

ANIRIDIA E PERDA AUDITIVA CONGÊNITA: RELATO DE CASO

ANIRIDIA AND CONGENITAL HEARING LOSS: CASE REPORT

GABRIELLA DE FREITAS CARDOSO¹, JACKELINE CHANTELL OLIVEIRA MOURA¹, MAÍSA MARQUES BARROS¹, PATRÍCIA MORAIS DE CARVALHO¹, ANALINA FURTADO VALADÃO², JAQUELINE MELO SOARES³, PATRÍCIA GONÇALVES DA MOTTA⁴

1. Acadêmicas do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 2. Farmacêutica. Doutora em Bioquímica e Imunologia - ICB/UFMG. Professora Titular do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 3. Veterinária. Doutora em Biologia Celular – ICB/UFMG. Professora Titular do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 4. Odontóloga. Doutora em Ciências da Saúde- Farmacologia e Fisiologia - ICB/UFMG. Professora Titular do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

* Rua Juiz de Fora, 60, sala 208, Centro, Ipatinga, Minas Gerais. CEP: 35160-031.patgmotta@gmail.com

Recebido em 01/09/2018. Aceito para publicação em 18/09/2018

RESUMO

A aniridia congênita se manifesta por alterações na estrutura e função do olho, incluindo graus de hipoplasia da íris. A perda auditiva genética não-sindrômica pode ser causada por mutações nos genes *GJB2* e *GJB6* localizados no cromossomo 13q11-q12. A proposta do estudo foi compreender a aniridia e perda auditiva congênita, as limitações e comorbidades decorrentes destas patologias. Trata-se do relato de criança de cinco anos, masculino, filho de pais consanguíneos. Durante a gestação, a ultrassonografia endovaginal acusou aumento da translucência nuchal sendo realizado exame de cariótipo pré-natal em vilosidade onde se observou translocação aparentemente balanceada entre os braços longos dos cromossomos 12 e 13 (q21.2;q12). Ao nascimento, o Teste do Reflexo Vermelho Ocular apresentou-se inalterado. A Triagem Auditiva Neonatal evidenciou ausência de resposta auditiva de tronco encefálico bilateralmente, tendo posteriormente o diagnóstico de perda auditiva neurossensorial bilateral profunda. Os pais notaram que o lactente chorava quando exposto à luz forte, buscaram avaliação oftalmológica que confirmou a presença de aniridia. A investigação pré-natal e diagnóstico precoce contribuem para um prognóstico favorável e melhoria da qualidade de vida das crianças portadoras de aniridia e de perda auditiva congênita. Notou-se a associação entre as patologias sendo relevante a investigação genética e pesquisas adicionais.

PALAVRAS-CHAVE: Aniridia, PAX6, Perda auditiva, Genética.

ABSTRACT

Congenital aniridia is manifested by changes in the structure and function of the eye, including degrees of iris hypoplasia. The non-syndromic genetic hearing loss may be caused by mutations in the genes *GJB2* and *GJB6* located in the chromosome 13q11-q12. The purpose of the study was to understand aniridia and congenital hearing loss, the limitations and comorbidities resulting from these pathologies. It is a report of a five-year-old child, male, son of consanguineous parents. During pregnancy, endovaginal ultrasonography showed an increase in nuchal translucency and a prenatal karyotype examination was performed, observing an apparently balanced translocation between the long arms of

chromosomes 12 and 13 (q21.2;q12). At birth, the Red Reflex Test presented unchanged. The Neonatal Hearing Screening showed no auditory brainstem response bilaterally, and the diagnosis of deep bilateral sensorineural hearing loss was later made. The parents noticed that the infant cried when exposed to intense light, they looked for an ophthalmologic evaluation that confirmed aniridia. Prenatal research and early diagnosis contribute to a favorable prognosis and optimize the life quality of children with these pathologies. It was noted the association between the pathologies, being relevant to continue the genetic study and additional research.

KEYWORDS: Aniridia, PAX6, hearing loss, genetics.

1. 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^{1,2,3}.

