

**MARIO JORGE SANTOS**

**Avaliação oftalmológica de uma família  
com aniridia congênita**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Milton Ruiz Alves

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A  
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo**

**2020**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Mario Jorge  
Avaliação oftalmológica de uma família com aniridia  
congenita / Mario Jorge Santos. -- São Paulo, 2020.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Oftalmologia.  
Orientador: Milton Ruiz Alves.

Descritores: 1.Aniridia 2.Mutação 3.Polimorfismo  
genético 4.Anormalidades do olho 5.Acuidade visual

USP/FM/DBD-198/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“Quem elegeu a busca, não pode recusar a travessia...”

João Guimaraes Rosa

# DEDICATÓRIA

---

---

Aos meus pais **Jonas Augusto Santos** e **Floraci Cavalcante Santos** (*In memoriam*), por todo carinho, paciência e compreensão e por me fazer acreditar que tudo é possível.

À minha querida esposa **Elvira Maria Ribeiro Santos** e aos meus filhos **Rodrigo Ribeiro Santos** e **Thomaz Ribeiro Santos**, pela paciência, apoio e incentivo no cumprimento desta etapa de nossa formação profissional.

À minha nora **Larissa Costa Silva Lanverly** e aos meus netos **Leonardo Lanverly Ribeiro Santos** e **Letícia Lanverly Ribeiro Santos**, que sempre encheram o nosso coração de felicidade e esperança.

Aos meus irmãos(ãs) **Maria de Fátima**, **Marcos Davi**, **Marcio José**, **Milton Augusto** (*in memoriam*), **Maria Gorete**, **Maria Araci**, **Ana Maria**, **Maria de Lourdes**, **Maria Inêz**, **Maria Elizabeth** (*in memoriam*), **Marcelo Antônio**, **Marlos André**, **Madson Heli**, **Andrea Maria**, pelo carinho, confiança e incentivo para a conclusão de mais esta etapa do conhecimento.

# AGRADECIMENTOS

---

---

Ao **Prof. Dr. Milton Ruiz Alves**, pela orientação, confiança e apoio inestimável ao longo deste período de nossa formação.

À **Profa. Dra. Isabella Lopes Monlleó**, geneticista da Universidade Federal de Alagoas, pelo convite para participar do "Projeto Aniridia", em consórcio UFAL/UFRGS.

À **Profa. Dra. Lavinia Schuller Faccini**, geneticista da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo convite para participar do "Projeto Aniridia", em consórcio UFAL/UFRGS.

À minha esposa **Elvira Maria Ribeiro Santos**, companheira de todos os momentos, pelo auxílio com os pacientes.

Aos ex-residentes de Oftalmologia do HU/UFAL, **Bruno Nobre Lins Coronado**, **Aline Sampaio Fernandes Coronado**, **Hiran Pereira Monte Filho**, **Dáfila Varjão Correia** e **Lucila de Albuquerque Lins Barbosa** e, aos colegas oftalmologistas **Rodrigo Ribeiro Santos** (filho) e **Janaína Christina Noberto de Souza** pelo auxílio na coleta dos dados.

Ao **Prof. Dr. Carlos Dornels F. Souza**, pela montagem dos gráficos e tabelas deste trabalho.

À **Sra. Regina Ferreira de Almeida**, pelo incentivo e dedicação aos projetos na Pós-Graduação.

Ao **Prof. Dr. Remo Susanna Júnior**, pela extrema competência e dedicação com a Instituição.

Ao **Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro**, coordenador da Pós-Graduação, pela oportunidade de participar deste programa.

# NORMATIZAÇÃO ADOTADA

---

---

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

---

---

Lista de abreviaturas e símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 OBJETIVOS .....	4
2.1 Objetivo geral.....	5
2.2 Objetivos específicos .....	5
3 REVISÃO DA LITERATURA .....	6
3.1 Aniridia congênita .....	7
3.2 Gene <i>PAX6</i> .....	7
3.3 Aspectos clínicos e cirúrgicos da aniridia congênita .....	10
3.4 Relato de casos e de famílias brasileiras com aniridia congênita .....	12
4 MÉTODOS .....	14
4.1 Aspectos éticos.....	15
4.2 Tipo de estudo.....	15
4.3 População .....	16
4.3.1 Critérios de inclusão.....	17
4.3.2 Critérios de exclusão.....	17
4.4 Procedimentos .....	17
4.4.1 Testes Moleculares.....	17
4.4.2 Avaliação oftalmológica .....	18
4.5 Análise estatística.....	19
5 RESULTADOS .....	20
6 DISCUSSÃO .....	29
7 CONCLUSÃO .....	36
8 ANEXOS .....	38
9 REFERÊNCIAS.....	51
10 APÊNDICE.....	58

# LISTAS

---

---

## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

aa -	Aminoácido
AC -	Aniridia Congênita
AV -	Acuidade Visual
CRYAA -	Crystallin Alpha A
CT -	Região C-terminal
CYP1B1 -	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily B Member 1
del -	deleção
DNA -	Ácido desoxirribonucleico
dup -	duplicação
FISH -	Fluorescence in situ hybridization
HD -	Domínio Homeo (Homeo Domain)
ins -	inserção
KLAL -	Transplante ceratolímico alógeno
LNK -	Região Linker
LogMAR -	Logaritmo do Mínimo Ângulo de Resolução
LOVD -	Leiden Open Variation Database
mRNA -	Ácido ribonucléico mensageiro
OCT -	Tomografia de coerência óptica
OMIM -	Online Mendelian Inheritance in Man
PAX -	Paired Box Genes
PAX6 -	Paired Box 6
PAX6(5) -	PAX6 isoforma canônica
PAX6(5a) -	PAX6 isoforma alternativa
PD -	Domínio Paired (Paired Domain)
PIO -	Pressão intraocular
PST -	Domínio de transativação rico em prolina, serina e treonina
PTC -	Códon de Terminação Prematuro (Premature Termination Codon)



RNA - Ácido ribonucleico (Ribonucleic acid)  
SNC - Sistema Nervoso Central  
UFAL - Universidade Federal de Alagoas  
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
WAGR - Tumor de Wilms (néfro blastoma), Aniridia, Alterações Geniturinárias e retardo mental (Wilms Tumor, Aniridia, Genitourinary Anomalies, and Mental Retardation Syndrome)

## TABELAS

- Tabela 1** - Anormalidades da íris identificadas nos indivíduos com aniridia congênita em Alagoas, Brasil (n=31) .....22
- Tabela 2** - Anormalidades oculares mais prevalentes nos indivíduos com aniridia congênita em Alagoas, Brasil (n=31) .....23
- Tabela 3** - Detalhamento dos achados da avaliação oftalmológica dos indivíduos com aniridia congênita em Alagoas, Brasil (n=31) .....25
- Tabela 4** - Detalhamento dos achados dos exames de tomografia de coerência óptica dos indivíduos com aniridia congênita, em Alagoas, Brasil (n=13).....27

## FIGURAS

- Figura 1** - A) Estrutura do gene PAX6, delimitando-se os exons e também as regiões da proteína – PB (paired-box), LNK (segmento de ligação), HB (homeobox) e PST (região rica em prolina, serina e treonina). A linha horizontal fina mostra as regiões não traduzidas, mostrando também a possível inserção do exon 5a no paired-domain. (B) Esquema da proteína PAX6 - PST (domínio PST), HD (homeodomínio), PD(C) (paired-domínio subdomínio C-terminal), PD(N) (paired-domínio subdomínio N-terminal) .....8
- Figura 2** - Mapa de localização da área do estudo. Município de Água Branca, Alagoas, Brasil .....16
- Figura 3** - *Boxplot* da idade e do sexo dos indivíduos com aniridia congênita em Alagoas, Brasil (n=31).....21
- Figura 4** - Principais achados oculares nos indivíduos com aniridia congênita em Alagoas, Brasil (n=31) .....24

# RESUMO

---

---

Santos MJ. *Avaliação oftalmológica de uma família com aniridia congênita* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

**OBJETIVO:** Descrever as manifestações clínicas e fenotípicas e o prognóstico visual de uma família com aniridia congênita (AC) no Nordeste do Brasil. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal envolvendo 31 indivíduos (56 olhos), de uma mesma família que apresentava fenótipo de AC. A população do estudo residia no município de Água Branca, no sertão do estado de Alagoas, região nordeste do Brasil. Foram analisadas variáveis clínicas e fenotípicas. Para a análise, foi utilizada a estatística descritiva (frequência absoluta e relativa e medidas de tendência central e de dispersão) e inferencial (testes de Shapiro-Wilk e t Student). Considerou-se o intervalo de confiança de 95% e a significância de 5%. **RESULTADOS:** Dos 31 indivíduos, 18 (58,1%) eram do sexo masculino, com média de idade de  $27,45 \pm 17,49$ , sem diferença entre os sexos. Dos 56 olhos avaliados, 26 eram olhos direitos e 30 olhos esquerdos: 61,3% (n=19) dos indivíduos apresentavam aniridia bilateral total; 25,8% (n=8) referiam perda total de percepção da luz em ambos os olhos. As anormalidades oculares mais prevalentes foram o nistagmo (n=27; 87,09%), catarata (n=20; 64,5%), estrabismo 14 (45,2%), alterações corneanas, como opacidades e/ou vascularização (n=13; 41,93%) e ectopia *lentis* (n=6; 19,4%). Treze indivíduos foram submetidos ao exame de tomografia de coerência óptica (OCT) retiniana, cinco homens e sete mulheres, com idade entre 9 e 48 anos (Média  $30,15 \pm 15,9$ ). Todos os pacientes apresentavam perda da depressão foveal, redução da espessura macular e redução da acuidade visual. Nove indivíduos foram submetidos a cirurgia de facoemulsificação. **CONCLUSÃO:** O estudo mostrou ampla variação fenotípica entre os indivíduos estudados, com pobre prognóstico visual. O estudo destaca a necessidade de estabelecer mecanismos de cuidado integral para as famílias com a doença.

**Descritores:** Aniridia; Mutação; Polimorfismo genético; Anormalidades do olho; Acuidade visual.

# ABSTRACT

---

---

Santos MJ. *Ophthalmic evaluation of a family with congenital aniridia* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

**OBJECTIVE:** We aimed to describe the clinical and phenotypic manifestations as well as the visual prognosis of a family with congenital aniridia (CA) in Northeastern Brazil. **METHODS:** This was a cross-sectional study involving 31 individuals (56 eyes) from the same family presenting CA phenotypes. The study population resided in the municipality of Água Branca, in the backlands of the state of Alagoas, Northeastern Brazil. The clinical and phenotypic variables were analyzed. For the analysis, descriptive statistics (absolute and relative frequency and measures of central tendency and dispersion) and inferential statistics (Shapiro–Wilk and Student’s t tests) were used, with 95% confidence intervals and significance set at 5%. **RESULTS:** Of the 31 individuals, 18 (58.1%) were male, with a mean age of  $27.45 \pm 17.49$  years, with no difference between sexes. Of the 56 eyes evaluated, 26 and 30 were right and left eyes, respectively; 61.3% ( $n = 19$ ) individuals had complete bilateral aniridia and 25.8% ( $n = 8$ ) reported a total loss of light perception in both the eyes. The most prevalent ocular abnormalities were nystagmus ( $n = 27$ ; 87.09%), cataract ( $n = 20$ ; 64.5%), strabismus ( $n = 14$ ; 45.2%), corneal changes such as opacities and/or vascularization ( $n = 13$ ; 41.93%), and ectopia lentis ( $n = 6$ ; 19.4%). Further, 13 individuals underwent retinal optical coherence tomography, six men and seven women aged 9–48 (mean,  $30.15 \pm 15.9$ ) years. All patients presented absence of foveal depression as well as reduced macular thickness and visual acuity. Nine subjects underwent phacoemulsification. **CONCLUSION:** The study showed wide phenotypic variation among the studied individuals, with poor visual prognosis. The study highlights the need to establish comprehensive care mechanisms for families with the disease.

**Descriptors:** Aniridia; Mutation; Polymorfism genetic; Eye abnormalities; Visual acuity.

# **1 INTRODUÇÃO**

---

---

## 1 INTRODUÇÃO

A morfogênese dos olhos envolve uma cascata molecular genética conservada evolutivamente <sup>1</sup>. Nesta cascata existem inúmeras interações entre genes do desenvolvimento de maneira bastante organizada durante o período embrionário a fim de formar as estruturas oculares, sensitivas ou funcionais. Entre estes genes, o gene *Paired box 6 (PAX6)* tem papel fundamental na codificação de fatores de transcrição essenciais no desenvolvimento do sistema ocular <sup>1,2</sup>. Nos seres humanos o *PAX6* está localizado na região do braço curto do cromossoma 1, e mutações, deleções e/ou microdeleções nesta região cromossômica resultam não apenas em anormalidades do olho, mas também do cérebro e pâncreas <sup>3-6</sup>. A análise molecular do gene *PAX6* tem demonstrado que 89,9% das mutações, deleções e/ou microdeleções estão associadas a aniridia e os outras 10,1% estão associadas a outros fenótipos, incluindo hipoplasia do nervo óptico, hipoplasia da fóvea e microftalmia <sup>7</sup>.

A aniridia (OMIM 106210 - <https://www.omim.org/entry/106210>) é um distúrbio congênito bilateral raro, caracterizado por graus variáveis de hipoplasia da íris, associada a outras malformações oculares <sup>8-10</sup>. Tem incidência estimada de 1 caso em 64.000 a 96.000 nascimentos; no Canadá são 475 pessoas para uma população de 28,5 milhões e nos Estados Unidos representam 2.945 pessoas para uma população de 265 milhões de habitantes <sup>10</sup>.

Os sintomas principais da aniridia congênita (AC) são a fotofobia e diminuição da acuidade visual que se agrava no caso de estar associada a outras lesões oculares <sup>11</sup>. A AC pode ser herdada na forma autossômica dominante ou surgir

de forma esporádica. Aproximadamente dois terços dos casos reportados são de familiares com alto grau de penetrância, mas com expressividade variável <sup>12</sup>. O terço restante corresponde aos casos esporádicos, sem histórico familiar prévio, porém alguns desses indivíduos podem manifestar a herança dominante em gerações subsequentes <sup>12</sup>.

Apesar de não ser possível a cura de pacientes com doenças ligadas aos defeitos do gene *PAX6*, o estudo molecular do gene *PAX6* complementado pela avaliação de suas manifestações fenotípicas é fundamental para o aconselhamento genético dessas famílias <sup>13-15</sup>.

