità crepuscolare.

Il deficit del campo visivo si accentua con il tempo sino ad una visione tubulare e, in età giovanile, insorge prematuramente la cataratta. I bambini affetti

TABELLA 1			
TIPO	SOTTOTIPO GENETICO	GENE	CROMOSOMA
Tipo I Usher	USH1a	--	14
	USH1b	MYO7A	11
	USH1c	USH1C	11
	USH1d	CDH23	10
	USH1e	--	21
	USH1f	PCDH15	10
	USH1g	SANS	17
Tipo II Usher	USH2a	USH2A	1
	USH2b	--	3
	USH2c	VLGR1	5
Tipo III Usher	USH3	USH3	3

posticipano le normali tappe del loro sviluppo nel linguaggio (generalmente usano la Lingua dei Segni), nel controllo del capo, nell'acquisizione della posizione seduta e nella deambulazione autonoma.

I pazienti affetti da Sindrome di Usher Tipo II (circa il 60%) nascono con una perdita uditiva bilaterale da moderata a grave. Tale sordità, che precede l'uso del linguaggio, ha una lenta progressione e non è associata ad alterazioni vestibolari. L'utilizzo di un apparecchio acustico permette solitamente di sentire e sviluppare un sufficiente linguaggio. La perdita di udito

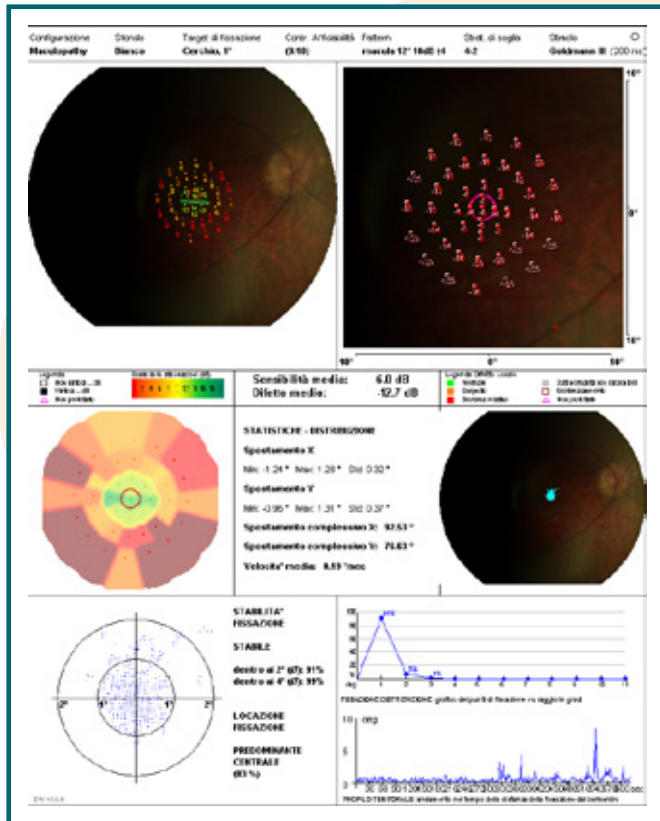


Fig. 12 - Microperimetria OD

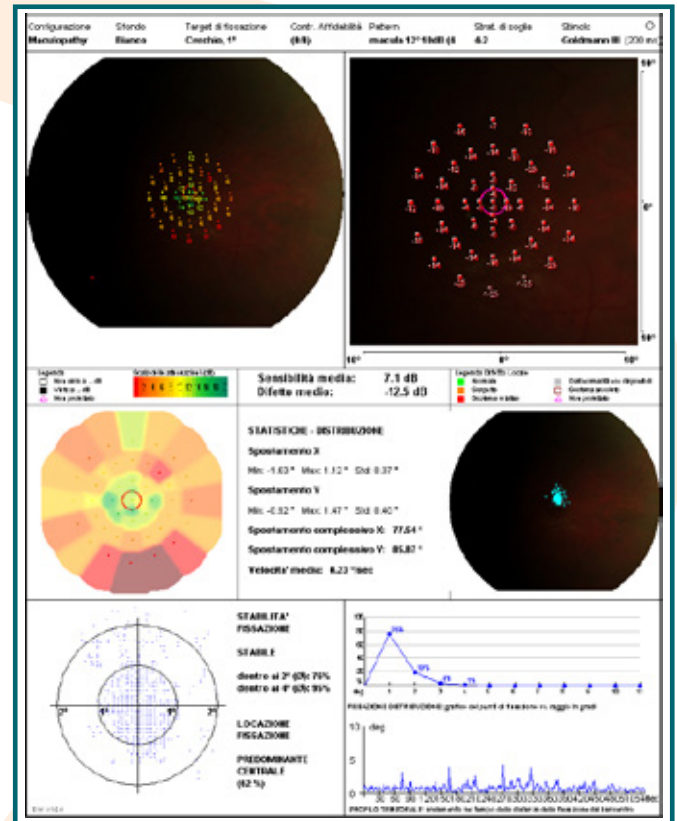


Fig. 13 - Microperimetria OS

è stazionaria nella maggior parte dei casi; molto raramente si perde completamente la capacità uditiva. Il progredire della degenerazione retinica inizia dopo l'adolescenza.

La Sindrome di Usher tipo III è il tipo più raro (< 3% dei casi), maggiormente conosciuto nei paesi scandinavi, infrequente al di fuori di queste nazioni. Chi ne è affetto nasce senza manifestare un deficit uditivo, ma l'ipoacusia, di solito diagnosticata nella prima decade di vita, è rapidamente progressiva, e intorno ai 30-50 anni, può diventare profonda. Si associa nella metà dei casi disfunzione vestibolare. La retinite pigmentosa, che in genere viene diagnosticata dopo la sordità, nella fase iniziale comporta deficit visivo in presenza di luce scarsa, e tende a degenerare verso la completa cecità lentamente nell'arco di qualche decennio.

In tutti e 3 i casi la trasmissione della Sindrome di Usher è autosomica recessiva.