A prevalência de aniridia é de 1:40.000 a 1:100.000 sendo a maior parte associada a mutações ou deleções herdadas, principalmente, as correlacionadas com o gene *PAX6* (*paired box 6*), localizado no cromossoma 11, locus 13p^{1,4,5}.

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 ou como parte de uma síndrome. 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^{1,6,7}.

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^{8,9,10,11,12}.

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 ambas¹³.

Já a perda auditiva genética pode ser classificada em não-sindrômica (PANS) e sindrômica (PAS), visto que 30% dos casos são sindrômicos e 70% não-sindrômicos. 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^{8,13}.

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%^{8,11}.

As mutações nos genes GJB2 (*gap junctions* B2) e GJB6 (*gap junctions* B6) 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^{8,14,15,16}.

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^{17,18}.

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.

2. CASO CLÍNICO

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

Paciente, gênero masculino, 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. 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 entre os braços longos dos

cromossomos 12 e 13 (q21.2;q12). O cariótipo materno não apresentou alteração e o cariótipo paterno não foi realizado.

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 e com 36 semanas, a cisterna magna encontrava-se com 17,5 mm, sendo o valor de referência de até 10,0 mm. Após o nascimento, a ultrassonografia cerebral apresentou-se sem alterações.

O Teste do Reflexo Vermelho Ocular mostrou-se inalterado. A Triagem Auditiva Neonatal, usando o exame de Emissões Oto-acústica Evocadas (EOA), 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 neurossensorial 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)(q21.2;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.

3. 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^{1,3,4,19}.

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 fenotípica²⁰. 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 família¹. 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^{1,21}.

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^{4,22}.

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^{6,8}.

Na perda auditiva congênita genética é observado um comprometimento do gene GJB2 e GJB6, localizados no cromossomo 13q11-q12^{15,23}. 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)^{23,24}, 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 feto²⁵. 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. 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 sindrômico.

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^{23,24}.

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^{23,24,26}.

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^{23,24,27}.

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 congênita²⁸.

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^{23,28}.

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.* (2007)^{18,29}. 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 cursou com dilatação de ventrículos laterais, visto que essas estruturas possuem proximidade anatômica com corpo caloso e comissura anterior³⁰. Dansault *et al.* (2007)³¹ 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.* (2007)^{18,29} 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.

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^{1,7}.

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^{18,28,29}.

4. 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.

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.