No Brasil, não há dados epidemiológicos precisos sobre a prevalência da doença na população e escassos textos científicos abordam o tema, em sua maioria são relatos de casos clínicos <sup>16-19</sup>. Por essa razão, investigações com populações maiores tornam-se relevantes, uma vez que os achados podem contribuir para o reconhecimento do problema e implantação de medidas de cuidado integral para esses pacientes, reduzindo os prejuízos funcionais e sociais causados pela doença.



## **2 OBJETIVOS**

---

---

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Realizar avaliação oftalmológica de uma família brasileira com aniridia congênita (AC) em Alagoas, Brasil.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever as manifestações fenotípicas da AC e
- Avaliar o prognóstico visual dessa família brasileira com AC.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

---

---

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Aniridia congênita

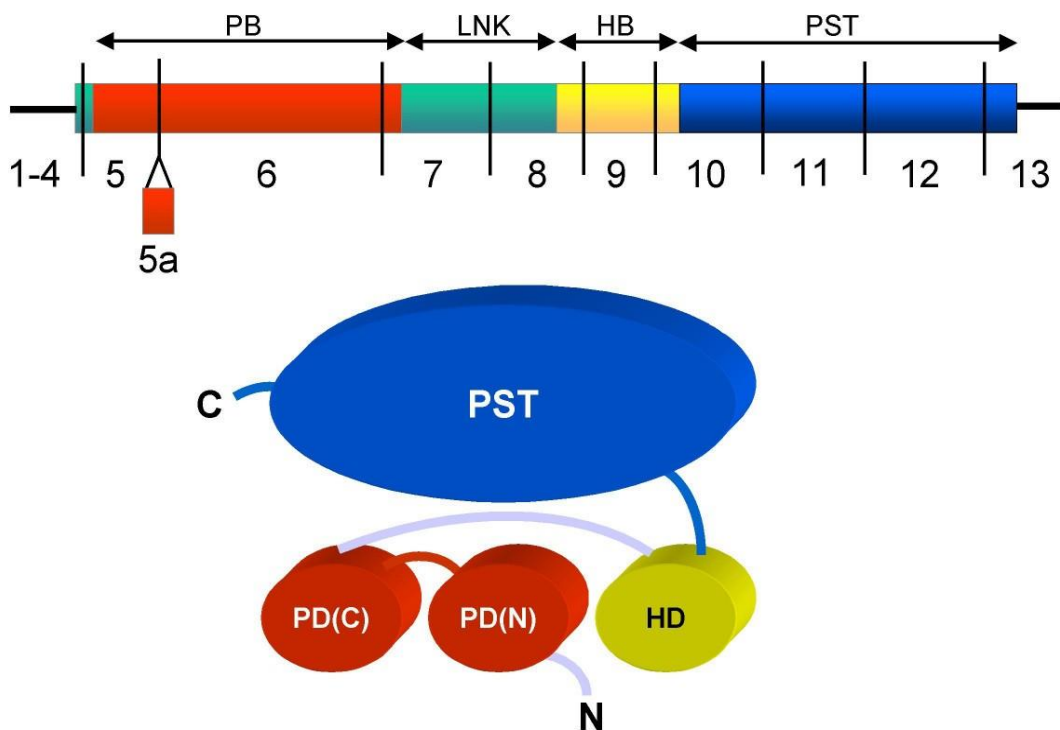
A AC caracteriza-se por apresentar vários graus de hipoplasia de íris associada a anormalidades de outros tecidos e estruturas oculares <sup>7-10</sup>. Entre as anormalidades associadas incluem-se: vascularização, opacidade e insuficiência límbica da córnea; câmara anterior rasa; persistência de membrana pupilar; corpo ciliar hipoplásico; catarata, subluxação, reabsorção ou ausência de cristalino; hipoplasia foveal e de nervo óptico; coloboma de coroide; estrabismo; blefaroptose e glaucoma <sup>7-10</sup>. Pelo fato de a associação com outras anormalidades oculares e/ou sistêmicas ser muito comum foi proposto que a AC passasse a ser denominada como Síndrome de Aniridia <sup>20</sup>.

Em 85% dos casos a AC ocorre como Síndrome de Aniridia (AC com ou sem anormalidades sistêmicas), em 10 a 13%, como parte da Síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalias geniturinárias e retardo mental), e em 2% a 15%, como parte de outras síndromes raras (síndromes de Gillespie e de Axenfeld-Rieger e anomalia de Peters) <sup>21-25</sup>.

#### 3.2 Gene *PAX6*

O gene *PAX6* é integrante da família de genes *PAX* (*Paired box genes*), com grande importância na codificação de fatores de transcrição essenciais no

desenvolvimento de órgãos e tecidos <sup>1, 21, 26, 27</sup>. Este gene, composto por 14 exons (sendo 11 deles codificantes, parte do 4 ao 13), codifica um fator de transcrição importante no desenvolvimento dos olhos <sup>28</sup>. Este gene produz duas proteínas principais, codificadas pelos promotores P0 e P1. O P0 produz uma isoforma canônica - *PAX6(5)* - com 422 aminoácidos e o P1, por sua vez, codifica uma isoforma resultante de *splicing* alternativo - *PAX6(5a)*, onde ocorre a inserção de 14 aminoácidos (aa) no PD, e devido a esta inserção as duas isoformas possuem sítios de ligação ao DNA distintos (Figura 1) <sup>28</sup>.



**Figura 1** - **A)** Estrutura do gene *PAX6*, delimitando-se os exons e, também, as regiões da proteína – PB (paired-box), LNK (segmento de ligação), HB (homeobox) e PST (região rica em prolina, serina e treonina). A linha horizontal fina mostra as regiões não traduzidas, mostrando também a possível inserção do exon 5a no paired-domain. **(B)** Esquema da proteína *PAX6* - PST (domínio PST), HD (homeodomínio), PD(C) (paired-domínio subdomínio C-terminal), PD(N) (paired-domínio subdomínio N-terminal) <sup>28</sup>

Além de sua grande importância durante o desenvolvimento dos olhos, o *PAX6*, também, representa papel essencial nos primeiros estágios do desenvolvimento do pâncreas, intestino, estruturas nasais, glândula pituitária e sistema nervoso central (SNC) <sup>1, 28</sup>.

As mutações identificadas que levam a fenótipos dentro do espectro da AC estão distribuídas por todo o gene *PAX6*. Aproximadamente, 50% destas mutações ocorrem no PD <sup>28, 29</sup>. O HD do *PAX6* tem o menor número de variantes descritas em relação às outras regiões <sup>28, 29</sup>. De acordo com o banco de dados *on line* LOVD (*Leiden Open Variation Database*) <sup>30</sup>, das 472 variantes únicas descritas, 193 (40,9%) estão localizadas no PD, no PST são verificadas 87 (18,4%) variantes, 43 (9,1%) variantes são observadas no HD, e por fim 41 (8,7%) ocorrem na região LNK. As 108 (22,9%) variantes restantes estão localizadas em outras regiões do gene ou correspondem a grandes deleções.

Entre 10% e 20% dos casos de AC não estão associados a mutações no gene *PAX6* <sup>21, 31</sup>. Provavelmente a não identificação de mutações no *PAX6* em alguns casos de AC deve-se ao fato de algumas regiões deste gene não serem rotineiramente sequenciadas, como as regiões 5' e 3' não traduzidas e os íntrons, que podem conter elementos cis- e trans-reguladores que podem modular a expressão do gene <sup>28</sup>.

No catálogo OMIM (- <https://www.omim.org/entry/106210>) estão listados 26 alelos variantes do gene *PAX6* que causam malformações oculares, sendo 13 associados somente a AC, e 13 implicados em outras malformações, com ou sem AC. O banco de dados interativo LOVD <sup>30</sup>, possui 592 registros de alterações do *PAX6* humano, das quais 357 são variantes únicas, identificadas em uma família ou em um caso esporádico. É possível que algumas variantes do gene *PAX6* apresentem

fenótipos específicos ou ainda que na mesma variante possam ser observados diversos fenótipos. O *PAX6* pode, ainda, interagir com outros genes que contribuem para a variabilidade de malformações oculares, revelando a complexa heterogeneidade genética subjacente ao desenvolvimento ocular<sup>31,32</sup>.

### 3.3 Aspectos clínicos e cirúrgicos da aniridia congênita

Os sinais cardinais da AC clássica incluem<sup>33</sup>:

- Íris rudimentar: visível à gonioscopia ou ao exame biomicroscópico;
- Vascularização e/ou opacidade corneana: inicia-se da periferia para o centro, e é secundária à insuficiência límbica, possibilitando a migração de células presentes na conjuntiva. Também pode ocorrer microcórnea;
- Câmara anterior: rasa;
- Corpo ciliar: hipoplásico;
- Cristalino: catarata progressiva, subluxação, reabsorção ou ausência de cristalino;
- Retina: hipoplasia foveal;
- Glaucoma: 50% dos casos. O aumento da pressão pode ser progressivo e não estar presente precocemente (infância tardia e adolescência).
- Coloboma de coroide;
- Persistência de membrana pupilar;
- Esclerocórnea;
- Estrabismo;
- Blefaroptose; e

- Cabeça pequena do nervo óptico.

Os sintomas cardinais da AC incluem <sup>33</sup>:

- Baixa de acuidade visual e nistagmo: secundários, principalmente, à hipoplasia de fóvea, ao glaucoma e opacidade corneana. A catarata não é a principal responsável pela baixa de visão na criança, seu comprometimento é mais tardio.
- Fotofobia.

O tratamento da AC clássica só é bem sucedido se realizado precocemente. O tratamento do glaucoma desses olhos é difícil, pois ele responde mal às drogas hipotensoras oculares <sup>33</sup>. Para o controle do glaucoma indicam-se: a goniotomia precoce que consiste em separar os cotos de íris rudimentar do trabeculado; a trabeculectomia que depende da transparência da córnea; ou os implantes de tubos de drenagem que é a técnica cirúrgica de escolha para os casos refratários ao tratamento clínico <sup>33</sup>. Para o tratamento da opacidade corneana indicam-se: o transplante de córnea penetrante que cursa com alta taxa de falência, pois a insuficiência límbica limita o êxito cirúrgico <sup>33</sup>. Holland et al. <sup>34</sup> reportaram êxito na realização de transplante ceratolímbico alógeno (KLAL) em 31 olhos de 23 pacientes com AC clássica. Os autores relataram que 74% dos pacientes conseguiram uma superfície ocular estável. A AV melhorou de 20/1000 para 20/165. Noventa e cinco por cento dos pacientes que receberam imunossupressão sistêmica mantiveram a superfície ocular estável, enquanto 40% dos que não receberam imunossupressão sistêmica mantiveram a superfície ocular estável. Ressalta-se que o transplante de córnea ou de limbo só



devem ser indicados com pressão intraocular controlada <sup>34</sup>. Silva et al. <sup>35</sup> trataram 22 pacientes com AC e glaucoma com o implante da ceratoprótese de Boston (B-KPRO) tipo 1 com placa posterior de titânio associado ao implante de tubo de drenagem para o controle do glaucoma. Os autores relataram que 72,7% dos olhos tratados melhoraram a AV pré-operatória de  $1,85 \pm 0,35$  logMAR para  $1,28 \pm 0,79$  logMAR. O tratamento cirúrgico da catarata nas crianças é feito com a facoemulsificação, que pode ser complementada com capsulotomia anterior por laser de femtosegundo, implante de lente intraocular e vitrectomia via *pars plana* combinada com capsulotomia posterior <sup>36</sup>.

### **3.4 Relato de casos e de famílias brasileiras com aniridia congênita**

Llerena Jr. et al. <sup>18</sup> (2000) publicaram o caso de uma menina, filha de casal não consanguíneo, com glaucoma e aniridia bilateral, sem evidências de déficit cognitivo, nem dismorfia adicional e exames de ultrassom sem anormalidades abdominais que apresentou uma aparente translocação balanceada de novo [t(11;13)(p13;q33)] com uma microdeleção envolvendo a região que envolve os genes relacionados a Síndrome WAGR, detectada por estudo de FISH (*Fluorescence in situ hybridization*).

Andrade et al. <sup>19</sup> (2008) relataram o caso de um menino, filho de casal não consanguíneo, com aniridia, déficit cognitivo e motor, ambiguidade genital e dismorfias menores, apresentando uma deleção de novo no braço curto do cromossomo 11 [46,XY,del(11p)] detectada por cariótipo e confirmando o diagnóstico de Síndrome de WAGR.

França <sup>17</sup> (2009) relatou uma família com AC bilateral em duas gerações: mãe, dois filhos e uma filha com uma alteração C>T na posição g.28892 no éxon 9 do gene *PAX6* (p.R240X) e outros casos de indivíduos não relacionados entre eles e com a família citada anteriormente, que apresentavam AC parcial bilateral e AC bilateral e catarata congênita, respectivamente, sem mutações no *PAX6* que pudessem ser relacionadas aos fenótipos observados.

Fernandes-Lima et al. <sup>16</sup> (2014) investigaram uma família com 163 indivíduos de 5 gerações, onde 53 indivíduos apresentavam fenótipos compatíveis com AC. A análise molecular identificou mudança heterozigótica de G>A no primeiro nucleotídeo do íntron 5 (c.141+1G>A).

## **4 MÉTODOS**

---

---

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Aspectos Éticos**

O projeto de pesquisa foi estruturado pelos serviços de genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), com a colaboração do Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário da UFAL. Foi aprovado na Comissão de Ética da UFRGS, sob o número 195.023, de 07.02.2013 e teve o patrocínio do CNPq (Anexos 1, 2 e 3). O investigador (MJS) membro da equipe executora do projeto de pesquisa, em 2017, solicitou ao Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da UFRGS autorização para a utilização dos dados secundários referentes aos exames oftalmológicos de 2013 (Anexo 4). O protocolo desta pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 1.897.358, de 17 de janeiro de 2017 (Anexo 5).

