



# Faculdade Santo Agostinho REVISTA **SAÚDE** [em foco]

[www4.fsanet.com.br/revista/](http://www4.fsanet.com.br/revista/)

Revista Saúde em Foco, Teresina, v. 1, n. 1, art. 6, p. 82-92, jan. / jul. 2014

---

## ESCOLIOSE E SUAS BASES GENÉTICAS

## SCOLIOSIS AND THEIR GENETIC BASIS

### **Leilane Freitas Rocha \***

Bacharel em Medicina/UNINOVAFAPI.

E-mail: [leilanefrocha@gmail.com](mailto:leilanefrocha@gmail.com)

Teresina, Piauí, Brasil.

### **Natália Vitorino**

Bacharel em Medicina /UNINOVAFAPI.

Email: [natalia.a.vitorino@hotmail.com](mailto:natalia.a.vitorino@hotmail.com)

Teresina, Piauí, Brasil.

### **Daniela Parente**

Mestre em biologia molecular e imunologia/ Rede Nordeste de Biotecnologia.

Professor da UNINOVAFAPI

Email: [daniela\\_parente@hotmail.com](mailto:daniela_parente@hotmail.com)

Teresina, Piauí, Brasil.

---

\* Leilane Freitas Rocha

Av Nossa Senhora de Fátima - SG 8, Ininga, 64000-000 - Teresina, PI - Brasil

**Editora-chefe: Dra. Regina da Silva Santos/Faculdade Santo Agostinho**

**Artigo recebido em 04/06/2014. Última versão recebida em 05/07/2014. Aprovado em 02/10/2014.**

**Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review pela Editora-Chefe; e b) Double Blind Review (avaliação cega por dois avaliadores da área).**



## RESUMO

**Introdução:** O presente artigo tem como objetivo descrever a etiologia genética da Escoliose Idiopática e enfatizar também a Escoliose Congênita, visto que, essa última, apesar de não está ligada diretamente à hereditariedade, é influenciada por fatores relacionados. **Material e Métodos :** Trata-se de revisão de literatura baseado em textos encontrados nas bases de dados SCIELO, LILACS e MEDLINE. **Resultados:** Foram encontrados 45 artigos e destes selecionados 15, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol, datados de 2000 a 2013. **Resultado:** A princípio, são discutidas as causas primárias e generalizadas da Escoliose. Posteriormente, são descritas as causas e características genéticas da Escoliose Congênita e da Escoliose Idiopática. **Conclusão:** Percebe-se que se existem comprovações acuradas e corroboradas que a etiologia da Escoliose é genética, mas não suficientes para determinar onde está a herança genética. O que se pode dizer com precisão é que a Escoliose Congênita é mais influenciada por fatores extrínsecos e a Escoliose Idiopática por fatores intrínsecos.

**Palavras-chave:** Escoliose. Idiopática. Adolescente. Congenital. Genética.

## ABSTRACT

**Introduction:** This article aims to describe the genetic etiology of Idiopathic Scoliosis and Congenital Scoliosis also emphasize, since the latter, although it is not directly linked to heredity, is influenced by factors related. **Methodology:** This is a literature review based on texts found in the data bases SCIELO, LILACS and MEDLINE databases. **Results:** Found 45 articles and selected 15 of these in Portuguese, English and Spanish languages, dating from 2000 to 2013. **Results:** At first, the primary and general causes of Scoliosis are discussed. Subsequently described the causes and genetic characteristics of Congenital Scoliosis and Idiopathic Scoliosis. **Conclusion:** It is noticed that there are accurate and substantiated evidence that the etiology of Scoliosis is genetic, but not enough to determine where the genetic inheritance. What we can say with accuracy is that Congenital Scoliosis is more influenced by extrinsic factors and the Idiopathic Scoliosis for intrinsic factors.

**Keywords:** Scoliosis; Idiopathic; Adolescent; Congenital; Genetic.

## 1. INTRODUÇÃO

A Escoliose é definida como desvio lateral da coluna vertebral, associado a desvio rotacional, apresentando-se de várias formas e tendo diferentes etiologias, tendo relevância para a genética as formas congênita e, principalmente, a Escoliose Idiopática (EI) (WAJCHENBERG, *et. al.* 2012).

Sendo que tanto para a Escoliose Congênita (EC) quanto para a Escoliose Idiopática (EI) ainda não foi possível detectar o tipo de herança genética ligada a cada destas, tendo em vista que a Escoliose é doença bastante complexa. No entanto, atualmente, diferentes fatores têm sido sugeridos para a EI em especial como o desvio padrão do crescimento, alterações neuromusculares ou do tecido conjuntivo, alterações da configuração sagital da coluna vertebral, crescimento assimétrico dos membros e tronco e, ainda, a influência do meio ambiente ( WAJCHENBERG, *et. al.* 2012; BATRA; AHUJA, 2008).

