



**XLIX Congresso Regionale  
Società Oftalmologica  
Siciliana  
10-12 aprile 2025**

***Prof Antonino Maniaci***

*Dirigente Medico  
Otorinolaringoiatria  
UOC ORL  
PO Maggiore Modica  
ASP 7 Ragusa*

# **Approccio Multidisciplinare alla Sindrome di Usher**



# Cos'è la Sindrome di Usher



## Malattia Genetica

Patologia autosomica recessiva che causa sordocecità progressiva, coinvolgendo simultaneamente gli apparati uditivo, visivo e vestibolare.



## Classificazione Clinica

Si distingue in tre tipi principali, ciascuno con caratteristiche specifiche e diverse manifestazioni cliniche.



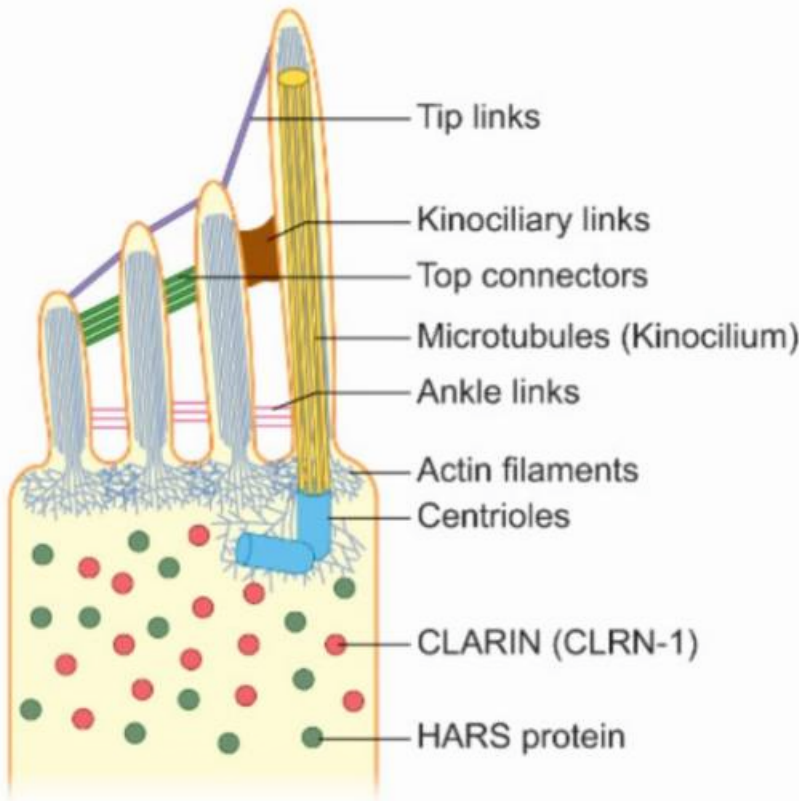
## Diagnosi Precoce

Fondamentale per migliorare la prognosi funzionale e garantire interventi tempestivi che possano preservare le capacità comunicative.