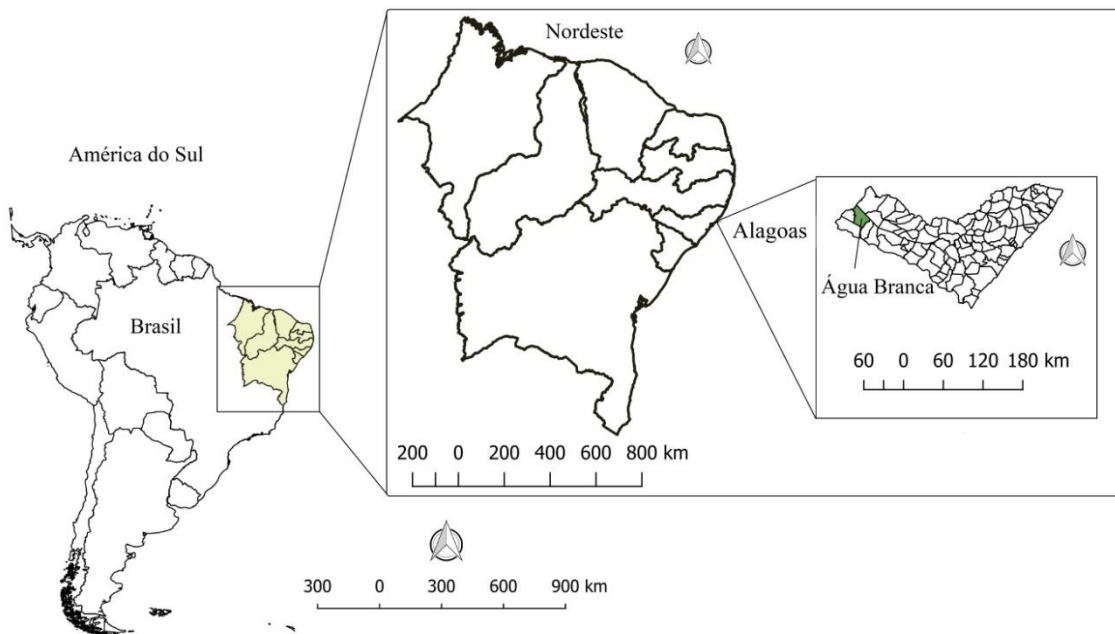
### **4.2 Tipo de estudo**

Estudo clínico transversal conduzido em um grupo familiar de cinco gerações.

### 4.3 População

A população do estudo foi composta por um grupo familiar de 31 pessoas (56 olhos), com AC. O recrutamento iniciou em 2012, a partir de um caso atendido no Hospital Universitário da UFAL, Maceió. A paciente relatou a presença do mesmo fenótipo em outros membros da família. Em seguida, pesquisadores da UFRGS e da UFAL desenvolveram um projeto de pesquisa para a realização de investigação molecular da família. A mutação genética na família foi confirmada em investigação genética <sup>16</sup>.

Salienta-se que o grupo familiar reside em Água Branca, no sertão do estado de Alagoas. O município possui população de 20 mil habitantes e está situado a 304 km de distância da capital do estado, Maceió (Figura 2).



**Figura 2** - Mapa de localização da área do estudo. Município de Água Branca, Alagoas, Brasil

#### 4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os indivíduos portadores de AC total ou parcial, pertencentes ao núcleo familiar avaliado por geneticistas da UFRGS e da UFAL que em triagem molecular *PAX6* identificaram mutação *splice* heterozigota (c.141 + 1G>A) nos afetados <sup>16</sup>.

#### 4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os indivíduos da comunidade familiar que não apresentavam alteração iriana compatível com AC.

### 4.4 Procedimentos

#### 4.4.1 Testes moleculares

Geneticistas da UFRGS e da UFAL extraíram o DNA de um volume padronizado de 2,0 ml de Oragene DNA/saliva. O DNA de 7 indivíduos (5 afetados e 2 não afetados) foi ampliado por PCR (reação de cadeia de polimerase) usando *primers* específicos para 18 regiões que cobrem toda a codificação e regiões adjacentes do gene *PAX6* (7527 bp). Os produtos amplificados foram purificados de acordo com os protocolos da *Amersham Biosciences – GE Healthcare, Piscataway, JJ*. Ambas, fitas e sequências do DNA foram sequenciadas usando o ABI 3730;3730x *Sequence Analyser (Life Technologies, Carlsbad, CA)*. As mutações identificadas foram reampliadas e ressequenciadas para confirmação. As sequências de DNA e os cromotogramas foram alinhados e suas qualidades e acurácias foram checadas usando o *software CodonCode Aligner* (<http://www.codoncode.com>). O estudo

envolvendo a avaliação molecular destes indivíduos foi publicado por Fernandes-Lima et al.<sup>16</sup>.

#### **4.4.2 Avaliação oftalmológica**

Os 31 indivíduos portadores de aniridia incluídos no estudo foram submetidos à avaliação oftalmológica para avaliar e caracterizar possíveis anormalidades oculares associadas. O exame ocular constou de: a) Medida da Acuidade Visual sem e com correção, com tabela de Snellen; b) Avaliação da motilidade ocular extrínseca (presença de estrabismo e de nistagmo) foi feita empregando-se os testes *cover* and *uncover*; c) Biomicroscopia com lâmpada de fenda para avaliação da córnea (presença de microcórnea (< 10 mm de diâmetro), opacidade, vascularização), câmara anterior, íris (hipoplasia); zônula e cristalino (posicionamento e opacidade); d) Oftalmoscopia binocular indireta da retina (perda do reflexo macular), e) Gonioscopia (avaliação da raiz da íris, ângulo da câmara anterior e trabeculado); f) Tonometria de aplanção para medida da pressão intraocular (PIO); g) Avaliação macular com Tomografia de Coerência Óptica (OCT) CIRRUS SW (ver. 6.5.0.772 CARL ZEISS); e h) Paquimetria corneana e i) microscopia especular nas córneas transparentes.

A coleta de dados foi realizada em dois momentos. A primeira coleta ocorreu em agosto de 2013, período no qual foi realizado o estudo genético da família (já publicado)<sup>16</sup>. A segunda coleta de dados ocorreu em março de 2019, quando uma equipe de Oftalmologia do Hospital Universitário da UFAL, liderada pelo investigador (MJS) retornou ao município para uma nova avaliação oftalmológica

dos indivíduos afetados, incluindo a realização da Tomografia de Coerência Óptica (OCT).

#### **4.5 Análise Estatística**

Para a análise, foi utilizada a estatística descritiva (frequência absoluta e relativa e medidas de tendência central e de dispersão) e inferencial (testes de Shapiro-Wilk e t de Student). Considerou-se o intervalo de confiança de 95% e a significância de 5%.



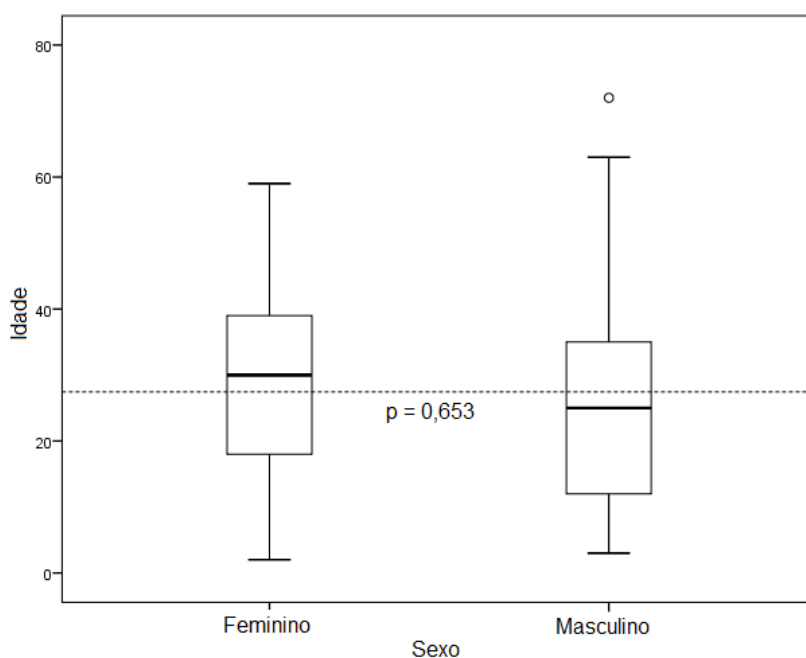
## **5 RESULTADOS**

---

---

## 5 RESULTADOS

Dos 31 indivíduos avaliados, 18 (58,1%) eram do sexo masculino e 13 (41,9%) do sexo feminino. Observou-se ampla variação da idade (entre 2 e 72 anos), com média geral do grupo igual a  $27,45 \pm 17,49$  anos. A média de idade das mulheres foi  $29,15 \pm 15,71$  anos e a dos homens foi  $26,22 \pm 19,0$  anos, sem diferença significativa (Figura 3).



**Figura 3** - *Boxplot* da idade e do sexo dos indivíduos com aniridia congênita em Alagoas, Brasil (n=31)

Dos 56 olhos avaliados, 26 eram olhos direitos e 30 olhos esquerdos. A avaliação oftalmológica mostrou que 61,3% (n=19) dos indivíduos apresentavam aniridia bilateral total. A aniridia unilateral total estava presente em 12,9% (n=4), aniridia bilateral parcial em 12,9% (n=4), aniridia unilateral parcial em 12,9% (n=4), pupila bilateral discórica em 12,9% (n=4) e pupila unilateral discórica 6,4% (n=2) dos afetados (Tabela 1).

**Tabela 1** - Anormalidades da íris identificadas nos indivíduos com aniridia congênita em Alagoas, Brasil (n=31)

<b>Anormalidades da íris</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Aniridia bilateral total	19	61,3
Aniridia unilateral total	4	12,9
Aniridia bilateral parcial	4	12,9
Aniridia unilateral parcial	4	12,9
Pupila bilateral discórica	4	12,9
Pupila unilateral discórica	2	6,4

Os sinais e sintomas oculares mais prevalentes foram o nistagmo (n=27; 87,1%), catarata (n=20; 64,5%), estrabismo (n=14; 45,2%), alterações corneanas, como opacidades e/ou vascularização (n=13; 41,9%), microcórnea (n=12; 38,7%), ectopia *lentis* (n=6; 19,4%) e fotofobia (n=14; 45,2%) (Tabela 2).

**Tabela 2** - Anormalidades oculares mais prevalentes nos indivíduos com aniridia congênita em Alagoas, Brasil (n=31)

Anormalidades oculares	n	%
Nistagmo	27	87,1
Catarata	20	64,5
Estrabismo	14	45,2
Opacidade corneana e/ou vascularização	13	41,9
Microcórnea	12	38,7
Ectopia <i>Lentis</i>	6	19,4
Glaucoma	3	9,7%

Os principais achados oftalmológicos estão apresentados na Figura 4.



Legenda: A. Aniridia total e catarata total; B. Aniridia e catarata; C. Opacidade corneana; D. Aniridia parcial e discoria; E. Neovascularização corneana; F. Phthisis bulbi; G. Aniridia e ectopia lentis; H. Aniridia parcial, corectopia e discoria; e I. Aniridia, ectopia lentis e catarata estrelada (Fotografias do investigador MJS).

**Figura 4** - Principais achados oculares nos indivíduos com aniridia congênita em Alagoas, Brasil

O detalhamento da avaliação oftalmológica, estratificada por olho, mostrou percentuais semelhantes de acometimento entre os olhos. No entanto, o olho esquerdo apresentou percentuais de acometimentos ligeiramente superiores ao olho direito nas variáveis microcórnea, neovascularização, catarata, ectopia *lentis* e glaucoma (Tabela 3).

**Tabela 3 -** Detalhamento dos achados da avaliação oftalmológica dos indivíduos com aniridia congênita em Alagoas, Brasil (n=31)

Variáveis	Olho direito		Olho esquerdo	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
<b>Íris</b>				
IMP (Impossível)	4 (12,90)	3,63-29,83	2 (6,45)	0,79-21,42
AP (Aniridia parcial)	3 (9,68)	2,04-25,75	4 (16,13)	5,45-33,73
PD (Pupila discórica)	3 (9,68)	2,04-25,75	3 (9,68)	2,04-25,75
AT (Aniridia total)	21 (67,74)	48,63-83,32	21 (67,74)	48,63-83,32
<b>Microcórnea</b>				
IMP (Impossível)	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42
Sim	7 (22,58)	9,59-41,10	10 (32,26)	16,68-51,37
Não	20 (64,52)	45,37-80,77	17 (54,84)	36,03-72,68
Não avaliado	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42
<b>Opacidade de córnea</b>				
IMP (Impossível)	1 (3,23)	0,08-16,70	-	-
Sim	12 (38,71)	21,85-57,81	11 (35,48)	19,23-54,63
Não	16 (51,61)	33,06-69,85	18 (58,06)	39,08-75,45
Não avaliado	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42
<b>Vascularização de córnea</b>				
IMP (Impossível)	1 (3,23)	0,08-16,70	-	-
Sim	7 (22,58)	9,59-41,10	8 (25,81)	11,86-44,61
Não	21 (67,74)	48,63-83,32	21 (67,74)	48,63-83,32
Não avaliado	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42

continua

**Tabela 3 -** Detalhamento dos achados da avaliação oftalmológica dos indivíduos com aniridia congênita em Alagoas, Brasil (n=31) (conclusão)

Variáveis	Olho direito		Olho esquerdo	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
<b>Catarata</b>				
IMP (Impossível)	5 (16,13)	5,45-33,73	3 (9,68)	2,04-25,75
Sim	17 (54,84)	36,03-72,68	18 (58,06)	39,09-75,45
Não	7 (22,58)	9,59-41,10	8 (25,81)	11,86-44,61
Não avaliado	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42
<b>Ectopia Lentis</b>				
IMP (Impossível)	5 (16,13)	5,45-33,73	4 (12,90)	3,63-29,83
Sim	3 (9,68)	2,04-25,75	6 (19,35)	7,45-37,47
Não	21 (67,74)	48,63-83,32	19 (61,29)	42,19-78,15
Não avaliado	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42
<b>Glaucoma</b>				
IMP (Impossível)	9 (29,03)	15,22-48,04	9 (29,03)	15,22-48,04
Sim	3 (9,68)	5,45-33,73	4 (12,90)	3,63-29,83
Não	15 (48,39)	30,15-66,94	14 (45,16)	27,32-63,97
Não avaliado	4 (12,90)	3,63-29,83	4 (12,90)	3,63-29,83
<b>Acuidade visual</b>				
0,05	2 (6,45)	0,79-21,42	1 (3,23)	0,08-16,70
0,25	-	-	1 (3,23)	0,08-16,70
0,3	1 (3,23)	0,08-16,70	-	-
CD (conta dedo)	10 (32,26)	16,68-51,37	11 (35,48)	19,23-54,63
IMP (Impossível)	1 (3,23)	0,08-16,70	1 (3,23)	0,08-16,70
MM (movimento de mão)	6 (19,35)	7,45-37,47	5 (16,13)	5,45-33,73
PL (Percepção de luz)	-	-	1 (3,23)	0,08-16,70
SPL (sem percepção de luz)	9 (29,03)	14,22-48,04	9 (29,03)	12,22-48,04
Não avaliado	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42

Ressalta-se que 25,8% (n=8) dos indivíduos referiram perda total de percepção de luz em ambos os olhos. Dos afetados, 2 indivíduos apresentavam AV de 0,05; 1 AV de 0,25 e outro de 0,3. Todos os demais apresentavam AV variando de conta dedos a sem percepção de luz. Cinco dos indivíduos afetados haviam sido

submetidos à cirurgia de facoemulsificação para correção da catarata em 2013 e outros 4 em 2019. Destes 9 pacientes, apenas 2 conseguiram AV pós-operatória de 0,05.