REFERÊNCIAS

- [1] Hingorani M, Hanson I, Heyningen VV. Aniridia. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(10):1011–17.
- [2] Chograni M, Derouiche K, Chaabouni M, *et al.* Molecular analysis of the PAX6 gene for aniridia and congenital cataracts in Tunisian families. *Hum Genome Var.* 2014; 1:14008.
- [3] Fernandes-Lima ZS, Paixão-Côrtes VR, Andrade AKM, *et al.* Ocular and craniofacial phenotypes in a large Brazilian family with congenital aniridia. *Clin Genet* 2015; 87(1): 68-73.
- [4] Calvão-Pires P, Santos-Silva R, Falcão-Reis F, *et al.* Congenital Aniridia: Clinic, Genetics, Therapeutics, and Prognosis. *Int Sch Res Notices* 2014; 2014: 305350.
- [5] Lima ZSF. Investigação clínica e genética de uma família brasileira com aniridia congênita. [dissertação de mestrado] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.
- [6] Han KH, Lee HJ, Ha I-S, *et al.* A nonsense PAX6 mutation in a family with congenital aniridia. *Korean J Pediatr.* 2016; 59(Suppl 1):S1-S4.
- [7] Kusumesh R, Ambastha A. Congenital aniridia with ectopia lentis. *J Clin and Diagn Res.* 2016; 10(7):NJ01-NJ02.
- [8] Castro LSS, Marinho ANR, Rodrigues EMR, *et al.* A study of GJB2 and delGJB6-D13S1830 mutations in Brazilian non-syndromic deaf children from the Amazon region. *Braz. J. Otorhinolaryngol* 2013; 79(1):95-9.
- [9] Tabaquim MLM, Nardi CGA, Ferrari JB, *et al.* Avaliação do desenvolvimento cognitivo e afetivo-social de crianças com perda auditiva. *Rev. CEFAC* 2013; 15(6):1475-81.
- [10] Kim M-A, Kim Y-R, Sagong B, *et al.* Genetic Analysis of Genes Related to Tight Junction Function in the Korean Population with Non-Syndromic Hearing Loss. *PLoS One* 2014; 9(4):e95646.
- [11] Moteki H, Azaiez H, Booth KT, *et al.* Comprehensive Genetic Testing with Ethnic-Specific Filtering by Allele Frequency in a Japanese Hearing-Loss Population. *Clin Genet* 2016; 89(4):466-72.
- [12] Swidnicki MCCM, Silva-Costa SM, Ramos PZ, *et al.* Screening of genetic alterations related to non-syndromic hearing loss using MassARRAY iPLEX® technology. *BMC Med Genet.* 2015; 16:85.
- [13] Korver AMH, Smith RJH, Camp GV, *et al.* Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:1-17.
- [14] Silva MAOM, Piatto VB, Maniglia JV. Abordagem molecular da neuropatia auditiva. *Braz. J. Otorhinolaryngol* 2015; 81(3):321-8.
- [31] Dansault A, David G, Schwartz C, *et al.* Three new PAX6 mutations including one causing an unusual ophthalmic phenotype associated with neurodevelopmental abnormalities. *Mol Vis* 2007; 13:511-523.
- [15] Mikstiene V, Jakaitiene A, Byckova J, *et al.* The high frequency of GJB2 gene mutation c.313_326del14 suggests its possible origin in ancestors of Lithuanian population. *BMC Genet.* 2016; 17(45):1-12.
- [16] Parzefall T, Lucas T, Koenighofer M, *et al.* The role of alternative GJB2 transcription in screening for neonatal sensorineural deafness in Austria. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137(4):356-60.
- [17] Heyningen VV, Williamson KA. PAX6 in sensory development. *Hum Mol Genet.* 2002; 11(10):1161–7.
- [18] Bamiou DE, Free SL, Sisodiya SM, *et al.* Auditory interhemispheric transfer deficits, hearing difficulties, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with congenital aniridia due to PAX6 mutations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(5):463-9.
- [19] Kim WJ, Jong HK, Nam CC. Newly Identified Paired Box 6 Mutation of Variant Familial Aniridia: Congenital Iris Ectropion with Foveal Hypoplasia. *Indian J Ophthalmol.* 2017, 65(1):55–6.
- [20] Lee HJ, Colby KA. A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. *Semin Ophthalmol.* 2013; 28(5-6):306-12.
- [21] Lim HT, Kim DH, Kim H. PAX6 aniridia syndrome: clinics, genetics, and therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017; 28(5):436-47.
- [22] Chang JW, Kim JH, Kim S-J, *et al.* Congenital Aniridia: Long-term Clinical Course, Visual Outcome, and Prognostic Factors. *Korean J Ophthalmol.* 2014; 28(6):479-485.
- [23] Costa KC. Etiologia da perda auditiva em neonatos diagnosticados em um programa de triagem auditiva neonatal. [dissertação de mestrado] Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2016.
- [24] Brasil. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
- [25] Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, *et al.* Williams Obstetrícia. 23ª ed. New York: Mc Graw Hill; 2010.
- [26] Rechia IC, Liberalesso KP, Angst OVM, *et al.* Intensive care unit: results of the Newborn Hearing Screening. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2016; 82(1):76-81.
- [27] Carvalho GM, Leão BP, Ramos PZ, *et al.* Auditory Neuropathy: Clinical Evaluation and Diagnostic Approach. *Acta Med Port* 2016; 29(6):353-359.
- [28] Chen MM, Oghalai JS. Diagnosis and Management of Congenital Sensorineural Hearing Loss. *Curr Treat Options Pediatr* 2016; 2(3):256-265.
- [29] Bamiou DE, Campbell NG, Musiek FE, *et al.* Auditory and verbal working memory deficits in a child with congenital aniridia due to a PAX6 mutation. *Int J Audiol* 2007; 46(4):196-202.
- [30] Machado A, Haertel LM. Neuroanatomia Funcional. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2013.