

1 The Biologist (Lima), 2024, vol. 22 (2), XX-XX.

2 DOI: <https://doi.org/10.62430/rtb20242221785>

3 Este artículo es publicado por la revista The Biologist (Lima) de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática,  
4 Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los  
5 términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [[https://](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es)  
6 [creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es)] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio,  
7 siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original.



8

9

10

## ORIGINAL ARTICLE / ARTÍCULO ORIGINAL

11

NEW PATHOGENIC VARIANT IN THE SOX9 GENE RELATED TO

12

CAMPOMELIC DYSPLASIA

13

NUEVA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN SOX9 RELACIONADA CON LA

14

DISPLASIA CAMPOMÉLICA

15

16

17 Víctor Hugo Guapi-Nauñay<sup>1\*</sup>; Gabriela Nataly Lima-Berru<sup>2</sup>; Angelo Napoleon Padilla-  
18 Medina<sup>3</sup> & Fabián David Porrás-Borja<sup>4</sup>

19

20 <sup>1</sup> Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi, Unidad  
21 de genética, Quito-Ecuador. <sup>2</sup> Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico de Nueva Aurora  
22 Luz Elena Arismendi, Unidad materno-fetal, Quito-Ecuador. <sup>3</sup> Hospital Gineco  
23 Obstétrico Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi, Unidad gestión de red,  
24 Quito-Ecuador. <sup>4</sup> Centro Especializado de Genética Médica-CEGEMED, Laboratorio de  
25 citogenética. Quito-Ecuador.

26

\*Corresponding author: [victor\\_hg7@hotmail.com](mailto:victor_hg7@hotmail.com)

27

Titulillo: New pathogenic variant in the sox9 gene related to campomelic dysplasia

28

Guapi-Nauñay *et al.*

29

30 Víctor Hugo Guapi-Nauñay:  <https://orcid.org/0000-0002-6598-1335>

31

Gabriela Nataly Lima-Berru:  <https://orcid.org/0009-0004-0422-5204>

32

Angelo Napoleon Padilla-Medina:  <https://orcid.org/0009-0007-7566-9189>

33

Fabián David Porrás-Borja:  <https://orcid.org/0009-0007-9742-7973>

34

**ABSTRACT**

35 Campomelic dysplasia is a skeletal dysplasia, characterized by the Pierre Robin sequence  
36 with cleft palate, associated with bowing and shortening of the long bones. This research  
37 aimed to report a variant with a *missense* change in the SOX9 gene that was previously  
38 described as uncertain meaning, in an infant with clinical-radiological characteristics for  
39 campomelic dysplasia. Male patient seven days old, what was evaluated by clinical  
40 genetics, who presented the physical examination Robin sequence with cleft soft palate,  
41 lower extremities with dimpled skin over curved long bones, with brachydactyly and  
42 equinovarus feet. The radiographs showed a narrow chest with 11 pairs of ribs, hypoplasia  
43 of the scapulae, non-mineralized hypoplastic pedicles of the thoracic vertebrae,  
44 anterolateral bowing (at the junction of the proximal 1/3 and the distal 2/3) in the femurs,  
45 tibias with slight anterior arching. The bones of the upper extremities are not arched.  
46 Given this circumstance proposes sequencing study, whole exome is identified in  
47 heterozygosity the *missense* type variant in exon 1 of the SOX9 gene (NM\_000346.4),  
48 c.347C>T, p.(Ala116Val), which is related to campomelic dysplasia; while the  
49 cariotypewas46, XY. At control, with five months old the patient persists onto  
50 anthropometry below the third percentile according to WHO growth curves, and with the  
51 antecedent of two respiratory conditions. The identified variant could be considered  
52 pathogenic, since the infant presented mostly meets the clinical-radiological criteria  
53 described for the campomelic dysplasia.

54 **Keywords:** Campomelic dysplasia – chondrogenesis – missense mutation – Pierre Robin  
55 síndrome – SOX9 transcription factor

56

57 **RESUMEN**

58 La displasia campomélica es una displasia esquelética, caracterizada por la secuencia de  
59 Pierre Robin con paladar hendido, asociada con el arqueamiento y acortamiento de los  
60 huesos largos. Esta investigación tuvo como objetivo reportar una variante con cambio  
61 de sentido en el gen SOX9, que previamente fue descrita como de significado incierto, en  
62 un lactante con características clínico-radiológicas para displasia campomélica. Paciente  
63 de sexo masculino con siete días de vida, que fue valorado por genética clínica, quien  
64 presenta al examen físico secuencia de Robin con fisura de paladar blando, las  
65 extremidades inferiores con hoyuelos en la piel sobre los huesos largos curvos, con  
66 braquidactilia y pies en equinovaro. Las radiografías evidenciaron un tórax estrecho con  
67 11 pares de costillas, hipoplasia de escápulas, pedículos hipoplásicos no mineralizados de  
68 las vértebras torácicas, arqueamiento anterolateral (en la unión del 1/3 proximal con los  
69 2/3 distales) en los fémures, y tibias con leve arqueamiento anterior. Los huesos de las  
70 extremidades superiores no están arqueados. Ante esta circunstancia se propone estudio  
71 de secuenciación, exoma completo que identifica en heterocigosis la variante de tipo  
72 cambio de sentido (*missense*) en el exón 1 del gen SOX9 (NM\_000346.4), c.347C>T,  
73 p.(Ala116Val), que está relacionada con displasia campomélica; mientras que el cariotipo  
74 fue 46, XY. Al control, con cinco meses de edad en el paciente persiste una antropometría  
75 bajo el tercer percentil según las curvas de crecimiento de la OMS (Organización Mundial  
76 de la Salud), y con el antecedente de dos cuadros respiratorios. La variante identificada  
77 podría considerarse como patogénica, puesto que el lactante presentado cumple en su  
78 mayoría con los criterios clínico-radiológicos descritos para la displasia campomélica.

