



The Biologist (Lima)



ORIGINAL ARTICLE / ARTÍCULO ORIGINAL

NEW PATHOGENIC VARIANT IN THE *SOX9* GENE RELATED TO CAMPOMELIC DYSPLASIA

NUEVA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN *SOX9* RELACIONADA CON LA DISPLASIA CAMPOMÉLICA

Víctor Hugo Guapi-Nauñay^{1*}, Gabriela Nataly Lima-Berru², Angelo Napoleon Padilla-Medina³
& Fabián David Porras-Borja⁴

¹ Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi, Unidad de genética, Quito-Ecuador.


² Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi, Unidad materno-fetal, Quito-Ecuador.

³ Hospital Gineco Obstétrico Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi, Unidad gestión de red, Quito-Ecuador.


⁴ Centro Especializado de Genética Médica-CEGEMED, Laboratorio de citogenética. Quito-Ecuador.

* Corresponding author: victor_hg7@hotmail.com

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

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

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

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

ABSTRACT

Campomelic dysplasia is a skeletal dysplasia, characterized by the Pierre Robin sequence with cleft palate, associated with bowing and shortening of the long bones. This research aimed to report a variant with a *missense* change in the *SOX9* gene previously described as uncertain meaning, in an infant with clinical-radiological characteristics for campomelic dysplasia. A male patient seven days old, was evaluated by clinical genetics, who presented the physical examination Robin sequence with cleft soft palate, lower extremities with dimpled skin over curved long bones, with brachydactyly and equinovarus feet. The radiographs showed a narrow chest with 11 pairs of ribs, hypoplasia of the scapulae, non-mineralized hypoplastic pedicles of the thoracic vertebrae, anterolateral bowing (at the junction of the proximal 1/3 and the distal 2/3) in the femurs, tibias with slight anterior arching. The bones of the upper extremities are not arched. Given this circumstance proposes sequencing study, the whole exome is identified in heterozygosity the *missense* type variant in exon 1 of the *SOX9* gene (NM_000346.4), c.347C>T, p.(Ala116Val), which is related to campomelic dysplasia; while the karyotype was 46, XY. At control, at five months old the patient persists in anthropometry below the third percentile according to WHO growth curves, and with the antecedent of two respiratory conditions. The identified variant could be considered pathogenic since the infant presented mostly meets the clinical-radiological criteria described for campomelic dysplasia.

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



RESUMEN

La displasia campomélica es una displasia esquelética, caracterizada por la secuencia de Pierre Robin con paladar hendido, asociada con el arqueamiento y acortamiento de los huesos largos. Esta investigación tuvo como objetivo reportar una variante con cambio de sentido en el gen *SOX9*, que previamente fue descrita como de significado incierto, en un lactante con características clínico-radiológicas para displasia campomélica. Paciente de sexo masculino con siete días de vida, que fue valorado por genética clínica, quien presenta al examen físico secuencia de Robin con fisura de paladar blando, las extremidades inferiores con hoyuelos en la piel sobre los huesos largos curvos, con braquidactilia y pies en equinovaro. Las radiografías evidenciaron un tórax estrecho con 11 pares de costillas, hipoplasia de escápulas, pedículos hipoplásicos no mineralizados de las vértebras torácicas, arqueamiento anterolateral (en la unión del 1/3 proximal con los 2/3 distales) en los fémures, y tibias con leve arqueamiento anterior. Los huesos de las extremidades superiores no están arqueados. Ante esta circunstancia se propone estudio de secuenciación, exoma completo que identifica en heterocigosis la variante de tipo cambio de sentido (*missense*) en el exón 1 del gen *SOX9* (NM_000346.4), c.347C>T, p.(Ala116Val), que está relacionada con displasia campomélica; mientras que el cariotipo fue 46, XY. Al control, con cinco meses de edad en el paciente persiste una antropometría bajo el tercer percentil según las curvas de crecimiento de la OMS (Organización Mundial de la Salud), y con el antecedente de dos cuadros respiratorios. La variante identificada podría considerarse como patogénica, puesto que el lactante presentado cumple en su mayoría con los criterios clínico-radiológicos descritos para la displasia campomélica.

