

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Gabriella de Freitas Cardoso
Jackeline Chantell Oliveira Moura
Maísa Marques Barros
Patrícia Morais de Carvalho**

**ANIRIDIA E PERDA AUDITIVA CONGÊNITA:
estudo de caso**

IPATINGA

2017

Gabriella de Freitas Cardoso
Jackeline Chantell Oliveira Moura
Maísa Marques Barros
Patrícia Morais de Carvalho

ANIRIDIA E PERDA AUDITIVA CONGÊNITA:
estudo de caso

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto
Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço, como
requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Prof^a Dr^a Patrícia Gonçalves da Motta
Prof.^a co-orientadora: Prof^a Dr^a Jaqueline Melo Soares

IPATINGA

2017

ANIRIDIA E PERDA AUDITIVA CONGÊNITA: estudo de caso

Gabriella de Freitas Cardoso¹; Jackeline Chantell Oliveira Moura¹, Maísa Marques Barros¹; Patrícia Morais de Carvalho¹; Jaqueline Melo Soares² & Patrícia Gonçalves da Motta³

-
1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
 2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Co-orientador do TCC.
 3. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

RESUMO

Introdução: aniridia é uma condição congênita rara de hipoplasia completa ou parcial da íris, a maior parte dos casos está associada a mutações do gene PAX6, localizado no cromossoma 11, lócus 13p. A perda auditiva genética não-sindrômica pode ser causada por mutações, sendo as mutações nos genes GJB2 e GJB6, presentes no cromossomo 13q11-q12, as principais. A íris é formada a partir da fusão das porções anteriores do neuroectoderma e mesoderma e a cóclea é derivada da vesícula óptica, além disso, mutações heterozigóticas do PAX6 incluem aniridia e anormalidades estruturais cerebrais. **Objetivo:** compreender a aniridia e perda auditiva congênita, bem como as limitações e comorbidades decorrentes destas patologias, e ainda levantar dados sobre a associação das doenças, confrontando os subsídios encontrados com as particularidades do paciente. **Método:** trata-se de uma pesquisa descritiva de estudo de caso de uma criança de cinco anos de idade, do gênero masculino, branca, filho de pais consanguíneos (primos de primeiro grau), previamente hígidos. Durante a gestação, a ultrassonografia endovaginal (doze semanas) acusou aumento da translucência nucal devido a esta alteração foi realizado exame de cariótipo pré-natal em vilocorial onde observou-se uma translocação aparentemente balanceada entre os braços longos dos cromossomos 12 e 13 (q21.2;q12). Após o nascimento, o Teste do Reflexo Vermelho Ocular mostrou-se inalterado. A Triagem Auditiva Neonatal mostrou ausência de resposta auditiva de tronco encefálico bilateralmente, sendo a criança encaminhada para o otorrinolaringologista e posteriormente foi feito o diagnóstico de perda auditiva neurossensorial bilateral profunda. Apesar dos resultados normais do teste do reflexo vermelho ocular, os pais notaram que o lactente sempre chorava quando exposto à luz forte. Após avaliação do oftalmologista, houve a confirmação de aniridia. O conhecimento do caso se deu por meio do clínico geral que acompanhou o paciente inicialmente. **Conclusão:** a investigação pré-natal e o diagnóstico precoce contribuem para um prognóstico favorável e para otimizar a qualidade de vida das crianças portadoras de aniridia e de perda auditiva congênita. Apesar do presente caso não comprovar a participação direta de PAX6, a associação entre a aniridia e a perda auditiva foi observada, sendo relevante dar prosseguimento à investigação genética e pesquisas adicionais.

Palavras-Chave: Aniridia. PAX6. Perda auditiva. Genética.

Introdução

Aniridia é uma condição congênita panocular que se manifesta por alterações na estrutura e função do olho, incluindo diferentes graus de hipoplasia da íris que podem estar associados a anormalidades oculares adicionais. Foi relatada pela primeira vez no início do século XIX e é considerada uma doença rara com alta penetrância, que pode afetar, além da íris, retina, nervo óptico, cristalino e córnea, resultando na diminuição da acuidade visual, nistagmo, hipoplasia foveal e até mesmo, catarata e glaucoma (HINGORANI; HANSON; HEYNINGEN, 2012; CHOGRANI et al., 2014; LIMA, 2014; FERNANDES-LIMA et al., 2015; HAN et al., 2016).

A prevalência de aniridia é de 1:40.000 a 1:100.000, não sendo conhecida influência de raça ou sexo. A maior parte dos casos está associada a mutações ou deleções herdadas, principalmente, as correlacionadas com o gene *PAX6* (*paired box 6*), localizado no cromossoma 11, locus 13p. Este gene é expresso em várias regiões como bulbo olfatório, tubo neural, intestino e pâncreas e tem grande importância na fase inicial da morfogênese ocular, participando do desenvolvimento da retina, lente, córnea e íris (HINGORANI; HANSON; HEYNINGEN, 2012; CALVÃO-PIRES, 2014; LIMA, 2014).

A doença pode estar associada a outras alterações oculares presentes desde o nascimento ou que tem início mais tardio, como catarata, glaucoma e alterações na córnea. Pode apresentar-se isolada, isto é, sem envolvimento sistêmico ou como parte de uma síndrome, por exemplo, a síndrome WAGR, causada pela deleção contígua dos genes *PAX6* e *WT1*. Como a expressão do gene associado com o *PAX6* é regulada tanto por alelos paternos como maternos, pode haver uma variação fenotípica até em casos com o mesmo genótipo (HINGORANI; HANSON; HEYNINGEN, 2012; HAN et al., 2016; KUSUMESH; AMBASTHA, 2016).