Essa possível ligação com a genética foi sugerida após diversos estudos, em família com múltiplos afetados, quando foi possível correlacionar à possibilidade de regiões cromossômicas estarem relacionadas com a etiologia da EI, especificamente (WAJCHENBERG, *et. al.*, 2012).

Porém, apesar de haverem evidências que apontam a origem genética da EI, admite-se a influência de outros fatores para a sua manifestação e progressão. As hipóteses que consideram a participação de outros fatores incluem o hormônio do crescimento (GH), a melatonina, a propriocepção, etc. (CURTO, *et. al.*, 2010).

Dessa forma, é possível considerar a EI como sendo de origem multifatorial, sendo influenciada por genes responsáveis pela síntese de proteínas relevantes para a composição dos tecidos humanos, que, por sua vez, agem na sustentação da coluna vertebral. Sabe-se ainda, que existe número limitado de loci ligados a EI, dessa forma, torna-se importante o aperfeiçoamento e aprofundamento desses genes e de sua expressão nos tecidos associados a essa doença, como será discutido posteriormente (WAJCHENBERG, *et. al.*, 2012).

Pelo fato de a etiologia e o padrão de herança para a transmissão da Escoliose ainda permanecerem indistintos e vagos, esse artigo tem o objetivo de esclarecer as principais ligações da Escoliose com a genética, consoante estudos realizados com grupo controle e famílias afetadas, visto que, embora, a princípio, essa patologia não cause danos que elevem a taxa de mortalidade e morbidade grave, implica em desconforto e, sobretudo,

comprometimento da cavidade torácica e, conseqüente, de órgãos vitais como o coração, rebaixando a qualidade de vida do indivíduo.

## 2. MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de artigo de revisão de literatura, descritivo-explorativo, com base em artigos encontrados nas bases de dados SCIELO, LILACS e MEDLINE e em bibliografia pertinente utilizando os descritores: genetic scoliosis; escoliosis genética; escoliose idiopática; escoliose e complicações; escoliose e causas. Do material levantado foram selecionados os mais recentes que se enquadravam no período de 2000 a 2013.

Após leitura dos mesmos foram selecionados 15 artigos que abordavam a temática em questão, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Para seleção dos textos foram seguidos os passos seguintes: leitura exploratória dos resumos/abstracts/resumenes para reconhecer do que se tratava o texto, em seguida, procedeu-se leitura seletiva, procurando material informações que pudessem estar relacionados aos objetivos e à temática proposta, ou seja, Escoliose e seus fundamentos genéticos.

Os critérios para seleção foram: a ligação ou não do artigo com o tema proposto (Escoliose, e Escoliose e seus fundamentos genéticos). E os critérios para exclusão foram: os textos que não abordavam o tema em questão, como textos que apenas citavam a doença como exemplo relacionada a outros assuntos que não eram a doença em si e seus fundamentos genéticos.

## 3. RESULTADOS

Na busca realizada nas bases de dados citadas foram encontrados 4 artigos na base SCIELO, 13 artigos na base LILACS e 28 na base MEDLINE. Totalizando 45 textos, deste total foram selecionados 15 de acordo com os procedimentos supracitados.

Os textos selecionados apresentam-se na forma de publicação em revistas/periódicos científicos de âmbito nacional e internacional. Quanto ao idioma, 7 textos estão em português brasileiro, 6 textos em inglês americano e 2 textos em espanhol latino. Por fim, foram feitas pesquisas em bibliografia tradicional de ensino superior (literatura de Ortopedia e Traumatologia) referida no último item do presente trabalho.

#### 4. DISCUSSÃO

Segundo Hebert (2009), a Escoliose é definida como desvio da coluna vertebral, podendo ser dividida em duas formas básicas: Escoliose não-estrutural e Escoliose estrutural. A forma não-estrutural não está relacionada a alterações estruturais das vértebras ou dos discos intervertebrais, é uma condição não-progressiva, geralmente não-grave e está associada a condições patológicas como inflamações ou tumores da coluna, desaparecendo após tratamento da doença de base. E a forma estrutural apresenta primeiro tecidos flácidos em torno das vértebras, segundo alterações na forma dos corpos vertebrais, no tamanho das lâminas, nos pedículos e nos processos transversos das vértebras envolvidas na deformidade, e em terceiro há deformidade em rotação fixa das vértebras envolvidas.

Essa forma estrutural apresenta diversas variações de acordo com as características próprias de cada deformidade, podendo assim, ser subdividida, onde estão como dois dos principais subtipos Escoliose Congênita e Escoliose Idiopática (HEBERT, 2009).