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

SOX9 incluye un dominio HMG, DIM y tres dominios de transactivación (TAD) estos últimos incluye a K2, PQA y PQS. El dominio del grupo de alta movilidad (HMG) contiene 79 aminoácidos que se adhieren al surco menor del ADN. El dominio DIM se caracteriza por la función de dimerización relacionada con la actividad

de transactivación. Mientras que los dominios DIM y TAD, están relacionados con la regulación en las diferentes vías que involucran a *SOX9*. Los tres dominios de transactivación, controlan toda la maquinaria transcripcional mediada por las interacciones proteína-proteína. K2 y PQS son importantes para la represión o activación transcripcional armónica de los genes blanco. PQA, mejora el rendimiento en la actividad de transactivación de PQS, sin embargo, no es capaz de iniciar la transcripción por sí sola, es por eso que está involucrado con la diferenciación del sexo *SRY* (Geraldo *et al.*, 2016).

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

MATERIALES Y MÉTODOS

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

Presentación del caso clínico

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

El paciente nació por cesárea segmentaria de 40 semanas de gestación según fecha de última menstruación, por pelviano más sospecha de displasia ósea, con líquido amniótico claro con grumos. Al inicio recién nacido estuvo

flácido, hipotónico, con pobre esfuerzo respiratorio, que requirió ventilación a presión positiva con oxígeno al 100% por una ocasión y un segundo ciclo, con respuesta favorable.

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

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

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



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

Los hallazgos del survey óseo incluyeron tórax estrecho con 11 pares de costillas delgadas, marcada hipoplasia de ambas escápulas, ausencia de mineralización del esternón, ligera cifoescoliosis torácica, pedículos hipoplásicos no mineralizados de las vértebras torácicas, acortamiento vertical de las vértebras (platispondilia), arqueamiento anterolateral (en la unión del 1/3 proximal

con los 2/3 distales) de los fémures, tibias con ligero arqueamiento anterior con hoyuelos cutáneos sobre el ápice, con el peroné recto, displasia de las caderas con alas ilíacas verticales y estrechas (Fig. 2a,b) Los huesos de las extremidades superiores no están arqueados (no presentado), y acortamiento proximal de las extremidades inferiores. Las manos evidencian hipoplasia de falanges.

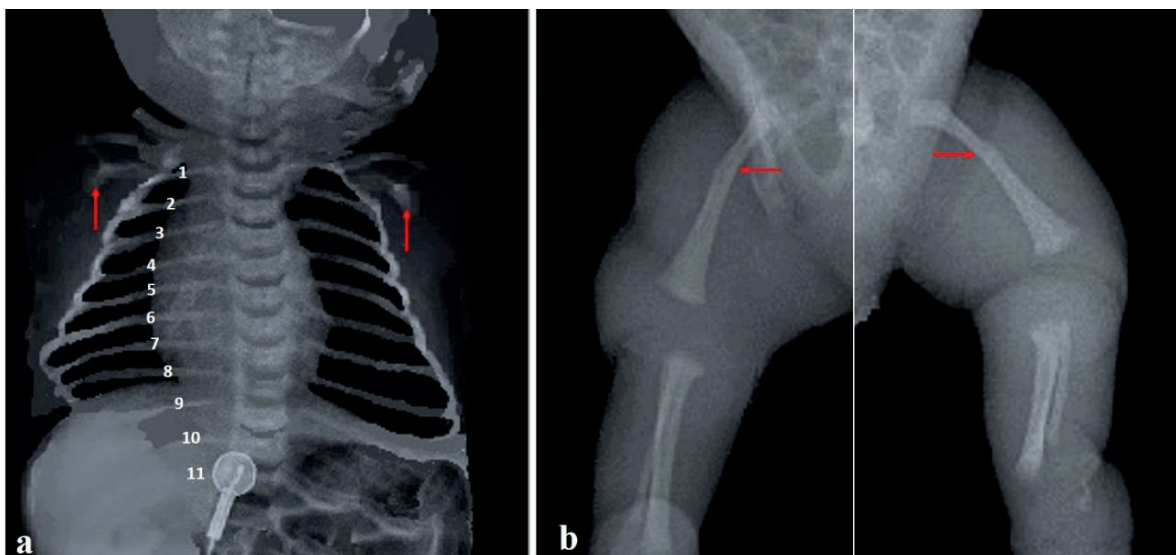


Figura 2. Radiografías al nacimiento: **a)** De tórax anterior evidencia la presencia de once pares de costillas delgadas, cortas y horizontalizadas, con hipoplasia de escápulas (flechas). **b)** Las extremidades inferiores, con moderado arqueamiento anterolateral en ambos fémures en la unión del 1/3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

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

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

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

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

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

manejo ortopédico y talleres de estimulación temprana.

