

## Manifestações otorrinolaringológicas na displasia campomélica: relato de caso

*Otorhinolaryngological manifestations in campomelic dysplasia: case report*

José Fernando **POLANSKI**<sup>1,2</sup>, Lana Bassi **FERDINANDO**<sup>1</sup>, Paula Kaori **FUKUMOTO**<sup>1</sup>,  
Fernanda Bressianini **BARBOSA**<sup>1</sup>, Samir Ale **BARK**<sup>1</sup>

**PALAVRAS-CHAVE:** Displasia. Displasia campomélica. Otorrinolaringológicas  
**KEYWORDS:** Dysplasia. Campomelic dysplasia. Otorhinolaryngological

### INTRODUÇÃO

A displasia campomélica (DC, OMIM 114290) ou síndrome campomélica ou ainda camptomélica (do grego: “membro dobrado”) é uma osteocondrodysplasia muito rara e frequentemente letal, caracterizada pelo desenvolvimento de curvatura anormal dos ossos longos, particularmente do fêmur e da tíbia.<sup>1</sup> Estima-se a sua prevalência de 0,05 a 0,09/10.000 nascimentos.<sup>2</sup>

As alterações esqueléticas mais predominantes são encurvamento e diminuição do comprimento de ossos longos, hipoplasia das escápulas, anomalias dos ossos da pelve e mineralização deficiente dos pedículos torácicos. É também comum a incompatibilidade entre o genótipo e o fenótipo genital, com cariótipo 46XY.<sup>3,4</sup>

Dentre as anomalias cranianas, pode-se citar a macrocefalia, face plana, hipertelorismo ocular, fissuras palpebrais curtas, fenda palatina e queixo pequeno, além de pescoço curto. Outras anormalidades, como caixa torácica estreita e pés equinos, também podem ser observados, assim como anormalidades cardíacas, respiratórias e urinárias.<sup>5</sup> O envolvimento de seios paranasais também pode estar presente na DC, em razão de sua origem embriológica.<sup>6</sup>

A maioria dos sobreviventes com síndrome campomélica requer cuidados ortopédicos, como correção cirúrgica de pés equinos, de luxação de quadris e de instabilidade vertebral cervical.<sup>7</sup> Muitas vezes procedimento cirúrgico é necessário na infância para correção de cifoescoliose cervicotorácica progressiva que compromete a função pulmonar.<sup>8</sup> A maioria dos pacientes com CD morre logo após o nascimento ou no período neonatal por causa de dificuldades respiratórias relacionadas com a instabilidade das vias respiratórias (traqueobroncomalacia) ou instabilidade da coluna

cervical. Os sobreviventes geralmente morrem nos primeiros anos de vida.<sup>3,9,10</sup>

O objetivo deste estudo é relatar o raro caso de um adulto com diagnóstico de síndrome campomélica, com enfoque principalmente nos achados otorrinolaringológicos e revisar a literatura a respeito.

### RELATO DO CASO

Masculino, 23 anos, com diagnóstico de síndrome campomélica, compareceu à consulta no serviço de otorrinolaringologia com queixa de plenitude aural bilateral, pior à esquerda, com início 2 semanas antes. Negava dor ou outras queixas. Ao exame geral apresentava curvatura de membros superiores e inferiores e deformidades em mãos e pés. Apresentava também macrocefalia, face plana, hipertelorismo ocular, fissuras palpebrais curtas. À otoscopia foi observado, bilateralmente, estreitamento do meato acústico externo (MAE), com inflamação da pele, presença de secreção, sem a possibilidade de visualização das membranas timpânicas. À oroscopia não havia particularidades. Na rinoscopia, ausência de desvio septal, cornetos normotróficos e normocorados. Apresentava nariz em sela, sem sustentação da ponta nasal. Foi realizado aspiração do MAE e medicado com gotas otológicas tópicas com antibiótico ciprofloxacino.

Retornou 2 semanas após referindo permanência da hipoacusia à esquerda com episódio de otorragia, porém sem dor ou outra queixa. À otoscopia direita, foi observado estreitamento do MAE sem possibilidade de visualização da membrana timpânica. A otoscopia esquerda mostrou presença de secreção, com a pele extremamente friável e sangrante à manipulação, também sem possibilidade de visualização de membrana

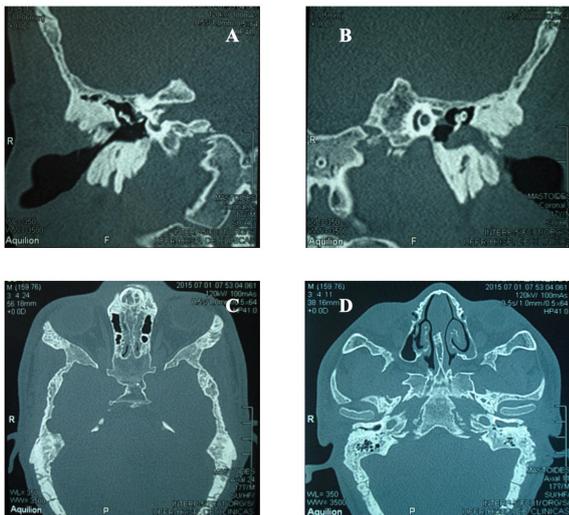
timpânica. Foi prescrito ciprofloxacino associado à hidrocortisona em gotas otológicas.

