



Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico. ISSN: 2446-6778  
Nº 5, volume 5, artigo nº 86, Julho/Dezembro 2019  
D.O.I: <http://dx.doi.org/10.20951/2446-6778/v5n5a86>  
Edição Especial

## **ESTUDO ACADÊMICO SOBRE DISPLASÍA CAMPOMÉLICA**

**Garbriel Rizzi MARIANELLI<sup>1</sup>**

Graduando em Medicina

**João Victor de Almeida BENFEITA<sup>2</sup>**

Graduando em Medicina

**Larissa G. Nogueira LOUZADA<sup>3</sup>**

Graduanda em Medicina

**Ludmilla Carvalho Rangel Resgala**

Faculdade Redentor

Mestre em Biociências e Biotecnologia- UENF

Doutoranda em Biotecnologia - RENORBIO/ UFES

### **Resumo**

Este artigo objetiva caracterizar a Displasia Campomélica, síndrome que afeta a formação óssea e testicular. Apresentando o Genótipo e Fenótipo, as suas causas, a incidência da mazela dentre a população e a expectativa de vida dos indivíduos com essa mutação, a fim de salientar a necessidade do aconselhamento genético, principalmente às puérperas, para que caso essas tenham uma gestação de um indivíduo portador da síndrome, possam identifica-la o quanto antes. Para o desenvolvimento foi feito o uso de revisões bibliográficas de artigos relacionados à síndrome, artigos estes advindos de sites como PUBMED e SCIELO. Foi constatado que, por ser uma anomalia rara não há muitos estudos na área, porém tal síndrome pode ser identificada ainda no período fetal, o que propicia melhor acompanhamento, aumentando as chances de sobrevivência.

---

Centro Universitário Redentor, Medicina, Itaperuna-RJ, [gabriel\\_rizzi@hotmail.com](mailto:gabriel_rizzi@hotmail.com)<sup>1</sup>

Centro Universitário Redentor, Medicina, Itaperuna-RJ, [jvictorbenfeita15@gmail.com](mailto:jvictorbenfeita15@gmail.com)<sup>2</sup>

Centro Universitário Redentor, Medicina, Itaperuna-RJ, [larissa.qnlouzada@gmail.com](mailto:larissa.qnlouzada@gmail.com)<sup>3</sup>

Centro Universitário Redentor, Medicina, Itaperuna-RJ, [ludmillarangel@hotmail.com](mailto:ludmillarangel@hotmail.com)<sup>4</sup>

**Palavras-chave:** displasia campomélica; SOX9; inversão sexual.

## **Abstract**

This article aims to characterize Campomelic Dysplasia, a syndrome that affects bone and testicular formation. Presenting the Genotype and Phenotype, its causes, the incidence of the disease among the population and the life expectancy of the individuals with this mutation, in order to emphasize the need for genetic counseling, especially to postpartum women, so that if they have a gestation of an individual with the syndrome, they can identify it as soon as possible. For the development was made use of bibliographical reviews of articles related to the syndrome, articles coming from sites such as PUBMED and SCIELO. It was found that it is a rare anomaly, so there are not many studies in the area, but the syndrome can still be identified in the fetal period, which provides better follow-up, increasing the chances of survival.

**Keywords:** campomelic dysplasia; SOX9; sexual inversion.

## **INTRODUÇÃO**

A displasia campomélica foi descrita, inicialmente, na década de 1970 e essa nomenclatura, proveniente do grego, significa membros (*méllos*) curvos (*kamptós*). Tal doença é considerada uma osteocondroplasia rara e, geralmente, letal que se manifesta quando ocorrem mutações no gene SOX9, o qual é fundamental regulador do desenvolvimento esquelético e testicular. Sendo assim, o paciente o qual detém essa síndrome apresenta curvatura anormal dos ossos longos, essencialmente, do fêmur e da tíbia e rizomelia -desproporção do comprimento da parte proximal dos membros- dos mesmos. Além disso, anomalias faciais, respiratórias, mineralizações deficitárias dos pedículos torácicos e incompatibilidade entre o genótipo e o fenótipo genital quando o feto possui o cariótipo 46XY, também são exemplos de algumas consequências provenientes da mazela em questão. (Coutinho *et al.*, 2008)