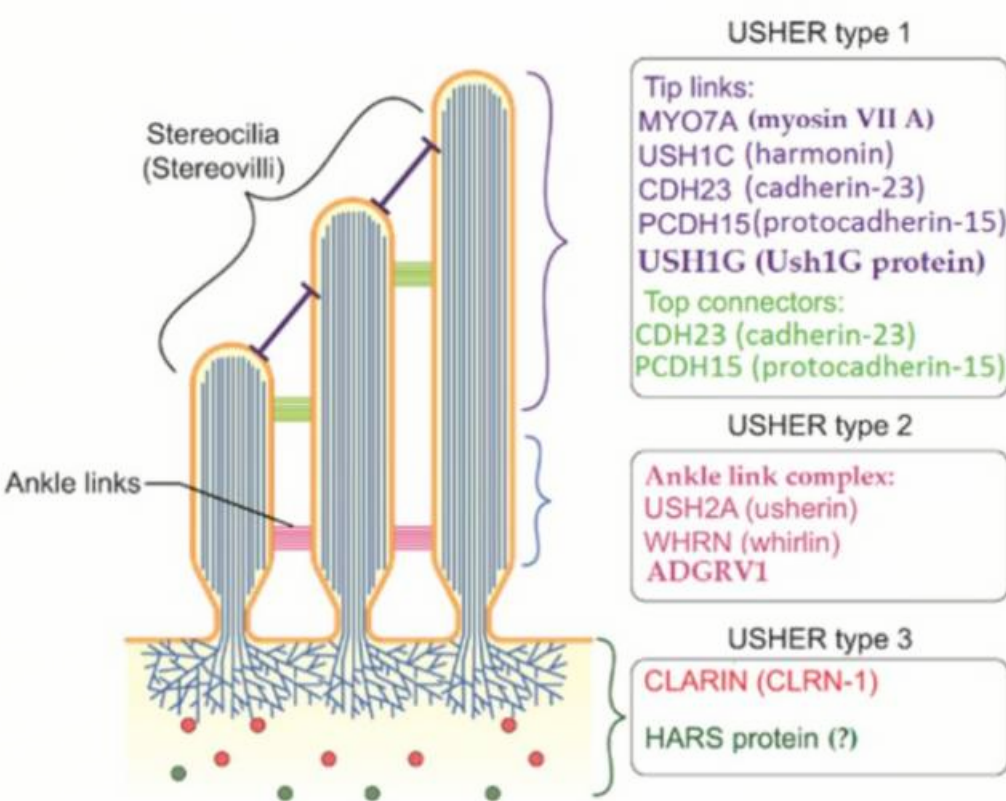


# Strutture, geni e proteine coinvolte nella Sindrome di Usher.

(A) L'immagine mostra le principali strutture di una cellula dell'orecchio interno neurosensoriale.

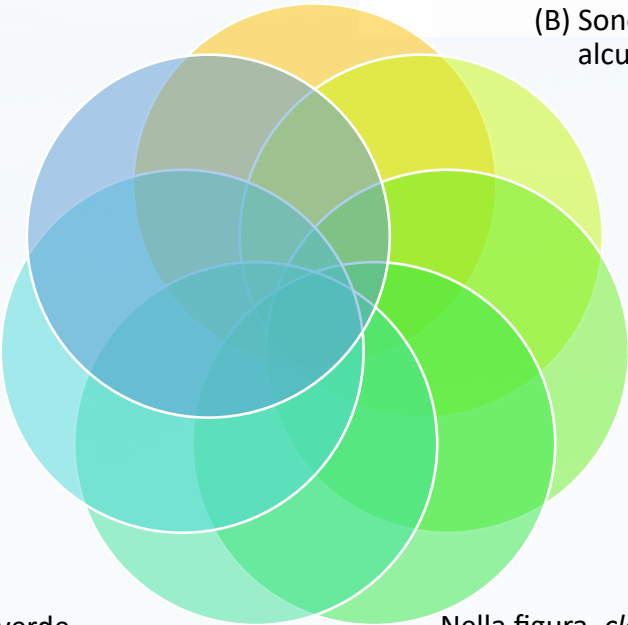


(B) Sono stati identificati diversi geni e proteine, alcuni dei quali responsabili dei differenti sottotipi della sindrome di Usher.



Anche se non riportato nella figura, sembra che la *miosina* 7A interagisca anche con le proteine del complesso dell'ankle link.

Proteina HARS = istidil-tRNA ligasi, citoplasmatica.



Si noti che la proteina *clarin-1* (in rosso) è una proteina con quattro domini transmembrana, sintetizzata e accumulata nel citosol, per poi migrare verso la membrana cellulare durante i processi di maturazione; una volta nelle membrane, la proteina clarin agisce come modulatore della meccano-trasduzione.

La proteina *Hars* (in verde scuro) è un enzima citoplasmatico. Il ruolo del gene *HARS1* nella sindrome di Usher tipo 3 deve ancora essere confermato.

Nella figura, *clarin-1* è intenzionalmente rappresentata all'interno del citosol per mantenerla separata dalle altre proteine.

