

---

# Ušerio sindromas: klinikinis atvejis

---

**A. Vilkevičiūtė\***

**R. Liutkevičienė\*\***

**A. Gelžinis\*\*\***

**L. Kriaučiūnienė\*\***

\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neuromokslų instituto Oftalmologijos laboratorija

\*\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neuromokslų instituto Oftalmologijos laboratorija; Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Akių ligų klinika

\*\*\*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Akių ligų klinika

**Santrauka.** Pagrindiniai Ušerio sindromo simptomai: pigmentinis retinitas, klausos netekimas ir pusiausvyros sutrikimas. Šis sindromas buvo pavadintas anglų kilmės oftalmologo Charles Usher vardu. Ušerio sindromas yra paveldimas autosominiu recesyviniu būdu. Yra išskiriami trys klinikiniai Ušerio sindromo tipai: I, II ir III bei diskutuojama apie IV potipio galimybę. Kadangi Ušerio sindromas pakenkia regos aštrumą, klausą ir pusiausvyrą, diagnozei nustatyti tikslinga ištirti visas tris sistemas. Oftalmologiniam ištyrimui tikslinga nustatyti: regos aštrumą, ištirti akių dugną ir atlikti akių dugno fotografiją, ištirti akiplotį, tamsinę adaptaciją, atlikti elektroretinogramą. Klausai ištirti tikslinga nustatyti klausos slenksčius aukštų dažnių diapazone. Pusiausvyros sutrikimui ištirti naudojama elektronistagmograma – matuoja nevalingus akių judesius, pagal kuriuos yra nustatomi pusiausvyros sutrikimai. Yra nustatyta 11 lokusų ir 9 genai, lemiantys Ušerio sindromo išsivystymą. Šiuo metu nėra medikamentinio gydymo šiam sindromui gydyti, tačiau tikslinga skubiau nustatyti diagnozę, kad būtų galima kuo anksčiau pradėti taikyti pagalbines priemones ir pradėti mokymą pagal specialią programą. Šiame straipsnyje pateikiame klinikinį atvejį berniuko, kuriam įtariamas Ušerio sindromas, ir literatūros apžvalgą, kuri padėtų geriau pažinti Ušerio sindromą.

**Raktažodžiai:** pigmentinis retinitas, įgimtas kurtumas, paveldėjimas, klinikinis atvejis, įtarrimas.

Neurologijos seminarai 2015; 19(66): 292–295

---

## ĮVADAS

Ušerio sindromas buvo pavadintas anglų kilmės oftalmologo Charles Usher vardu. Jis yra paveldimas autosominiu recesyviniu būdu. Šiam sindromui būdingas neurosensorinis klausos praradimas, pigmentinis retinitas (RP) ir, kai kuriais atvejais, vestibuliarinio aparato disfunkcija (pusiausvyros sutrikimai) [1]. 1914 m. Charles Usher išnagrino 69 šios ligos patologijos ir perdavimo atvejus, tačiau ji pirmą kartą buvo aprašyta dar 1858 m. Albrecht von Grafe. Jis aprašė kurčią pacientą, sergantį pigmentiniu retinitu, kuris turėjo du brolius su tais pačiais simptomais. Po trejų metų vienas iš jo mokinių, Richard Liebreich, išnagrino Berlyno gyventojų populiaciją, kuriai buvo nustatytas kurtumas su pigmentiniu retinitu. Liebreich, tirdamas sergančiųjų genealoginius medžius, nustatė, kad Ušerio sindromas yra paveldimas recesyviniu būdu.

Taigi šiame straipsnyje pateikiame klinikinį atvejį berniuko, kuriam įtariamas Ušerio sindromas, ir trumpą literatūros apžvalgą, kuri padėtų geriau pažinti šį sindromą.

---

### Adresas:

Alvita Vilkevičiūtė  
LSMU Kauno klinikos, Akių ligų klinika  
Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas  
Tel. (8 6) 242 4461, el. paštas alvitavilkeviute@gmail.com

---

## KLINIKINIS ATVEJIS

17-metis berniukas buvo stacionarizuotas ištirti dėl pigmentinio retinito (RP) (lot. *Retinitis pigmentosa*), diagnozė buvo patvirtinta. Berniukas nuo mažens negirdi ir blogai mato tamsoje, turi kochlearinį implantą.

### Paciento apžiūra (bendroji, specialioji):

V OD = 0,3, su akiniais sph+2,50 D cyl-1,00 D ax 9 =0,7; V OS=0,2, su akiniais sph+3,00 D cyl-1,00 D ax 179 =0,4;

V OD cc sph+2,25 D cyl-2,00 D ax 5 =0,8; V OS cc sph+2,50 D cyl-2,00 D ax 5 =0,7, daugiau korekcija regėjimo negerina.