No que tange a determinação sexual, a curiosidade do homem relativa a esse assunto advém desde a Grécia Antiga, mas foi somente a partir de 1950 que a função do cromossomo Y começou a ser melhor compreendida (Damiani *et al.*, 2000). Com bases em estudos e experimentos percebeu-se que a presença do cromossomo Y não determinava o desenvolvimento do aparelho reprodutor masculino e que existia uma cascata de diferenciação sexual a qual dependia tanto de genes ligados ao cromossomo X quanto de

genes autossômicos. Dessa forma, o motivo pelo qual pode ocorrer a reversão da determinação do sexo masculino genotípico para o sexo feminino fenotípico na Displasia Campomélica é a existência de um erro nessa cascata diferenciadora sexual.

Por tudo o que foi evidenciado, é fundamental que haja um acompanhamento pré-natal de parturientes para que a família e os profissionais envolvidos estejam cientes acerca dos riscos envolvidos, em função da grande letalidade apresentada nos casos diagnosticados.

O presente artigo, então, possui enquanto objetivo caracterizar a Displasia Campomélica, destacando o Genótipo e Fenótipo, as causas da síndrome, a incidência dessa mazela dentre a população e a expectativa de vida dos pacientes detentores.

## **METODOLOGIA**

O trabalho foi escrito baseado em revisões de literatura e artigos científicos sobre Displasia Campomélica e suas alterações genéticas. Realizou-se uma revisão cautelosa em bases de dados online como a National Library of Medicine (PUBMED) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) encontrando diversos artigos que com uma leitura breve, alguns foram selecionados. Utilizou-se trabalhos coerentes e atualizados.

## **GENÓTIPO**

A Displasia Campomélica é autossômica dominante e apresenta mutação no gene SOX9 no braço longo do cromossomo 17 (17q24.3.q25.1). Apesar de estudos científicos afirmarem que a reversão sexual observada em indivíduos com essa síndrome é resultado da mutação no gene SOX9, não existe o entendimento completo sobre como esse gene auxilia no desenvolvimento dos testículos.

Nesse sentido, elaborou-se algumas hipóteses para buscar maior compreensão da doença. Dentre elas estão: O gene SOX9 (SRY BOX - família de genes que se ligam em SRY) atua como um fator responsável pela transcrição do SRY (**S**ex-determining **R**egion **Y**); A proteína do SOX9 interage com o SRY e a partir da junção desses fatores haveria o desenvolvimento do testículo; O SOX9 enquanto fator que transcreve genes sintetizadores de hormônios fundamentais para a formação testicular. (Damiani *et al.*, 2000)

## **FENÓTIPO**

A Displasia Campomélica (DC) é uma osteocondrodissplasia, ou seja, é uma anomalia que afeta principalmente o desenvolvimento esquelético, porém segundo Pires & Telles o gene mutado (SOX9), faz parte da cascata de genes que promovem a diferenciação sexual,

podendo causar aproximadamente 2/3 de inversão de sexo em indivíduos cariotipados como masculinos, apresentando assim órgãos sexuais femininos.

As principais manifestações clínicas dos indivíduos com DC são, encurvamento dos membros inferiores e pés tortos, fovea em região tibial, luxação no quadril -é um problema recorrente em indivíduos nessa condição, Raios-X antero-posterior da região da perna e do quadril são indicados para diagnosticar este tipo de nanismo durante a infância-, micrognatia (figura 01), nariz em sela, fenda palatal, dolicocefalia -crescimento anormal da parte frontal e traseira do crânio-, protusão occipital -protuberância na parte occipital do crânio-, baixa implantação das orelhas e há alterações respiratórias devido à restrição das vias aéreas, já que possuem baixo desenvolvimento.