**Processo di maturazione che coinvolge le cellule neurosensoriali dell’orecchio interno.**

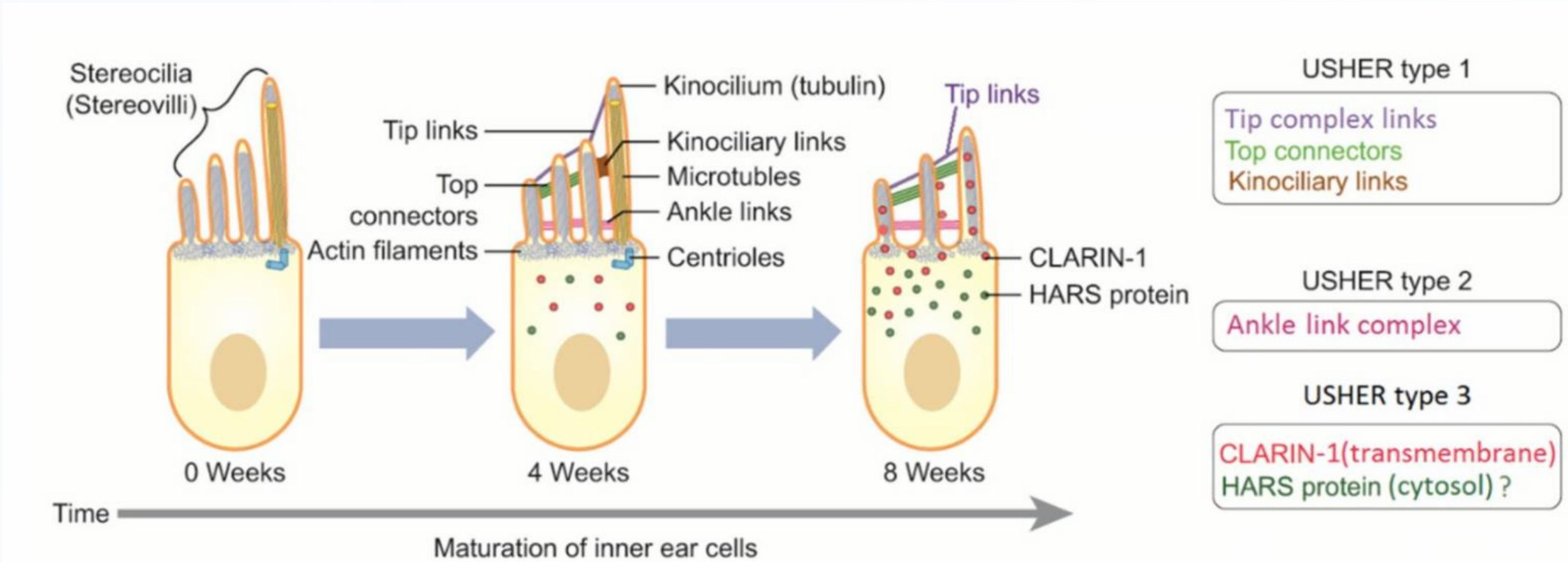
Per ogni cellula è rappresentato un solo kinocilio e numerose stereociglia (o stereovilli). I kinocili sono strutture costituite da proteine intracellulari, transmembrana ed extracellulari, che guidano la maturazione e l’orientamento delle stereociglia nell’epitelio neurosensoriale.

Le cellule ciliate interne ed esterne, così come le cellule ciliate vestibolari di tipo II, perdono il kinocilio durante il processo di maturazione; il kinocilio scompare nella forma finale. I collegamenti transitori (transient links) degenerano, mentre i tip links, top connectors e ankle links assumono la loro forma funzionale definitiva.

Questa riorganizzazione (tip links, collegamenti laterali transitori, top connectors, kinociliary links e ankle links) è correlata al funzionamento normale dei filamenti di actina e di diverse proteine coinvolte nella sindrome di Usher. I centrioli svolgono un ruolo fondamentale durante i processi vitali della cellula.

La perdita uditiva e i disturbi dell’equilibrio possono derivare da mutazioni in diversi geni, che codificano per proteine coinvolte in differenti fasi e livelli del processo di maturazione delle cellule neurosensoriali. La proteina Clarin-1 (in rosso) è una proteina con quattro domini transmembrana, sintetizzata e accumulata nel citosol, che viene poi trasportata alla membrana cellulare durante la maturazione. Il ruolo del gene HARS1 nella sindrome di Usher tipo 3 è ancora da confermare.

Proteina HARS = istidil–tRNA ligasi, citoplasmatica. La miosina 7A sembra interagire in vitro con le proteine dell’ankle link. Il suo ruolo in vivo è meno chiaro e non è stato dimostrato un ruolo essenziale nei fotorecettori.