Em consulta após 1 mês, referiu melhora da audição e ausência de dor. A otoscopia mostrava ausência de otorreia e diminuição do processo inflamatório, porém MAE ainda edemaciado e sem possibilidade de visualização da membrana timpânica bilateralmente. Foi prescrito ácido salicílico em solução de gotas otológicas.

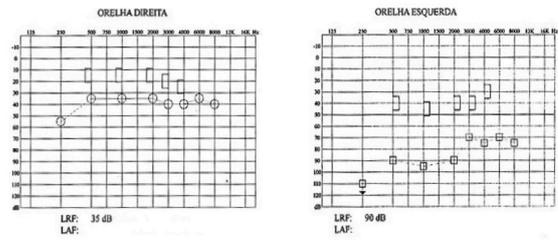
Em novo retorno, após 1 mês da consulta anterior, apresentava-se sem queixas. À otoscopia, apresentava conduto ainda estenótico, porém sem sinais infecciosos ou inflamatórios e com visualização parcial de membranas timpânicas bilateralmente.

Tomografia computadorizada (TC) demonstrou ausência de malformações de orelha interna enquanto que a média aparentemente não apresentava malformações ossiculares ou outras alterações. O que chamava atenção à TC de ouvidos e mastoídes era a presença de tecido ósseo na topografia do MAE, além de aumento de material de densidade de partes moles na mesma região. O tecido mole observado ao exame de imagem, clinicamente podia ser caracterizado como sendo relacionado ao edema e inflamação de pele e tecido celular subcutâneo. O tecido ósseo, por sua vez, apresentava aspecto de tecido pouco organizado.

Outro achado de imagem encontrado foi a alteração em seios paranasais. O seio maxilar era virtualmente ausente à esquerda e muito pequeno à direita. As células esfenodais anteriores e posteriores também eram de volume bastante reduzido. O seio esfenoidal não era identificável. Apesar das inúmeras e marcantes alterações, o paciente negava sintomas nasossinais atuais ou prévios.



**FIGURA 1** - Imagens da tomografia computadorizada realizada após a primeira consulta, mostrando crescimento ósseo circunferencial em região de meato acústico externo bilateralmente (A e B) e espessamento de tecido de densidade de partes moles em meatos bilateralmente; em C, ausência quase completa de pneumatização de células etmoidais; em D, seio maxilar com ausência quase total da aeração.



**FIGURA 2** - Audiometria realizada após 4 meses da primeira consulta mostrando perda condutiva leve à direita e perda mista à esquerda, com gap aéreo ósseo significativo, maior do que 40 dB em 3 frequências.

## DISCUSSÃO

A DC é definida como sendo síndrome esporádica autossômica dominante que resulta em malformações esqueléticas e desenvolvimento ósseo anormal. A literatura aponta que geralmente os portadores têm morte neonatal como resultado de insuficiência respiratória, sendo o fenótipo leve associado à dificuldade respiratória menor ou ausente, com maior sobrevivência.<sup>3,11</sup> Os pacientes portadores dessa doença costumam ter sobrevivência curta, com taxa de sobrevivência entre 5% e 10%.<sup>11</sup> Portanto, daí a relevância do relato em questão, cuja faixa etária do paciente permite análise de sinais e sintomas presentes em fase adulta da doença, que raríssimas vezes podem ser observadas. O relato de caso encontrado por nós de paciente com maior idade apresentava 17 anos na data da publicação.<sup>12</sup> O paciente deste relato tinha na época 23 anos.