Além destes aspectos, temos como evidências fenotípicas aspectos obtidos por exames radiológicos como o encurvamento de fêmures e tíbias, o tórax é em formato de “sino” e possui apenas 11 pares de costelas em vez de 12, as escápulas são hipoplásicas -apresentam baixo desenvolvimento. Indivíduos com DC apresentam, também, luxação da cabeça radial, o que limita os movimentos dos cotovelos, e são acometidos da hipomineralização das vértebras torácicas.

Porém há a possibilidade de diagnóstico no período pré-natal por meio de exames ultrassonográficos. As características observadas no feto são o encurtamento e encurvamento dos ossos longos como o fêmur (figura 02) e a tíbia (figura 03); a difícil visualização da escápula, em função da hipoplasia e quando essa é visualizada tem aparência de “lua crescente”; a fíbula comumente não é visibilizada; existe um mal posicionamento dos pés (figura 04) e raramente são observadas alterações no volume de líquido amniótico e comprometimento das vértebras (figura 05).



**Figura 1 – Ultrassom de feto com 16 semanas e 6 dias de idade com micrognatia.**

Fonte: Eger KJ. (2005).



**Figura 2 – Ultrassom de feto com 16 semanas e 6 dias de idade com encurvamento femoral.**

Fonte: Eger KJ. (2005).



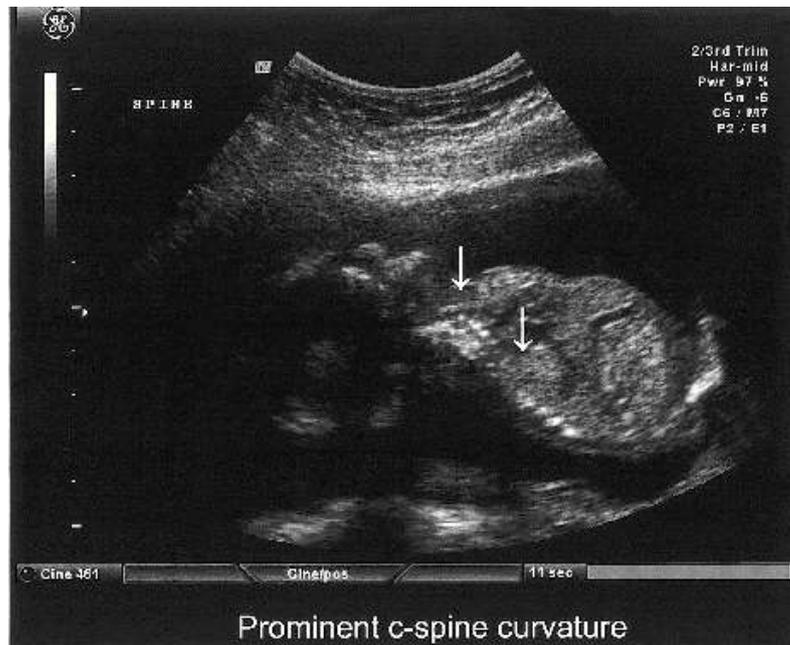
**Figura 3 – Ultrassom de feto com 16 semanas e 6 dias de idade com encurvamento tibial.**

Fonte: Eger KJ. (2005).



**Figura 4 – Ultrassom de feto com 16 semanas e 6 dias de idade com “pés de taco”.**

Fonte: Eger KJ. (2005).



**Figura 5 – Ultrassom de feto com 16 semanas e 6 dias de idade com curvatura proeminente da coluna cervical.**

Fonte: Eger KJ. (2005).

## **CAUSAS**

A Displasia Campomélica decorre devido à mutação do gene SOX9 o qual participa da regulação do desenvolvimento do esqueleto humano e da formação testicular.