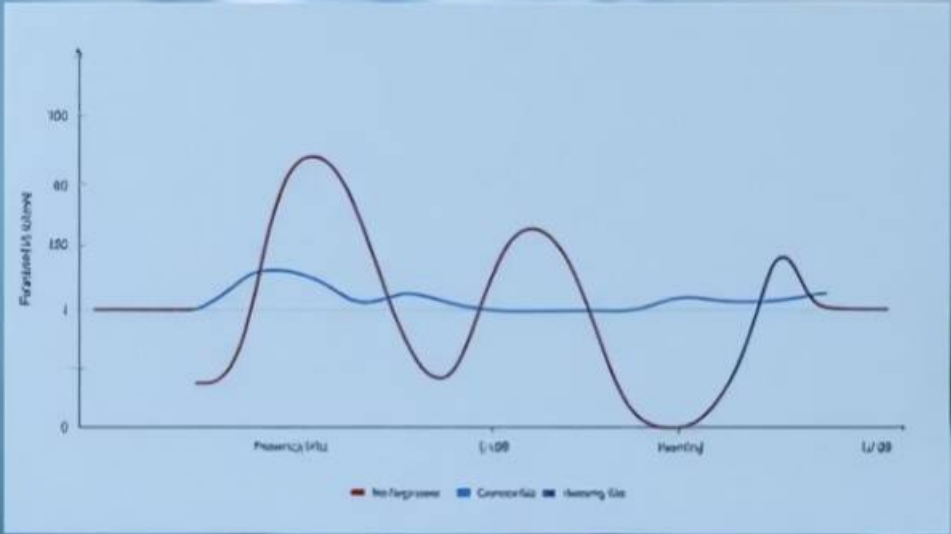




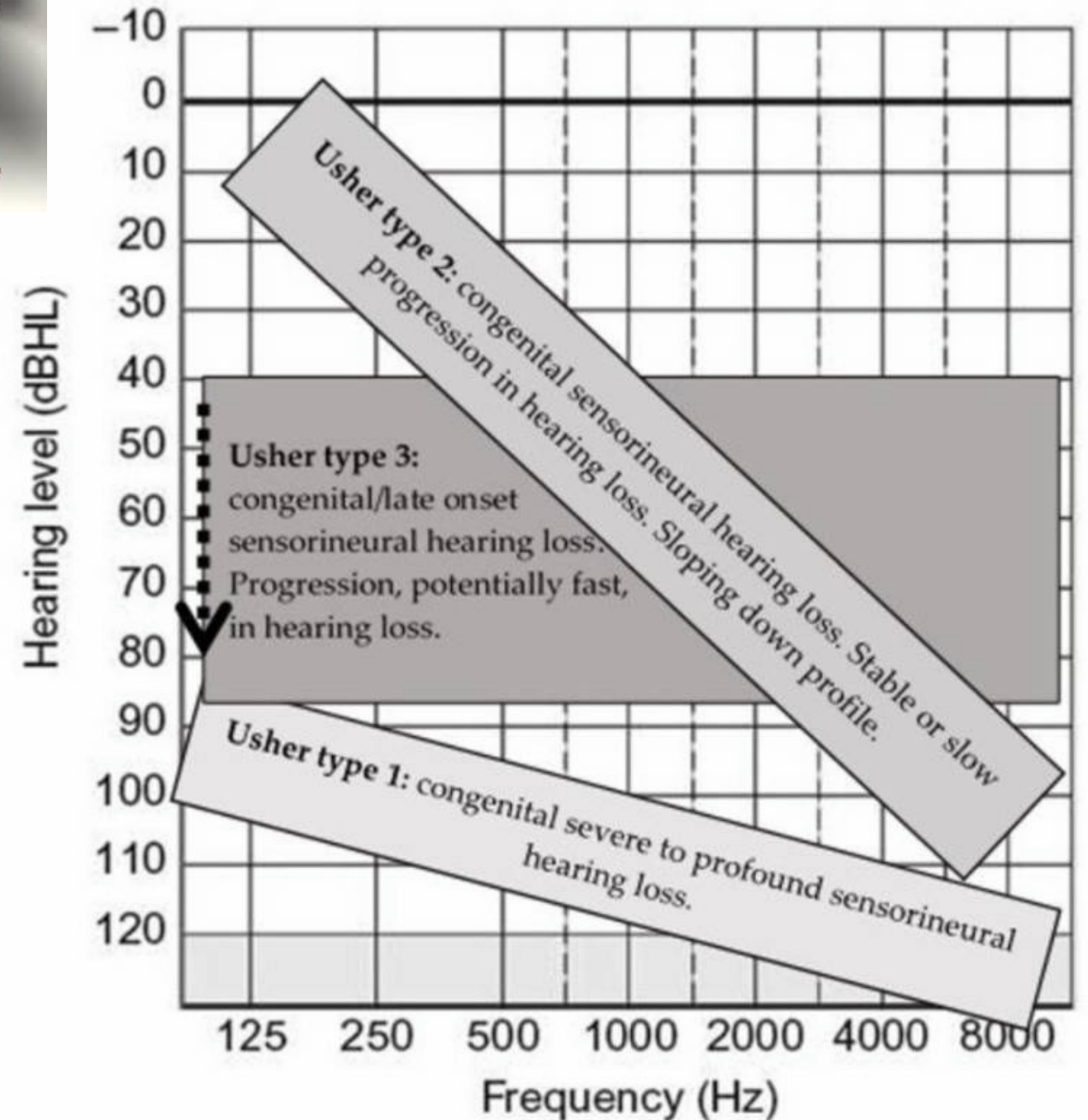
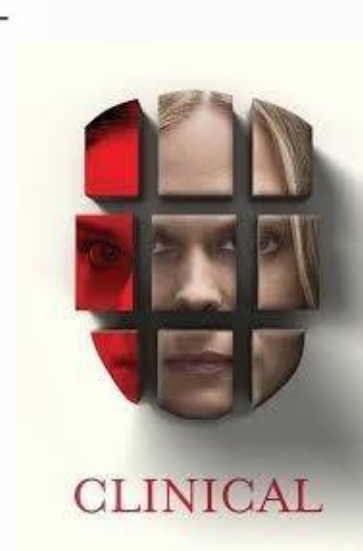
# Classificazione Clinica Otorino

