

## **Discapacidad visual y auditiva. Caracterización clínica y epidemiológica del Síndrome Usher en la provincia Holguín.**

Santana Hernández, Elayne Esther <sup>1</sup>

Lantigua Cruz, Paulina Araceli <sup>2</sup>

Millán Salvador, José María <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital Pediátrico Universitario de Holguín. Centro Provincial de Genética Médica, Holguín, Cuba, Correo electrónico: [elsantana@infomed.sld.cu](mailto:elsantana@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup> Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: [lantigua@infomed.sld.cu](mailto:lantigua@infomed.sld.cu)

<sup>3</sup> Hospital Universitario La fe Valencia, España.  
Correo electrónico: [millan\\_jos@gva.es](mailto:millan_jos@gva.es)

### ***Resumen:***

**Introducción:** las enfermedades que ocasionan pérdida de visión y audición de causa genética, constituyen uno de los problemas más importantes para los sistemas públicos de salud. El Síndrome Usher es la principal causa de sordo-ceguera a nivel mundial. Por la frecuencia en la provincia y la doble discapacidad que produce, se necesario caracterizar esta enfermedad.

**Objetivo:** describir las características clínicas y epidemiológicas del síndrome Usher en la provincia de Holguín.

**Material y Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, transversal tipo serie de casos, la muestra estuvo formada por los 53 pacientes con diagnóstico clínico de síndrome Usher residentes en la provincia, en el periodo de Enero del 2012 a Diciembre del 2016. Se revisaron las historias clínicas y efectuaron los exámenes necesarios previo consentimiento informado.

**Resultados:** la mayoría de los afectados del sexo masculino, entre 40 y 59 años. La retinosis pigmentaria se presentó de forma precoz en 33, para 62, 26 % y la hipoacusia fue congénita en el 67, 92 %. El síndrome Usher tipo 2 se identificó en 38 enfermos para un 71, 55 % y el número mayor se encuentran en los 4 municipios con alta tasa de endogamia.

**Conclusiones:** más de la mitad de los enfermos pertenecen sexo masculino. Se mostró gran variabilidad clínica y genética. La discapacidad auditiva congénita en su mayoría precedió a la pérdida visual progresiva precoz, de moderada severa. Predominó el síndrome Usher tipo 2, quedo demostrado que la consanguinidad es un factor importante en la ocurrencia de esta enfermedad.

**Palabras Clave:** síndrome Usher, hipoacusia y pérdida visión progresiva, hipoacusia neurosensorial severa y retinosis pigmentaria, hipoacusia congénita asociada a pérdida visión, alteración vestibular y retinosis pigmentaria.

## I. INTRODUCCIÓN

La ocurrencia de la deficiencia auditiva y visual en todas las regiones, son tremendas, constituyendo un problema de salud a nivel mundial. La mayoría de las etiologías de la sordo-ceguera están determinadas genéticamente, siendo el más común el síndrome de Usher (USH).<sup>1-3</sup>

El síndrome de Usher (SU) es un heterogéneo grupo de enfermedades caracterizadas por retinosis pigmentaria (RP) y sordera sensorineural. La coincidencia de ambas anomalías fue reconocida por primera vez por *Von Graefe* en 1855 y posteriormente *Charles Usher* (1914-1935) corroboró su naturaleza hereditaria. Este síndrome constituye la primera causa de sordo-ceguera hereditaria y su prevalencia es variable.<sup>2-5</sup>

El síndrome Usher es una enfermedad genética con patrón de herencia autosómico recesivo, donde la práctica de la endogamia aumenta la probabilidad de aparición de enfermos. Esta se caracteriza por hipoacusia neurosensorial congénita, retinosis pigmentaria progresiva y en ocasiones disfunción vestibular. Es la causa principal de que un número relevante de personas nazcan sordas y se queden ciegas a los largo de su vida, produciendo discapacidades que los aíslan del medio escolar, laboral y social.<sup>6-9</sup>