Le ricerche genetiche effettuate negli ultimi dieci anni, hanno dimostrato che i tre tipi di Sindrome di Usher si dividono in diversi sottotipi (vedi tabella). Attualmente è stato verificato che a giocare un ruolo determinante nello sviluppo della Sindrome di Usher sono undici loci (cromosomi) e otto geni.

Il sottotipo USH1b, uno dei più comuni, presenta la

mutazione del gene myosin VIIA, che si esprime a livello dei fotorecettori retinici e della coclea, interessando le cellule ciliate; anche il gene userin (sottotipo USH2a) interessa le stesse aree sebbene a livello della coclea coinvolga le cellule connettive.

Come si evince più schematicamente dalla tabella 1, il sottotipo clinico 1 è dovuto alle mutazioni di cinque geni (MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G) e di un locus (USH1E); il sottotipo 2 è dovuto alle mutazioni di tre geni (USH2A, GPR98 e DFNB31) e di un locus (15q); nel sottotipo 3 è mutato un solo gene (CLRN1).

La diagnosi clinica, soprattutto per i primi 2 tipi, si basa sulle caratteristiche e la tipologia di sordità neurosensoriale bilaterale:

- Simmetrica, congenita e profonda per il tipo 1
- Moderata e grave con una importante perdita neurosensoriale alle alte frequenze per il tipo 2

L'esame genetico è possibile effettuarlo dopo le indagini preliminari, alle quali segue la diagnosi molecolare basata sulla sequenza genomica dei geni-malattia.

La consulenza genetica è estremamente importante: le mutazioni eterozigoti del gene USH2A sono relativamente frequenti e dunque è giusto renderne edotti i genitori. La diagnosi prenatale è possibile nelle

famiglie nelle quali sia stata identificata la mutazione patogenetica mediante diagnosi molecolare basata sulla sequenza genomica dei geni-malattia. La diagnosi differenziale si pone con le sindromi oculo-acustiche associate a mutazioni mitocondriali del DNA (MIDD, sindrome di Kearns-Sayre) e, più raramente, con la malattia di Refsum o con forme attenuate della sindrome di Alström.

Nel nostro caso specifico, la consulenza genetica mostra, in effetti, la mutazione del gene USH2a sul cromosoma 1, evidentemente non ricercata e non evidenziata in tenera età durante le precedenti indagini effettuate.