O diagnóstico da DC é realizado baseado nos achados clínicos e radiográficos.<sup>13</sup> Porém, muitas das malformações fetais graves podem ser diagnosticadas ou, ao menos, suspeitadas durante o exame ultrassonográfico entre 11 a 14 semanas de gestação.<sup>14</sup> A presença de achados nesse exame sugestivos da síndrome indica a realização da cariotipagem fetal para a confirmação diagnóstica e estimativa do prognóstico do concepto.<sup>15</sup>

A DC tem sua manifestação relacionada à mutação no gene *SOX9*, na região do cromossomo 17q24, que é responsável pela diferenciação de células mesenquimais em linhagem condrogênica.<sup>16,17</sup> O gene também é intimamente relacionado à formação do osso endocondral derivado da crista neural no 1º, 2º, 3º, 4º arcos branquiais.<sup>13</sup> Sabe-se, dessa forma, que o *SOX9* tem importante participação também no desenvolvimento craniofacial, mandíbula e palato.<sup>18</sup> Porém, a manifestação precisa desse gene nas diversas estruturas craniofaciais ainda não foi completamente elucidada.<sup>19</sup>

Dentre as manifestações otorrinolaringológicas mais comumente encontradas na literatura ressalta-se a perda auditiva neurossensorial, condutiva ou mista, podendo ser de grau o suficiente para requerer a necessidade de aparelhos auditivos.<sup>7</sup> Há também descrição de nariz em sela.<sup>10</sup> O paciente do relato apresentava perda auditiva do tipo mista e o nariz em sela. Associado a estes achados, apresentava também estreitamento do MAE e diminuição da aeração de seios paranasais.

Os achados anatomopatológicos do osso temporal possíveis de serem encontrados em portadores dessa

síndrome incluem: deformidades e hipoplasia óssea da cápsula ótica, além de alterações ossiculares e no trajeto do nervo facial. Espaço epitimpânico alargado e a ocorrência de otite média com efusão também seriam esperadas. Essas malformações seriam devidas às falhas na ossificação de estruturas no período embrionário.<sup>20</sup>

Sobre o estreitamento do meato acústico externo, às custas de tecidos ósseos, acredita-se que poderia se tratar de situação análoga à encontrada nas síndromes displásicas ósseas, com substituição de tecido ósseo cortical por tecido ósseo malformado.<sup>21</sup> O aspecto do tecido ósseo que diminui o diâmetro do MAE corrobora a hipótese de neoformação óssea. Há relato de identificação de estenose do MAE bilateral em recém-nascido.<sup>13</sup> Porém, o estreitamento dele não foi descrito entre os achados de exames histopatológicos de indivíduos com essa síndrome.<sup>20,22</sup> No entanto, até onde se estendeu a nossa pesquisa, não encontramos descrição na literatura de tal manifestação à nível do osso temporal, fazendo a descrição desse aspecto da DC um relato inédito na literatura. Provavelmente isso se deve ao fato de que pouquíssimos pacientes com DC sobrevivem até a idade do paciente em questão. Não temos informação sobre descrições clínicas ou anatômicas desse paciente ao nascimento ou na infância.

A perda auditiva observada foi do tipo condutiva à direita e mista à esquerda. A da direita pode ser explicada por alterações de orelha externa e média. Com relação à perda da esquerda, o componente condutivo pode ser explicado por alterações de orelha externa e média, porém a alteração neurossensorial seria explicada por alteração em orelha interna.<sup>20</sup> No entanto, no exame tomográfico avaliado não foram identificadas alterações em orelha interna. Alterações histológicas poderiam ser observadas em exame adequado.

Uma das manifestações nasossinusais mais frequentemente relacionada às síndromes displásicas ósseas é a displasia fibrosa sinusal, uma anormalidade genética que leva à substituição do tecido ósseo cortical e medular por tecido fibroso e ósseo malformado.<sup>21</sup> As queixas comuns nesses casos são congestão nasal e hiposmia, sendo que a severidade dos sintomas parece estar relacionada ao grau de alteração anatômica causada pela displasia.<sup>23,24</sup> O paciente estudado apresentou alterações de seios da face, sem sintomatologia compatível com o grau de displasia. O seio esfenoidal é o mais frequentemente acometido, seguido dos seios etmoidais e maxilares. Além disso, os portadores não possuem incidência maior de rinosinusite aguda.<sup>23,24</sup> A progressão da doença sinusal após a puberdade é rara e de intervenção cirúrgica limitada.<sup>25</sup> No caso específico da DC, o gene envolvido na patogênese da doença, o SOX9, além de ter importante regulação no início do desenvolvimento embrionário, também parece ter relação com o desenvolvimento de tecidos ósseos cranianos em fases mais tardias da vida pós-natal.<sup>26</sup> Esse dado, associado ao fato de que esse gene também é envolvido na regulação do crescimento

facial<sup>18</sup>, poderia justificar os achados do paciente aqui descrito.

A idade do paciente estudado permitiu a descrição de fenótipo com alterações ósseas em ossos temporais e, também, nos seios paranasais, descrições muito raras na literatura. Observando os achados, podemos afirmar que as alterações otorrinolaringológicas encontradas nesse paciente adulto e que mais chamam a atenção no caso são devidas às alterações esqueléticas craniofaciais e não propriamente de órgãos ou sistemas.

#### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: nenhum

Financiamento: não há

#### Contribuição dos autores:

Conceituação: José Fernando Polanski

Análise formal: Samir Ale Bark

Investigação: Lana Bassi Ferdinando

Metodologia: Paula Kaori Fukumoto

Supervisão: José Fernando Polanski

Redação: Fernanda Bressianini Barbosa

Redação (revisão e edição): José Fernando Polanski

## REFERÊNCIAS

1. Maroteaux P, Spranger J, Opitz W, et al. Le syndrome campomelique. *Presse Med.*1971;22:1157-1162.
2. Stoll C, Datt B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet.*1989;35:88-92.
3. Mansour S, Hall CM, Pembrey ME, Young ID. A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. *J Med Genet.*1995;32(6):415-420.
4. Kos R, Medjo B, Grković S, Nikolić D, Saijić S, Ilić J. Campomelic dysplasia: a case report. *Srp Arh Celok Lek.*2007;135(5-6):335-338.
5. Houston CS, Opitz JM, Spranger JW, et al. 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. *Am J Med Genet.*1983;15:3-28.
6. DeKlotz RT, Kim HJ, Kelly M, Collins MT. Sinonasal disease in polyostotic fibrous dysplasia and McCune-Albright Syndrome. *Laryngoscope.*2013;123(4): 823-828.
7. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
8. Thomas S, Winter R, Lonstein J. The treatment of progressive kyphoscoliosis in Campomelic dysplasia. *Spine.*1997;22:1330-1337.
9. Cameron FJ, Hageman RM, Cooke-Yarborough CM, et al. A novel germ line mutation in the SOX9 causes familial Campomelic dysplasia and sex reversal. *Hum Mol Genet.*1996;5:1625-1630.
10. Houston CS, Opitz JM, Spranger JW, et al. 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. *Am J Med Genet.*1983;15:3-28.
11. Mansour S, Offiah AC, McDowall S, Sim P, Tolmie J, Hall C. The phenotype of survivors of campomelic dysplasia. *J Med Genet.*2002;39:597-602.
12. Argaman Z, Hammerman CA, Kaplan M, Schimmel M, Rabinovich R, Tunnessen WW. Picture of the month. Campomelic dysplasia. *Am J Dis Child.*1993;147:205-206.
13. Nelson ME, Griffin GR, Innis JW, Green GE. Campomelic dysplasia: airway management in two patients and an update on clinical-molecular correlations in the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*2011;120(10):682-685.
14. Zorzoli A, Kustermann A, Caravelli E, et al. Measurements of fetal limb bones in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.*1994;4(1):29-33.
15. Coutinho T, Coutinho CM, Coutinho LM. Diagnóstico pré-natal de displasia camptomélica: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet.*2008;30(5):256-260.
16. Lefebvre V, Smits P. Transcriptional control of chondrocyte fate and differentiation. *Birth Defects Res.*2005;75:200-212.
17. Lee JS, Fitzgibbon EJ, Chen YR, et al. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.*2012;7(Suppl 1):S2.

- 
- 18.** Mori-Akiyama Y, Akiyama H, Rowitch DH, de Crombrughe B. Sox9 is required for determination of the chondrogenic cell lineage in the cranial neural crest. *Proc Natl Acad Sci USA*.2003;100:9360-9365.
  - 19.** Nie X. Sox9 mRNA expression in the developing palate and craniofacial muscles and skeletons. *Acta Odontol Scand*.2006;64:97-103.
  - 20.** Takahashi H. Sando I, Masutani H. Temporal bone histopathological findings in campomelic dysplasia. *J Laryngol Otol*.1992;106:361-365.
  - 21.** Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, Spiegel AM, Bianco P, Gehron Robey P. Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation. *Am J Clin Pathol*.1997;151 (6): 1587-1600.
  - 22.** Tokita N, Chandra-Sekhar HK, Daly JR, Becker MH, Aleksic S. The campomelic syndrome: temporal bone histopathologic features and otolaryngologic manifestations. *Arch Otolaryngol*.1979;105:449-454.
  - 23.** DeKlotz TK. Otologic and sinonasal manifestations of PFD/MAS. Presented at the Combined Otolaryngology Spring Meeting Chicago, IL 2011.
  - 24.** Fu YS, Perzin KH. Non-epithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx: a clinicopathologic study. *Cancer*.1974;34(2):453-463.
  - 25.** Berlucchi M, Salsi D, Farina D, Nicolai P. Endoscopic surgery for fibrous dysplasia of the sinonasal tract in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.2005;69:43-48.
  - 26.** Sahar DE, Longaker MT, Quarto N. Sox9 neural crest determinant gene controls patterning and closure of the posterior frontal cranial suture. *Dev Biol*. 2005;280:344-361.