79 **Palabras clave:** Condrogénesis – displasia campomélica – factor de transcripción SOX9  
80 – mutación missense – síndrome de Pierre Robin

## 81 INTRODUCCIÓN

82 La displasia campomélica es una displasia esquelética autosómica dominante,  
83 caracterizada por secuencia de Pierre Robin con paladar hendido, extremidades cortas  
84 con hoyuelo pretibial asociada por el arqueamiento y acortamiento de los huesos largos,  
85 principalmente el fémur; además de escápulas hipoplásicas, disminución en el número de  
86 costillas, tórax estrecho y pies con equinovaro bilateral (Unger *et al.*, 2008).

87 Tiene una prevalencia desconocida, pues solo se han descrito 115 casos en el mundo  
88 (Calvache *et al.*, 2022). En Ecuador, hasta la fecha no existen casos reportados. Hasta la  
89 presente se han identificado tres posibles causas: la presencia de una variante en la región  
90 codificante de SOX9 (Foster *et al.*, 1994). El segundo mecanismo molecular propuesto  
91 es la haploinsuficiencia de SOX9 por presencia de un rearrreglo cromosómico balanceado  
92 con rupturas, corriente arriba de SOX9 a 50-932 kb y a 1,3 Mb corriente debajo, que  
93 sugiere la presencia de elementos involucrados con la regulación en *cis*, corriente arriba  
94 y abajo de SOX9 (Leipoldt *et al.*, 2007), y el tercer mecanismo es una delección de 960  
95 kb corriente arriba de SOX9 (Lecointre *et al.*, 2009).

96 El gen SOX9, está relacionado con el desarrollo de los testículos, debido a una  
97 haploinsuficiencia, el 75% de los niños genéticamente son varones. Además, este gen  
98 participa en la regulación del gen COL2A1 imprescindible en la diferenciación de los  
99 condrocitos (Spranger *et al.*, 2018).

100 La displasia campomélica se encuentra descrita en el grupo N°18 de la Nosología y  
101 Clasificación de trastornos esqueléticos genéticos, nominado como Displasia  
102 campomélica y desórdenes relacionados (Bonafe *et al.*, 2015).

103 La displasia campomélica presenta heterogeneidad genética alélica, ocurre únicamente  
104 por una variante en *SOX9*, siendo el correspondiente producto proteico un factor de  
105 transcripción involucrado en la condrogénesis, con un desempeño relevante en el  
106 desarrollo del esqueleto endocondral (Lefebvre & Dvir-Ginzberg, 2017).

107 *SOX9* incluye un dominio HMG, DIM y tres dominios de transactivación (TAD) estos  
108 últimos incluye a K2, PQA y PQS. El dominio del grupo de alta movilidad (HMG)  
109 contiene 79 aminoácidos que se adhiere al surco menor del ADN. El dominio DIM se  
110 caracteriza por la función de dimerización relacionada con la actividad de transactivación.  
111 Mientras que los dominios DIM y TAD, están relacionados con la regulación en las  
112 diferentes vías que involucran a *SOX9*. Los tres dominios de transactivación, controlan  
113 toda la maquinaria transcripcional mediada por las interacciones proteína-proteína. K2 y  
114 PQS son importantes para la represión o activación transcripcional armónica de los genes  
115 blanco. PQA, mejora el rendimiento en la actividad de transactivación de PQS, sin  
116 embargo, no es capaz de iniciar la transcripción por sí sola, es por eso que está involucrado  
117 con la diferenciación del sexo SRY (Geraldo *et al.*, 2016).

118 El objetivo del caso clínico consistió en reportar una variante con cambio de sentido en  
119 el gen *SOX9* que previamente fue descrita como de significado incierto en un lactante  
120 con características clínico-radiológicas para displasia campomélica.

## 121 **MATERIALES Y MÉTODOS**

122 La investigación fue llevada a cabo en el Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico de Nueva  
123 Aurora Luz Elena Arismendi, Quito-Ecuador. Institución de tercer nivel de atención que  
124 brinda atención a la población del sur, en el Distrito metropolitano de Quito.

125 **Presentación del caso clínico**

126 El caso corresponde a un paciente, de sexo masculino de siete días de vida, que fue  
127 interconsultado a la unidad de genética, por defectos congénitos óseos. Entre sus  
128 antecedentes contaba: madre de 29 años de edad y padre de 34 años en el momento de la  
129 concepción, mestizos, sin historia de consanguinidad o endogamia; con cuatro controles  
130 prenatales y tres ultrasonidos, con 36 semanas 4 días fue identificado acortamiento y  
131 arqueamiento de los huesos largos principalmente del fémur, con un diagnóstico  
132 presuntivo de displasia ósea; sin embargo, fue difícil establecer un diagnóstico preciso  
133 debido a los limitados hallazgos ultrasonográficos. La madre no tenía antecedentes en el  
134 consumo de alcohol o tabaco durante el embarazo.