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

RESULTADOS

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

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

Fue identificada una variante posiblemente patogénica en el cromosoma 17q24 en donde se localiza el gen *SOX9*, que fue identificada en heterocigosis la variante de tipo cambio de sentido (*missense*) en el exón 1 del gen *SOX9* (NM_000346.4), c.347C>T, que produjo un cambio de Alanina por Valina, p.(Ala116Val), que está relacionado con displasia campomélica (Fig. 3ab) Mientras que el análisis en la madre y el padre reportó wild type para esta condición genética.

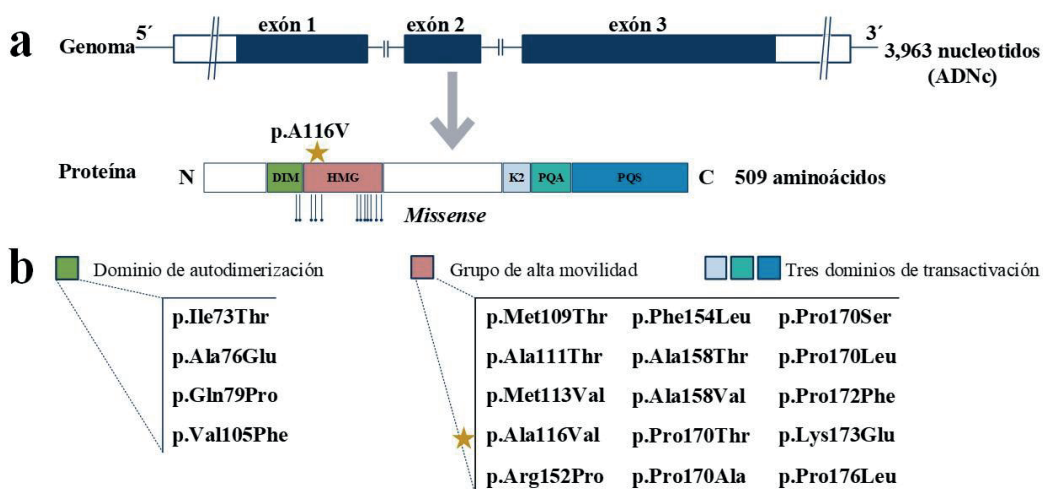


Figura 3. a) Estructura de exones e intrones del gen *SOX9* con los diferentes dominios proteicos y las variantes puntuales patogénicas de tipo *missense* (líneas verticales hacia abajo). **b)** Posición del cambio de un aminoácido por otro, incluido nuestro hallazgo (estrella) identificado en dominio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

DISCUSIÓN

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

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

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

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

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

El 64,7% al 82,2% de los casos con displasia campomélica presentan fisura de paladar (Houston *et al.*, 1983). Nuestro paciente presentó fisura de paladar blando, pendiente considerar palatoplastia. Además, presentó ligera cifoescoliosis torácica secundaria a la displasia campomélica. En un reporte de Thomas *et al.* (1997) fue descrito que los pacientes estudiados presentaron curvaturas progresivas que comprometen la función cardiopulmonar a una edad más temprana, por tanto,

la recomendación es un tratamiento agresivo temprano como única opción como el uso de un Mil-waukee ortopédico. Otras anomalías en la displasia campomélica, son las hidronefrosis hasta el 38% de los casos (Hall & Spranger, 1980) que en nuestro paciente al ultrasonido renal con dos meses de edad evidenció la presencia de hidronefrosis unilateral derecha leve.