La prevalencia de la enfermedad en la población general varía desde 3,5 a 6,2 afectados por cada 100.000 habitantes; en Colombia es 3,2 por cada 100.000 habitantes, en Estados Unidos 1 por de cada 23.000 habitantes, en Noruega 1 de cada 28.000 habitantes, en Alemania 1 de cada 12.500 habitantes, en España 4,2 por cada 100.000 nacidos vivos. En Cuba un estudio realizado en la provincia de Camagüey informó que el 60,6 % presentaron USH tipo 2 y la consanguinidad se encontró en 29,6 %.<sup>10-13</sup>

En la actualidad se han descrito clínicamente cuatro formas clínicas diferentes, que a su vez se subdividen en varios subtipos genéticos identificándose 12 loci diferentes y más de 400 mutaciones en todas las formas de herencia, siendo el tipo 2 (USH2) el más frecuente en todas las regiones del mundo. Los afectados con síndrome Usher representan una sexta parte de las personas con Retinosis Pigmentaria. En Cuba es la forma sindrómica más frecuente asociada a la Retinosis Pigmentaria. El USH1 y USH2 son las formas más comunes, y las personas con USH3 son significativas sólo en unas pocas áreas específicas, tales como Finlandia y Birmingham<sup>14-17</sup>. Algunos casos de síndrome Usher no pueden catalogarse fácilmente y no entran en ninguna de estas categorías, donde algunos investigadores describen un tipo 4 con forma de herencia recesiva ligada al X, existiendo hasta hoy tan pocos casos informados que se duda de su existencia y se consideran dentro de los síndrome Usher atípicos. A este síndrome le corresponde el 9,6% de la población congénitamente sorda y el 18% de las personas ciegas.<sup>18-22</sup>

Esta enfermedad produce discapacidad de sordera al nacimiento y pérdida de la visión progresiva por retinosis pigmentaria, asociada en ocasiones con disfunción vestibular, estas discapacidades ocasionan aislamiento con el medio y dificultades en su inserción escolar y laboral limitando su calidad de vida, por lo que resulta de gran valor identificar todas las familias en riesgo y afectados.

La provincia Holguín presenta un número enfermos y familias riesgo importante, resulta de gran valor conocer los aspectos genéticos y clínicos del SU en nuestra población, se realiza esta investigación para así profundizar en su conocimiento y contribuir a su prevención y diagnóstico precoz.

## II. MÉTODO

Se realizó estudio descriptivo, transversal tipo serie de casos, de algunos aspectos clínicos y genéticos de estos enfermos. La muestra la formaron los 53 pacientes con diagnóstico clínico de síndrome Usher residentes en la provincia Holguín, en el periodo de Enero del 2012 a Diciembre del 2016.

Los datos fueron obtenidos a través de la revisión de las historias clínicas, entrevistas y examen físico realizados a los pacientes, que se recolectaron en un instrumento que se confeccionó para esto. Estas variables analizadas fueron: datos generales del paciente, edad de inicio de la hipoacusia, comienzo de la RP, tipo de Usher. Se efectuaron exámenes de audiometría incluyendo prueba calórica y estudio oftalmológico completo para logara la clasificar clínicamente a todos los afectados. Se les solicitó a los familiares de estos enfermos consentimiento informado para realizar los estudios necesarios, respetando los principios éticos establecidos para las investigaciones médicas.

Además, a cada familia se le confeccionó e interpretó el árbol genealógico.

Para el procesamiento de la información se creó una base de datos con ayuda del programa MICROSOFT EXCEL XP con su posterior procesamiento estadístico y cálculos necesarios mediante el programa EPINFO versión 6.04. La información obtenida se expresó en números absolutos y porcentos, representándola mediante tablas y figuras para su mejor comprensión. Todo lo anterior permitió finalmente emitir conclusiones.

## III. RESULTADOS

Se realiza distribución de los 53 pacientes según edad y sexo como se precia en la tabla 1, donde la mayoría pertenecen al sexo masculino 32 de esto para un 60,37 % y se encuentran en la tercera década de la vida, entre los 40 y 59 años, representando más del 50 %.