Tipo	Udito	Vestibolo	Evoluzione
Tipo 1	Sordità profonda congenita	Assente	Stabile
Tipo 2	Ipoacusia moderata-severa	Presente/lieve	Stabile
Tipo 3	Ipoacusia progressiva	Variabile	Progressiva

La classificazione clinica della Sindrome di Usher si basa principalmente sulle caratteristiche uditive e vestibolari. Il Tipo 1 presenta sordità profonda congenita con assenza di funzione vestibolare. Il Tipo 2 mostra un'ipoacusia moderata-severa con funzione vestibolare presente o lievemente compromessa. Il Tipo 3 è caratterizzato da ipoacusia progressiva con funzione vestibolare variabile.



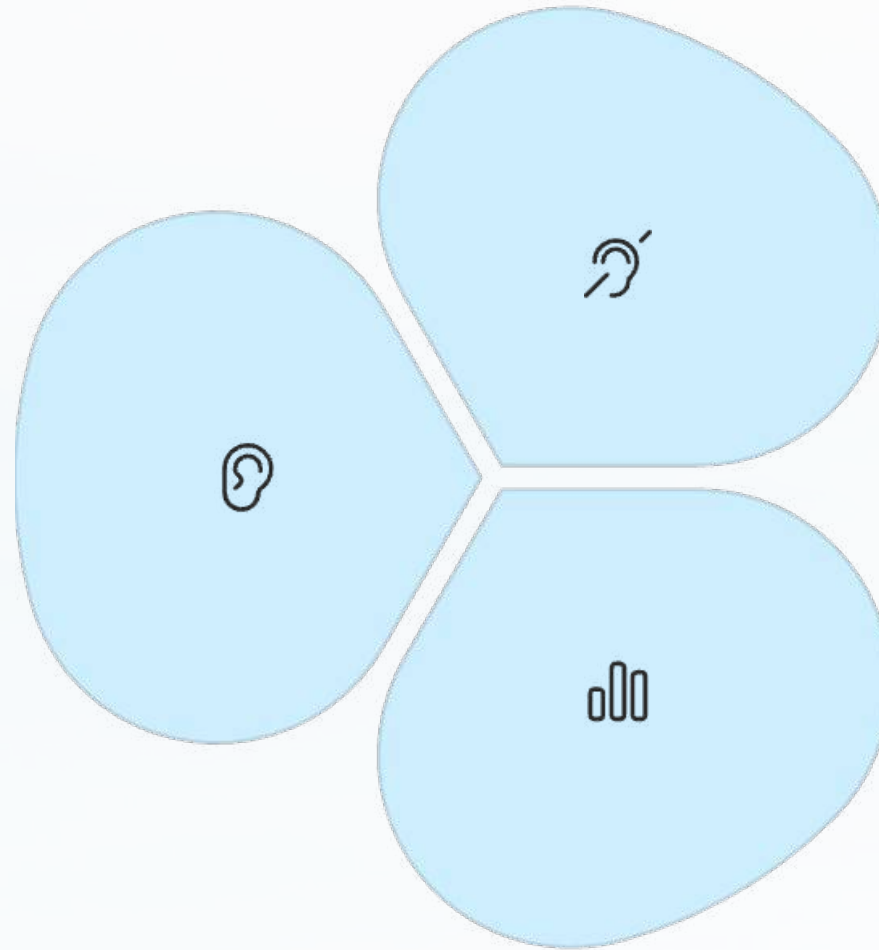
Type	Hearing Loss	Vestibular Function	Retinitis Pigmentosa (RP)	Hearing Rehabilitation and Communication
USH1	Congenital, severe-to-profound sensorineural hearing loss; however, exceptions with moderate hearing loss are reported.	Absent or abnormal vestibular function; however, exceptions are widely reported, from moderate to normal function	Early onset	Bilateral. Good outcomes with early cochlear implantations. Some exceptions have been reported for patients with <i>PCDH15</i> mutations. However, further studies are required to confirm this statement. Tactile signing and sign language may be necessary in selected cases.
USH2	Congenital/prelingual sloping down, moderate-to-severe sensorineural hearing loss.	Normal	Late onset, but usually in young/adult age.	Outcomes can be related to the hearing loss onset. Patients with stable hearing loss may benefit from hearing aids. Cochlear implantations have also shown good outcomes. Bilateral. Bimodal rehabilitation should be considered. They may benefit from sign language.
USH3	Variable onset of moderate-to-severe hearing loss potentially fast progressive.	Variable	Variable onset, but essentially during early adulthood	Hearing aids till surgery if indicated. Progression of hearing loss should carefully be monitored. Bilateral rehabilitation. Due to progression, if indicated, bilateral cochlear implantation is a valid option, but bimodal stimulation can also be effective. Efficacy of sign language in selected cases depends on onset and progression.