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

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

Al control, nuestro paciente con cinco meses de edad, registró un cuadro de proceso respiratorio que no amerito hospitalización, actualmente con buen estado general, más aún cuando esta condición es letal en el período posnatal por la insuficiencia respiratoria (Csukasi *et al.*, 2019), con una tasa de mortalidad que alcanza el 77% en el primer mes de vida y el 90% en el segundo año (Jain & Sen, 2014) es enviado a revaloración por el servicio de otorrinolaringología y neumología, para prevenir las complicaciones respiratorias, asociadas con esta condición genética. Los trastornos añadidos en la displasia campomélica comprenden principalmente la dificultad respiratoria en el periodo neonatal producto del tórax estrecho en forma de campana con las costillas deficientes asociado a defectos en las vías respiratorias (laringomalacia). Los cartílagos traqueobronquiales con alta frecuencia son estructuralmente anormales y en número reducido en las vías respiratorias de gran calibre, en tanto que en las de menor calibre (en los bronquiolos) están ausentes, esto podría explicar el colapso de las vías respiratorias en las dos fases de la respiración (Glass & Rosenbaum, 1997) que fue evidenciado en el paciente con dos meses de edad.

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

Referencia	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	Friedrich <i>et al.</i> , 1992					
Caso clínico	Nuestro caso ‡	51	61	E.R.	1	2	1	A.S.	K.D.	T.L.	M.P.
<i>Missense</i>	c.347C>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.881C>G	c.827G>C
Proteína	A116V	F154L	A158T	A76E	H165Q	M113V	A158V	P108L	W143R	P170R	R152P
Proteína	p.Ala116Val	p.Phe154Leu	p.Ala158Thr	p.Ala76Glu	p.His165Gln	p.Met113Val	p.Ala158Val	p.Pro108Leu	p.Trp143Arg	p.Pro170Arg	p.Arg152Pro
Edad actual	5 meses	-	19 años	6 años	8 años	2 años	0 días	-	-	-	-
Fallecido (edad)	-	1 día	-	-	-	-	-	6 meses	5 meses	1 mes	2 días
Dificultad respiratoria-nacimiento	++	/	/	++	++	++	++	++	/	/	++
Genitales externos	M	F	F	M	M	F	F	F	F	M	F
Cariotipo	46,XY	46,XX	46,XY	46,XY	46,XY	46,XX	46,XX	46,XY	46,XY	46,XY, inv(9)(p11q12)	46,XX
Hipoplasia escapular	++	/	/	++	++	++	++	++	++	++	++
11 pares de costillas	++	/	/	/	++	++	+	/	/	/	++
Tórax en campana	+	/	/	+	+	+	+	/	/	/	+
Curvatura de fémur	++	++	++	--	--	--	++	++	++	++	/
Curvatura de tibia	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+
Déficit mineralización de pedículos vertebrales	+	+	+	+	+	+	/	/	+	/	+
Pérdida auditiva	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Estenosis subglótica (traqueomalacia)	+	/	/	+	/	+	/	+	/	/	+
Cifoescoliosis	+	/	/	+	/	+	/	/	/	/	/
Displasia de cadera	D/I	D/I	/	/	/	D/I	/	/	/	/	D/I
Sandalgap e 1 y 2 dedo	+	/	/	/	/	/	+	/	/	/	/
Pie equinovaro	D/I	D/I	D/I	D	D/I	D/I	D/I	D/I	D/I	/	D/I
Paladar hendido	++	++	++	/	++	++	/	++	/	++	++
Úvula bifida	-	/	/	/	-	-	/	/	+	/	-
Hipoplasia de mandíbula	++	++	/	/	++	++	++	/	/	++	++
Padres no consanguíneos	+	/	+	+	+	+	+	+	/	+	+
Dependiente traqueostomía	-	/	/	+	+	/	/	/	/	/	/
Dependiente de ventilación mecánica	-	/	+	/	+	+	+	/	/	/	+
Retraso en el neurodesarrollo	+	-	/	/	/	+	/	/	/	/	-

‡: Descripción del presente caso, ++: de mayor importancia, /: dato no disponible, D: derecho; I: izquierdo

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

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

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

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

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

Author contributions: CRediT (Contributor Roles Taxonomy)