Tabla 1. Distribución de todos los pacientes según su edad y sexo.

| Grupos etarios | Femeninos |       | Masculos |       | Total |       |
|----------------|-----------|-------|----------|-------|-------|-------|
|                | N         | %     | N        | %     | N     | %     |
| 0 a 9 años     | 1         | 1,88  | 2        | 3,77  | 3     | 5,66  |
| 10 a 19 años   | 3         | 5,66  | 2        | 3,77  | 5     | 9,43  |
| 20 a a29 años  | 1         | 1,88  | 2        | 3,77  | 3     | 5,66  |
| 30 a a39 años  | 4         | 7,54  | 5        | 9,43  | 9     | 16,98 |
| 40 a a49 años  | 5         | 9,43  | 6        | 11,32 | 11    | 20,75 |
| 50 a 59 años   | 6         | 11,32 | 10       | 18,86 | 16    | 30,18 |
| 60 años y más  | 1         | 1,88  | 5        | 9,43  | 6     | 11,32 |
| Total          | 21        | 39,62 | 32       | 60,37 | 53    | 100   |

Fuente: Registro Centro de Retinosis Pigmentaria Holguín.

En la tabla 2 se relaciona la edad de diagnóstico de la Retinosis Pigmentaria y el estadio o evolución clínica de cada uno de estos pacientes, llama la atención que en todos el diagnóstico de RP fue realizado antes de los 10 años de forma precoz 6 de estos y solo 4 después y antes de loa 20 años en etapa juvenil, encontrándose en estadio II y III el mayor número de pacientes. Por lo que el grado de afectación visual de moderado a severo como lo que se describe en estos enfermos.

Tabla 2. Distribución de pacientes según edad del diagnóstico de la RP y el estadio clínico.

| Edad de diagnóstico | Grado I |       | Grado II |       | Grado III |       | Grado IV |       | Total |       |
|---------------------|---------|-------|----------|-------|-----------|-------|----------|-------|-------|-------|
|                     | N       | %     | N        | %     | N         | %     | N        | %     | N     | %     |
| Precoz              | 6       | 11,32 | 9        | 16,98 | 10        | 18,86 | 8        | 15,09 | 33    | 62,26 |
| Juvenil             | 4       | 7,54  | 7        | 13,20 | 5         | 9,43  | 4        | 7,54  | 20    | 37,74 |
| Total               | 10      | 18,86 | 16       | 30,18 | 15        | 28,30 | 12       | 22,64 | 53    | 100   |

Fuente: Registro Centro de Retinosis Pigmentaria Holguín.

Resulta de gran importancia los estudios audiológicos, es necesario conocer la edad a la que se hizo el diagnóstico de la hipoacusia y el grado de severidad que tienen cada uno. La tabla 3 relaciona estas variables, encontrándose 36 afectados hipoacusia congénita neurosensorial bilateral, 11 de forma moderada y 25 con esta forma de hipoacusia pero severa, constituyendo el 67,92 %.

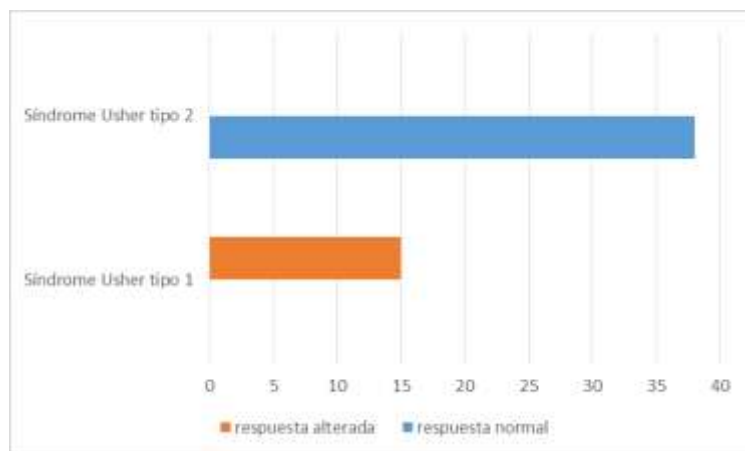
Tabla 3. Relación de la edad del diagnóstico de la hipoacusia y el grado de severidad.

| Edad del diagnóstico | Hipoacusia moderada |       | Hipoacusia severa |       | Total |       |
|----------------------|---------------------|-------|-------------------|-------|-------|-------|
|                      | N                   | %     | N                 | %     | N     | %     |
| Congénita            | 11                  | 20,75 | 25                | 47,17 | 36    | 67,92 |
| Primera infancia     | 8                   | 15,09 | 2                 | 3,77  | 10    | 18,87 |
| Adolescencia         | 4                   | 7,54  | 1                 | 1,88  | 5     | 9,43  |
| Adulthood            | 2                   | 3,77  | -                 | -     | 2     | 3,77  |
| Total                | 25                  | 47,17 | 28                | 52,83 | 53    | 100   |

Fuente: Registro Centro de Retinosis Pigmentaria Holguín.