No exame de OCT (mácula) realizado em 2019, todos os 13 indivíduos examinados apresentavam perda da depressão foveal, redução da espessura macular. Catarata foi observada em 6 destes 13 pacientes (dez olhos) (Tabela 4).

**Tabela 4 -** Detalhamento dos achados dos exames de tomografia de coerência óptica realizados nos indivíduos com aniridia congênita, em Alagoas, Brasil (n=13)

Indivíduos	Sexo	Idade (anos)	Mt $\mu\text{m}$ (OD)	Mt $\mu\text{m}$ (OE)
1 *	M	48	Catarata	Catarata
2	F	18	283	214
3	F	40	192	316
4	M	11	240	208
5	F	34	Catarata	Catarata
6	M	25	246	Catarata
7 *	F	36	268	Prótese
8 *	F	35	Catarata	Catarata
9	F	35	262	266
10 *	F	24	178	Catarata
11	M	9	304	277
12	M	42	Catarata	Catarata
13	M	35	278	292

**Legenda:** Mt- espessura macular em micrômetros; \*Cirurgia de catarata realizada em 2019; M- masculino F- feminino; OD- olho direito; OE- olho esquerdo.



Como decorrência desta investigação, a família recebeu aconselhamento genético e um membro foi encaminhado para a Escola de Cegos Cyro Accioly, em Maceió, para aprender o método Braille e atuar como multiplicador junto aos demais membros da família.

## **6 DISCUSSÃO**

---

---

## 6 DISCUSSÃO

Aniridia é uma anomalia congênita rara em que as anormalidades da íris são a característica proeminente. No entanto, uma vez que outras estruturas oculares também são afetadas, o prognóstico visual é tipicamente pobre. Entre as anomalias sistêmicas que ocorrem em conjunto com a AC, algumas aparecem ao nascimento, enquanto outras se desenvolvem durante a primeira infância <sup>37</sup>. Portanto, é importante conhecer o curso clínico da AC e seu prognóstico visual. Várias publicações abordando pequenas séries de casos têm discutido a conduta na AC <sup>38-40</sup>, mas no conjunto, há pouca informação sobre suas características clínicas e prognóstico visual <sup>41</sup>.

Nesta investigação, dos 31 indivíduos afetados, 18 (58,1%) eram do sexo masculino e 13 (41,9%) do sexo feminino. Observou-se ampla variação da idade (de 2 a 72 anos), com média geral do grupo igual a  $27,45 \pm 17,49$  anos. A média de idade das mulheres foi  $29,15 \pm 15,71$  anos e a dos homens foi  $26,22 \pm 19,0$  anos, sem diferença significativa (Figura 3).

Dos 56 olhos avaliados, 26 eram olhos direitos e 30 olhos esquerdos. A avaliação oftalmológica mostrou que 61,3% (n=19) dos indivíduos apresentavam aniridia bilateral total, 12,9% (n=4) aniridia unilateral total, 12,9% (n=4) aniridia bilateral parcial, 12,9% (n=4) aniridia unilateral parcial, 12,9% (n=4) pupila bilateral discórica e outros 6,4% (n=2) apresentavam pupila unilateral discórica (Tabela 1). Houve predomínio do sexo masculino e ampla variação na faixa etária dos afetados.

A variação fenotípica da aniridia foi ampla, permitindo a contemplação de todas as combinações entre e intraindivíduos.

As anormalidades oculares mais prevalentes foram: nistagmo (n=27; 87,1%), catarata (n=20; 64,5%) e ectopia lentis (n=6; 19,4%), estrabismo 14 (45,2%), alterações corneanas, como opacidade e/ou vascularização (n=13; 41,9%), microcórnea (n=12; 38,7%) e ectopia *lentis* (n=6; 19,4%) (Tabela 2).

A causa de nistagmo em AC não é bem estabelecida. No entanto, pensa-se que seja o resultado ou de um mau desenvolvimento da visão central devido à hipoplasia foveal ou de um defeito de desenvolvimento no controle neural dos movimentos oculares <sup>41</sup>.

A catarata foi identificada em 20 (64,5%) indivíduos, sendo bilateral em 15. A *ectopia lentis* ocorreu em 6 (19,4%) indivíduos, sendo bilateral em 3. O desenvolvimento do tecido do cristalino é induzido pela estreita aposição de rudimentos da retina (cálice óptico) e esse processo indutivo corresponde a ativação do *SOX2* no domínio da superfície da ectoderme já expressando *PAX6* <sup>42</sup>. Anteriormente a isso, o gene lente-específico  $\delta$ -crystallin é ativado pela ligação cooperativa de *PAX6* e *SOX2* ao seu elemento acentuador específico <sup>43</sup>. Essas linhas de evidências indicam a contribuição principal das alças co-regulatórias formadas pelos genes *PAX6* e *SOX2* na regulação do desenvolvimento do cristalino e sugerem o envolvimento de alças regulatórias análogas no desenvolvimento da retina <sup>42, 43</sup>.

A opacidade de córnea nos pacientes com AC progride da periferia para o centro da córnea, evidenciando-se que o fenótipo destas células é conjuntival e não corneano <sup>44</sup>. Foi proposto que o epitélio da córnea presente ao nascimento não se origine das células germinativas límbicas e que mais tarde são substituídas pela

propagação das células do limbo <sup>44</sup>. A mutação no gene *PAX6* que atua na embriogênese, manutenção e proliferação das células límbicas é a responsável pelas alterações corneanas <sup>45</sup>. O tratamento cirúrgico da ceratopatia é reservado para os casos em que a baixa de visão é decorrente das alterações corneanas. Sendo a ceratopatia consequência de uma disfunção primária de células germinativas, o seu tratamento deve ser feito com transplante de células germinativas do limbo <sup>34</sup>.

O glaucoma na AC acomete de 6% a 75% dos afetados, manifesta-se no início da adolescência devido a alterações progressivas na estrutura do seio cameralar <sup>46-48</sup>. Segundo os autores, durante os primeiros anos de vida, a malha trabecular aparece aberta e não está coberta pelo estroma da íris. Com o passar do tempo, o estroma da íris cobre a área de filtragem, levando ao desenvolvimento do glaucoma.

Neste estudo, foram observadas redução do reflexo macular (n=3; 9,7%), *phthisis bulbi* (n=4; 12,9%) e microftalmia (n=5; 16,1%). A Figura 4 mostra os principais achados oftalmológicos.

O detalhamento da avaliação oftalmológica, mostrou percentuais semelhantes de acometimento entre os olhos. No entanto, o olho esquerdo apresentou percentuais de acometimentos ligeiramente superiores ao olho direito nas variáveis microcórnea, vascularização, catarata, ectopia *lentis* e glaucoma (Tabela 3). Ressalta-se que 25,8% (n=8) indivíduos referiam perda total de percepção da luz em ambos os olhos. Dos afetados, apenas 4 indivíduos apresentavam AV corrigida melhor do que conta dedos, 2 apresentaram AV de 0,05, 1 AV de 0,25 e outro de 0,3. Os outros 27 indivíduos apresentavam AV variando de conta dedos a sem percepção de luz (Tabela 3). Cinco dos indivíduos afetados haviam sido submetidos à cirurgia de

facoemulsificação para correção da catarata em 2013 e outros 4 em 2019. Destes 9 pacientes, apenas 2 conseguiram AV pós-operatória de 0,05. A indicação tardia e a presença de alterações maculares contribuíram para não se ter obtido uma melhora significativa da AV nestes indivíduos.

No exame de OCT (mácula) realizado em 2019, todos os 13 indivíduos examinados apresentavam perda da depressão foveal, redução da espessura macular e baixa acuidade visual. Catarata foi observada em 6 destes 13 pacientes (dez olhos) (Tabela 4).

O início das manifestações clínicas na AC ocorre logo nos primeiros anos de vida <sup>12-13</sup>. O comprometimento da função visual resulta em prejuízos físico-funcionais, psicológicos e sociais, com conseqüente redução da qualidade de vida dos indivíduos afetados. Nesse sentido, o diagnóstico, manejo e a instituição de reabilitação precoce poderiam reduzir o impacto da doença na qualidade de vida dos indivíduos afetados. O agravamento da função visual em tenra idade e a importância da intervenção médica precoce foi mostrado em estudo de caso de Gazzola et al. <sup>48</sup>. Os autores relataram o caso de um indivíduo com aniridia bilateral e catarata congênita progressiva tratada aos sete anos de idade. O tratamento cirúrgico consistiu em facoemulsificação complementada com capsulotomia anterior por laser de femtosegundo, implante de lente intraocular e vitrectomia via *pars plana* combinada com capsulotomia posterior. O resultado bem sucedido dessa terapêutica impactou positivamente na qualidade de vida do paciente em questão. Ademais, resultados favoráveis com a realização de transplante ceratolímico alógeno (KLAL) foram relatadas por Holland et al. <sup>34</sup>. Os autores relataram que 74% dos pacientes conseguiram uma superfície ocular estável com a AV melhorando de 20/1000 para

20/165. Silva et al.<sup>35</sup> mostraram que o tratamento do glaucoma com a implantação de tubo de drenagem em 21 olhos com aniridia concomitantemente ao implante de ceratoprótese de Boston (B-KPRO) tipo 1 com placa posterior de titânio ofereceram reabilitação visual favorável nos dois anos de seguimento dos pacientes. Os procedimentos foram realizados no Massachusetts Eye and Ear, Boston, Estados Unidos da América, entre outubro de 2007 e dezembro de 2015.

No entanto, as condições sociais da maior parte da família estudada eram precárias: crianças que não frequentavam a escola por terem visão insuficiente para acompanharem a rotina e jovens perdendo progressivamente a visão e abandonando a ocupação. A família estava vivendo quase ou exclusivamente de auxílios governamentais.

As famílias de baixa renda podem apresentar um risco maior de nascimentos com doenças congênitas creditado à deficiência de macro e micronutrientes na alimentação das mães antes e durante a gestação e de aumento de exposição a teratógenos, como álcool e infecções<sup>16</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que programas de saúde incluam e integrem ações específicas em genética desde os seus níveis mais básicos até os mais complexos, sem dissociação entre prevenção e atenção à saúde<sup>49</sup>.

Como vimos, apesar de ser uma anomalia rara, a AC merece atenção especial, devido aos prejuízos funcionais e sociais que traz aos indivíduos afetados. Em decorrência da perda visual progressiva, que pode ser iniciada ainda na infância, estes indivíduos são impostos a limitações de acesso à educação e à profissionalização. Embora a AC não tenha cura, os resultados visuais levantados

nesta investigação enfatizam a necessidade de os indivíduos afetados e seus familiares terem acesso a tratamento precoce e aconselhamento genético.

Na AC, as variações genóticas e fenotípicas têm sido objeto de investigações recorrentes. A análise do *pedigree* dos indivíduos incluídos neste estudo foi concordante com herança autossômica dominante com penetração incompleta <sup>16</sup>. A análise molecular identificou nos indivíduos do estudo mudança heterozigótica de G>A no primeiro nucleotídeo do íntron 5 (c.141+1G>A), sugerindo que esta mutação tenha levado a uma “perturbação” no *donor splice site* do éxon 5 que contém o *Paired Domain* (PD) <sup>16</sup>.

A avaliação oftalmológica dessa família de Água Branca, sertão de Alagoas, com AC, mostrou indivíduos afetados com amplas variações fenotípicas inter e intrafamiliar, associadas a outras anormalidades oculares, com pobre prognóstico visual. Os dados levantados por esta investigação mostraram a necessidade de os afetados terem acesso ao manejo das anormalidades que podem ser tratadas (catarata congênita, doenças da córnea, glaucoma) uma vez que são as responsáveis por parcela significativa da perda visual progressiva que se inicia ainda na primeira infância. Esses resultados ressaltaram, sobretudo, a necessidade de os afetados e seus familiares terem acesso ao aconselhamento genético.



## **7 CONCLUSÃO**

---

---

## 7 CONCLUSÃO

A avaliação oftalmológica da família de Água Branca, no sertão de Alagoas, com AC, mostrou que:

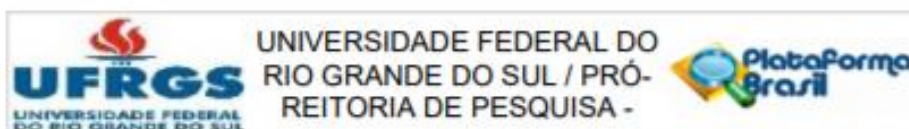
- Os indivíduos afetados apresentavam amplas variações fenotípicas inter e intrafamiliar;
- Associadas à hipoplasia da íris foram identificadas as seguintes anormalidades oculares: microcórnea, opacidade e vascularização de córnea, opacidade e ectopia do cristalino, nistagmo, estrabismo, glaucoma, perda do reflexo macular, microftalmia e *phthisis bulbi*; e
- A perda de percepção de luz em ambos os olhos já havia acometido 25,8% (8/31) dos afetados e que apenas 12,9% (4/31) conservavam AV melhor do que conta dedos.

Como decorrência desta investigação, a família recebeu aconselhamento genético e um membro foi encaminhado para a Escola de Cegos Cyro Accioly, em Maceió, Alagoas, para aprender o método Braille e atuar como multiplicador junto aos demais membros da família.