135 El paciente nació por cesárea segmentaria de 40 semanas de gestación según fecha de  
136 última menstruación, por pelviano más sospecha de displasia ósea, con líquido amniótico  
137 claro con grumos. Al inicio recién nacido estuvo flácido, hipotónico, con pobre esfuerzo  
138 respiratorio, que requirió ventilación a presión positiva con oxígeno al 100% por una  
139 ocasión y un segundo ciclo, con respuesta favorable.

140 La antropometría correspondió a un recién nacido a término pequeño para la edad  
141 gestacional, según las curvas de crecimiento de la Organización Mundial de Salud  
142 (OMS), con un peso de 2 420 g, talla de 41 cm (debajo del percentil 3), perímetro cefálico  
143 de 37 cm (entre el percentil 10 al 90) y Apgar de 7 al minuto y a los 5 minutos de 9. Fue  
144 ingresado en la unidad de neonatología para valoración multidisciplinaria. Es enviado de  
145 alta a los diez días de vida en condiciones estables, con evaluaciones de: cardiología,  
146 cirugía maxilofacial con ecografía transfontanelar y abdominal que fueron normales.

147 Al examen físico de ingreso en la de genética, se observó una cabeza relativamente grande  
148 en comparación con la longitud total del cuerpo. Facies: presencia de hemangioma plano  
149 en el tercio medio-inferior de la frente, impresiona hipertelorismo ocular, inclinación  
150 antimongoloide en los ojos, puente nasal deprimido y ancho, pabellones auriculares de  
151 implantación baja (y rotadas hacia atrás), surco nasolabial hipoplásico, al igual que el  
152 tabique nasolabial, nariz corta y bulbosa, con alas nasales y septo engrosado, filtrum  
153 largo, apertura de los ojos pequeña (blefarofimosis), micrognatia, secuencia de Robin con  
154 fisura de paladar blando, boca en tienda de campaña, hipoplasia de la porción inferior de  
155 la cara; cuello: corto; tórax: caja torácica corta y estrecha en forma de campana; columna:  
156 ligera cifoescoliosis; pelvis: displasia de ambas caderas; abdomen: protuberante. Región  
157 inguinogenital no evidencia presencia de genitales ambiguos, genitales externos  
158 masculinos.

159 Extremidades superiores conservadas, braquidactilia, uñas hipoplásicas. Rizomelia  
160 (acortamiento proximal) de las extremidades inferiores con hoyuelos en la piel sobre  
161 ambas tibias; disposición en abanico de los dedos con amplia separación entre los dedos  
162 primero y segundo del pie, braquidactilia importante y como hallazgo infrecuente la  
163 hipoplasia de las uñas. Pies en equinovaro (Fig. 1a).



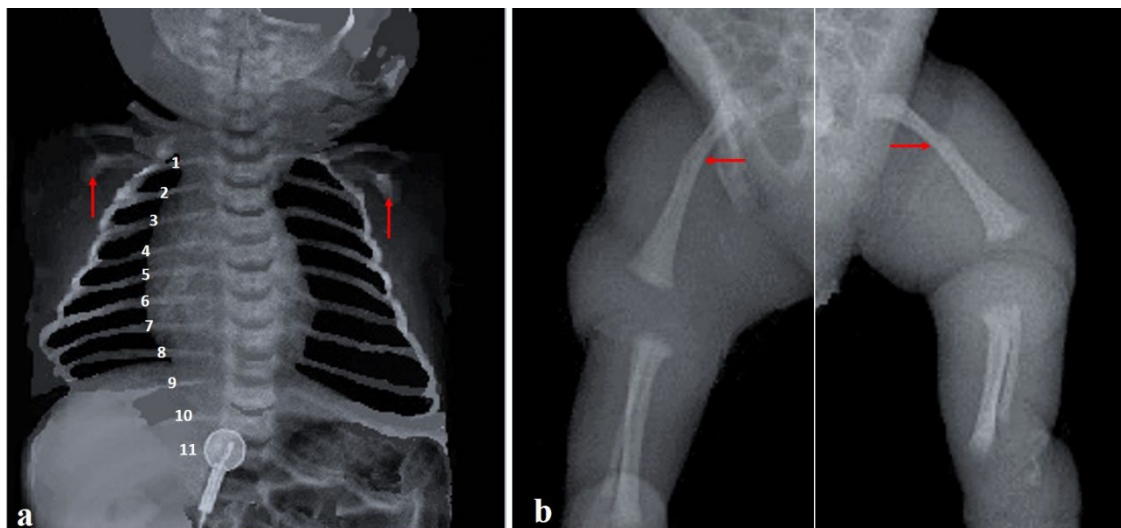
164

165 **Figura 1.** Perfiles de paciente: **a)** frontolateral corporal al nacimiento, con tórax estrecho,  
166 acortamiento proximal de las extremidades inferiores y pies en equinovaro (flecha). **b)**  
167 Vista frontal de macizo facial del paciente con cinco meses de edad, evidencia  
168 macrocefalia y microretrognatia y **c).** Presencia de hoyuelo en la piel pretibial.

169

170 Los hallazgos del survey óseo incluyeron tórax estrecho con 11 pares de costillas  
171 delgadas, marcada hipoplasia de ambas escápulas, ausencia de mineralización del  
172 esternón, ligera cifoescoliosis torácica, pedículos hipoplásicos no mineralizados de las  
173 vértebras torácicas, acortamiento vertical de las vértebras (platispondilia), arqueamiento  
174 anterolateral (en la unión del 1/3 proximal con los 2/3 distales) de los fémures, tibias con  
175 ligero arqueamiento anterior con hoyuelos cutáneos sobre el ápice, con el peroné recto,  
176 displasia de las caderas con alas ilíacas verticales y estrechas (Fig. 2a,b) Los huesos de  
177 las extremidades superiores no están arqueados (no presentado), y acortamiento proximal  
178 de las extremidades inferiores. Las manos evidencian hipoplasia de falanges.