Es necesario para la caracterización de estos pacientes realizarles pruebas de la función vestibular. En nuestro medio solo contamos con las pruebas calóricas; estas permiten definir si el paciente presenta alteración vestibular o no. De esta forma se clasifican clínicamente esta enfermedad en tipo 1, 2, 3 y una forma atípica 4, todos estos tipos pueden presentar características similares y este estudio permite precisar cada tipo.

Figura 1. Estudio de la función vestibular (prueba calórica).



Fuente: Historias Clínicas.

Resultando este examen normal con respuesta vestibular para 38 afectados y 15 enfermos no tuvieron respuesta ante la prueba calórica siendo alterado, para estos. Este estudio reflejó mayor cantidad de pacientes con función vestibular normal, correspondientes con el síndrome Usher tipo 2 (USH2), representando el (71,55 %) y el 28,30 % el síndrome Usher tipo 1 (USH1).

El lugar de procedencia de cada enfermo fue otra variable a tener en cuenta, así se obtuvo que el municipio Holguín tiene el de mayor prevalencia de enfermos con 23 %, seguido de Mayarí con 21 %, Báguanos con 13 %, Calixto García con 15 %, Rafael Freyre con 13 %, Gibara con 11 %. Estos cuatro últimos presentan la mayor tasa de endogamia del país.

Otro dato obtenido al confeccionar todos los árboles genealógicos fue cuantos fueron consanguíneos, resultando que el 62,5 % son descendiente de matrimonios consanguíneos.

Loa matrimonios entre miembros de una familia constituye un factor de riesgo importante en la ocurrencia de enfermedades autosómicas recesivas como esta, por lo característico de esta práctica social en esta zona, constituye un problema social y médico por las discapacidades que involucra.

#### IV. DISCUSIÓN

El Síndrome de Usher comprende un grupo de desórdenes autosómicos recesivos caracterizados por sordera congénita neurosensorial, disfunción vestibular y Retinosis Pigmentaria progresiva (RP). El Síndrome es clínica y genéticamente heterogéneo.<sup>1-3</sup>

El USH1 Y USH2 son los tipos más frecuentes descritos en todas las regiones, lo que coincidió con nuestros resultados. Los trastornos auditivos antecedieron a los visuales, confirmándose una hipoacusia neurosensorial bilateral de moderada a profunda en la totalidad de los enfermos, diagnosticándose la mayor cantidad como hipoacusia congénitas severa y otro grupo en la primera infancia, siendo este el primer signo clínico, como lo descrito en esta enfermedad.<sup>4-7</sup>

El comienzo de las manifestaciones de retinosis pigmentaria fue precoz en 33 pacientes para un 62,26%, el grado de severidad prevaleció en el estadio II y III, estando 12 enfermos en el estadio IV de amaurosis o ceguera total. La pérdida del campo visual se comporta con gran variabilidad intrafamiliar, como describen otros autores.<sup>9-14</sup>

La exploración oftalmoscopia demostró una pigmentación progresiva comenzando con una acumulación granular de pigmentos que dan la apariencia de espículas óseas, se extienden de la parte central a la periferia del fondo, según se refiere en esta afección.<sup>15, 16</sup>

Después confeccionado todos los árboles genealógicos y analizando la consanguinidad en cada caso, se conoció el papel determinante que ha jugado la endogamia para que en esta región aparezcan mayor número de afectados que en otras regiones de Cuba, esto difiere de otros estudios.<sup>18</sup>

De los 53 pacientes estudiados 33 pertenecen a familias consanguíneas para un 62,26% y distribuidos en los cuatro municipios con mayor práctica de endogamias, resultando esto los primeros asentamientos españoles, en los que se implantaron los latifundios para la explotación de la caña de azúcar y es en estas regiones donde aparecen el mayor número de enfermos. Se conoció la heterogeneidad clínica que se describe para el síndrome Usher, como lo descrito por otros estudios.<sup>19-22</sup>

Como consecuencia de la consanguinidad se pudiera explicar en parte la prevalencia de esta enfermedad en esta región del país. El estudio molecular en estos pacientes tendría valor para determinar el estado de homocigóticos y de heterocigóticos compuestos.