Alguns autores identificaram uma relação entre essa patologia e perda auditiva congênita. Sobre a perda auditiva, ela é o distúrbio sensorial mais comum que afeta a humanidade. No Brasil, a perda auditiva congênita possui incidência alta de 4:1.000 neonatos e 16% a aproximadamente 50% destes casos exibem etiologia genética. A prevalência é maior entre aqueles que possuem riscos devido à exposição materna ou história pregressa de doenças infectocontagiosas e trauma, elevando a incidência para 6:1.000 nascidos (CASTRO et al., 2013; TABAQUIM et

al., 2013; KIM et al., 2014; MOTTEKI et al., 2015; SVIDNICKI et al., 2015).

Conforme o local da lesão pode-se subdividir a perda auditiva congênita em condutiva, decorrente de lesão em orelha externa e média; neurossensorial, relacionada à afecção da orelha interna, do nervo auditivo ou da via auditiva central; e mista, que é a associação de ambas (KORVER et al., 2017).

Já a perda auditiva genética pode ser classificada em não-sindrômica (PANS) e sindrômica (PAS), visto que 30% dos casos são sindrômicas e 70% não-sindrômicas. A PANS é assim caracterizada por apresentar-se isolada, não ocorrendo outro sinal e/ou sintoma associado. Diferentemente, a PAS apresenta achados clínicos e/ou laboratoriais associados. A forma não-sindrômica, geralmente, possui etiologia heterogênea (CASTRO et al., 2013; KORVER et al., 2017).

As perdas auditivas não-sindrômicas podem apresentar os padrões de herança do tipo autossômico recessivo (DFNB) em 75-80% dos casos, seguido do autossômico dominante (DFNA) com cerca de 20%, as formas ligadas ao X (DFN) de 2-5% e mitocondrial em 1% (CASTRO et al., 2013; MOTTEKI et al., 2015).

As mutações nos genes GJB2 (*gap junctions* B2) e GJB6 ocasionam cerca de 80% das deficiências auditivas não sindrômicas autossômicas recessivas, sendo que as mutações no gene GJB2 são responsáveis por 50% dos casos. Esses genes encontrados no locus DFNB1, no cromossomo 13q11-q12, são responsáveis por codificar as conexinas 26 (Cx26) e 30 (Cx30), respectivamente (CASTRO et al., 2013; SILVA; PIATTO; MANIGLIA, 2015; MIKSTIENE et al., 2016, PARZEFALL et al., 2017).

A Cx26 está associada às junções intercelulares (*gap junctions*) e é responsável pela formação de canais que transportam íons, como o potássio, promovendo sua reciclagem nos fluídos cocleares. Mutações que afetam a função dessa proteína levam a morte celular e conseqüentemente à perda auditiva, visto que altos níveis de potássio podem afetar a função e a sobrevivência das células que compõe o aparelho auditivo e permitem seu funcionamento adequado. Sabe-se que mais de 100 mutações no gene da Cx26 já foram relacionadas às perdas auditivas (CASTRO et al., 2013; CARVALHO et al., 2016).

Pode-se inferir uma associação entre a aniridia e a perda sensorial da audição considerando algumas hipóteses, como a origem embrionária convergente dos órgãos envolvidos. De acordo com Courteney-Harris e Mills (1990), a íris é formada a partir da fusão da porção anterior do neuroectoderma e da porção anterior

do mesoderma, enquanto a cóclea é derivada da vesícula óptica, também porção anterior do neuroectoderma.

As mutações heterozigóticas do PAX6 podem ocasionar anormalidades estruturais cerebrais, como ausência ou hipoplasia da comissura anterior e hipoplasia do corpo caloso. Essas estruturas possuem fibras auditivas inter-hemisféricas que quando lesadas cursam com déficits auditivos centrais (HEYNINGEN; WILLIAMSON, 2002; BAMIOU et al., 2007a).

O presente trabalho objetivou compreender a aniridia e a perda auditiva congênita, bem como as limitações e comorbidades decorrentes destas patologias, a etiologia e ainda levantar dados sobre a associação das doenças, confrontando os subsídios encontrados com as particularidades do paciente.

Relato de caso

O caso relatado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/UNILESTE, com o número do parecer 1.372.371.

Paciente, gênero masculino, nascido no dia 19/12/2011, parto cesáreo, a termo, sem intercorrências, filho de pais consanguíneos (primos de primeiro grau), previamente hígidos, apresentando ambos 42 anos de idade no momento da concepção.

No primeiro trimestre gestacional, foram feitos alguns testes sorológicos maternos, tendo como resultados: rubéola anticorpos IgM negativo e IgG indeterminado (11 UI/mL), citomegalovírus anticorpos IgM negativo e IgG reagente (96,5 UA/mL), anti-HVC negativo e toxoplasmose anticorpos IgM não reagente e IgG reagente (650,0 UI/mL).

Durante a gestação, a ultrassonografia endovaginal (doze semanas) acusou aumento da translucência nucal de 3,3 mm (Figura 1). Devido a esta alteração, foi realizado exame de cariótipo pré-natal em vilocorial (treze semanas), utilizando 20 células em metáfase, provenientes de duas culturas distintas. Em todas as células analisadas foi observada uma translocação aparentemente balanceada entre os braços longos dos cromossomos 12 e 13 (q21.2;q12). O cariótipo materno não apresentou alteração (Figuras 2 e 3). O cariótipo paterno não foi realizado.

FIGURA 1 - Ultrassonografia obstétrica endovaginal - 12 semanas - evidenciando aumento da translucência nucal.