Obj.: žvairumo kampo nėra, akių obuolių judesiai laisvi, akys ramios, optinės trepės skaidrios, stiklakūniuose – ofuskacija, regos nervo diskai prominuojantys, gelsvo atspalvio, tinklainių pigmentacija netolygi, yra pavienės pigmento sancaupėlės tinklainių periferijose, apatinėse dalyse stebimi pigmentuoti degeneraciniai židiniai, tinklainės plyšių nestebima, tinklainėse (visame plote) – netolygi pigmento dispersija su pavieniais depigmentuotais ploteliais (1 pav.).

### Atlikti diagnostiniai tyrimai:

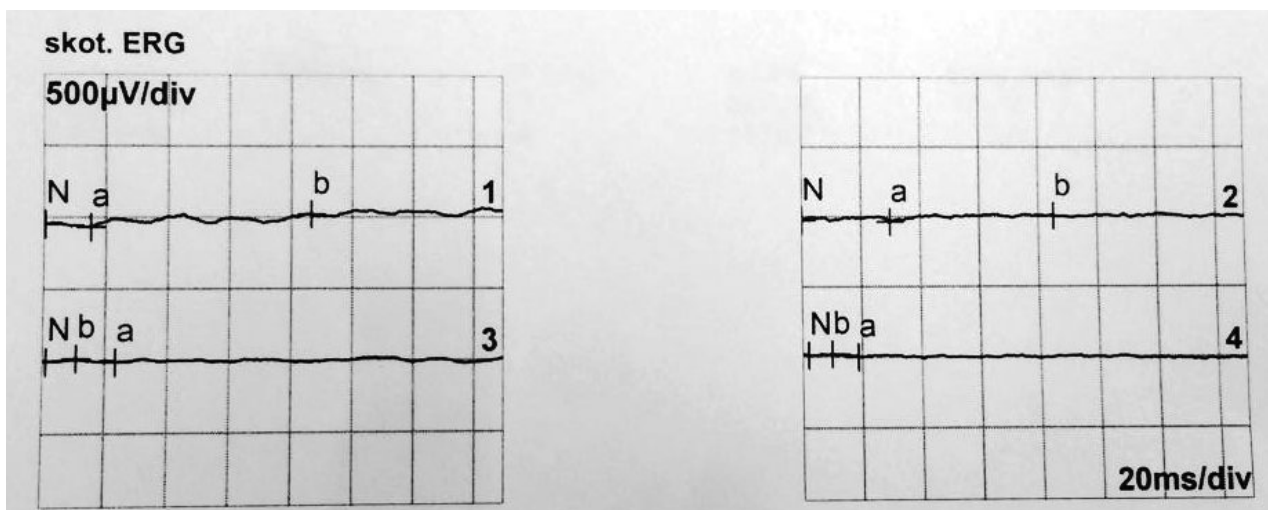
Perimetrija (135 taškų pilno lauko akiploto tyrimas): dešinė akis – išlikęs centrinis akiplotis ~ 3–5 (mato tik du centrinius taškus), akiplotis koncentriškai susiaurėjęs.

OS akiplotis taip pat koncentriškai susiaurėjęs, mato tik 2 centrinius taškus (iki 5 ).



1 pav. Dešinės ir kairės akių dugno fotografijos.

Regos nervo diskai prominuojantys, ypač kairysis, gelsvo atspalvio, tinklainių pigmentacija netolygi, yra pavienės pigmento sankauplės tinklainių periferijose, apatinėse dalyse stebimi pigmentuoti degeneraciniai židiniai, tinklainės plyšių nestebima, tinklainėse (visame plote) – netolygi pigmento dispersija su pavieniais depigmentuotais ploteliais.



2 pav. Elektroretinografija: abiejų akių A ir B bangos neregistruojamos.

**Elektroretinografija:** OU A ir B bangos neregistruojamos.

Įvertinus klausos ir regos sutrikimus, pakitimus galima vertinti kaip Ušerio sindromą, tačiau rekomenduojama genetiko konsultacija dėl diagnozės patvirtinimo.

## DISKUSIJA

Ušerio sindromo dažnis – 1:10 000. 1 iš 2 pacientų, kuriems nustatytas ir aklumas, ir kurtumas, yra diagnozuojamas Ušerio sindromas [2]. Šiam genetiškai paveldimam sutrikimui būdingas ir klinikinis, ir genetinis heterogeniškumas. Tyrinėjant Ušerio sindromą, ilgą laiką buvo žinoma 11 lokusų ir 9 genai, lemiantys šį susirgimą, tačiau 2014 m. paskelbtame straipsnyje yra teigiama, kad yra

16 lokusų ir 13 genų [3]. Ušerio sindromą lemiantys genai koduoja baltymus, kurie sudaro juntamųjų plaukelių blakstienėles vidinėje ausyje ir tinklainės fotoreceptorius. Šių baltymų pažeidimai lemia klinikinių Ušerio sindromo simptomų pasireiškimą [4].