179

180 **Figura 2.** Radiografías al nacimiento: **a)** De tórax anterior evidencia la presencia de once  
181 pares de costillas delgadas, cortas y horizontalizadas, con hipoplasia de escápulas  
182 (flechas). **b)** Las extremidades inferiores, con moderado arqueamiento anterolateral en  
183 ambos fémures en la unión del 1/3 proximal con los 2/3 distales (flechas) y tibias con  
184 ligero arqueamiento anterior.

185

186 Al examen físico inicial los padres fueron aparentemente saludables, ninguno de los dos  
187 presenta características de displasia campomélica. Los padres estuvieron de acuerdo en  
188 realizar todas las pruebas clínicas o de laboratorio, incluido el exoma completo.

189 Con un mes de edad, fue remitido a Otorrinolaringología por estridor inspiratorio de tono  
190 bajo que se intensifica con el esfuerzo (al llanto, alimentación), quienes realizan  
191 laringoscopia flexible y confirman el diagnóstico de laringomalacia.

192 Además, Ortopedia pediátrica con un mes de edad coloca arnés de Pavlik para la  
193 dislocación de las caderas, así como yesos en serie, bilaterales para el pie equinovaro  
194 bilateral. En el ultrasonido renal con dos meses de edad se evidenció hidronefrosis  
195 unilateral derecha leve.

196 Al control, en la unidad de genética con cinco meses de edad, persiste antropometría bajo  
197 el tercer percentil según las curvas de crecimiento de la OMS, con peso de 4,2 kg, talla  
198 de 48 cm (por debajo del percentil 3) y perímetro cefálico de 43 cm (entre el percentil 10  
199 al 90) (Fig. 1b y 1c). La madre del paciente refirió que presentó dos cuadros respiratorios  
200 que requirieron acudir al servicio de emergencias, uno de los cuales fue superado sin  
201 hospitalización.

202 Con moderado retraso en el neurodesarrollo según la escala “Denver”: personal social:  
203 sonríe espontáneamente de manera ocasional; motor fino adaptativo: sigue pasando la  
204 línea media, junta las manos; lenguaje: reacciona a campana; motor grueso: no levanta la  
205 cabeza. Paciente permanece encamado la mayor parte del tiempo; con seguimiento por  
206 terapia ocupacional, kinesiología, manejo ortopédico y talleres de estimulación temprana.

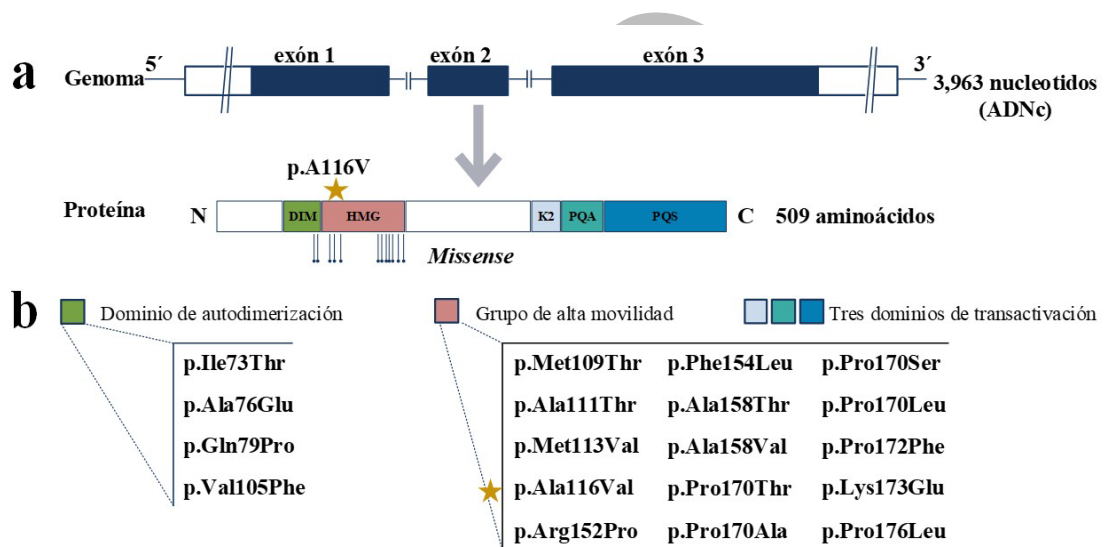
207 **Aspectos éticos:** Los autores señalan que se cumplieron todos los aspectos éticos  
208 nacionales e internacionales.

## 209 **RESULTADOS**

210 Considerando los hallazgos clínicos y radiológicos, se procedió a tomar varias muestras  
211 de sangre periférica para: estudio citogenético convencional, que mediante cultivo de  
212 linfocitos sanguíneos con técnica de bandas GTG y el conteo de 120 metafases exhibió  
213 un cariotipo de sexo masculino 46, XY. El cariotipo de sus padres fue normal.

214 Mientras la secuenciación del exoma completo que fue realizado por secuenciación de  
215 nueva generación (Next-generation sequencing, NGS) utilizando un panel TruSight  
216 Inherited Disease de Illumina con 2.25 Mb de contenido genómico, con 8801 exones  
217 target y 552 genes para diferentes enfermedades hereditarias. Se siguió el protocolo  
218 publicado por el fabricante y posteriormente fue corrido en el equipo MiSeq (Illumina).