# Diagnostica ORL per Tipo

## Tipo 1

- ABR assente, OAE assenti
- Ritardo motorio (vestibolopatia)
- Candidato IC precoce



## Tipo 2

- Audiogramma a V, OAE ridotte
- Vestibolo conservato
- Protesi acustiche digitali

## Tipo 3

- Ipoacusia progressiva
- ABR alterati nel tempo
- Da protesi a IC secondo evoluzione





# Test Audiologici e Vestibolari

## ABR e OAE

I Potenziali Evocati Uditivi (ABR) risultano assenti o alterati nei vari tipi di sindrome. Le Otoemissioni Acustiche (OAE) sono particolarmente utili per lo screening precoce nei neonati.

## Audiometria

L'audiometria tonale e logopedica permette un monitoraggio evolutivo preciso della funzione uditiva, fondamentale per adattare gli interventi terapeutici nel tempo.

## Valutazione Vestibolare

Video-HIT e Videonistagmografia (VNG) consentono una valutazione accurata della funzione vestibolare, spesso compromessa nella sindrome.

## Imaging

Risonanza Magnetica (RMN) e Tomografia Computerizzata (TC) sono essenziali nei pazienti candidati all'impianto cocleare per valutare l'anatomia dell'orecchio interno.



# Funzione Vestibolare nella Sindrome di Usher

## Valutazione Vestibolare

### USH1: Areflessia Vestibolare Bilaterale

- **Diagnosi:** Test rotatorio su sedia da ufficio con occhiali di Frenzel mostra assenza di nistagmo orizzontale
- **Sviluppo motorio:** Ritardo nello sviluppo motorio grossolano con ipotonia neonatale
- **Tappe motorie:** Ritardo nel sedersi e gattonare, età di deambulazione >18 mesi
- **Infanzia:** Difficoltà nell'equilibrio (camminare su travi, imparare ad andare in bicicletta)

### USH2: Funzione Vestibolare Normale

- **Diagnosi:** Funzione vestibolare nella norma
- **Tappe motorie:** Sviluppo motorio nella norma
- **Equilibrio:** Nessuna difficoltà significativa

### USH3: Funzione Vestibolare Progressiva

- **Infanzia e prima età adulta:** Funzione dell'equilibrio generalmente normale
- **Età adulta avanzata:** Diminuzione progressiva della funzione vestibolare
- **Decorso:** Deterioramento graduale rispetto alla normalità iniziale