Ušerio sindromas skirstomas į 3 tipus: I tipui būdingas visiškas klausos netekimas, nefunkcionuojantis vestibuliarinis aparatas ir per pirmąjį dešimtmetį pasireiškiantis pigmentinis retinitas. II tipo Ušerio sindromui būdingas įgimtas vidutinio sunkumo kurtumas, paauglystėje ar po brendimo prasidedantis RP, o vestibuliarinio aparato funkcija dažniausiai nepažeista. III tipui klausos praradimas pasireiškia palaipsniui, pigmentinis retinitas gali prasidėti bet kuriame amžiuje, o vestibuliarinio aparato funkcijos sutrikimai pasireiškia ne visais atvejais [5]. Dažniausias yra II Ušerio sindromo tipas

[6]. Kai kuriais atvejais pacientui nenustatomas nė vienas iš šių tipų, todėl diagnozuojamas „atipinis Ušerio sindromas“ [1].

Progresuojantį regos sutrikimą sukelia PR, kai fotoreceptorių ląstelės pradeda degeneruoti nuo tinklainės periferijos centro link, kartu degeneruoja ir geltonoji dėmė, kuri yra atsakinga už smulkių detalių ir spalvų matymą. Fotoreceptorių degeneracija pirmiausia pastebima kaip regėjimo sutrikimas tamsoje (lot. *Nyctalopia*), vėliau prarandamas periferinis regėjimas ir tunelinis matymas, vėliau pacientas visiškai apanka. Degeneraciniai požymiai – pigmento sankaupos tinklainėje, gali būti pastebimos oftalmoskopu ligos pradžioje, kai tik prasideda regėjimo sutrikimai [7]. Oftalmologiniam ištyrimui tikslinga nustatyti: regos aštrumą, iširti akių dugną ir atlikti akių dugno fotografiją, iširti akiplotį, tamsinę adaptaciją, atlikti elektrotinogramą.

Tiriant klausą, nustatomi klausos slenksčiai aukštų dažnių diapazone, o pusiausvyros sutrikimai ištiriami naudojant elektronistagmogramą – matuojami nevalingi akių judesiai, pagal kuriuos yra nustatomi pusiausvyros sutrikimai. Pusiausvyros ir klausos sutrikimai atsiranda, kai sutrinka vidinėje ausyje esančių plaukelių ląstelių – sensorinių ląstelių aprūpinimas. Ušerio sindromo atveju, mutavus tam tikriems genams, sutrinka reikalingų baltymų sintezinis. Ląstelės žūsta, todėl nebeperduoda garso ir judėjimo signalų smegenims. Garso signalai taip pat gali būti neperduodami ir dėl pažeisto klausos nervo. Vidinės ausies funkcijos sutrikimus gali sukelti ir kitos ligos, traumos ar vaistai, todėl sunku nustatyti tiksliai pusiausvyros ir klausos sutrikimų priežastis.

Genetiniai faktoriai yra labai svarbūs sindromo vystymuisi ir kiekvienam jo tipui priskiriami skirtingi genai. Daugiausia rasta I tipui priskiriamų genų: *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *SANS*, II tipui priskiriami trys genai: *USH2A*, *VLGR1*, *WHRN*, o Ušerio sindromo III tipui yra rastas tik vienas genas (*CLRN1*), kurio koduojamo baltymo funkcija vis dar nėra išaiškinta [8].

Genetinis ištyrimas labai svarbus norint patvirtinti diagnozę, nes Ušerio sindromas yra reta liga, o simptomai labai panašūs į keletą kitų sindromų, tokių kaip Alporto, Alstromo, Bardet-Biedl ar Kokaino sindromas, Friedricho ataksija.

Ušerio sindromas yra tyrinėjamas daugelyje šalių, mokslininkai ieško šią ligą nulemiančių genetinių žymenų ir būdų, kaip sumažinti jų įtaką ligos pasireiškimui ir jai gydyti. Ušerio sindromo gydymas dar neatrastas, tačiau nemažai atliktų tyrimų teikia vilčių, kad šią ligą, kaip ir daugelį kitų, bus galima išgydyti naudojant indukuotas pluriotentines ląsteles [9]. Mokslininkų duomenimis, vitamino A palmitatas gali padėti sulėtinti pigmentinio retinito vystymąsi, tačiau ne visais PR atvejais galima taikyti šį preparatą [10, 11]. Klausos sutrikimui pašalinti dažniausiai yra naudojami kochleariniai implantai. Svarbiausia yra kuo anksčiau nustatyti ligą ir imtis visų įmanomų priemonių, kad pacientas galėtų kuo greičiau adaptuotis prie klausos ir regos sutrikimų bei jų sukeltamų gyvenimo kokybės pokyčių.