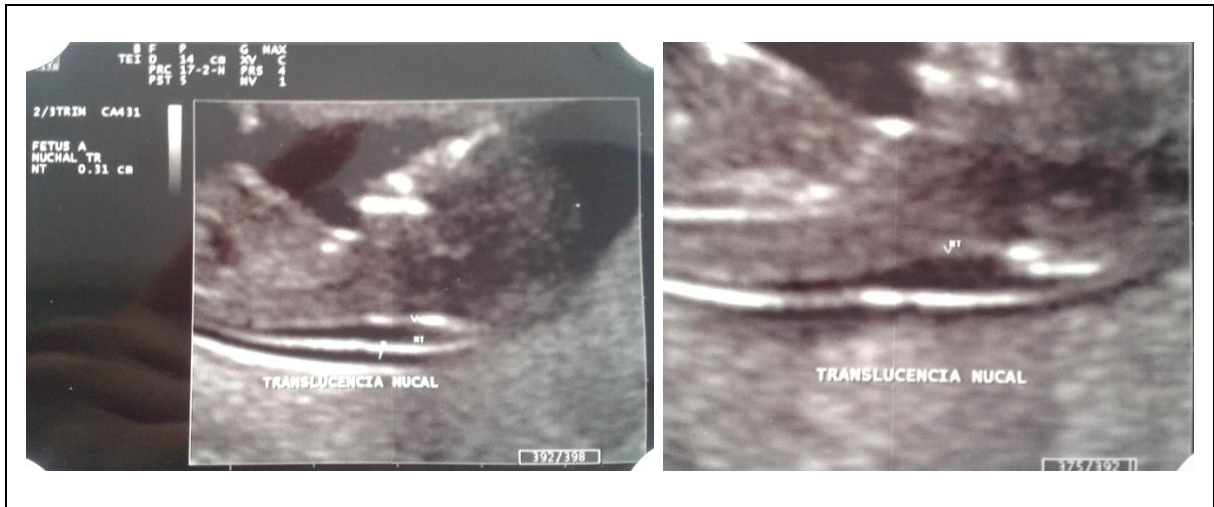


FIGURA 2 - Cariótipo materno pré-natal em vilos coriais – exame citogenético - 13 semanas e 6 dias. Observa-se no resultado 46, XY, com presença de translocação $t(12;13)(q21;q12)$.

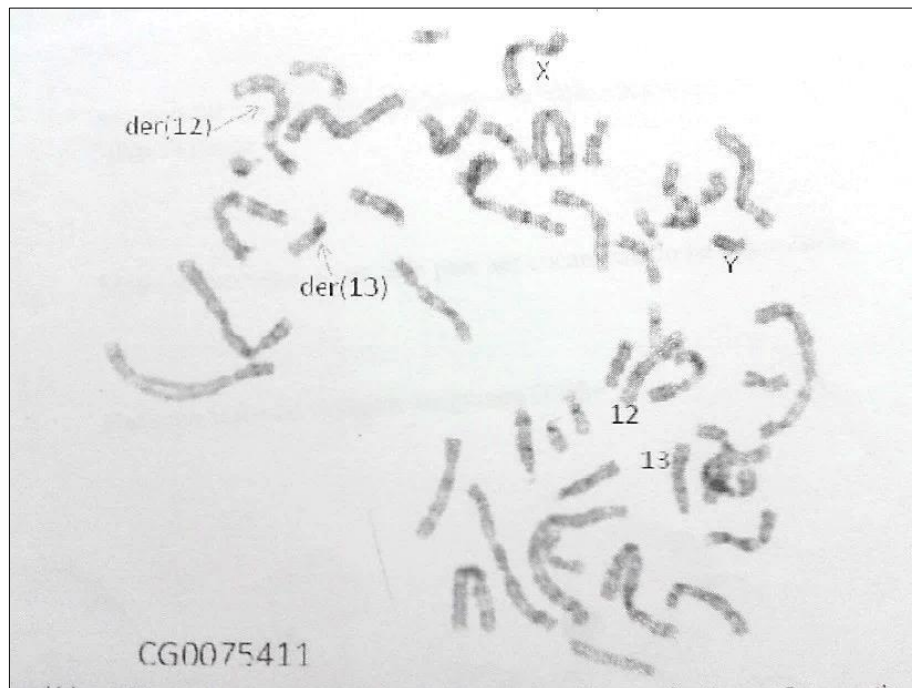
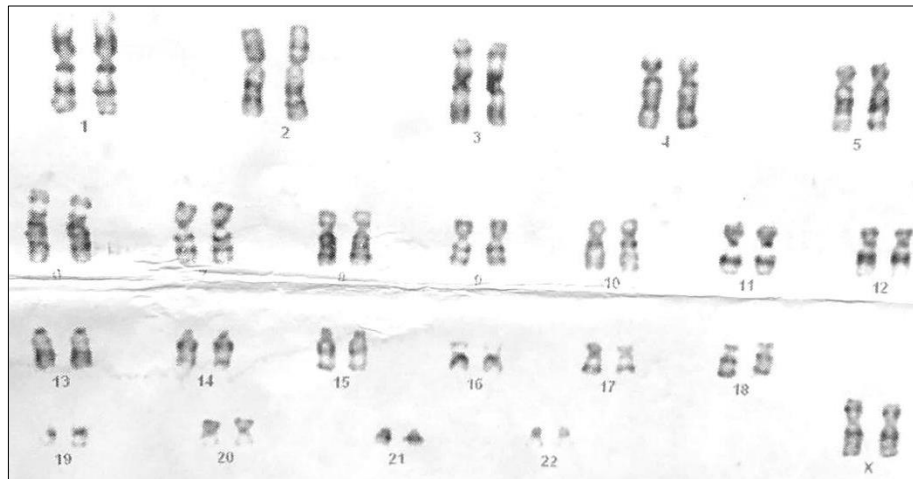


FIGURA 3 - Cariótipo materno sem alteração – 46, XX.



O ultrassom obstétrico com perfil biofísico fetal, realizado com 27 semanas de idade gestacional, evidenciou medidas da cisterna magna e ventrículos laterais no limite superior da normalidade (Figura 4) e com 36 semanas, a cisterna magna encontrava-se com 17,5 mm, sendo o valor de referência de até 10,0 mm (Figura 5). Após o nascimento, a ultrassonografia cerebral apresentou-se sem alterações.