219 Fue identificada una variante posiblemente patogénica en el cromosoma 17q24 en donde  
 220 se localiza el gen SOX9, que fue identificada en heterocigosis la variante de tipo cambio  
 221 de sentido (*missense*) en el exón 1 del gen *SOX9* (NM\_000346.4), c.347C>T, que produjo  
 222 un cambio de Alanina por Valina, p.(Ala116Val), que está relacionado con displasia  
 223 campomélica (Fig. 3ab) Mientras que el análisis en la madre y el padre reportó wild type  
 224 para esta condición genética.



225

226 **Figura 3. a)** Estructura de exones e intrones del gen *SOX9* con los diferentes dominios  
 227 proteicos y las variantes puntuales patogénicas de tipo *missense* (líneas verticales hacia  
 228 abajo). **b)** Posición del cambio de un aminoácido por otro, incluido nuestro hallazgo  
 229 (estrella) identificado en dominio correspondiente.

230

## 231 DISCUSIÓN

232 La displasia campomélica (del griego *campto*: doblar y *melos*: miembro), fue descrita por  
 233 primera vez por Maroteaux P, es resultado de ausencia en la regulación de la expresión  
 234 del gen *SOX9* durante la condrogénesis y la determinación de los caracteres sexuales  
 235 fenotípicos (Maroteaux *et al.*, 1971).

236 El mayor porcentaje de casos reportados son resultado de mutaciones *de novo* en o  
237 próximo al gen SOX9, en familias con ausencia de antecedentes familiares (Unger *et al.*,  
238 2008) como en nuestro caso al elaborar el familiograma, la pareja tiene una hija previa  
239 sana. Mientras los menores por ciento de casos recurrentes en familias tendrían como  
240 causa la presencia de mutaciones en las células germinales o un mosaicismo gonadal.

241 Existen 2 variantes: los casos más graves son consecuencia de una variante autosómica  
242 dominante ( Landrum MJ *et al.*, 2020, Olney *et al.*, 1999) ubicada en el cromosoma 17, y  
243 la forma no severa es consecuencia de una translocación equilibrada t(2;17) que tienen  
244 un fenotipo leve y por tanto un mejor pronóstico.

245 Según la nosología de trastornos genéticos esqueléticos y la clasificación basada en el  
246 tipo de deformidad de los huesos largos (Unger S *et al.*, 2023) existen tres formas de  
247 displasia campomélica: en primer lugar, está la forma clásica con las extremidades largas  
248 en la que los huesos largos están arqueados, sin embargo, su grosor está conservado, como  
249 el presente caso reportado; esta clasificación tiene en segundo lugar, las extremidades  
250 cortas asociadas con craneosinostosis y en tercer lugar el cráneo normocefálico con  
251 extremidades cortas.

252 Las características clínicas al nacimiento incluyen micrognatia, extremidades cortas,  
253 hoyuelos en la piel pretibial, pie equinovaro, escápulas hipoplásicas, 11 pares de costillas  
254 y tórax estrecho, por tanto, nuestro paciente presenta 12/12 características clínicas y 5/5  
255 de los criterios radiológicos de Mansour *et al.* (2002) usados ante la sospecha de displasia  
256 campomélica.

257 El 64,7% al 82,2% de los casos con displasia campomélica presentan fisura de paladar  
258 (Houston *et al.*, 1983) nuestro paciente presentó fisura de paladar blando, pendiente

259 considerar palatoplastia. Además, presentó ligera cifoescoliosis torácica secundaria a la  
260 displasia campomélica. En un reporte de Thomas *et al.* (1997) fue descrito que los  
261 pacientes estudiados presentaron curvaturas progresivas al punto que compromete la  
262 función cardiopulmonar a una edad más temprana, por tanto, la recomendación es un  
263 tratamiento agresivo temprano como única opción como el uso de un Mil-waukee  
264 ortopédico. Otras anomalías en la displasia campomélica, son las hidronefrosis hasta el  
265 38% de los casos (Hall & Spranger, 1980) que en nuestro paciente al ultrasonido renal  
266 con dos meses de edad evidenció la presencia de hidronefrosis unilateral derecha leve.

267 La sospecha diagnóstica de una displasia esquelética en el periodo prenatal, constituye un  
268 verdadero reto para médico el poder establecer un diagnóstico preciso únicamente con los  
269 hallazgos ultrasonográficos, (Gentilin *et al.*, 2010) a pesar que fue identificada la  
270 presencia de fémur incurvado en nuestro caso, no fue posible establecer un diagnóstico  
271 definitivo, que pudiera explicarse, por el amplio repertorio de patologías óseas, con  
272 fenotipo clínico similar.

273 Los pacientes con displasia campomélica que sobreviven al periodo neonatal, presentan  
274 de moderado a grave retraso en el neurodesarrollo, según un reporte científico (Mansour  
275 *et al.*, 2002) que es corroborado en nuestro paciente, quien aún no ha desarrollado las  
276 habilidades en el área del motor grueso, motor fino-adaptativo, lenguaje, personal-social,  
277 es por eso que se encuentra con educación a los padres, kinesioterapia, terapia  
278 ocupacional, manejo ortopédico y talleres de estimulación temprana.