## APIBENDRINIMAS

Dar neatlikus genetinio tyrimo dėl pasireiškiančių simptomų, pacientui galima įtarti Ušerio sindromo II tipą, kuriam būdingi klausos sutrikimai, ir RP, pasireiškiantį matymo sutrikimais naktį, vėliau akiplotio susiaurėjimu. Pacientui atlikti tyrimai rodo koncentrišką akiplotio susiaurėjimą abiem akims – tunelinis akiplotis, kai prarandamas periferinis regėjimas. Akių dugnuose stebimos pavienės pigmento sankaupėlės, tinklainių periferijose ir apatinėse tinklainės dalyse matomi pigmentuoti degeneraciniai židiniai ir netolygi pigmento dispersija su pavieniais depigmentuotais ploteliais, kas būtų būdinga Ušerio sindromui.

Deja, neturime galimybių iširti pusiausvyros sutrikimų, kurie dažniausiai nepasireiškia esant II sindromo tipui. Šis tipas yra dažniausias, tačiau sunkiausiai nustatomas dėl skirtingame amžiuje pasireiškiančių simptomų, kurie dažnai gali būti priskiriami kitoms ligoms ar sindromams. Šiuo atveju genetiko konsultacija ir Ušerio sindromo genetinių žymenų tyrimai padėtų nustatyti tikslią diagnozę. Diagnozavus ligą, būtų galima kuo greičiau imtis visų priemonių, kurios padėtų pagerinti paciento būklę, adaptaciją ir tolimesnę priežiūrą.

## Literatūra

1. Aparisi MJ, Aller E, Fuster-García C, García-García G, Rodrigo R, et al. Targeted next generation sequencing for molecular diagnosis of Usher syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 168.
2. Alzuhairy SAS, Alfawaz A. Nongranulomatous anterior uveitis in a patient with Usher syndrome. *Saudi J Ophthalmol* 2013; 27(4): 295–8.
3. Mathur P, Yang J. Usher syndrome: hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(3): 406–20.
4. Benson MD, MacDonald IM. Bilateral uveitis and Usher syndrome: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 60.
5. Millán JM, Aller E, Jaijo T, Blanco-Kelly F, Gimenez-Pardo A, Ayuso C. An update on the genetics of Usher syndrome. *J Ophthalmol* 2011; 2011: Article ID 417217.
6. Krawitz PM, Schiska D, Krüger U, Appelt S, Heinrich V, et al. Screening for single nucleotide variants, small indels and exon deletions with a next-generation sequencing based gene panel approach for Usher syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2(5): 393–401.
7. Williams DS. Usher syndrome: animal models, retinal function of Usher proteins, and prospects for gene therapy. *Vision Res* 2008; 48(3): 433–41.
8. Ratnam K, Västinsalo H, Roorda A, Sankila EM, Duncan JL. Cone structure in patients with usher syndrome type III and mutations in the *Clarín 1* gene. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(1): 67–74.
9. Yvon C, Ramsden CM, Lane A, Powner MB, da Cruz L, et al. Using stem cells to model diseases of the outer retina. *Comput Struct Biotechnol J* 2015; 13: 382–9.
10. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 761–72.

11. Radu RA, Yuan Q, Hu J, Peng JH, Lloyd M, et al. Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following Vitamin A supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3821–9.

**A. Vilkevičiūtė, R. Liutkevičienė, A. Gelžinis,  
L. Kriaučiūnienė**

#### **USHER SYNDROME: CASE PRESENTATION**

##### **Summary**

The main Usher syndrome symptoms are: retinitis pigmentosa, hearing loss, and balance disorders. It was named after a British ophthalmologist, Charles Usher. Usher syndrome is inherited as an autosomal recessive trait. Three types of Usher syndrome are known: I, II and III and it is discussed about IV subtype possibility. Because Usher syndrome damages vision acuity, hearing and balance, diagnosis of the disorder usually includes the evaluation

of all three systems. For ophthalmological examination it is appropriate to determine visual acuity, examine and perform a photography of fundus, examine visual field, dark adaptation, and perform an electroretinogram. It is appropriate to determine hearing limits at the range of high frequencies. To examine balance disorders an electronystagmogram is used – it measures involuntary eye movements that can signify a balance problem.

There are determined 11 locus and 9 genes that cause development of Usher syndrome.

Currently, there is no treatment for Usher syndrome, so it is appropriate to determine the diagnosis as early as possible in order to begin using support tools and special educational training programs.

We present the case of boy with suspected Usher syndrome, also literature review, which we hope will help to better recognise Usher syndrome.

**Keywords:** retinitis pigmentosa, congenital deafness, inheritance, case presentation, suspicion.

Gauta:  
2015 08 11

Priimta spaudai:  
2015 09 04