Non è stato semplice comunicare ai genitori prima e al ragazzo successivamente la nostra diagnosi, come è facilmente intuibile.

L'unico possibile conforto per i genitori è stato sapere che la retinite pigmentosa è purtroppo congenita, che il figlio è ormai "abituato a vedere così" e, forse, che le abitudini e il suo stile di vita non cambieranno nel prossimo futuro. Certamente una diagnosi genetica di tale portata pone tutti con le spalle al muro e non è facile da accettare.

È indubbio che i pazienti affetti da Sindrome di Usher debbano necessariamente avere un approccio multidisciplinare per la gestione della sordità, delle alterazioni visive e dei disturbi del linguaggio. È necessaria perciò la piena collaborazione tra otorini, oculisti,

logopedisti, psicologi e specialisti delle protesi acustiche sin dall'esordio della malattia.

Sono altresì necessari programmi di sviluppo psicomotorio e di apprendimento personalizzati per i pazienti sordo-ciechi. Gli impianti cocleari, monolaterali e bilaterali, sono ampiamente usati per i pazienti con sordità profonda; gli impianti cocleari e le protesi acustiche risultano più efficaci se impiantati in tenera età.

Gli ausili per ipovisione nelle fasi avanzate della malattia possono essere di valido aiuto. Sono in corso ricerche in termini di terapia genica, neuroprotezione e sistemi visivi artificiali.

La prognosi della malattia dipende dalla progressione del deficit visivo: la cecità interviene quasi sempre tra i 50 e i 70 anni di vita.

Una diagnosi tempestiva della sindrome di Usher può ridurre l'impatto psicologico negativo sul paziente. Il sostegno e la professionalità di un team di esperti, con un valido aiuto della famiglia, sono elementi indispensabili e imprescindibili per la migliore gestione di questa difficile malattia sensoriale. È fondamentale, per quanto esposto, che il paziente acquisti e/o mantenga la propria indipendenza nonostante le difficoltà da affrontare. Per riuscire in questo difficile obiettivo è necessario però che possa usufruire, durante il suo cammino, degli strumenti più idonei che la tecnologia oggi mette a disposizione, arrivando prima possibile alla diagnosi precoce.

### BIBLIOGRAFIA

1. Eandi CM, Dallorto L, Spinetta R, Micieli MP, Vanzetti M, Mariottini A, Passerini I, Torricelli F, Alovise C, Marchese C. Targeted next generation sequencing in Italian patients with Usher syndrome: phenotype-genotype correlations. *Sci Rep.* 2017 Nov 15;7(1):15681.
2. Hossain MM, Islam MF. Usher syndrome. *Mymensingh Med J.* 2012 Jan;21(1):155-7.
3. Seeliger MW, Fischer MD, Pfister M. Usher Syndrome: clinical features, diagnostic options, and therapeutic prospects. *Ophthalmologie.* 2009 Jun; 106 (6): 505-11.
4. Tazetdinov AM, Dzhemileva LU, Khusnutdinova EK. Molecular genetics of Usher Syndrome. *Genetika* 2008. Jun; 44 (6): 725-33.
5. Geng R, Omar A, Gopal SR, Chen DH, Stepanyan R, Basch ML, Dinculescu A, Furness DN, Saperstein D, Hauswirth W, Lustig LR, Alagramam KN. Progressive Modeling and Preventing Hearing Loss in Usher Syndrome III. *Sci Rep.* 2017 Oct 18;7(1):13480. 13620-9.
6. Magliulo G, Iannella G, Gagliardi S, Iozzo N, Plateroti R, Mariottini A, Torricelli F. Usher's Syndrome Type II: A Comparative Study of Genetic Mutations and Vestibular System Evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Nov;157(5):853-860.
7. Vozzi D, Aaspöllu A, Athanasakis E, Berto A, Fabretto A, Licastro D, Külüm M, Testa F, Trevisi P, Vahter M, Ziviello C, Martini A, Simonelli F, Banfi S, Gasparini P. Molecular epidemiology of Usher syndrome in Italy. *Mol Vis.* 2011;17:1662-8.
8. Friedman TB, Schultz JM, Ahmed ZM, Tsilou ET, Brewer CC. Usher syndrome: hearing loss with vision loss. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011;70:56-65.