## **INCIDÊNCIA**

Segundo Chuva et. al (2016) a DC é uma doença autossômica dominante de rara incidência, acometendo cerca de 2/1.000.000 de nascidos vivos, e causa a morte neonatal em cerca de 70% dos casos, devido às dificuldades respiratórias principalmente. Até os dois primeiros anos de vida cerca de 90% dos portadores da enfermidade em questão não sobrevivem, já que é uma doença genética pouco conhecida, sendo então necessário maior estudo na área.

## **EXPECTATIVA DE VIDA**

Essa displasia é uma síndrome rara com uma incidência de um caso por 200.000 nascimentos (Mansour S, 1995). Estima-se que uma pequena porção dos afetados resista à doença, porém é esperado que os sobreviventes desenvolvam diversas alterações esqueléticas, cardíacas e surdez.

## **DISCUSSÃO**

A DC apresenta além de distúrbios ósseos, outras alterações como cifoescoliose, hipoplasia escapular, macrocrania, fenda palatina, dificuldade respiratória, malformação cardíaca, dobramento de ossos como fêmur e tíbia, retardo na ossificação, entre outras (Mansour S, 1995) e apesar de ser pouco incidente, é quase sempre letal.

A causa dessas alterações esqueléticas é encontrada em mutações do gene SOX9 que está localizado no cromossomo 17. Esse gene é responsável pela diferenciação sexual, pela maturação dos condrócitos (Mansour S, 1995) e codifica uma proteína de 509 aminoácidos que faz parte da família dos fatores de transcrição tipo SRY-SOX12.

Fisiologicamente ocorre a alteração no sítio de ligação da proteína SOX9 ao DNA (Hum Mol Genet 2003), com a mutação, o gene COL2A1 não será transcrito e os condrócitos não conseguirão produzir colágeno tipo II no osso, produzindo um colágeno anormal, levando a mineralização óssea responsável pela estagnação do crescimento (Mansour S, 2004; Bi W, Huang W, Whitworth DJ, 2001) .

Em relação à diferenciação sexual, as interações ainda não foram totalmente explicadas, mas sabe-se que o gene SOX9 exerce alterações que acarretarão em alterações ósseas e no desenvolvimento sexual, resultantes do composto heterozigoto (Meyer J, Sudbeck P, Held M, 1997). Sendo assim, devido à necessidade de uma compreensão mais aprofundada relativa à doença em voga, diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos pelo meio científico para explicar tal fato.

## **CONCLUSÃO**

À vista de tudo o que foi relatado, é perceptível a importância do estudo genético para ampliar o conhecimento acerca da Displasia Campomélica. Desde a descoberta da sequência genômica, muito tem sido feito para que haja melhoria na qualidade de vida e no tratamento de pacientes portadores de mutações, no entanto, ainda existem lacunas a serem descobertas.

Por fim, é constatado que a DC está presente em uma pequena porção dos nativos e graças à engenharia genética e ao conhecimento dos genomas, pode-se conhecer as anormalidades dessa patologia e realizar um diagnóstico precoce, ainda em período gestacional, avaliando principalmente o encurtamento de alguns ossos. Entretanto, ainda existe a necessidade de maiores pesquisas e conhecimento, com enfoque na área genética buscando uma maior compreensão sobre a Displasia Campomélica, para que seja possível oferecer um aconselhamento genético e um tratamento mais específico e completo aos pacientes.

## **REFERÊNCIAS**

BALTAXE, Erik; SUÁREZ, Fernando; ZARANTE, Ignacio. **Displasia campomélica: Descripción de un caso.** Colombia Médica, v. 36, n. 4, p. 266-270, 2005.

Bi W, Huang W, Whitworth DJ, et al. **A haploinsuficiência de SOX9 resulta em primórdios defeituosos de cartilagem e mineralização esquelética prematura.** Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 6698-6703

CHUVA, Victor Costa et al. **Displasia Campomélica: Relato de Caso.** Revista de Pediatria SOPERJ, v. 16, n. 3, p141, 2016.