VHGN = Víctor Hugo Guapi Nauñay

GNLB = Gabriela Nataly Lima Berru

ANPM = Angelo Napoleon Padilla Medina

FDPB = Fabian David Porras Borja

Conceptualization: VHGN, GNLB, ANPM, FDPB

Data curation: VHGN, GNLB, ANPM, FDPB

Formal Analysis: VHGN, GNLB, ANPM, FDPB

Funding acquisition: FDPB

Investigation: VHGN, GNLB, ANPM, FDPB

Methodology: VHGN, GNLB, ANPM, FDPB

Resources: FDPB

Software: VHGN, GNLB, ANPM, FDPB

Supervision: FDPB

Validation: VHGN, FDPB

Visualization: FDPB

Writing – original draft: VHGN, GNLB, ANPM, FDPB

Writing – review & editing: VHGN, GNLB, ANPM, FDPB

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bonafe, L., Cormier-Daire, V., Hall, C., Lachman, R., Mortier, G., Mundlos, S., Nishimura, G., Sangiorgi, L., Savarirayan, R., Sillence, D., Spranger, J., Superti-Furga, A., Warman, M., & Unger, S. (2015). Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *American Journal of Medical Genetics*, 167, 2869-2892.
- Calvache, C.A., Vásquez, E.C., Romero, V.I., Hosomichi, K., & JC, P. (2022). Novel SRY-box transcription factor 9 variant in campomelic dysplasia and the location of missense and nonsense variants along the protein domains: A case report. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 975947.
- Csukasi, F., Duran, I., Zhang, W., Martin, J.H., Barad, M., Bamshad, M., Weis, M.A., Eyre, D., Krakow, D., & Cohn, D.H. (2019). Dominant-negative SOX9 mutations in campomelic dysplasia. *Human Mutation*, 40, 2344–2352.
- Foster, J.W., Dominguez-Steglich, M.A., Guioli, S., Kowk, G., Weller, P.A., Stevanovic, M., Weissenbach, J., Mansour, S., Young, I.D., & Goodfellow, P.N. (1994). Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature*, 372, 525–530.
- Friedrich, U., Schaefer, E., & Meinecke, P. (1992). Campomelic dysplasia without overt campomelia. *Clinical Dysmorphology*, 1, 172-178.