## 8 ANEXOS

## ANEXO 1- Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação clínica e genética em famílias com aniridia congênita

**Pesquisador:** LAVINIA SCHULER FACCINI

**Área Temática:** Área 1. Genética Humana.

(Trata-se de pesquisa envolvendo genética humana não contemplada acima.);

**Versão:** 2

**CAAE:** 10131012.6.0000.5347

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL/COMITÊ DE ÉTICA EM

**Patrocinador Principal:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 195.023

**Data da Relatoria:** 07/02/2013

#### Apresentação do Projeto:

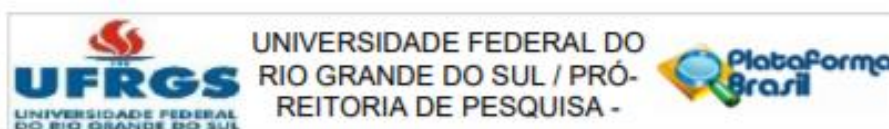
O estudo pretende avaliar uma comunidade localizada em Água Branca, Alagoas, onde várias pessoas são afetadas pela aniridia. A aniridia é uma condição genética rara, com uma forma de herança autossômica dominante, com alta penetrância e expressividade variável. Entre os problemas de saúde, destaca-se a perda parcial ou total da visão. O estudo de famílias com muitos afetados tanto do ponto de vista clínico como molecular, permite não apenas a identificação da mutação patogênica, mas também a identificação de genes modificadores possivelmente envolvidos na manifestação fenotípica desta condição.

Em março de 2012, uma senhora de 29 anos com diagnóstico de aniridia foi atendida no Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário da UFAL para aconselhamento genético. Durante a consulta, foi relatada a presença de diversos outros afetados, todos residentes no município de Água Branca. Um contato inicial com esta família indicou o interesse de participação em uma investigação mais ampla dos afetados e seus familiares com vistas ao aconselhamento genético e orientações para cuidado e tratamento.

#### Objetivo da Pesquisa:

Investigar famílias com aniridia congênita na população brasileira. Na primeira etapa da pesquisa será realizada a investigação de indivíduos com aniridia e seus familiares, residentes em Água

**Endereço:** Av. Paulo Gama, 110 - 2º andar do Prédio da Retona - Campus Centro  
**Bairro:** Farrowpilha **CEP:** 90.040-060  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propeq.ufrgs.br



Branca, Alagoas. Num segundo momento amostras de saliva serão coletadas para que a investigação em nível de DNA possa ser realizada. Os autores pretendem identificar a(s) mutação (ões) envolvida(s) na patologia que acomete os pacientes de Água Branca, e deste modo, contribuir para o diagnóstico e aconselhamento genético dos envolvidos. Além disso, o estudo também pretende gerar conhecimento sobre as rotas de genes envolvidos no desenvolvimento ocular.

Visto este ser um projeto conectado a outros, vale lembrar que os pacientes que participarão do presente estudo serão acompanhados por uma equipe multidisciplinar, incluindo médicos oftalmologistas, de modo que entre os objetivos da proposta está o acompanhamento e tratamento dos afetados e familiares.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Adequadamente apresentados após cumprimento das diligências.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto apresenta relevância científica e social, sendo que a presente versão atendeu as diligências solicitadas pelo CEP-UFRGS.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequado.

**Recomendações:**

Aprovar.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Atendido todos as diligências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

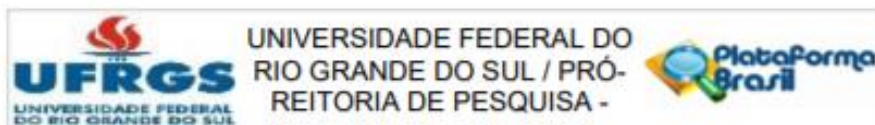
Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto apresenta relevância científica e social, sendo que a presente versão atendeu as diligências solicitadas pelo CEP-UFRGS.

Encaminha-se

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - 2º andar do Prédio da Reitoria - Campus Centro  
 Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: stua@propeq.ufrgs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL / PRÓ-  
REITORIA DE PESQUISA -

PORTO ALEGRE, 07 de Fevereiro de 2013

---

**Assinador por:**  
**MARIA DA GRAÇA CORSO DA MOTTA**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Paulo Gama, 110 - 2º andar do Prédio da Retoria - Campus Centro  
**Bairro:** Farroupilha **CEP:** 90.040-060  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** [etica@propeq.ufrgs.br](mailto:etica@propeq.ufrgs.br)

## ANEXO 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Adulto)

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Adulto)

**Projeto: Avaliação clínica e genética em famílias com aniridia congênita**

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos estudando fatores genéticos que podem estar relacionados a um defeito de nascença da íris que se chama aniridia, e que pode levar à cegueira. Para isso, vamos analisar histórias das famílias com aniridia, onde são importantes informações tanto dos afetados, como dos seus familiares sem aniridia. Precisaremos realizar uma entrevista com perguntas sobre a história da sua família, fazer um exame clínico e oftalmológico em você e seus filhos (se tiver), coletar amostras de saliva sua e de seus filhos e realizar fotografias do seu rosto e de seus filhos. Além disso, se você autorizar, iremos consultar seus registros médicos e de seus filhos em hospitais ou postos de saúde para obter informações complementares.

Gostaríamos de pedir a sua autorização para realizar estes procedimentos. Algumas pessoas podem preferir participar de apenas uma etapa da pesquisa e não de outras, sem que isso seja um impedimento. O material coletado será utilizado única e exclusivamente para fins do projeto de pesquisa, isto é, para a pesquisa de fatores envolvidos na aniridia, sendo garantido o sigilo das informações obtidas. As análises dos fatores genéticos serão feitas no Departamento de Genética na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A coleta de saliva é um procedimento indolor e será realizada por pessoal devidamente treinado utilizando um recipiente descartável e individual. O contato da boca é com a parte esterilizada do recipiente, portanto não há risco de contaminação.

Você terá direito ao acesso aos resultados da investigação genética. Se tiver interesse, vamos lhe entregar estes resultados através de uma consulta médica que se chama aconselhamento genético. Nesta consulta explicaremos o que estes resultados significam para sua saúde e de seus filhos. Poderemos lhe explicar também quais são as chances que você tem de ter filhos com aniridia e que tipos de tratamento são disponíveis para melhorar a sua saúde.

Os pesquisadores responsáveis pelo projeto são os médicos geneticistas, Profa. Lavinia Schuler-Faccini, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (51 3308-9826) e a Profa. Isabella Monileo (82 3202-3774) e o Prof. Reinaldo Luna (82 3315-6711) que poderão ser contatados em caso de dúvidas, assim como o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (51 3308-3629).

Ao participar deste projeto você tem o direito de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca da pesquisa. Também tem liberdade de não participar do estudo ou de mudar de ideia mesmo depois de ter concordado.

#### **A. Consentimentos dados pelo participante com idade adulta legal**

##### **Coleta de dados familiares e de saúde (entrevista)**

- Concordo em fornecer informações sobre mim e minha família, relacionadas ao nascimento de pessoas com aniridia e outros dados de saúde.
- Não concordo em fornecer informações sobre mim e minha família, relacionadas ao nascimento de pessoas com aniridia e outros dados de saúde.

##### **Exame físico e oftalmológico**

- Concordo em ser examinado por médicos geneticistas e oftalmologistas.
- Não concordo em ser examinado por médicos geneticistas e oftalmologistas.



**Coleta de material biológico (saliva)**

- Concordo em fornecer amostra de saliva para extração de DNA para análise de fatores genéticos envolvidos com aniridia.
- Não concordo em fornecer amostra de saliva para extração de DNA para análise de fatores genéticos envolvidos com aniridia.

**Coleta de fotografias**

- Autorizo a realização de fotografias de meu rosto.
- Não autorizo a realização de fotografias de meu rosto.

**Autorização para acesso de informações de prontuários**

- Autorizo a consulta de dados dos meus prontuários médicos.
- Não autorizo a consulta de dados dos meus prontuários médicos.

Declaro que li ou me foi lido este termo e que minhas dúvidas foram esclarecidas antes da concordância na participação. Declaro ainda que uma cópia deste termo me foi fornecida.

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura ou impressão digital: \_\_\_\_\_

Testemunha no caso de participante não alfabetizado: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

## **ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Criança e Adolescente)**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Criança e Adolescente)**

**Projeto: Avaliação clínica e genética em famílias com aniridia congênita**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Estamos estudando fatores genéticos que podem estar relacionados a um defeito de nascença da íris que se chama aniridia, e que pode levar à cegueira. Para isso, vamos analisar histórias das famílias com aniridia, onde são importantes informações tanto dos afetados, como dos seus familiares sem aniridia. Precisaremos realizar uma entrevista com perguntas sobre a história da sua família, fazer um exame clínico e oftalmológico em você e seus filhos (se tiver), coletar amostras de saliva sua e de seus filhos e realizar fotografias do seu rosto e de seus filhos. Além disso, se você autorizar, iremos consultar seus registros médicos e de seus filhos em hospitais ou postos de saúde para obter informações complementares.

Gostaríamos de pedir a sua autorização para realizar estes procedimentos. Algumas pessoas podem preferir participar de apenas uma etapa da pesquisa e não de outras, sem que isso seja um impedimento. O material coletado será utilizado única e exclusivamente para fins do projeto de pesquisa, isto é, para a pesquisa de fatores envolvidos na aniridia, sendo garantido o sigilo das informações obtidas. As análises dos fatores genéticos serão feitas no Departamento de Genética na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A coleta de saliva é um procedimento indolor e será realizada por pessoal devidamente treinado utilizando um recipiente descartável e individual. O contato da boca é com a parte esterilizada do recipiente, portanto não há risco de contaminação.

Você terá direito ao acesso aos resultados da investigação genética. Se tiver interesse, vamos lhe entregar estes resultados através de uma consulta médica que se chama aconselhamento genético. Nesta consulta explicaremos o que estes resultados significam para sua saúde e de seus filhos. Poderemos lhe explicar também quais são as chances que você tem de ter filhos com aniridia e que tipos de tratamento são disponíveis para melhorar a sua saúde.

Os pesquisadores responsáveis pelo projeto são os médicos geneticistas, Profa. Lavinia Schuler-Faccini, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (51 3308-9826) e a Profa. Isabella Monlleo (82 3202-3774) e o Prof. Reinaldo Luna (82 3315-6711) que poderão ser contatados em caso de dúvidas, assim como o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (51 3308-3629).

Ao participar deste projeto você tem o direito de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca da pesquisa. Também tem liberdade de não participar do estudo ou de mudar de ideia mesmo depois de ter concordado.

**B. Consentimentos dados pelos pais (ou tutor legal) da criança ou adolescente**

**Coleta de dados familiares e de saúde (entrevista)**

- Concordo em fornecer informações de saúde.
- Não concordo em fornecer informações de saúde.

**Exame físico e oftalmológico**

- Concordo que seja realizado examinado por médicos geneticistas e oftalmologistas.
- Não concordo que seja realizado examinado por médicos geneticistas e oftalmologistas.

**Coleta de material biológico (saliva)**

- Concordo em fornecer amostra de saliva para extração de DNA para análise de fatores genéticos envolvidos com aniridia.
- Não concordo para extração de DNA para análise de fatores genéticos envolvidos com aniridia.

**Autorização para acesso de informações de prontuários**

- Autorizo a consulta de dados dos prontuários médicos.
- Não autorizo a consulta de dados dos prontuários médicos.

Declaro que li ou me foi lido este termo e que minhas dúvidas foram esclarecidas antes da concordância na participação. Declaro ainda que uma cópia deste termo me foi fornecida.

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Nome do responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura ou impressão digital: \_\_\_\_\_

Testemunha no caso de participante não alfabetizado: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

**ANEXO 4- Carta de autorização**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Universidade Federal de Alagoas

Carta de autorização

Senhor(a) coordenador(a)

A pesquisa intitulada "Avaliação clínica e genética de famílias com Aniridia Congênita" (CAAE 10131012.6.0000.5347, parecer 195.023 de 07/02/2013), coordenada pela Profa Dra Lavinia Schuler-Faccini (Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS), teve início em 2013.

Durante a primeira etapa desta pesquisa foram dados clínicos e genéticos de famílias com aniridia congênita residentes em Alagoas. As fichas clínicas dos participantes desta etapa encontram-se sob guarda da Profa Dra Isabella Lopes Monlleó (Universidade Federal de Alagoas - UFAL), colaboradora da pesquisa, responsável por sua execução em Alagoas.

A presente carta tem por objetivo de autorizar o professor Mario Jorge Santos, membro da equipe executora desta pesquisa, a utilizar dados clínicos dos pacientes com aniridia congênita residentes em Alagoas, em estudo específico a ser desenvolvido como parte de sua pós-graduação em nível de doutorado na Universidade de São Paulo.

Sendo o que se apresenta para o momento.  
Subscrevemo-nos.  
Atenciosamente.

  
Profa Dra Isabella Lopes Monlleó  
Faculdade de Medicina  
Serviço de Genética Clínica  
Universidade Federal de Alagoas

  
Profa Dra Lavinia Schuler-Faccini  
Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## ANEXO 5 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Alterações oftalmológicas em uma comunidade familiar com aniridia, em cidade do sertão de Alagoas.

**Pesquisador:** MILTON RUIZ ALVES

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 01601516.9.0000.0065

**Instituição Proponente:** Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.897.358

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo, multi-institucional, que envolve a FMUSP-SP (Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia) e a Universidade Federal de Alagoas, para realização de estudo que aborda uma condição oftalmológica, a aniridia, em foco familiar regional no Estado de Alagoas. Este projeto visa descrever os aspectos clínicos deste foco familiar, através da consulta de arquivos médicos.

#### Objetivo da Pesquisa:

Claros.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem riscos, e benefícios bem definidos.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com relevância clínica e com caracterização de focos familiares.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nada a declarar

#### Recomendações:

Nada a declarar.