Figura 4 - Ultrassonografia obstétrica com perfil biofísico fetal - 27 semanas: Medidas da cisterna magna no limite superior da normalidade



Figura 5 - Ultrassom obstétrico com perfil biofísico fetal - 36 semanas: Cisterna magna com 17,5 mm (normal: até 10,0 mm)



O Teste do Reflexo Vermelho Ocular mostrou-se inalterado. A Triagem Auditiva Neonatal, usando o exame de Emissões Oto-acústica Evocadas, mostrou ausência de resposta auditiva de tronco encefálico bilateralmente, sendo assim, a criança foi encaminhada para o otorrinolaringologista para avaliação mais detalhada. O novo teste, realizado aos 2 meses de idade, comprovou que as EOA eram

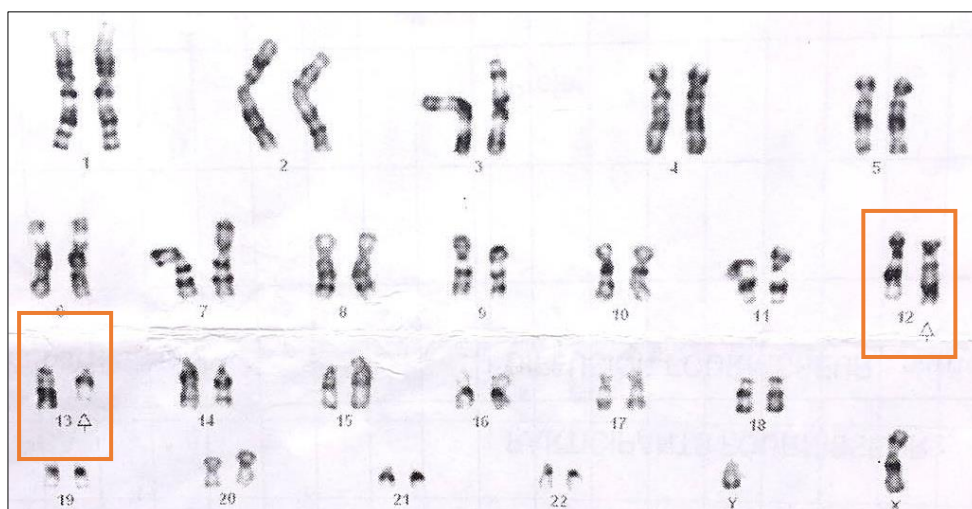
insuficientes em ambos os ouvidos e havia ausência do reflexo cócleo-palpebral. O potencial evocado auditivo de tronco encefálico concluiu a ausência de ondas I, III e V aos estímulos de 90 dBNA (nível de audição em decibel) em ambas as orelhas, fechando o diagnóstico clínico de perda auditiva neurosensorial bilateral.

Objetivando identificar a etiologia do déficit auditivo, aos 2 meses de idade, foram solicitados testes sorológicos para rubéola, treponema, citomegalovírus e toxoplasmose. Apenas o citomegalovírus anticorpos IgG (indeterminado – 12,9 UA/mL) e toxoplasmose anticorpos IgG (451,4 UI/mL) apresentaram resultados alterados. Após 2 meses, os exames foram repetidos, tendo como resultado o citomegalovírus anticorpos IgG não reagente e mantendo toxoplasmose anticorpos IgG reagente, porém com titulação inferior (20,8 UI/mL).

Apesar dos resultados normais do teste do reflexo vermelho ocular, os pais notaram que o lactente sempre chorava quando exposto à luz forte. Após avaliação do oftalmologista, houve a confirmação de aniridia. Além disso, foi observado estrabismo convergente e nistagmo bilateral. Aos três meses iniciou-se o tratamento com a oclusão ocular e aos seis meses foi prescrito óculos para correção de hipermetropia e astigmatismo.

Aos nove meses o lactente realizou exame de cariótipo com banda G do sangue periférico, que confirmou a alteração cromossômica: 46, XY, t(12;13)(q21;q12) (Figura 6).

FIGURA 6 - Cariótipo do paciente. Observa-se no resultado 46, XY, com presença de traslocação t(12;13)(q21;q12).



Uma nova pesquisa de toxoplasmose anticorpos IgG foi realizada aos 13 meses de idade, sustentando a diminuição da titulação com valor indeterminado (2,8 UI/mL).

Com um ano e dois meses de idade, o paciente foi submetido a implante coclear do lado direito. A fala iniciou-se aproximadamente seis meses após o implante. A cirurgia de implante coclear do lado esquerdo foi realizada aos três anos e seis meses. Não houve intercorrências durante os procedimentos.

Atualmente a criança encontra-se na educação infantil sem necessidade de tutoria, com bom rendimento escolar e, aparentemente, não há diferença no desenvolvimento em relação aos colegas de classe. Faz acompanhamento com fonoaudiólogo a cada duas semanas, psicólogo semanalmente e com oftalmologista especialista em estrabismo a cada quatro meses e especialista em glaucoma a cada seis meses, para prevenção dessa doença.

Discussão

Este estudo trata-se de um relato de caso de aniridia e perda auditiva neurossensorial bilateral congênita, provavelmente de origem genética. Entretanto, não se pode afirmar a etiologia exata dessas patologias, uma vez que não foram realizados exames moleculares para sequenciamento dos genes específicos envolvidos nessas afecções.

O principal gene envolvido na aniridia congênita, PAX6, situa-se no cromossomo 11p13. Esse gene contém 14 éxons e codifica uma proteína de 422 aminoácidos e sua mutação leva a uma variedade de malformações oculares hereditárias do segmento anterior e posterior. Mais de 90% das mutações causais identificadas são encontradas nesse gene, que funciona como um fator de transcrição de importância crítica no desenvolvimento ocular e processo de neurogênese (HINGORANI; HANSON; HEYNINGEN, 2012; CALVÃO-PIRES, 2014; FERNANDES-LIMA et al., 2015; KIM; JONG; NAM, 2017).