279 Al control, nuestro paciente con cinco meses de edad, registró un cuadro de proceso  
280 respiratorio que no amerita hospitalización, actualmente con buen estado general, más  
281 aún cuando esta condición es letal en el período posnatal por la insuficiencia respiratoria

282 (Csukasi *et al.*, 2019), con una tasa de mortalidad que alcanza el 77% en el primer mes  
283 de vida y el 90% en el segundo año (Jain & Sen, 2014) es enviado a revaloración por el  
284 servicio de otorrinolaringología y neumología, para prevenir las complicaciones  
285 respiratorias, asociadas con esta condición genética. Los trastornos añadidos en la  
286 displasia campomélica comprenden principalmente la dificultad respiratoria en el periodo  
287 neonatal producto del tórax estrecho en forma de campana con las costillas deficientes  
288 asociado a defectos en las vías respiratorias (laringomalacia). Los cartílagos  
289 traqueobronquiales con alta frecuencia son estructuralmente anormales y en número  
290 reducido en las vías respiratorias de gran calibre, en tanto que en las de menor calibre (en  
291 los bronquiolos) están ausentes, esto podría explicar el colapso de las vías respiratorias  
292 en las dos fases de la respiración, (Glass & Rosenbaum, 1997) que fue evidenciado en el  
293 paciente con dos meses de edad.

294 En cuanto respecta a las variantes el ClinVar, reporta 431 variantes, de ellas 36 (8,35%)  
295 corresponden a variantes puntuales con cambio de sentido o *missense*, 19 (41,30%) de las  
296 36 variantes, han sido reportadas como patogénicas, mientras los 27 restantes (58,69%)  
297 son categorizadas como probable patogénicas. De las variantes patogénicas solo 11  
298 (57,89%) (incluido nuestro caso) tienen reporte de los hallazgos clínico-radiológicos,  
299 descritos en la tabla 1 (Friedrich *et al.*, 1992; Karaer *et al.*, 2014; Meyer *et al.*, 1997;  
300 Preiss *et al.*, 2001; Sock *et al.*, 2003; Staffler *et al.*, 2010).

301

302 **Tabla 1.** Variantes del tipo cambio de sentido (*missense*) en el dominio HMG de SOX9,  
303 relacionadas con la displasia campomélica, en los casos clínicos reportados.

304

305 Es relevante que las variantes puntuales patogénicas *missense* están localizadas  
306 preferentemente en el dominio HGM, es así que 15 (78,94%) de las 19 variantes se  
307 localizan en este dominio, con ausencia de este tipo de variantes en los dominios restante  
308 K2, PQ2, PQS, pudiera explicar el que los casos comparten características óseas. De la  
309 totalidad (n=11) de casos reportados (Tabla 1), incluido el presente caso, entre 8 a 10  
310 casos (72,72 – 90,90%) presentan paladar hendido, hipoplasia de las escápulas con  
311 curvatura de los fémures y pie equinovaro, respectivamente, además, se identifica que la  
312 muerte prematura no ocurrió en la mayoría de pacientes, 8 (72,72%) con variantes en el  
313 dominio proteico HMG.

314 Dentro de las displasias campomélicas con este reporte se destaca que la variante  
315 identificada no está reportada en la literatura científica, con una frecuencia de cero en la  
316 principal base de datos ClinVar. Además, hasta la fecha no existen reportados casos  
317 clínicos con una descripción fenotípica detallada de esta variante puntual.

318 En el planteamiento del diagnóstico diferencial pudiera considerarse entre las opciones,  
319 otro tipo de displasia óseas como: la displasia de Stüve–Wiedemann y la displasia  
320 cifomelica. Una limitación de nuestro estudio es el número de casos estudiados, puesto  
321 que existen otras investigaciones con un número mayor de pacientes que podrían ser más  
322 informativas.

323 Se concluye que la variante identificada pudiera considerarse como patogénica, puesto  
324 que el lactante presentado cumple en su mayoría con los criterios clínico-radiológicos  
325 descritos para displasia campomélica.

326 **Author contributions: CRediT (Contributor Roles Taxonomy)**

327 **VHGN** = Víctor Hugo Guapi Nauñay

328 **GNLB** = Gabriela Nataly Lima Berru  
329 **ANPM** = Angelo Napoleon Padilla Medina  
330 **FDPB** = Fabian David Porras Borja  
331  
332 **Conceptualization:** VHGN, GNLB, ANPM, FDPB  
333 **Data curation:** VHGN, GNLB, ANPM, FDPB  
334 **Formal Analysis:** VHGN, GNLB, ANPM, FDPB  
335 **Funding acquisition:** FDPB  
336 **Investigation:** VHGN, GNLB, ANPM, FDPB  
337 **Methodology:** VHGN, GNLB, ANPM, FDPB  
338 **Resources:** FDPB  
339 **Software:** VHGN, GNLB, ANPM, FDPB  
340 **Supervision:** FDPB  
341 **Validation:** VHGN, FDPB  
342 **Visualization:** FDPB  
343 **Writing – original draft:** VHGN, GNLB, ANPM, FDPB  
344 **Writing – review & editing:** VHGN, GNLB, ANPM, FDPB  
345

#### 346 **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

347 Bonafe, L., Cormier-Daire, V., Hall, C., Lachman, R., Mortier, G., Mundlos, S.,  
348 Nishimura, G., Sangiorgi, L., Savarirayan, R., Sillence, D., Spranger, J., Superti-  
349 Furga, A., Warman, M., & Unger, S. (2015). Nosology and classification of  
350 genetic skeletal disorders: 2015 revision. *American Journal of Medical Genetics*,  
351 *167*, 2869-2892.  
352 Calvache, C.A., Vásquez, E.C., Romero, V.I., Hosomichi, K., & JC, P. (2022). Novel  
353 SRY-box transcription factor 9 variant in campomelic dysplasia and the location



354 of missense and nonsense variants along the protein domains: A case report.  
355 *Frontiers in Pediatrics*, 10, 975947.