- Gentilin, B., Forzano, F., Bedeschi, M.F., Rizzuti, T., Faravelli, F., Izzi, C., Lituania, M., Rodriguez-Perez, C., Bondioni, M.P., Savoldi, G., Grosso, E., Botta, G., Viora, E., Baffico, A.M., & Lalatta, F. (2010). Phenotype of five cases of prenatally diagnosed campomelic dysplasia harboring novel mutations of the *SOX9* gene. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *36*, 315–323.
- Geraldo, M.T, Valente, G.T., Nakajima, R.T., & Martins, C. (2016). Dimerization and transactivation domains as candidates for functional modulation and diversity of Sox9. *PLoS One*, *11*, e0156199.
- Glass, R.B.J., & Rosenbaum, K.N. (1997). Acampomelic campomelic dysplasia: Further radiographic variations. *American Journal of Medical Genetics*, *69*, 29–32.
- Hall, B.D., & Spranger, J.W. (1980). Campomelic dysplasia: Further elucidation of a distinct entity. *American Journal of Diseases of Children*, *134*, 285–289.
- Houston, C.S., Opitz, J.M., Spranger, J.W., Macpherson, R.I., Reed, M.H., Gilbert, E.F., Herrmann, J., & Schinzel, A. (1983). The campomelic syndrome: review, report of 17 cases, and follow-up on the currently 17-year old boy first reported by Maroteaux et al in 1971. *American Journal of Medical Genetics*, *15*, 3-28.
- Jain, V., & Sen, B. (2014). Campomelic dysplasia. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, *23*, 485–488.
- Karaer, K., Yüksel, Z., Yalınbaş, E., & Scherer, G. (2014). A case of campomelic dysplasia in whom a new mutation was found in the *SOX9* gene. *Turkish Pediatric Association*, *49*, 154-156.
- Landrum, M.J., Chitipiralla, S., Brown, G.R., Chen, C., Gu, B., Hart, J., Hoffman, D., Jang, W., Kaur, K., Liu, C., Lyoshin, V., Maddipatla, Z., Maiti, R., Mitchell, J., O’Leary, N., Riley, G.R., Shi, W., Zhou, G., Schneider, V., Maglott, D., Holmes, J.B., & Kattman, B.L. (2020). ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Research*, *48*, D835–D844.
- Lecointre, C., Pichon, O., Hamel, A., Heloury, Y., Michel-Calemard, L., & Morel, Y. (2009). Familial acampomelic form of campomelic dysplasia caused by a 960 kb deletion upstream of *SOX9*. *American Journal of Medical Genetics - Part A*, *149*, 1183–1189.
- Lefebvre, V., & Dvir-Ginzberg, M. (2017). *SOX9* And the many facets of its regulation in the chondrocyte lineage. *Connective Tissue Research*, *58*, 2-14.
- Leipoldt, M., Erdel, M., Bien-Willner, G.A., Smyk, M., Theurl, M., Yatsenko, S.A., Lupski, J.R., Lane, A.H., Shanske, A.L., Stankiewicz, P., Scherer, G. (2007). Two novel translocation breakpoints upstream of *SOX9* define borders of the proximal and distal breakpoint cluster region in campomelic dysplasia. *Clinical Genetics*, *71*, 67–75.
- Mansour, S., Offiah, A.C., MwDowall, S., Sim, P., Tolmie, J., & Hall, C. (2002). The phenotype of survivors of campomelic dysplasia. *Journal Of Medical Genetics*, *39*, 597–602.
- Maroteaux, P., Spranger, J., Opitz, J.M., Kucera, J., Lowry, R.B., Schimke, R.N., & Kagan, S.M. (1971). The syndrome campomelique. *La Presse Médicale*, *79*, 1157-1162.
- Meyer, J., Südbeck, P., Held, M., Wagner, T., Schmitz, M.L., Bricarelli, F.D., Eggermont, E., Friedrich, U., Haas, O.A., Kobelt, A., Leroy, J.G., Van Maldergem, L., Michel, E., Mitulla, B., Pfeiffer, R.A., Schinzel, A., Schmidt, H., & Scherer, G. (1997). Mutational analysis of the *SOX9* gene in campomelic dysplasia and autosomal sex reversal: lack of genotype/phenotype correlations. *Human Molecular Genetics*, *6*, 91-98.
- Olney, P.N., Kean, L.S., Graham, D., Elsas, L.J., & May, K.M. (1999). Campomelic syndrome and deletion of *SOX9*. *American Journal of Medical Genetics*, *84*, 20–24.
- Preiss, S., Argentaro, A., Clayton, A., John, A., Jans, D., Ogata, T., Nagai, T., Barroso, I., Schafer, A.J., & Harley, V.R. (2001). Compound effects of point mutations causing campomelic dysplasia/autosomal sex reversal upon *SOX9* structure, nuclear transport, DNA binding, and transcriptional activation *The Journal of Biological Chemistry*, *276*, 27864-27872.
- Sock, E., Pagon, R., Keymolen, K., Lissens, W., Wegner, M., & Scherer, G. (2003). Loss of DNA-dependent dimerization of the transcription factor *SOX9* as a cause for campomelic dysplasia. *Human Molecular Genetics*, *12*, 1439-1447.
- Spranger, J.W., Brill, P.W., Hall, C., Nishimura, G., Superti-Furga, A., & Sheila, U. (2018). *Bone Dysplasias. An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development* (4 ed.). Oxford University Press.
- Staffler, A., Hammel, M., Wahlbuhl, M., Bidlingmaier, C., Flemmer, A., Pagel, P., Nicolai, T., Wegner, M., & Holzinger, A. (2010). Heterozygous *SOX9* mutations allowing for residual DNA-binding and

transcriptional activation lead to the acampomelic variant of campomelic dysplasia *Human Mutation*, *31*, 1436-1444.

- Thomas, S., Winter, R.B., & Lonstein, J.E. (1997). The treatment of progressive kyphoscoliosis in campomelic dysplasia. *Spine*, *22*, 1330–1337.
- Unger, S., Ferreira, C.R., Mortier, G.R., Ali, H., Bertola, D.R., Calder, A., Cohn, D.H., Cormier-Daire, V., Girisha, K.M., Hall, C., Krakow, D., Makitie, O., Mundlos, S., Nishimura, G., Robertson, S.P., Savarirayan, R., Sillence, D., Simon, M., Sutton, V.R., Warman, M.L., & Superti-Furga, A. (2023). Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *American Journal of Medical Genetics A*, *191*, 1164–1209.
- Unger, S., Scherer, G., & Superti-Furga, A. (2008). *Campomelic Dysplasia*. Online Mendelian Inheritance in Man.

Received June 9, 2024.

Accepted July 26, 2024.