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.807.358

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto factível.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_815718.pdf	01/11/2016 11:33:25		Aceito
Folha de Rosto	FR_Protocolo_Registro_CEP_15448.pdf	01/11/2016 11:32:49	MILTON RUIZ ALVES	Aceito
Outros	Autorizacao_Univer_Federal_Alagoas.pdf	01/11/2016 11:32:41	MILTON RUIZ ALVES	Aceito
Outros	Cadastro_CEP_FMUSP_15448.pdf	01/11/2016 11:32:02	MILTON RUIZ ALVES	Aceito
Outros	Oficio_357_Aprovacao_Depto Oftalmologia.pdf	01/11/2016 11:31:19	MILTON RUIZ ALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Anidria_versao_01_08_16.doc	25/10/2016 15:24:14	MILTON RUIZ ALVES	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 19 de Janeiro de 2017

Assinado por:  
Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira  
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

## **9 REFERÊNCIAS**

---

---



## 9 REFERÊNCIAS

1. Landsend ES, Uheim ΘA, Pedersen HR, Lagali N, Baraas RC, Utheim TP. The genetics of congenital aniridia – a guide for the ophthalmologist. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(1):105-13.
2. Balczarek ZC, Lai ZC, Kumar S. Evolution of functional diversification of the paired box (Pax) DNA-binding domains. *Mol Biol Evol* 1997;14(8):829-42.
3. Gehring WJ. The master control gene for morphogenesis and evolution of the eye. *Genes Cells*. 1997;1:11-15.
4. Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, Young SR, Favor J, Maas RI. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet*. 1994;7(4):463-71.
5. Talamillo A, Quinn JC, Collinson JM, Caric D, Price DJ, West JD, Hill RE. Pax6 regulates regional development and neuronal migration in the cerebral cortex. *Dev Biol* 2003;255(1):151-63.
6. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116(4):984-8.
7. Tzoulaki I, White IMS, Hanson IM. PAX6 mutations: genotype-phenotype correlations. *BMC Genetics*. 2005;6:27.
8. Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol*. 1984;28(6):621-42.
9. Roy FH. Ocular syndromes and systemic disease. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

10. Singh D, Verma A. Aniridia clinical presentation. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/1208379-clinical> Acesso em 29/10/2017.
11. Hanson I, Jordan T, van Heyningen V. Aniridia. In: Wright AF, Jay B (eds): *Molecular genetics of inherited eye disorders*. Amsterdam: Harwood Academic; 1994. p.445-467.
12. Prosser J, van Heyningen V. PAX6 mutations reviewed. *Hum Mutat*. 1998;11(2):93-108.
13. Elsas FJ, Maumenee IH, Kenyon KR, Yoder F. Familial aniridia with preserved ocular function. *Am J Ophthalmol*. 1977;83(5):718-24.
14. Francois J, Coucke D, Coppieters R. Aniridia-Wilms' tumor syndrome. *Ophthalmologica*. 1977;174(1):35-9.
15. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Norkool P. Screening of children with hemihypertrophy, aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(3):188-92.
16. Fernandes-Lima ZS, Paixão-Côrtes VR, Andrade AKM, Fernandes AS, Coronado BNL, Monte Filho HP, Santos MJ, de Omena Filho RL, Biondi FC, Ruiz-Linares A, Ramallo V, Hünemeier T, Schuler-Faccini L, Monlleó IL. Ocular and craniofacial phenotypes in a large Brazilian family with congenital aniridia. *Clin Genet*. 2014;87(1):68-73.
17. França ESS. Mutations and polymorphisms analysis in PAX6 gene of patients with Aniridia and Morning Glory Syndrome. Master's thesis. Campinas; 2009. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/> Acesso: agosto 2019.

18. Llerena JC Jr, de Almeida JCC, Bastos E, Crolla JA. FISH studies in a girl with sporadic aniridia and an apparently balanced de novo t(11;13)(p13;q33) translocation detect a microdeletion involving the WAGR region. *Genet Mol Biol.* 2000;23(3):535-9.
19. Andrade JGR de, Guaragna MS, Soardi FC, Guerra-Júnior G, Mello MP, Maciel-Guerra AT. Clinical and genetic findings of five patients with WT1-related disorders. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(8):1236-43.
20. Lim HT, Kim DH, Kim H. PAX6 aniridia syndrome: clinics, genetics and therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(5):436-47.
21. Shields MB. Axenfeld-Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1983;81:736-84.
22. Kokotas H, Petersen MB. Clinical and molecular aspects of aniridia. *Clin Genet.* 2010;77(5):409-20.
23. Miller RW, Fraumeni JF Jr, Manning MD. Association of Wilms's tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med.* 1964;270:922-7.
24. Alward WL. Axenfeld-Rieger syndrome in the age of molecular genetics. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(1):107-15.
25. Gehring WJ. The evolution of vision. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2014;3(1):1-40.
26. Cvekl A, Sax CM, Bresnick EH, Piatigorsky J. A complex array of positive and negative elements regulates the chicken alpha A-crystallin gene: involvement of Pax-6, USF, CREB and/or CREM, and AP-1 proteins. *Mol Cell Biol.* 1994;14:7363-76.

27. Simpson TI, Price DJ. PAX-6; a pleiotropic player in development. *BioEssays*. 2002;24(11):1041-51.
28. Manuel MN, Mi D, Mason JO, Price DJ. Regulation of cerebral cortical neurogenesis by the Pax6 transcription factor. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:70.
29. Deml B, Reis LM, Lemyre E, Clark RD, Kariminejad A, Semina EV. Novel mutations in PAX6, OTX2 and NDP in anophthalmia, microphthalmia and coloboma. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(4):535-541.
30. LOVD – Liden Open Variation Database. Disponível em <https://www.lovd.nl/2.0/>. Acesso em 11 09 2018.
31. Ansari M, Rainger J, Hanson IM, Williamson KA, Sharkey F, Harewood L, et al. Genetic Analysis of 'PAX6-Negative' Individuals with Aniridia or Gillespie Syndrome. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153757.
32. Lee HJ, Colby KA. A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(5-6):306-12.
33. Pedroso L, Prata Jr JA. Aniridia. In: Höffling-Lima AL, Moeller CTA, Freitas D, Martins EM (eds): *Manual de Condutas em Oftalmologia*. Unifesp. Instituto da Visão. São Paulo: Atheneu; 2008. p.585-87.
34. Holland EJ, Djalilian AR, Schwartz GS. Management of aniridic keratopathy with keratolimbic allograft: a limbal stem cell transplantation technique. *Ophthalmology*. 2003;110(1):125-30.
35. Silva RNE, Shen LQ, Chiou CA, Pasquale LR, Dohlman CH, Alves MR. Glaucoma management in patients with aniridia and Boston type 1 keratoprosthesis. *Am J Ophtahlmol*. 2019;207(11):258-67.

36. Neuhann IM, Neuhann TF. Cataract surgery and aniridia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(1):60-4.
37. Yokoi T, Nishina S, Fukami M, Ogata T, Hosono K, Hotta Y, Azuma N. Genotype–phenotype correlation of PAX6 gene mutations in aniridia. *Hum Genome Var*. 2016;3:15052.
38. Grove JH, Shaw MW, Bourque G. A family study of aniridia. *Arch Ophthalmol*. 1961;65:81-94.
39. Prosser J, van Heyningen V. PAX6 Mutations Reviewed. *Hum Mutat*. 1998;11(2):93-108.
40. Sonoda S, Isashiki Y, Tabata Y, Kimura K, Kakiuchi T, Ohba N. A novel PAX6 gene mutation (P118R) in a family with congenital nystagmus associated with a variant form of aniridia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(7):552-8.
41. Chang JW, KimHJ, Kim S-J, Yu YS. Congenital aniridia: long-term clinical course, visual outcome, and prognostic factors. *Korean J Ophthalmol*. 2014;28(6):479-85.
42. Kamachi Y, Uchikawa M, Collignon J, Lovell-Badge R, Kondoh H. Involvement of Sox1, 2 and 3 in the early and subsequent molecular events of lens induction. *Development*. 1998;125(130):2521-32.
43. Kondoh H, Uchikawa M, Kamachi Y. Interplay of Pax6 and SOX2 in lens development as a paradigm of genetic switch mechanisms for cell differentiation. *Int J Dev Biol*. 2004;48(8-9):819-27.
44. Marcon A, Cresta FB, Alves MR. Alterações congênitas. In: Gomes JAP, Alves MR (Eds). *Superfície Ocular. Córnea. Limbo. Conjuntiva. Filme lacrimal*. 2. ed. Rio de Janeiro: GEN - Guanabara Koogan; 2011. p. 227-30.

45. Nishida K, Kinoshita S, Ogashi Y, Kuwayama Y, Yamamoto S. Ocular surface abnormalities in aniridia. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(3):368-75.
46. Lee H, Meyers K, Lanigan B, O'Keefe M. Complications and visual prognosis in children with aniridia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2010;47(4):205-10.
47. Grant WM, Walton DS. Progressive changes in the angle in congenital aniridia, with development of glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1974;72:207-28.
48. Gazzola LN, Ghem MRD, Serpe C, Santhiago MR, Mello GR. The role of a femtosecond laser in congenital cataract associated with aniridia. *Arq Bras Oftalmol*. 2018;81(5):433-6.
49. Christianson A, Modell B. Medical genetics in developing countries. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:219-65.

## **10 APÉNDICE**

---

---

## 10 APÊNDICE

### Artigo submetido - Revista Brasileira de Oftalmologia [RBO]

Professor Mario Jorge Santos,

Agradecemos a submissão do trabalho "Ophthalmological evaluation and integrated intervention in a family with congenital aniridia in Alagoas, Brazil" para a revista Revista Brasileira de Oftalmologia.

Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão: <https://rbo.emnuvens.com.br/rbo/author/submission/1216>

Login: mariojoregesantos

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail.

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

Prof. Dr. Arlindo José Freire Portes  
Revista Brasileira de Oftalmologia

---

Revista Brasileira de Oftalmologia  
<http://rbo.emnuvens.com.br/rbo>



Ophthalmological evaluation and integrated intervention in a family with congenital aniridia in Alagoas, Brazil

Avaliação oftalmológica e intervenção integrada em família com aniridia congênita em Alagoas, Brasil.

Mario Jorge Santos<sup>1</sup>, Milton Ruiz Alves<sup>2</sup>, Carlos Dornels Freire de Souza<sup>3</sup>, Bruno Nobre Lins Coronado<sup>4</sup> e Janaina Christina Norberto de Souza<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Médico Oftalmologista. Doutorando em Ciências. Universidade de São Paulo (USP). Professor da Faculdade de Medicina (FAMED), Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

<sup>2</sup> Médico oftalmologista. Professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

<sup>3</sup> Professor do curso de medicina, Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

<sup>4</sup> Professor do curso de medicina, Centro de Ensino Superior de Maceió (CESMAC).

<sup>5</sup> Médica oftalmologista do Instituto da Visão, Maceió – Alagoas.

**Fonte de financiamento:** suporte financeiro do INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional).

**Pareceres CEP:** aprovados (anexados)

- Protocolo n. 195.023; 07/02/2013), com suporte financeiro do INAGEMP.
- Protocolo n. 1.897.358; 17/01/2017).

**Conflito de interesses:** declaram não haver.

**Instituição onde foi realizado o trabalho:** Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Brasil  
Departamento de Oftalmologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas, Maceió.

---

#### **Autor correspondente**

Mario Jorge Santos.

Universidade Federal de Alagoas

Campus A. C. Simões

Av. Lourival Melo Mota, S/N, Tabuleiro do Martins, Maceió - AL, Cep: 57072-970

**E-mail:** oftalmomario@gmail.com

#### **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** We aimed to describe the clinical and phenotypic manifestations as well as the visual prognosis of a family with CA in Northeastern Brazil. **METHODS:** This was a cross-sectional study involving 31 individuals (56 eyes) from the same family presenting CA phenotypes. The study population resided in the municipality of Água Branca, in the backlands of the state of Alagoas, Northeastern Brazil. The clinical and phenotypic variables were analyzed. For the analysis, descriptive statistics (absolute and relative frequency and measures of central tendency and dispersion) and inferential statistics (Shapiro–Wilk and Student’s t tests) were used, with 95% confidence intervals and significance set at 5%. **RESULTS:** Of the 31 individuals, 18 (58.1%) were male, with a mean age of  $27.45 \pm 17.49$  years, with no difference between sexes. Of the 56 eyes evaluated, 26 and 30 were right and left eyes, respectively; 61.3% (n = 19) individuals had complete bilateral aniridia and 25.8% (n = 8) reported a total loss of light perception in both the eyes. The most prevalent ocular abnormalities were nystagmus (n = 27; 87.09%), cataract (n = 20; 64.5%), strabismus (n =

14; 45.2%), corneal changes such as opacities and/or vascularization (n = 13; 41.93%), and ectopia lentis (n = 6; 19.4%). Further, 13 individuals underwent retinal optical coherence tomography, six men and seven women aged 9–48 (mean, 30.15 ± 15.9) years. All patients presented absence of foveal depression as well as reduced macular thickness and visual acuity. Nine subjects underwent phacoemulsification. **CONCLUSION:** The study showed wide phenotypic variation among the studied individuals, with poor visual prognosis. The study highlights the need to establish comprehensive care mechanisms for families with the disease.

**Descriptors:** Aniridia; PAX6 gene; Phenotype; congenital abnormalities, therapy  
Visual Acuity

## RESUMO

**OBJETIVO:** Descrever manifestações clínicas e fenotípicas e o prognóstico visual de uma família com aniridia congênita (AC). **MÉTODOS:** Trata-se de estudo transversal envolvendo 31 indivíduos (56 olhos), de uma mesma família com fenótipo de AC residindo no município de Água Branca, no sertão do estado de Alagoas, região nordeste do Brasil. Foram analisadas variáveis clínicas e fenotípicas. Para a análise, foi utilizada a estatística descritiva (frequência absoluta e relativa e medidas de tendência central e de dispersão) e inferencial (testes de Shapiro-Wilk e t Student). Considerou-se o intervalo de confiança de 95% e a significância de 5%.

**RESULTADOS:** Dos 31 indivíduos, 18 (58,1%) eram do sexo masculino, com média de idade de 27,45±17,49, sem diferença entre os sexos. Dos 56 olhos avaliados, 26 eram olhos direitos e 30 olhos esquerdos: 61,3% (n=19) apresentavam aniridia bilateral total; 25,8% (n=8) referiam perda total de percepção da luz em ambos os olhos. As anormalidades oculares mais prevalentes foram o nistagmo (n=27; 87,09%), catarata (n=20; 64,5%), estrabismo 14 (45,2%), alterações opacidades ou vascularização corneanas (n=13; 41,93%) e ectopia *lentis* (n=6; 19,4%). Os 13 indivíduos submetidos à tomografia de coerência óptica (OCT) retiniana apresentavam perda da depressão foveal, redução da espessura macular e redução da acuidade visual. Nove indivíduos foram submetidos a cirurgia de facoemulsificação. **CONCLUSÃO:** O estudo mostrou ampla variação fenotípica entre os indivíduos estudados, com pobre prognóstico visual. O estudo destaca a necessidade de estabelecer mecanismos de cuidado integral para as famílias com a doença.