No caso em questão, a alteração cromossômica apresentada é a translocação entre os braços longos dos cromossomos 12 e 13 (q21.2;q12), não havendo mutação em cromossomo 11 identificável ao cariótipo com banda G. Apesar do paciente não possuir o sequenciamento do gene PAX6, na aniridia existe

uma heterogeneidade genética, ou seja, mesmo na ausência de mutação do PAX6, mutações ocultas ao cariótipo ou mesmo em regiões distantes podem alterar o nível de expressão desse gene, o que explica em parte a diversidade fenotípica (LEE; COLBY, 2013). Entende-se então que o fator etiológico da aniridia neste paciente pode ser genético, apesar de possivelmente não haver mutação direta do PAX6, devido a sua localização.

Em aproximadamente dois terços dos casos, a aniridia é herdada da mutação de um dos pais afetados. O terço restante resulta de novas mutações no gene e ocorre em pessoas sem história do transtorno em sua família (HINGORANI; HANSON; HEYNINGEN, 2012). A partir daí pode-se considerar duas hipóteses: uma baseada na maior probabilidade estatística, de que a mutação foi herdada dos pais, que apesar de não possuírem aplasia de íris, podem apresentar uma manifestação fenotípica mais branda, cabendo uma investigação genética para mutação do PAX6 entre eles. Outra hipótese é que a criança seja portadora de mutação espontânea, visto que os pais não possuem patologias oculares clinicamente detectadas.

O diagnóstico clínico inicial de aniridia geralmente é feito pelo pediatra e o oftalmologista, confirmado subsequentemente por estudo citogenético molecular. Dentre os diagnósticos diferenciais estão as anormalidades do desenvolvimento das estruturas derivadas de segmento anterior, coloboma de íris, midríase congênita, albinismo e outras causas de nistagmo infantil e déficit visual que não implicam em mudanças na íris (HINGORANI; HANSON; HEYNINGEN, 2012; LIM; KIM; KIM, 2017).

Para constatar o diagnóstico, podem ser realizados alguns exames complementares como: o exame de lâmpada de fenda, que permite identificar anormalidades da íris e pupila; opacificação e vascularização da córnea, para visualizar ainda a presença de catarata e/ou glaucoma; a fundoscopia, capaz de demonstrar hipoplasia foveal e quaisquer malformações do nervo óptico associadas; e a tomografia de coerência óptica, utilizada para identificar hipoplasia foveal e eventualmente pode tornar-se um método de avaliação do desenvolvimento da mácula na aniridia, no entanto, é de difícil realização em pacientes com nistagmo e em crianças pequenas (HINGORANI; HANSON; HEYNINGEN, 2012; CHANG et al., 2014).

Em meio aos tratamentos disponíveis para a aniridia está o implante artificial de íris, as lentes de contato colorida e a tatuagem da córnea, que levam a

diminuição de fotofobia e aumento da acuidade visual. As lentes de contato coloridas, na maioria dos casos, não são bem toleradas em longo prazo. Já a tatuagem da córnea envolve uma cirurgia simples, eficiente e com poucas complicações, porém alguns autores relatam a presença de opacidade permanente, que reduz a visibilidade do segmento posterior e sua estabilidade com o passar do tempo parece ser imprevisível (SMINIA et al., 2008; SECA et al., 2014).

Um estudo realizado em 2000 avaliou os resultados da implantação de lente intra-ocular preta (íris artificial) em pacientes com aniridia congênita realizando seguimento de 46 meses. Nele foi visto melhora da acuidade visual em 74% dos casos e entre os problemas pós-operatórios foram encontrados glaucoma (3%), edema macular cistoide (18%) e perda crônica de células endoteliais (27%) (HASHMANI et al., 2015). Diante dos efeitos colaterais dos procedimentos é importante avaliar o risco-benefício de cada indivíduo antes de realizar alguns dos tratamentos.

Pacientes com aniridia tem alto risco de desenvolver glaucoma, que tem grande influência na acuidade visual. Desta forma, faz-se necessária a realização do exame oftalmológico de rotina para a detecção dessa doença, incluindo aferição de pressão intra-ocular, gonioscopia e campos visuais. Medicamentos anti-glaucoma, trabeculectomia e dispositivos de drenagem fazem parte do controle do glaucoma associada à aniridia. Embora apresentem diversas patologias oculares, a maioria dos pacientes com aniridia pode reter visão útil com cuidado oftalmológico apropriado (HAN et al., 2016; KUSUMESH; AMBASTHA, 2016).

Já em relação à perda auditiva congênita genética, é observado um comprometimento do gene GJB2 e GJB6, localizados no cromossomo 13q11-q12 (COSTA et al., 2016; MIKSTIENE et al., 2016). Assim, infere-se que a translocação cromossômica evidenciada no cariótipo do paciente pode estar associada com a etiologia da perda auditiva diagnosticada.

Outra possível causa para a perda auditiva congênita seriam as TORCHS (doenças infecto-parasitárias de transmissão congênita – Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes e Sífilis) (BRASIL, 2012; COSTA et al., 2016), que foram investigadas logo após o nascimento do lactente. As alterações encontradas na titulação sanguínea inicial do recém-nascido (altas titulações de anticorpos IgG de citomegalovírus e toxoplasmose) podem ser originadas da transferência placentária de anticorpos materno ao feto (CUNNINGHAM et al., 2010). Essa hipótese é

pautada na diminuição da titulação com o passar do tempo.

Em relação aos exames sorológicos maternos do primeiro trimestre de gestação, as titulações de anticorpos apresentaram-se alteradas. Com isso, para confirmação diagnóstica da infecção, torna-se necessário repetir os exames. Pois as gestantes poderiam ser susceptíveis a determinada doença. Caso as titulações permanecessem alteradas, a realização do teste de avidéz torna-se importante, para averiguar o tempo de doença e as possíveis consequências para o feto.