COUTINHO, Tadeu; COUTINHO, Conrado Milani; COUTINHO, Larissa Milani. **Prenatal diagnosis of camptomelic dysplasia: a case report.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 30, n. 5, p. 257-260, 2008.

DAMIANI, Durval; DICHTCHEKENIAN, Vaê; SETIAN, Nuvarte. **O enigma da determinação gonadal: o que existe além do cromossomo Y?.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 44, n. 3, p. 248-256, 2000.

Eger KJ. **Campomelic dysplasia.** J Diagn Med Sonogr. 2005;21(4):343-9

Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, et al. **Displasia campomélica e reversão sexual autossômica causada por mutações em um gene relacionado a SRY.** Nature 1994; 372: 525-530.

MATTOS, Eduardo Preusser de et al. **Investigação da displasia campomélica em uma coorte de paciente brasileiros.** Revista HCPA. Porto Alegre, 2013.

MATTOS, Eduardo Preusser de et al. **Avaliação de displasias esqueléticas com manifestação pré-natal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: caracterização clínica e molecular.** Revista HCPA. Porto Alegre, 2013.

Mansour S, Salão CM, Pembrey ME, Jovem ID. **Um estudo clínico e genético da displasia campomélica.** J Med Genet 1995;

Mansour S. **SOX9 e displasia campomélica e reversão sexual.** In: **Erros inatos do desenvolvimento. A base molecular de distúrbios clínicos da morfogênese.** Epstein CE, Erickson RP, Wynshaw-Boris A. (eds.). Nova York: Oxford University Press; 2004. p. 492-496.

Meyer J, Sudbeck P, Held M, et al. **Análise mutacional do gene SOX9 na displasia campomélica e reversão sexual autossômica: ausência de correlações genótipo / fenótipo.** Hum Mol Genet 1997; 6: 91-98.

Peúga E, Pagon RA, Keymolen K, Lissens W, M Wegner, G. Scherer. **Perda de dimerização do fator de transcrição dependente do ADN da SOX9 como uma causa para a displasia campomélica.** Hum Mol Genet 2003; 12: 1439-1447.

PIRES, Pedro; TELLES, Jorge. **Displasia Esquelética.** Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Jorge\\_Telles/publication/303190460\\_DISPLASIA\\_ESQUELETICA/links/5738a0b608ae298602e2a415/DISPLASIA-ESQUELETICA.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jorge_Telles/publication/303190460_DISPLASIA_ESQUELETICA/links/5738a0b608ae298602e2a415/DISPLASIA-ESQUELETICA.pdf). Acesso em: 28 de maio de 2019.

Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. **Displasias ósseas.** Em Atlas de desordens genéticas do desenvolvimento esquelético. 2ª ed. Nova York: Oxford University Press; 2002

## Sobre os autores

**Gabriel Rizzi Marianelli:** Aluno graduando do curso de Medicina da UniRedentor. E-mail: [gabriel\\_rizzi@hotmail.com](mailto:gabriel_rizzi@hotmail.com)

**João Victor de Almeida Benfeita:** Aluno graduando do curso de Medicina da UniRedentor. E-mail: [jvictorbenfeita15@gmail.com](mailto:jvictorbenfeita15@gmail.com)

**Larissa G. Nogueira Louzada:** Aluna graduanda do curso de Medicina da UniRedentor. E-mail: [larissa.gnlouzada@gmail.com](mailto:larissa.gnlouzada@gmail.com)

**Ludmilla Carvalho Rangel Resgala:** Professora da Uniredentor, Doutoranda em Biotecnologia, Mestre em Biociências e Biotecnologia. E-mail: [ludmillarangel@hotmail.com](mailto:ludmillarangel@hotmail.com)<sup>4</sup>