El déficit de audición y visión disminuyen considerablemente la calidad de vida que repercute en el desarrollo del individuo, en la comunicación, en el intelecto, y en la integración a la sociedad. Se ven limitados escolarmente, pocos llegan a la educación superior, tienen una inadecuada ubicación laboral, carecen de ocupación de su tiempo libre y sufren por trastornos psicológicos. Es por eso conocer las características de esta enfermedad y las familias en riesgo para poder brindar un adecuado asesoramiento genético.

#### V. CONCLUSIONES

Más de la mitad de los enfermos pertenecen sexo masculino y se encuentran en la tercera década de la vida. Se mostró gran variabilidad clínica en todos los enfermos. La discapacidad auditiva congénita en su mayoría precedió a la pérdida visual progresiva por retinosis pigmentaria precoz, de moderada a severa. Las pruebas calóricas permitieron identificar que predominó el síndrome Usher tipo 2, quedo demostrado que la consanguinidad es un factor importante en la ocurrencia de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Vijayakumar S, Depreux FF, Jodelka FM, Lentz JJ, Rigo F, Jones TA, et al. Rescue of peripheral vestibular function in Usher syndrome mice using a splice-switching antisense oligonucleotide. *Hum Mol Genet.* 2017 Jun 19. [citado 26 Jun 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28633508>.
2. Abbott JA, Guth E, Kim C, Regan C, Siu VM, Rupar CA, et al. The Usher Syndrome Type IIIB Histidyl-tRNA Synthetase Mutation Confers Temperature Sensitivity. *Biochemistry.* 2017 Jun 20. [citado 26 Jun 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632987>.
3. Schietroma C, Parain K, Estivalet A, Aghaie A, Boutet de Monvel J, Picaud S, et al. Usher syndrome type 1-associated cadherins shape the photoreceptor outer segment. *J Cell Biol.* 2017 Jun 5; [citado 26 Jun 2017] 216(6):1849-1864. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495838>.
4. Soroush N, Bauß K, Plutniok J, Samanta A, Knapp B, Nagel-Wolfrum K, et al. Characterization of the ternary Usher syndrome SANS/ush2a/whirlin protein complex. *Hum Mol Genet.* 2017 Mar 15; [citado 26 Jun 2017] 26(6):1157-1172. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28137943>.
5. Dad S, Rendtorff ND, Tranebjærg L, Grønsvov K, Karstensen HG, Brox V, et al. Usher syndrome in Denmark: mutation spectrum and some clinical observations. *Mol Genet Genomic Med.* 2016 Jun 28; [citado 26 Jun 2017] 4(5):527-539. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27957503>.
6. Hartel BP, Agterberg MJ, Snik AF, Kunst HP, V Opstal AJ, Bosman AJ, et al. Hearing aid fitting for visual and hearing impaired patients with Usher Syndrome type IIa. *Clin Otolaryngol.* 2016 Oct 19. [citado 26 Jun 2017]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27759911>.
7. Kletke S, Batmanabane V, Dai T, Vincent A, Li S, Gordon KA, et al. The combination of vestibular impairment and congenital sensorineural hearing loss predisposes patients to ocular anomalies, including Usher syndrome. *Clin Genet.* 2017 Jul; [citado 26 Jun 2017]; 92(1):26-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743452>.
8. Zong L, Chen K, Wu X, Liu M, Jiang H. Compound heterozygous MYO7A mutations segregating Usher syndrome type 2 in a Han family. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Nov;90: [citado 26 Jun 2017]; 150-155. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27729122>.
9. Sadeghi AM, Cohn ES, Kimberling WJ, Halvarsson G, Möller C. Expressivity of hearing loss in cases with Usher syndrome type IIA. *Int J Audiol.* 2013 [citado 26 Jun 2017]; 52(12):832-837. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14992027.2013.839885>
10. 2. Boo SH, Song MJ, Kim HJ, Cho YS, Chu H, Ko MH, et al. A Novel Frameshift Mutation of the USH2A Gene in a Korean Patient with Usher Syndrome Type II. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013 [citado 26 Jun 2017]; 6(1):41-44. Disponible en: <http://www.eceo.org/journal/view.php?number=266>
11. 3. Prahara SK, Acharya M, Sarvanan A, Kongasseri S, Behere RV, Sharma PS. Mania associated with Usher syndrome type II. *Turk Psikiyatri Derg.* 2012 [citado 28 Jun 2017] 23(3):219-221. Disponible en: <http://eprints.manipal.edu/136489/>
12. 4. López G, Gelvez NY, Tamayo M. Frecuencia de mutaciones en el gen de la usherina (USH2A) en 26 individuos colombianos con síndrome de Usher, tipo II. *Biomédica.* 2011 [citado 26 Jun 2017]; 31(1):82-90. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012041572011000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=e](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012041572011000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=e)