Sendo assim, há de se considerar a etiologia genética para a perda auditiva deste paciente, pois na ausência de confirmação sorológica e de comprometimento auditivo dos pais, pode-se inferir que a herança seja do tipo autossômica recessiva e não síndrômica. Essa afirmação baseia-se na consanguinidade dos pais e na ausência de sintomas nos mesmos, sendo eles possivelmente heterozigóticos, portadores assintomáticos do gene. A afecção manifesta-se com sintoma específico neste relato, sem outras associações, sugerindo um quadro não síndrômico.

O diagnóstico precoce da perda auditiva congênita pode ser alcançado através da Triagem Auditiva Neonatal (TAN). É preconizado que se realize a TAN preferencialmente, nos primeiros dias de vida (24 a 48 horas), ou, no máximo, durante o primeiro mês (BRASIL, 2012; COSTA et al., 2016).

No período supracitado são realizados teste e reteste, o último deve acontecer até 30 dias após o primeiro. Se não houver indicador de risco, como história familiar de surdez iniciada na infância, ocorrência de infecções, dentre outros, utiliza-se o exame de Emissões Otoacústicas Evocadas (EOAE). Em caso de falha, deve-se repetir o teste de EOAE. Se a falha permanecer, é indicado realizar de imediato o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE). Nas crianças com qualquer indicador de risco o teste utilizado é o PEATE (BRASIL, 2012; COSTA et al., 2016; RECHIA et al., 2016).

É referenciada para diagnóstico funcional toda criança que apresentar respostas insatisfatórias na triagem, no monitoramento ou no acompanhamento. Na perda auditiva permanente, o diagnóstico funcional e a intervenção iniciados antes dos seis meses de vida permitem um melhor desenvolvimento da função auditiva, linguagem, fala e aprendizado, baseado no estímulo precoce (BRASIL, 2012; CARVALHO et al., 2016; COSTA et al., 2016).

Além da TAN, o exame físico acurado da cabeça e do pescoço pode revelar malformações que justifiquem perda auditiva condutiva ou sintomas associados a

síndromes que cursam com déficit auditivo. Os exames de imagem também são extremamente úteis, a tomografia computadorizada é capaz de avaliar anormalidades ósseas e a ressonância magnética para visualizar as partes moles. Exames laboratoriais têm utilidade limitada para identificar a etiologia da perda auditiva congênita (CHEN; OGHALAI, 2016).

Quanto aos testes citogenéticos, tem-se a possibilidade de sequenciar múltiplos genes que causam perda auditiva, idealmente iniciar os testes pelos genes mais comumente envolvidos com a perda auditiva, que são GJB2 e GJB6 e se o teste de primeira linha for negativo, segue-se para o teste de segunda linha, com o sequenciamento de múltiplos genes (CHEN; OGHALAI, 2016; COSTA et al., 2016).

Uma opção de tratamento para a perda auditiva congênita seria os implantes cocleares. Eles estimulam as células ganglionares espirais, que são os primeiros neurônios do sistema auditivo. Os riscos de complicações são baixos e as complicações consideradas graves, como lesão do nervo facial e meningite, são raras. Quanto mais cedo ocorrer o implante do aparelho, maior a reabilitação auditiva e o desenvolvimento da linguagem (CHEN; OGHALAI, 2016; RODRÍGUEZ, 2017). No caso, foi escolhido este tratamento, sendo realizada a colocação de implantes cocleares bilateralmente.

Outra forma de tratamento são os implantes auditivos do tronco encefálico (ABI), que contornam o nervo coclear e são capazes de estimular os neurônios auditivos de segunda ordem no núcleo coclear. Esses implantes são utilizados em pacientes com neurofibromatose tipo 2 (NF2), aplasia ou malformações graves da cóclea ou do nervo coclear, ossificação coclear grave e fraturas de osso temporal associadas à avulsão traumática do nervo coclear. Entretanto, os resultados desse tipo de implante ainda não são confiáveis (CHEN; OGHALAI, 2016; MARLEBI, 2017).

Os exames de rotina realizados durante o terceiro trimestre gestacional apontaram aumento dos ventrículos laterais e da cisterna magna, que não persistiram após o nascimento, e nenhuma outra deformidade estrutural cerebral ou sintomatologia foi observada. A partir daí, levantou-se a hipótese da associação entre a aniridia e a perda auditiva, conforme demonstrado por Bamiou et al. (2007a e b). Nesse estudo houve correlação na mutação do PAX6 à hipoplasia da comissura anterior e do corpo caloso, que cursam com déficits auditivos centrais. As fibras inter-hemisféricas auditivas poderiam ser lesadas nesse período em que o feto

curvou com dilatação de ventrículos laterais, visto que essas estruturas possuem proximidade anatômica com corpo caloso e comissura anterior (MACHADO; HAERTEL, 2013). Dansault et al. (2007) ressaltaram em um estudo que as anormalidades do desenvolvimento neurológico podem ser causadas por mutações do PAX6. A deterioração da atividade do PAX6 afeta os padrões de expressão de seus genes alvo, e há evidências substanciais de associações entre as mutações, as anormalidades do desenvolvimento cerebral, distúrbios cognitivos e distúrbios endócrinos pancreáticos.

Em seus estudos, Bamiou et al. (2007a e b) mostraram que nas crianças com mutação do PAX6 evidenciou-se maior dificuldade de localização de som e compreensão de fala com ruído alto em relação ao grupo controle.

Na literatura, há descrito um caso em que o pai e uma filha possuíam aniridia associada à perda auditiva neurossensorial, tal associação não foi relatada anteriormente. Uma das duas crianças restantes da prole também era portadora de perda auditiva neurossensorial congênita, porém sem anormalidades oculares. (COURTENEY-HARRIS; MILLS, 1990). Contudo, o relato cita a ocorrência das patologias sem estabelecer ou comprovar relação causal delas.