356 Csukasi, F., Duran, I., Zhang, W., Martin, J.H., Barad, M., Bamshad, M., Weis, M.A.,  
357 Eyre, D., Krakow, D., & Cohn, D.H. (2019). Dominant-negative SOX9 mutations  
358 in campomelic dysplasia. *Human Mutation*, 40, 2344–2352.

359 Foster, J.W., Dominguez-Steglich, M.A., Guioli, S., Kowk, G., Weller, P.A., Stevanovic,  
360 M, Weissenbach, J., Mansour, S., Young, I.D., & Goodfellow, P.N. (1994).  
361 Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an  
362 SRY-related gene. *Nature*, 372, 525–530.

363 Friedrich, U., Schaefer, E., & Meinecke, P. (1992). Campomelic dysplasia without overt  
364 campomelia. *Clinical Dysmorphology*, 1, 172-178.

365 Gentilin, B., Forzano, F., Bedeschi, M.F., Rizzuti, T., Faravelli, F., Izzi, C., Lituania, M.,  
366 Rodriguez-Perez, C., Bondioni, M.P., Savoldi, G., Grosso, E., Botta, G., Viora,  
367 E., Baffico, A.M., & Lalatta, F. (2010). Phenotype of five cases of prenatally  
368 diagnosed campomelic dysplasia harboring novel mutations of the SOX9 gene.  
369 *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 36, 315–323.

370 Geraldo, M.T, Valente, G.T., Nakajima, R.T., & Martins, C. (2016). Dimerization and  
371 transactivation domains as candidates for functional modulation and diversity of  
372 Sox9. *PLoS One*, 11, e0156199.

373 Glass, R.B.J., & Rosenbaum, K.N. (1997). Acampomelic campomelic dysplasia: Further  
374 radiographic variations. *American Journal of Medical Genetics*, 69, 29–32.

375 Hall, B.D., & Spranger, J.W. (1980). Campomelic dysplasia: Further elucidation of a  
376 distinct entity. *American Journal of Diseases of Children*, 134, 285–289.

377 Houston, C.S., Opitz, J.M., Spranger, J.W., Macpherson, R.I., Reed, M.H., Gilbert, E.F.,  
378 Herrmann, J., & Schinzel, A. (1983). The campomelic syndrome: review, report  
379 of 17 cases, and follow-up on the currently 17-year old boy first reported by  
380 Maroteaux et al in 1971. *American Journal of Medical Genetics*, 15, 3-28.

381 Jain, V., & Sen, B. (2014). Campomelic dysplasia. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*,  
382 23, 485–488.

383 Karaer, K., Yüksel, Z., Yalinbaş, E., & Scherer, G. (2014). A case of campomelic  
384 dysplasia in whom a new mutation was found in the SOX9 gene. *Turkish Pediatric*  
385 *Association*, 49, 154-156.

386 Landrum, M.J., Chitipiralla, S., Brown, G.R., Chen, C., Gu, B., Hart, J, Hoffman, D.,  
387 Jang, W., Kaur, K., Liu, C., Lyoshin, V., Maddipatla, Z., Maiti, R., Mitchell, J.,  
388 O'Leary, N., Riley, G.R., Shi, W., Zhou, G., Schneider, V., Maglott, D., Holmes,  
389 J.B., & Kattman, B.L. (2020). ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic*  
390 *Acids Research*, 48, D835–D844.

391 Lecointre, C., Pichon, O., Hamel, A., Heloury, Y., Michel-Calemard, L., & Morel, Y.  
392 (2009). Familial acampomelic form of campomelic dysplasia caused by a 960 kb  
393 deletion upstream of SOX9. *American Journal of Medical Genetics - Part A*, 149,  
394 1183–1189.

395 Lefebvre, V., & Dvir-Ginzberg, M. (2017). SOX9 And the many facets of its regulation  
396 in the chondrocyte lineage. *Connect Tissue Res*, 58, 2-14.

397 Leipoldt, M., Erdel, M., Bien-Willner, G.A., Smyk, M., Theurl, M., Yatsenko, S.A.,  
398 Lupski, J.R., Lane, A.H., Shanske, A.L., Stankiewicz, P., Scherer, G. (2007). Two  
399 novel translocation breakpoints upstream of SOX9 define borders of the proximal

400 and distal breakpoint cluster region in campomelic dysplasia. *Clinical Genetics*,  
401 71, 67–75.

402 Mansour, S., Offiah, A.C., Mwdowall, S., Sim, P., Tolmie, J., & Hall, C. (2002). The  
403 phenotype of survivors of campomelic dysplasia. *Journal Of Medical Genetics*,  
404 39, 597–602.

405 Maroteaux, P., Spranger, J., Opitz, J.M., Kucera, J., Lowry, R.B., Schimke, R.N., &  
406 Kagan, S.M. (1971). Le syndrome campomélique. *La Presse Médicale*, 79, 1157-  
407 1162.