13. 5. Wang L, Zou J, Shen Z, Song E, Yang J. Whirlin interacts with espin and modulates its actinregulatory function: an insight into the mechanism of Usher syndrome type II. *Hum Mol Genet.* 2012[citado 26 Jun 2017];21(3):692-710. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3259019/>
14. 6. García García G, Aparisi MJ, Jaijo T, Rodrigo R, León AM, Avila Fernandez A. Mutational screening of the USH2A gene in Spanish USH patients reveals 23 novel pathogenic mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 [citado 28 Jun 2017];6:65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3207874/>
15. 7. Tamayo ML, Lopez G, Gelvez N, Medina D, Kimberling WJ, Rodríguez V, et al. Genetic counseling in Usher syndrome: linkage and mutational analysis of 10 Colombian families. *Genet Couns.* 2008 [citado 28 Jun 2017];19(1):15-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564497>.
16. Lenassi E, Saihan Z, Bitner Glindzicz M, Webster AR. The effect of the common c.2299delG mutation in USH2A on RNA splicing. *Exp Eye Res.* 2014; [citado 23 Jun 2017] 122:9-12. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483514000621>
17. 9. Aller E, Larrieu L, Jaijo T, Baux D, Espinós C, González Candelas F. The USH2A c.2299delG mutation: dating its common origin in a Southern European population. *Eur J Hum Genet.* 2010[citado 23 Jun 2017];18(7):788-793. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987359/>
18. 10. Yan D, Ouyang X, Patterson DM, Du LL, Jacobson SG, Liu XZ. Mutation analysis in the long isoform of USH2A in American patients with Usher Syndrome type II. *J Hum Genet.* 2009 [citado 23 Jun 2017];54(12):732-738. Disponible en: <http://www.nature.com/jhg/journal/v54/n12/abs/jhg2009107a.html>
19. 11. Dreyer B, Tranebjaerg L, Rosenberg T, Weston MD, Kimberling WJ, Nilssen O. Identification of novel USH2A mutations: implications for the structure of USH2A protein. *Eur J Hum Genet.* 2000 [citado 23 Jun 2017];8(7):500-506. Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v8/n7/abs/5200491a.html>
20. 12. Ouyang XM, Hejtmancik JF, Jacobson SG, Li AR, Du LL, Angeli S, et al. Mutational spectrum in Usher syndrome type II. *Clin Genet.* 2004[citado 22 Jun 2017]; 65(4):288-293. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1399-0004.2004.00216.x/full>
21. 13. Dreyer B, Tranebjaerg L, Brox V, Rosenberg T, Möller C, Beneyto M, et al. A common ancestral origin of the frequent and widespread 2299delG USH2A mutation. *Am J Hum Genet.* 2001[citado 18 Jun 2017];69(1):228-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1226039/>
22. 14. Aller E, Nájera C, Millán JM, Oltra JS, Pérez-Garrigues H, Vilela C. Genetic analysis of 2299delG and C759F mutations (USH2A) in patients with visual and/or auditory impairments. *Eur J Hum Genet.* 2004 [citado 18 Jun 2017];12(5):407-410. Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v12/n5/abs/5201138a.html>