# Risultati dello Studio sulla Funzione Vestibolare nella Sindrome di Usher mediante vHIT

## Studio sulla Funzione Vestibolare nei Pazienti con Sindrome di Usher

### Risultati principali sui guadagni VOR

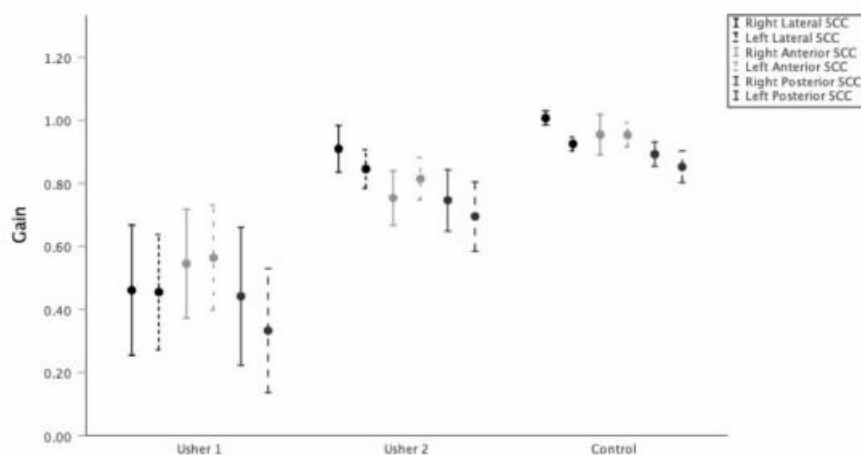
- I guadagni del Riflesso Vestibolo-Oculare (VOR) in tutti i canali semicirculari sono significativamente diversi tra pazienti Usher e controlli
- I pazienti USH1 mostrano guadagni VOR significativamente più bassi rispetto ai pazienti USH2 per tutti i canali semicirculari tranne il canale anteriore destro
- I pazienti USH2 presentano guadagni VOR inferiori rispetto ai controlli per i canali semicirculari anteriori destro e sinistro

### Correlazioni cliniche

- Il punteggio DHI (Dizziness Handicap Inventory) è correlato negativamente con il guadagno VOR nei pazienti USH1
- Minore handicap auto-percepito in USH1 rispetto a USH2 nonostante deficit vestibolare maggiore
- Nei pazienti USH1, tutti i bambini mostrano areflessia vestibolare bilaterale

# OPEN Vestibulo-ocular reflex dynamics with head-impulses discriminates Usher patients type 1 and 2

Ana Margarida Amorim<sup>1,2,3</sup>, Ana Beatriz Ramada<sup>1</sup>, Ana Cristina Lopes<sup>1</sup>, Eduardo Duarte Silva<sup>3</sup>, João Lemos<sup>2,4</sup> & João Carlos Ribeiro<sup>1,2</sup>



## Risultati sulle saccadi di rifissazione

- Il tasso di occorrenza delle saccadi di rifissazione nei canali semicirculari laterali è significativamente maggiore nei pazienti USH1
- Le saccadi covert hanno velocità di picco più elevate nei pazienti USH1 per i canali laterali destro e sinistro
- Le saccadi overt hanno velocità di picco più elevate nei pazienti USH1 per i canali laterali destro e sinistro