**Descritores:** Aniridia, genética, gene PAX6, fenótipo, anormalidades congênitas, terapêutica, Acuidade Visual

## INTRODUCTION

Congenital aniridia (CA) is a rare genetic disorder that affects about 1:40,000–1:100,000 live births<sup>1,2</sup>. Approximately 2/3th cases are due to autosomal dominant inheritance with high penetrance and variable expressivity, whereas 1/3th cases are sporadic cases due to *de novo* mutation<sup>3</sup>. The PAX6 gene accounts for approximately 90% of mutations because it is related to the coding of an important transcription factor that is involved in the development of the ocular structures, olfactory structures, central nervous system, and pancreas<sup>4</sup>.

CA is characterized by iris hypoplasia, and in 85% cases, CA is associated with other structural and/or functional ocular abnormalities such as cataract, glaucoma, corneal opacity, lens subluxation, foveal, optic nerve, macular hypoplasia, nystagmus, strabismus, photophobia, and others<sup>1,5</sup>. Therefore, the term “congenital aniridia” has been replaced by “aniridia syndrome<sup>1</sup>.” Although CA may manifest itself in isolation, its presence is detected in 20% patients with Wilms’ tumor, aniridia, genital anomalies, and mental retardation (WAGR) syndrome<sup>6</sup>.

This phenotypic heterogeneity observed in individuals with CA has been reported in individuals with the same mutation as well as in those with different mutations<sup>7,8</sup>. The reasons that explain this variability in phenotypes<sup>7</sup> are not yet explained, which makes continuous ophthalmological monitoring essential for the prevention and/or treatment of abnormalities associated with the condition and to improve the quality of life of the affected individuals.

Brazil lacks the accurate epidemiological data regarding the prevalence of this condition in its population, and only few studies have addressed the topic, which are mostly clinical case studies<sup>9,10</sup>. Therefore, investigations with larger populations become relevant because the findings can contribute toward the identification of the problem and implementation of comprehensive care measures for these patients, thus reducing the functional and social impairments caused by this disorder.

Based on these considerations, we aimed to describe the clinical and phenotypic manifestations and the visual prognosis of a family with CA in Northeastern Brazil.

## **METHODS**

### ***Study design***

This was a cross-sectional observational study.

### ***Population***

The study population comprised a family of 31 individuals (56 eyes) with CA. Recruitment began in 2012, with a patient who sought medical care at the Federal University of Alagoas Hospital in the city of Maceió, Brazil. The patient reported the presence of the same phenotypes in other family members. Since then, the researchers from the Federal University of Alagoas and the Federal University of Rio Grande do Sul have developed a research project for the molecular investigation of this family. Genetic mutation in the family was confirmed by genetic testing<sup>11,12</sup>.

The family resided in Água Branca, in the backlands of the state of Alagoas. This municipality has a population of 20,000 and is located 304 km away from the state capital, Maceió (**Figure 1**).

We included only individuals with total or partial CA, belonging to the five generations of this family. As an exclusion criterion, we adopted the withdrawal of consent, at any time, by any of the individuals.

### ***Study variables***

The following variables were assessed: age, gender, CA laterality, corrected visual acuity according to the Snellen decimal scale, iris hypoplasia (total, partial, or absent), microcornea (cornea <10 mm in both meridians), corneal opacity, corneal neovascularization, lens opacification, ectopia lentis, nystagmus, photophobia, strabismus, glaucoma, phthisis bulbi, microphthalmia, and absent foveal reflex.

### ***Data collection procedures***

The individuals were invited to participate in the study. Following acceptance, they filled and signed an informed consent form.

Eye examination was performed including the following: a) measurement of corrected and uncorrected visual acuities; b) evaluation of eye movements (presence of strabismus and nystagmus); c) slit-lamp biomicroscopy to evaluate the cornea (presence of microcornea, opacity, and neovascularization), anterior chamber, iris (hypoplasia), and zonule of Zinn and lens (positioning and opacity); d) binocular indirect ophthalmoscopy (loss of foveal reflex); e) gonioscopy (evaluation of the iris root, anterior chamber angle, and trabecular meshwork); f) applanation tonometry for IOP measurement; g) macular evaluation with optical coherence tomography (OCT) CIRRUS SW (v. 6.5.0.772 CARL ZEISS); and (h) corneal pachymetry and specular microscopy for transparent corneas.

Data were collected on two occasions. The first took place in August 2013, when the genetic testing (already published) and ophthalmological evaluation of the family were conducted, whereas the second in March 2019, when the ophthalmology team of the university hospital returned to the municipality for a new ophthalmological evaluation with OCT.

### **Statistical treatment**

Once the data were systematized, statistical analysis was performed. In the descriptive analysis, categorical variables were presented by absolute and relative frequency and continuous variables by central tendency and dispersion measures. Shapiro–Wilk test was used to evaluate data normality. Once the assumption of Gaussian distribution was confirmed, parametric statistics (Student’s t test) were used to compare the continuous variables.

### **Ethical aspects**

The study was approved by the Federal University of Rio Grande do Sul ethics committee (protocol number 195,023; dated February 7, 2013), with the financial support of INAGEMP (National Institute of Population Medical Genetics). In 2017, the University of São Paulo School of Medicine Ethics Committee for the analysis of research projects was asked to approve the use of secondary data related to the ophthalmological examinations from 2013 and the use of OCT in patients (approval number 1,897,358; dated January 17, 2017).

## **RESULTS**

Of the 31 individuals evaluated, 18 (58.1%) were male and 13 (41.9%) were female. There was a wide variation in age (between 2 and 72 years), with an overall group mean of  $27.45 \pm 17.49$  years. The mean ages of women and men were  $29.15 \pm 15.71$  and  $26.22 \pm 19.0$  years, respectively, with no significant difference (**Figure 2**).

Of the 56 eyes evaluated, 26 and 30 were right and left eyes, respectively. The ophthalmological evaluation showed that 61.3% ( $n = 19$ ) individuals had complete bilateral aniridia. Complete unilateral aniridia, partial bilateral aniridia, partial unilateral aniridia, and bilateral misshapen pupils were observed in 12.9% ( $n = 4$ ) and unilateral misshaped pupil in 6.4% ( $n = 2$ ) patients (**Table 1**).

Overall, 25.8% ( $n = 8$ ) reported complete loss of light perception in both the eyes. The most prevalent eye diseases were nystagmus ( $n = 27$ ; 87.1%), cataract ( $n = 20$ ; 64.5%), strabismus ( $n = 14$ ; 45.2%), corneal alterations such as opacities and/or vascularization ( $n = 13$ ; 41.9%), and ectopia lentis ( $n = 6$ ; 19.4%; **Table 2**). In addition, there were also reduced foveal reflex (three individuals), phthisis bulbi (four individuals), and microphthalmia (five individuals). **Figure 3** presents the main ophthalmological findings.

Detailed ophthalmological evaluations stratified by eye showed similar percentages of involvement between the eyes. However, the left eye presented slightly higher percentages than the right eye for the variables microcornea, neovascularization, cataracts, ectopia lentis, and glaucoma (**Table 3**).

In 2019, aged 9–48 ( $30.15 \pm 15.9$ ) years underwent the retinal (macular) OCT exam. All patients presented absence of foveal depression as well as reduced macular thickness and visual acuity. Macular density was measured in 15 of 26 eyes, nine RE and six RE. Cataract was observed in six patients and 10 eyes (**Table 4**).

Thereafter, phacoemulsification was indicated for cataract correction for individuals who needed it, five of which were operated in 2013 and four in 2019. The surgeries were performed at the university hospital (two surgeries) and at Instituto da Vision de Maceió (seven surgeries). These surgeries were free of charge to the patients.

In addition, the family received genetic counseling and one member was referred to Escola de Cegos Cyro Accioly (a school for the blind), in Maceió, to learn Braille and act as a multiplier within their family.

## DISCUSSION

In this study, male predominance and wide variation in age and intrafamilial phenotypic characteristics were observed. The onset of clinical manifestations occurs during the first years of life, as observed in this study and corroborated by literature<sup>12,13</sup>. The impairment of visual function results in physical, functional, psychological, and social impairments, with consequent reduction in the quality of life of individuals<sup>12</sup>. Therefore, early diagnosis can reduce the effect of the disease on individuals' lives.

The worsening of visual function at an early age and the importance of early medical intervention is shown by Gazzola et al<sup>14</sup> in an individual with bilateral aniridia and progressive congenital cataract treated at 7 years of age. Surgical treatment comprised phacoemulsification with anterior femtosecond laser capsulotomy, intraocular lens implant, and pars plana vitrectomy combined with posterior capsulotomy. The successful outcome improved the quality of life of this patient. In addition, favorable results with corneal transplantation have also been reported since the 1990s, involving a 10-month-old infant and 35-year-old adult<sup>15</sup>.

In CA, the genotypic and phenotypic variations have been the object of recurrent investigations. A study by Dubey et al<sup>7</sup> involving 30 Indian probands and their relatives showed wide genotypic (13 mutations) and phenotypic variation among individuals. In the 19 members from 13 families who had PAX6 gene mutations, the following characteristics were observed: nystagmus (19/19), foveal hypoplasia (18/19), cataract (13/19), glaucoma (9/19), keratopathy (10/19), microcornea (2/19), blepharoptosis (2/19), lens subluxation (2/19), and optic nerve anomalies (2/19).

These results are similar to ours, in which nystagmus, cataract, strabismus, and corneal changes were the most frequently observed changes. The reasons for intrafamilial and interfamilial phenotypic variations are not yet clearly elucidated, supposedly due to the high number of possible mutations<sup>16,17</sup>. In the Indian study<sup>7</sup>, the location and type of mutation was correlated to the phenotypic characteristics of the individuals.

Additionally, 11 new mutations were identified in this study<sup>7</sup>, increasing the number of mutations that had been reported and indicating that other factors, besides PAX6, may also be related to the phenotypic characteristics such as allelic heterogeneity<sup>2,8,18</sup>, multiple interactions and specific gene/allele interactions<sup>19</sup>, modifiers located in the same locus/region of the causal gene<sup>19,20</sup>, and the frequency of modifier variants in the general population<sup>19,20</sup>.

In a study conducted in Russia by Vasilyeva et al<sup>8</sup> with 117 individuals, of whom 110 had CA and seven had WAGR syndrome, the clinical findings varied in a wide spectrum of phenotypes: complete bilateral aniridia (n = 83; 75.5%), partial aniridia or iris hypoplasia (n = 27; 24.5%), and non-ocular involvement such as changes in the central nervous system, renal neoplasms, and WAGR syndrome<sup>8</sup>. The authors also found wide intrafamilial and interfamilial phenotypic variations<sup>8</sup>. Similar results were observed in a study with 22 Korean individuals from 18 different families, of which 20 presented complete aniridia and two partial aniridia, in addition to cataract (n = 18; 81.8%), foveal hypoplasia (n = 17; 85.0%), glaucoma (n = 7; 31.8%), and other less common findings<sup>21</sup>. As the Korean study and because the present study focused only on eye disorders, we did not investigate any changes in other body systems, a gap to be answered in future studies.

Due to the wide phenotypic variations and unfavorable prognosis, the intervention and treatment process should be early, continuous, and comprehensive. Monitoring the clinical progression and function of the ocular structures, early interventions (whether medical and/or surgical), and social reintegration of individuals whose condition is no longer reversible should be the three pillars of comprehensive care for these patients. In the studied population, living in a city in the Brazilian Northeastern inlands with scarce healthcare

resources and in a context of social vulnerability can further compromise the individuals with aniridia.

Besides providing the clinical characterization of the studied population, this study offered medical and surgical treatment and genetic counseling for the family as well as the opportunity to learn Braille free of charge for the subjects.

## CONCLUSION

The ophthalmological evaluation of the family from Água Branca, Alagoas, with CA, featured affected individuals with wide interfamilial and intrafamilial phenotypic variations that were associated with other ocular abnormalities, with poor visual prognosis. These data show that the affected individuals need access for the management of treatable disorders (congenital cataracts, corneal diseases, and glaucoma) because they are responsible for a significant part of the progressive visual loss that begins in early childhood. Thus, these results highlight the need to have access to comprehensive care for those who are affected as well as for their families.

## REFERENCES

- 1- Lim HT, Seo EJ, Kim GH, Ahn H, Lee HJ, Shin KH, Lee JK, Yoo HW. Comparison between aniridia with and without PAX6 mutations: Clinical and molecular analysis in 14 Korean patients with aniridia. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1258–64.
- 2- Chang MS, Han JC, Lee J, Kwun Y, Huh R, Ki CS, Kee C, Cho SY, Jin DK. A novel splice site mutation in the PAX6 gene in a Korean family with isolated aniridia. *Ann Clin Lab Sci*. 2015; 45(1):90–3.
- 3- Schanilec P, Biernacki R. Aniridia: A Comparative Overview. *Am Orthopt J*. 2014;64:98–105.
- 4- Blake JA, Ziman MR. Pax genes: regulators of lineage specification and progenitor cell maintenance. *Development*. 2014;141(4):737–51.
- 5- Bobilev AM, Mcdougal ME, Taylor WL, Geisert EE, Netland PA, Lauderdale JD. Assessment of PAX6 alleles in 66 families with aniridia. *Clin Genet*. 2016;89(6):669–77.
- 6- Brémond-Gignac D, Gérard-Blanluet M, Copin H, Bitoun P, Baumann C, Crolla JA, Benzacken B, Verloes A. Three patients with hallucal polydactyly and WAGR syndrome, including discordant expression of Wilms tumor in MZ twins. *Am J Med Genet*. 2005;134 A(4):422–25.
- 7- Dubey SK, Mahalaxmi N, Vijayalakshmi P, Sundaresan P. Mutational analysis and genotype-phenotype correlations in southern Indian patients with sporadic and familial aniridia. *Mol Vis*. 2015;21:88-97.
- 8- Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, Käsmann-Kellner B, Khlebnikova OV, Pozdeyeva NA, Bayazutdinova GM, Kutsev SI, Ginter EK, Semina EV, Marakhonov AV, Zinchenko RA. Molecular analysis of patients with aniridia in Russian Federation broadens the spectrum of PAX6 mutations. *Clin Genet*. 2017;92(6):639–44.
- 9- Andrade JGR de, Guaragna MS, Soardi FC, Guerra-Junior G, Mello MP de, Maciel-Guerra AT. Clinical and genetic findings of five patients with WTI-related disorders. *Arq Bras de Endocrinol Metabol*. 2008;52(8): 1236–43.