408 Meyer, J., Südbeck, P., Held, M., Wagner, T., Schmitz, M.L., Bricarelli, F.D., Eggermont,  
409 E., Friedrich, U., Haas, O.A., Kobelt, A., Leroy, J.G., Van Maldergem, L., Michel,  
410 E., Mitulla, B., Pfeiffer, R.A., Schinzel, A., Schmidt, H., & Scherer, G. (1997).  
411 Mutational analysis of the SOX9 gene in campomelic dysplasia and autosomal  
412 sex reversal: lack of genotype/phenotype correlations. *Human Molecular*  
413 *Genetics*, 6, 91-98.

414 Olney, P.N., Kean, L.S., Graham, D., Elsas, L.J., & May, K.M. (1999). Campomelic  
415 syndrome and deletion of SOX9. *American Journal of Medical Genetics*, 84, 20–  
416 24.

417 Preiss, S., Argentaro, A., Clayton, A., John, A., Jans, D., Ogata, T., Nagai, T., Barroso,  
418 I., Schafer, A.J., & Harley, V.R. (2001). Compound effects of point mutations  
419 causing campomelic dysplasia/autosomal sex reversal upon SOX9 structure,  
420 nuclear transport, DNA binding, and transcriptional activation *The Journal of*  
421 *Biological Chemistry*, 276, 27864-27872.

422 Sock, E., Pagon, R., Keymolen, K., Lissens, W., Wegner, M., & Scherer, G. (2003). Loss  
423 of DNA-dependent dimerization of the transcription factor SOX9 as a cause for  
424 campomelic dysplasia. *Human Molecular Genetics*, *12*, 1439-1447.

425 Spranger, J.W., Brill, P.W., Hall, C., Nishimura, G., Superti-Furga, A., & Sheila, U.  
426 (2018). *Bone Dysplasias. An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development*  
427 (4 ed.). Oxford University Press.

428 Staffler, A., Hammel, M., Wahlbuhl, M., Bidlingmaier, C., Flemmer, A., Pagel, P.,  
429 Nicolai, T., Wegner, M., & Holzinger, A. (2010). Heterozygous SOX9 mutations  
430 allowing for residual DNA-binding and transcriptional activation lead to the  
431 acampomelic variant of campomelic dysplasia *Human Mutation*, *31*, 1436-1444.

432 Thomas, S., Winter, R.B., & Lonstein, J.E. (1997). The treatment of progressive  
433 kyphoscoliosis in campomelic dysplasia. *Spine*, *22*, 1330–1337.

434 Unger, S., Ferreira, C.R., Mortier, G.R., Ali, H., Bertola, D.R., Calder, A., Cohn, D.H.,  
435 Cormier-Daire, V., Girisha, K.M., Hall, C., Krakow, D., Makitie, O., Mundlos,  
436 S., Nishimura, G., Robertson, S.P., Savarirayan, R., Sillence, D., Simon, M.,  
437 Sutton, V.R., Warman, M.L., & Superti-Furga, A. (2023). Nosology of genetic  
438 skeletal disorders: 2023 revision. *American Journal of Medical Genetics A*, *191*,  
439 1164–1209.

440 Unger, S., Scherer, G., & Superti-Furga, A. (2008). *Campomelic Dysplasia*. Online  
441 Mendelian Inheritance in Man.

442 Received June 9, 2024.

443 Accepted July 26, 2024.

444

445

cambio de sentido (*missense*) en el dominio HMG de *SOX9*, relacionadas con la displasia campomélica, en los casos clínicos reportados.

	Preiss <i>et al.</i> , 2001		Sock <i>et al.</i> , 2003	Staffler <i>et al.</i> , 2010		Karaer <i>et al.</i> , 2014	Meyer <i>et al.</i> , 1997		
	51	61	E.R.	1	2	1	A.S.	K.D.	
>T	c.462C>G	c.472G>A	c.227C>A	c.495C>G	c.337A>G	c.473C>T	c.695C>T	c.799T>C	c.881G>A
	F154L	A158T	A76E	H165Q	M113V	A158V	P108L	W143R	P170L
6Val	p.Phe154Leu	p.Ala158Thr	p.Ala76Glu	p.His165Gln	p.Met113Val	p.Ala158Val	p.Pro108Leu	p.Trp143Arg	p.Pro170Leu
	-	19 años	6 años	8 años	2 años	0 días	-	-	-
	1 día	-	-	-	-	-	6 meses	5 meses	1 mes
	/	/	++	++	++	++	++	/	/
	F	F	M	M	F	F	F	F	M
	46,XX	46,XY	46,XY	46,XY	46,XX	46,XX	46,XY	46,XY	46,XY inv(9)
	/	/	++	++	++	++	++	++	++
	/	/	/	++	++	+	/	/	/
	/	/	/	+	+	+	/	/	/
	++	++	--	--	--	++	++	++	++
	+	+	-	-	-	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	/	/	+	/
	/	/	+	/	/	/	/	/	/
	/	/	+	/	+	/	+	/	/
	/	/	+	/	+	/	/	/	/
	D/I	/	/	/	D/I	/	/	/	/
	/	/	/	/	/	+	/	/	/
	D/I	D/I	D	D/I	D/I	D/I	D/I	D/I	/
	++	++	/	++	++	/	++	/	++
	/	/	/	-	-	/	/	+	/
	++	/	/	++	++	++	/	/	++

/	+	+	+	+	+	+	/	+
/	/	+	+	/	/	/	/	/
/	+	/	+	+	+	/	/	/
-	/	/	/	+	/	/	/	/

aso, ++: de mayor importancia, /: dato no disponible, D: derecho; I: izquierdo

446

447

ASAP