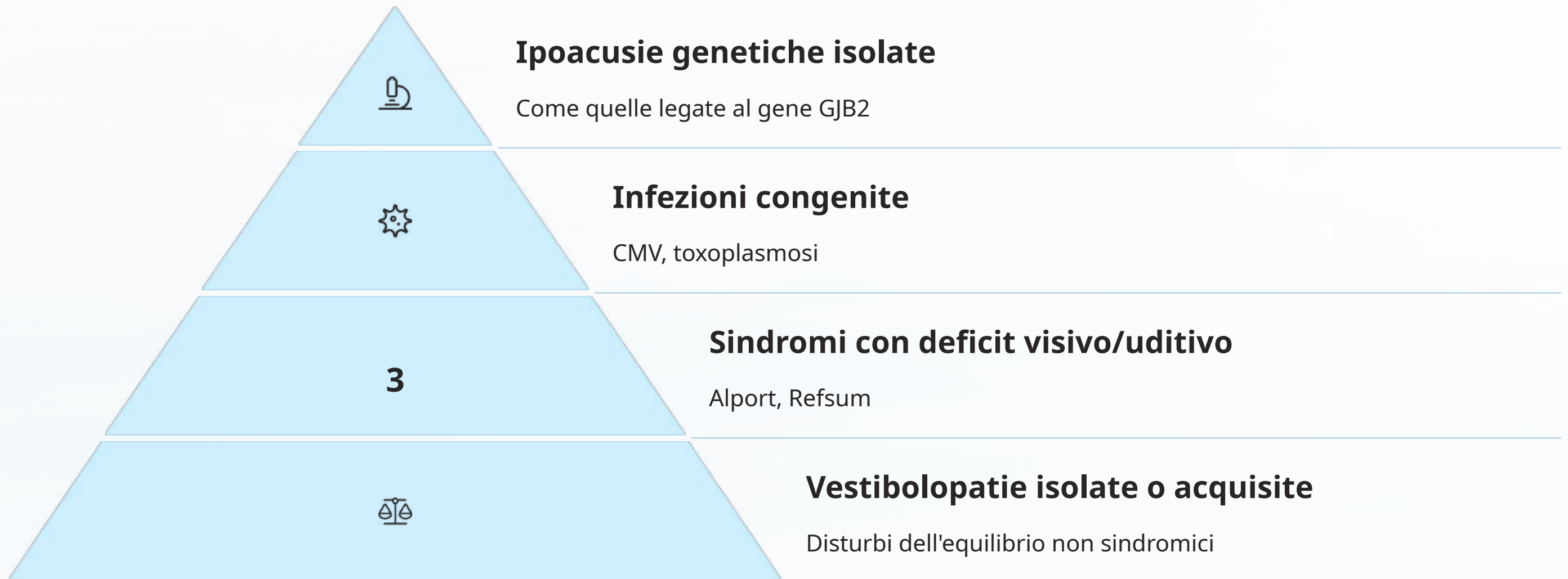
## Valore diagnostico

- Il guadagno VOR del canale semicircolare laterale destro può discriminare i controlli dai pazienti USH1 con una **precisione diagnostica del 97,8%**
- Il guadagno VOR del canale semicircolare laterale destro può discriminare i pazienti USH2 dai pazienti USH1 con una **precisione diagnostica dell'86,9%**
- Il tasso di occorrenza delle saccadi covert nei canali semicirculari orizzontali può discriminare i pazienti USH1 dai pazienti USH2 e dai controlli con una **precisione diagnostica dell'85%**

**Il vHIT è uno strumento di screening rapido e non invasivo che permette di distinguere i pazienti con Sindrome di Usher dai controlli con elevata precisione, e può differenziare i sottotipi USH1 e USH2 con importanti implicazioni prognostiche**



# Diagnosi Differenziale ORL



La diagnosi differenziale è fondamentale per distinguere la Sindrome di Usher da altre condizioni che possono presentare sintomi simili. Un'accurata valutazione clinica, audiologica e genetica permette di identificare correttamente la patologia e impostare il percorso terapeutico più appropriato.

# Trattamento Uditivo per Tipo



## Tipo 1

Impianto cocleare bilaterale precoce (entro i 12 mesi di vita)



## Tipo 2

Protesi acustiche digitali con adattamento personalizzato



## Tipo 3

Protesi acustiche iniziali con passaggio a impianto cocleare in caso di peggioramento



## Tutti i tipi

- Logopedia precoce
- Follow-up audiologico regolare
- Supporto psicologico







# Approccio Multidisciplinare



## Otorinolaringoiatra / Audiologo

Valutazione e gestione dei problemi uditivi e vestibolari



## Oftalmologo

Monitoraggio e trattamento delle problematiche visive



## Genetista

Consulenza genetica e diagnosi molecolare



## Logopedista

Riabilitazione del linguaggio e della comunicazione

L'approccio multidisciplinare è essenziale per una gestione efficace della Sindrome di Usher. Il coordinamento tra specialisti garantisce una diagnosi accurata, una terapia personalizzata e un adeguato supporto familiare e scolastico. Vestibologo, neurologo, psicologo e terapisti della comunicazione completano il team per un intervento globale.





# Conclusioni

## Diagnosi Precoce

La Sindrome di Usher è una patologia complessa che richiede una diagnosi precoce per ottimizzare gli interventi terapeutici e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

La multidisciplinarietà rappresenta la chiave per migliorare significativamente la qualità di vita dei pazienti con Sindrome di Usher. Solo attraverso un approccio integrato e coordinato è possibile affrontare efficacemente le molteplici sfide poste da questa complessa condizione genetica.

## Intervento Tempestivo

L'impianto cocleare in età infantile permette lo sviluppo di un linguaggio efficace, fondamentale per l'integrazione sociale e scolastica dei bambini affetti.

## Rete Assistenziale

È necessaria una solida rete di collaborazione tra centri audiologici, genetici e oftalmologici per garantire un percorso diagnostico-terapeutico completo ed efficace.