- 10- Llerena JC Jr, de Almeida C, Bastos E, Crolla JA. FISH studies in a girl with sporadic aniridia and an apparently balanced de novo t(11;13)(p13;q33) translocation detect a microdeletion involving the WAGR region. *Genet Mol Biol*. 2000;23(3):535–39.
- 11- Fernandes-Lima ZS, Paixão-Côrtes VR, Andrade AK, Fernandes AS, Coronado BN, Monte Filho HP, Santos MJ, Omena Filho RL, Biondi FC, Ruiz-Linares A, Ramallo V, Hünemeier T, SchulerFaccini L, Monlleó IL. Ocular and craniofacial phenotypes in a large Brazilian family with congenital aniridia. *Clin Genet*. 2014; 87(1):68–73.
- 12- Fernandes-Lima ZS. Investigação clínica e genética de uma família brasileira com aniridia congênita. Master's thesis. Porto Alegre. 2014. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/96852>. Acesso em julho de 2020.
- 13- He F, Liu DL, Chen MP, Liu L, Lu L, Ouyang M, Yang J, Gan R, Liu XY. A rare *PAX6* mutation in a Chinese family with congenital aniridia. *Genet Mol Res*. 2015; 14(4): 13328–36.
- 14- Gzzola LN, Ghem MRD, Serpe C, Santhiago MR, Mello GR. The role of a femtosecond laser in congenital cataract associated with aniridia. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2015; 81(5): 433–6.
- 15- Schneider JR, Nerung L, Marinho D, Kwitko S. Transplante de córnea em aniridia: relato de dois casos. *Arq. Bras. Oftalmol*. 1995; 58(5): 315-8.
- 16- Hingorani M, Hanson I, van Heyningen V. Aniridia. *Eur J Hum Genet* 2012; 20:1011–7
- 17- Khan AO, Aldahmesh MA, Al-Amri A. Heterozygous *FOXC1* mutation (M161K) associated with congenital glaucoma and aniridia in an infant and a milder phenotype in her mother. *Ophthalmic Genet*. 2008;29:67–71.
- 18- Liu Q, Wan W, Liu Y, Hu Z, Guo H, Xia K, Jin X. A novel *PAX6* deletion in a Chinese family with congenital aniridia. *Gene*. 2015;563(1):41-4.
- 19- Kousi M, Katsanis N. Genetic modifiers and oligogenic inheritance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015, 5(6): 1-22.
- 20- Gibson G. Rare and common variants: Twenty arguments. *Nat Rev Genet*. 2012; 13:135–45.
- 21- Park SH, Kim MS, Chae H, Kim Y, Kim M. Molecular analysis of the *PAX6* gene for congenital aniridia in the Korean population: Identification of four novel mutations. *Mol Vis*. 2012; 18: 488–94.

Illustrations

Figure 1- Location map of the study area. Municipality of Água Branca, Alagoas, Brazil.

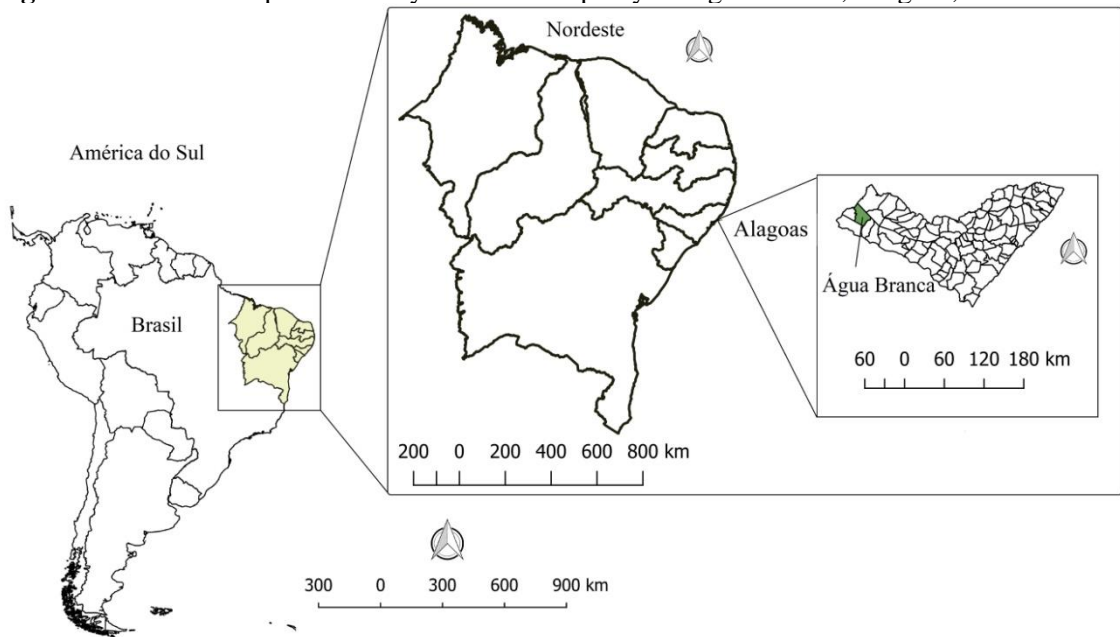
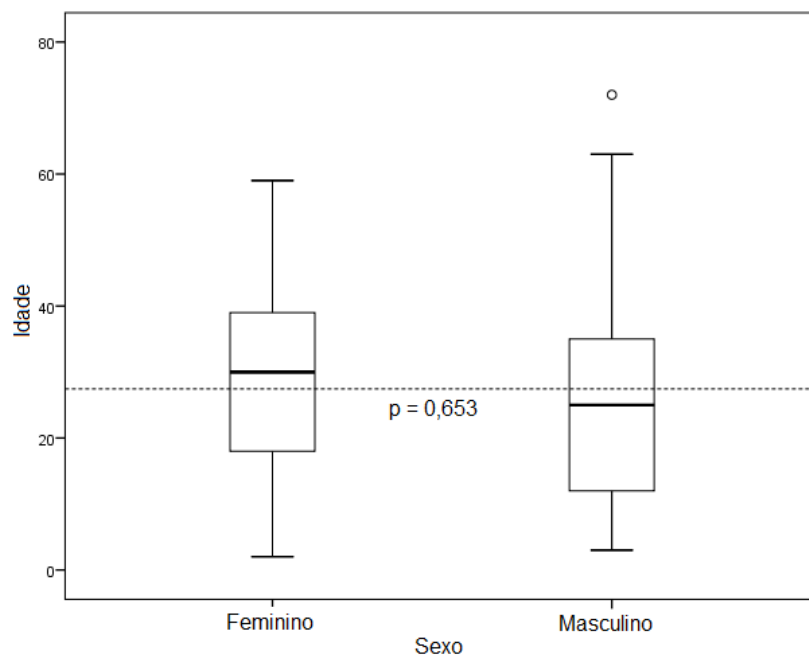
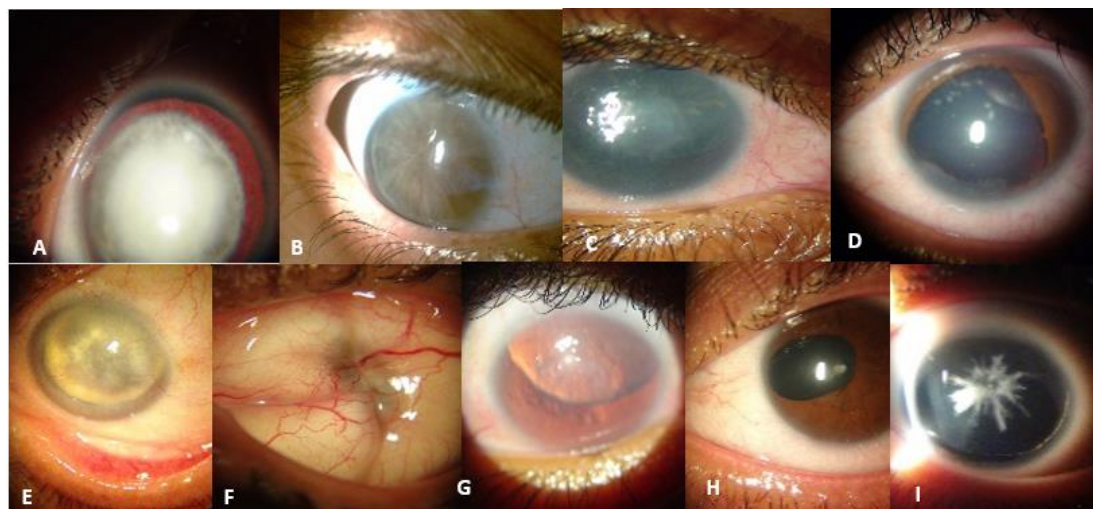


Figure 2- Boxplot of age according to sex of individuals with Congenital Aniridia in Alagoas, Brazil. (n=31).





**Figure 3-** Main ocular findings of individuals with Congenital Aniridia in Alagoas, Brazil.



**Legend**

- |   |   |
|---|---|
| <p>A. Total aniridia and total cataract;<br/>         B. Aniridia and cataract;<br/>         C. Corneal opacity;<br/>         D. Partial Aniridia and discoria;</p> | <p>E. Corneal neovascularization;<br/>         F. Phthisis bulbi;<br/>         G. Aniridia and ectopia lentis;<br/>         H. Partial aniridia causing corectopy and discoria;<br/>         I. Aniridia, ectopia lentis e catarata estrelar.</p> |
|---|---|

**Table 1-** Ophthalmological evaluation in an individual with Congenital Aniridia in Alagoas, Brazil. (n=31).

Eye abnormalities	n	%
Bilateral total aniridia	19	61,3
Unilateral total aniridia	4	12,9
Bilateral partial aniridia	4	12,9
Unilateral partial aniridia	4	12,9
Bilateral misshapen pupils	4	12,9
Unilateral misshapen pupils	2	6,4

**Table 2-** Eye abnormalities of higher prevalence in individuals with Congenital Aniridia in Alagoas, Brazil (n=31).

Eye abnormalities	n	%
Corneal opacities and/or neovascularization	13	41,9
Cataract	20	64,5
Ectopia <i>Lentis</i>	6	19,4
Nystagmus	27	87,1
Strabismus	14	45,2

**Table 3-** Detailing of ophthalmological evaluation of individuals with Congenital Aniridia in Alagoas, Brazil (n=31).

Variables	Right Eye		Left eye	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
<b>Iris</b>				
IMP (Impractical)	4 (12,90)	3,63-29,83	2 (6,45)	0,79-21,42
PAN (Partial Aniridia)	3 (9,68)	2,04-25,75	4 (16,13)	5,45-33,73
PD (Pupil Disform)	3 (9,68)	2,04-25,75	3 (9,68)	2,04-25,75
TAN (Total Aniridia)	21 (67,74)	48,63-83,32	21 (67,74)	48,63-83,32
<b>Microcornea</b>				
IMP (Impractical)	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42
Yes	7 (22,58)	9,59-41,10	10 (32,26)	16,68-51,37
No	20 (64,52)	45,37-80,77	17 (54,84)	36,03-72,68
Not rated	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42
<b>Opacity</b>				
IMP (Impractical)	1 (3,23)	0,08-16,70	-	-
Yes	12 (38,71)	21,85-57,81	11 (35,48)	19,23-54,63
No	16 (51,61)	33,06-69,85	18 (58,06)	39,08-75,45
Not rated	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42
<b>Neovascularization</b>				
IMP (Impractical)	1 (3,23)	0,08-16,70	-	-
Yes	7 (22,58)	9,59-41,10	8 (25,81)	11,86-44,61
No	21 (67,74)	48,63-83,32	21 (67,74)	48,63-83,32
Not rated	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42
<b>Cataract</b>				
IMP (Impractical)	5 (16,13)	5,45-33,73	3 (9,68)	2,04-25,75
Yes	17 (54,84)	36,03-72,68	18 (58,06)	39,09-75,45
No	7 (22,58)	9,59-41,10	8 (25,81)	11,86-44,61
Not rated	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42
<b>Ectopia Lentis</b>				
IMP (Impractical)	5 (16,13)	5,45-33,73	4 (12,90)	3,63-29,83
Yes	3 (9,68)	2,04-25,75	6 (19,35)	7,45-37,47
No	21 (67,74)	48,63-83,32	19 (61,29)	42,19-78,15
Not rated	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42
<b>Glaucoma</b>				
IMP (Impractical)	9 (29,03)	15,22-48,04	9 (29,03)	15,22-48,04
Yes	3 (9,68)	5,45-33,73	4 (12,90)	3,63-29,83
No	15 (48,39)	30,15-66,94	14 (45,16)	27,32-63,97
Not rated	4 (12,90)	3,63-29,83	4 (12,90)	3,63-29,83
<b>Visual Acuity</b>				
0,05	2 (6,45)	0,79-21,42	1 (3,23)	0,08-16,70
0,25	-	-	1 (3,23)	0,08-16,70
0,3	1 (3,23)	0,08-16,70	-	-
FC (Finger Count)	10 (32,26)	16,68-51,37	11 (35,48)	19,23-54,63
IMP (Impractical)	1 (3,23)	0,08-16,70	1 (3,23)	0,08-16,70
HM (Hand Movement)	6 (19,35)	7,45-37,47	5 (16,13)	5,45-33,73
LP (Light Perception)	-	-	1 (3,23)	0,08-16,70
NLP (No Light Perception)	9 (29,03)	14,22-48,04	9 (29,03)	12,22-48,04
Not rated	2 (6,45)	0,79-21,42	2 (6,45)	0,79-21,42

**Table 4-** Detailed Optical Coherence Tomography of individuals with Congenital Aniridia in Alagoas, Brazil (n=13).

Individuals	Sex	Age (years)	Mt $\mu\text{m}$ (RE)	Mt $\mu\text{m}$ (LE)
1 *	M	48	Cataract	Cataract
2	F	18	283	214
3	F	40	192	316
4	M	11	240	208
5	F	34	Cataract	Cataract
6	M	25	246	Cataract
7 *	F	36	268	Prosthesis
8 *	F	35	Cataract	Cataract
9	F	35	262	266
10 *	F	24	178	Cataract
11	M	9	304	277
12	M	42	Cataract	Cataract
13	M	35	278	292

**Legend:** Mt- Macular thickness; \*Surgery performed in 2019; M- Male; F-Female; RE- Right Eye; LE- Left Eye.