Embora apresentem diversas patologias oculares, a maioria dos pacientes com aniridia pode reter visão útil com cuidado oftalmológico apropriado. Para tanto, a doença deve ser detectada em estágio inicial e o aconselhamento genético adequado deve ser obtido, para melhorar o atendimento terciário do portador e evitar-se novos nascimentos. É importante, também, considerar o histórico familiar, mesmo na ausência de algum caso óbvio na família, sendo indicado o exame oftalmológico dos pais e a triagem molecular para o gene PAX6 (HINGORANI; HANSON; HEYNINGEN, 2012; KUSUMESH; AMBASTHA, 2016).

Em acréscimo, é fundamental realizar uma avaliação audiológica completa nas crianças com aniridia, visto que existe possibilidade de associação das patologias e o efeito combinado de limitações visuais e auditivas pode ocasionar déficit importante do desenvolvimento neuropsicomotor. Quando de menor intensidade, mas não menos importante, esse déficit interfere na socialização e na vida escolar do portador. O contrário também é verdadeiro, uma vez que são encontradas anormalidades visuais em 36 a 39% das crianças com perda auditiva congênita (BAMIOU et al., 2007a e b; CHEN; OGHALAI, 2016).

Conclusão

A investigação pré-natal e o diagnóstico precoce contribuem para um prognóstico favorável e para otimizar a qualidade de vida das crianças portadoras de aniridia, visto que outros problemas oculares comumente aparecem na infância tardia ou no início da adolescência, como glaucoma e catarata. Muitas dessas patologias oculares contribuem para perda progressiva da visão em indivíduos afetados e a gravidade dos sintomas é, na maioria das vezes, a mesma em ambos os olhos. O diagnóstico precoce também é fundamental na perda auditiva congênita, proporcionando o adequado desenvolvimento neuropsicomotor da criança. Portanto, a continuidade da assistência médica se faz necessária, juntamente com o manejo e tratamento eficaz das patologias, como foi disponibilizado ao paciente estudado.

Apesar do presente caso não comprovar a participação direta de PAX6, a associação entre a aniridia e a perda auditiva foi observada. Ainda assim, é importante registrar as alterações morfológicas no sistema nervoso da criança, pois há de se considerar outros casos e possibilidade de futuras associações, tendo em vista que nenhum estudo científico aponta alterações estruturais cerebrais em exames de imagem no período pré-natal.

Em conclusão, é relevante dar prosseguimento à investigação genética e pesquisas adicionais são necessárias para avaliar associação entre a aniridia e a perda auditiva, visto que este estudo é o segundo relato que estabelece a coexistência dessas duas patologias.

Agradecimentos

Ao paciente e sua família pela confiança, disponibilidade e interesse em fornecer todos os dados relacionados à elaboração desse estudo.

ANIRIDIA AND CONGENITAL HEARING LOSS: case report

ABSTRACT

Introduction: aniridia is a rare congenital condition of complete or partial hypoplasia of the iris; most cases are associated with mutations in the PAX6 gene, located on chromosome 13, locus 11p. The non-syndromic genetic hearing loss may be caused by mutations in the GJB2 and GJB6 gene, located on chromosome 13q11-q12. The iris is formed from the fusion of the anterior portions of the ectoderm and mesoderm, and the cochlea is derived from the optic vesicle. Moreover, heterozygous mutations of PAX6 include aniridia and cerebral structural abnormalities. **Aim:** to understand the aniridia and congenital hearing loss, as well as the limitations and comorbidities resulting from these pathologies, and to collect data on the association of diseases, comparing the subsidies found with the particularities of the patient. **Method:** case report of a 5-year-old child, white male, son of consanguineous parents (first cousins), previously healthy. During pregnancy, endovaginal ultrasonography (12 weeks) showed an increase in nuchal translucency. Due to this alteration, a prenatal karyotype examination was performed in chorionic villus, and an apparently balanced translocation was observed between the long arms of chromosomes 12 and 13 (q21.2; q12). After birth, there was no change in Red Ocular Reflex Test. Neonatal Auditory Screening showed no auditory brainstem response bilaterally, the child was evaluated by the otorhinolaryngologist, and the diagnosis of bilateral sensorineural hearing loss was made. Despite the normal results of the red ocular reflex test, the parents related that the newborn always cried when exposed to intense light. After the ophthalmologist evaluation, the diagnosis of aniridia was confirmed. **Conclusion:** prenatal investigation and early diagnosis contribute to a favorable prognosis and to optimize the quality of life of children with aniridia and congenital hearing loss. Although the present case did not prove the direct participation of PAX6, the association between aniridia and hearing loss was observed, being relevant to continue the genetic research and additional research to shed more light on this disease study.

Keywords: Aniridia. PAX6. Hearing Loss. Genetics.

Referências

BAMIOU, D. et al. Auditory interhemispheric transfer deficits, hearing difficulties, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with congenital aniridia due to *pax6* mutations. *Archives of Pediatrics Adolescent Medicine*, v. 161, n. 5, p. 463-469, 2007a.

BAMIOU, D. et al. Auditory and verbal working memory deficits in a child with congenital aniridia due to a PAX6 mutation. *International Journal of Audiology*, v.46, n. 4, p.196-202, 2007b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

CALVÃO-PIRES, P. et al. Congenital Aniridia: Clinic, Genetics, Therapeutics, and Prognosis. *International Scholarly Research Notices*, v. 2014, 2014.

CARVALHO, G. M. et al. Relationship between patients with clinical auditory neuropathy spectrum disorder and mutations in GJB2 gene. *Open Neurology Journal*, v. 10, p. 127–135, 2016.

CARVALHO, G. M. et al. Auditory Neuropathy: Clinical Evaluation and Diagnostic Approach. *Acta medica portuguesa*, v. 29, n. 6, p. 353-359, 2016.

CASTRO, L. S. S. et al. A study of GJB2 and delGJB6-D13S1830 mutations in Brazilian non-syndromic deaf children from the Amazon region. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 79, n. 1, p. 95-99, 2013.

CHANG, J. W. et al. Congenital aniridia: long-term clinical course, visual outcome, and prognostic factors. *Korean Journal of Ophthalmology*, v. 28, n. 6, p. 479-485, 2014.

CHEN, M. M.; OGHALAI, J. S. Diagnosis and management of congenital sensorineural hearing loss. *Current Treatment Options in Pediatrics*, v. 2, n. 3, p. 256-265, 2016.

CHOGRANI, M. et al. Molecular analysis of the PAX6 gene for aniridia and congenital cataracts in Tunisian families. *Human Genome Variation*, v. 1, p. 14008, 2014.

- COSTA, K. C. et al. *Etiologia da perda auditiva em neonatos diagnosticados em um programa de triagem auditiva neonatal*. 2016. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.
- COURTENEY-HARRIS, R. G.; MILLS, R. P. Aniridia and deafness: an inherited disorder. *The Journal of Laryngology and Otology*, v.104, n. 5, p.419-420, 1990.
- CUNNINGHAM, F. G. et al. *Williams Obstetrícia*. 23. ed. New York: Mc Graw Hill, 2010.
- DANSAULT, A. et al. Three new PAX6 mutations including one causing an unusual ophthalmic phenotype associated with neurodevelopmental abnormalities. *Molecular Vision*, v. 13, p. 511-523, 2007.
- FERNANDES-LIMA, Z. S. et al. Ocular and craniofacial phenotypes in a large Brazilian family with congenital aniridia. *Clinical Genetics*, v. 87, n. 1, p. 68-73, 2015.
- HAN, K. H. et al. A nonsense PAX6 mutation in a family with congenital aniridia. *Korean Journal Pediatric.*, v. 59, n. Suppl 1, p. S1 - S4, nov, 2016.
- HASHMANI, S. et al. Management of aniridia with ectopia lentis. *Pakistan Journal of Ophthalmology*, v. 31, n. 1, p. 48-50, 2015.
- HEYNINGEN, V. V.; WILLIAMSON, K. A. PAX6 in sensory development. *Human Molecular Genetics*, v.11, n.10, p.1161–1167, 2002.
- HINGORANI, M.; HANSON, I.; HEYNINGEN, V. V. Aniridia. *European Journal of Human Genetics*, v.20, n. 10, p.1011–1017, 2012.
- KIM, M. A. et al. Genetic Analysis of Genes Related to Tight Junction Function in the Korean Population with Non-Syndromic Hearing Loss. Weber CR, ed. *PLoS ONE*, v. 9, n. 4, 2014.
- KIM, W. J.; JONG, H. K.; NAM, C. C. Newly Identified Paired Box 6 Mutation of Variant Familial Aniridia: Congenital Iris Ectropion with Foveal Hypoplasia. *Indian Journal of Ophthalmology*, v. 65, n. 1, p. 55–56, 2017.

KORVER, A. M. H. et al. Congenital hearing loss. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, p. 1-17, 2017.

KUSUMESH, R.; AMBASTHA, A. Congenital aniridia with ectopia lentis. *Journal Clinical and Diagnostical Research*, v. 10, n. 7, 2016.

LEE, H. J.; COLBY, K. A. A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. *Seminars in Ophthalmology.*, v. 28, n. 5-6, p.306-312, 2013.

LIM, H. T.; KIM, D. H.; KIM, H. PAX6 aniridia syndrome: clinics, genetics, and therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol.*, v. 28, n. 5, p.436-447, 2017.

LIMA, Z. S. F. *Investigação clínica e genética de uma família brasileira com aniridia congênita*. 2014. 54f. Dissertação(Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

MACHADO, A.; HAERTEL, L. M. *Neuroanatomia Funcional*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. 363 p.

MALERBI, A. F. S. *Implante auditivo de tronco encefálico em pacientes com perda auditiva neurosensorial profunda por meningite e ossificação coclear total bilateral*. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MIKSTIENE, V. et al. The high frequency of GJB2 gene mutation c.313_326del14 suggests its possible origin in ancestors of Lithuanian population. *BMC Genetics*, v. 17, n. 45, p. 1-12, 2016.

MOTEKI, H. et al. Comprehensive Genetic Testing with Ethnic-Specific Filtering by Allele Frequency in a Japanese Hearing-Loss Population. *Clinical Genetics*, v. 10, n. 1111, 2015.

PARZEFALL, T. et al. The role of alternative GJB2 transcription in screening for neonatal sensorineural deafness in Austria. *Acta Otolaryngology.*, v. 137, n. 4, p. 356-360, 2017.

RECHIA, I. C. et al. Intensive care unit: results of the Newborn Hearing Screening. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, v. 82, n. 1, p. 76-81, 2016.

RODRÍGUEZ, R. F. B. Alguns pontos para uma reflexão integral sobre a deficiência

auditiva, o uso de próteses auditivas e implantes cocleares. *Revista de Pesquisa, Treinamento e Desenvolvimento: gerando produtividade institucional*, v. 5, n. 2, p. 10-10, 2017.

SECA, M. et al. Disfunção iridiana traumática: implantação secundária de lente de suspensão escleral com íris artificial. *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia*, v. 36, n. 4, p. 417-424, 2012.

SILVA, M. A. O. M.; PIATTO, V. B.; MANIGLIA, J. V. Abordagem molecular da neuropatia auditiva. *Brazilian Journal Otorhinolaryngology*, v. 81, n. 3, 2015.

SMINIA, M. L. et al. Implantation of the Artisan® iris reconstruction intraocular lens in 5 children with aphakia and partial aniridia caused by perforating ocular trauma. *Journal of AAPOS*, v. 12, n. 3, p. 268-272, 2008.

SVIDNICKI, M. C. et al. Screening of Genetic Alterations Related to Non-Syndromic Hearing Loss Using MassARRAY iPLEX® Technology. *BMC Medical Genetics*, v. 16, n. 85, 2015.

TABAQUIM, M. L. M. et al. Avaliação do desenvolvimento cognitivo e afetivo-social de crianças com perda auditiva. *Revista CEFAC*, v. 15, n. 6, p. 1475-1481, 2013.