Onde, a Escoliose Congênita (EC) pode ser definida como curva tura lateral da coluna vertebral devido a anormalidade de desenvolvimento em ambiente uterino. Na EC a curvatura da coluna vertebral não aparece sempre já no recém-nascido, mas apenas malformações vertebrais podem ser vistas em alguns casos, que evoluem posteriormente para Escoliose, sendo que ainda nenhum padrão de herança foi determinado para esta anomalia. Outro aspecto importante da EC é a presença de anormalidades concomitantes, na medula espinhal, nos rins e no coração, o que acontece em 61% dos pacientes, além da Diastematomelia em 20% dos casos de Escoliose Congênita (BATRA; AHUJA, 2008; EROL, *et al.*, 2002; VILLANUEVA, *et al.*, 2005). Também são notadas a presença de surdez associada, doenças cardíacas, malformações craniofaciais, fenda palatina e agenesia uterovaginal (TERUEL, *et al.*, 2013). Refletindo, então, alterações que podem estar relacionadas à interação de genes responsáveis pelo desenvolvimento de diferentes órgãos.

A EC apresenta-se, ainda, com alta frequência correlacionada a outras alterações congênitas como na síndrome de Marfan tendo incidência de 62% com igual prevalência entre os sexos (FERAIORNI, *et al.*, 2009). Na síndrome de Klippel-Feil com incidência de 60%, na síndrome de Goldenhar ou Displasia Óculo-aurículo-vertebral e na Neurofibromatose (TERUEL, *et al.*, 2013 ; TROVÓ-MARQUI, *et al.*, 2005). No estudo realizado por Pérez, Ceballos e Nuñez (2000) em 79 pacientes com síndrome de Marfan, no período de janeiro de 1989 a janeiro de 1999, na província de Matanzas em Cuba, a Escoliose apresentou-se com incidência de 89,8%.

A Escoliose Idiopática (EI), por sua vez, é o desvio lateral da coluna, associado ao desvio rotacional em um indivíduo saudável, de causa desconhecida, onde o indivíduo não apresenta distúrbios neurológicos ou musculares, sendo prevalente no sexo feminino. A doença progride durante a fase de crescimento, podendo ser classificada em três categorias de acordo com a idade em que a deformidade é notada, sendo Infantil antes dos três anos, Juvenil entre os três e os dez e Adolescente quando aparece após os dez anos de idade (WAJCHENBERG; MARTINS; PUERTAS, 2012; SÈZE; CUGY, 2012).

Tanto a Escoliose Idiopática, quanto a Escoliose Congênita podem ser mensuradas fazendo-se radiografias dos portadores ou possíveis portadores analisando-se essas radiografias através, principalmente, do método de Cobb, que serve tanto para observação do quadro do paciente, quanto para avaliação da progressão da deformidade, este método consiste em definir a amplitude da curva pela mensuração e cálculo do ângulo entre as linhas respectivamente traçadas entre a placa terminal superior da vértebra cranial e a placa terminal inferior da vértebra caudal que participam da curva escoliótica a ser medida. A Escoliose é apontada quando o grau de desvio é superior a 10°, onde o primeiro nível vai de 10° a 25° necessitando apenas de acompanhamento para caso aconteça progressão significativa da curva, o segundo nível de 25° a 45° cuja deformidade necessita de reparo através de órtese e no terceiro nível, cujo valor de desvio é maior que 45°, o tratamento cirúrgico geralmente é recomendado (GODINHO, *et al.*, 2011).

Segundo Pedrals, Marcuson e Gallegos (2012) a Escoliose manifesta-se também entre 15% a 86% dos pacientes com síndrome de Prader-Willi, apresentando nesse caso maiores dificuldades técnicas e risco cirúrgico. No estudo feito com 5 pacientes portadores da síndrome de Prader Willi entre 2,6 e 15,9 anos de idade, na cidade de Santiago no Chile, esses autores verificaram a presença de Escoliose com curvatura variando de 45° a 83°, pelo método de Cobb, entre os diferentes pacientes.

Ainda, no estudo feito por Dohnert e Tomasi (2008) através da fotogrametria computadorizada (técnica que permite efetuar medidas de uma matéria quanto a sua forma e situação espacial) em escolas da zona urbana de Pelotas, no estado do Rio Grande do Sul, com 314 crianças com idade média de 12,3 anos, a prevalência de algum tipo de Escoliose foi de 45%. Dessas 314 crianças que passaram pela técnica de fotogrametria computadorizada, 214 fizeram também exame radiológico, encontrando-se a prevalência de Escoliose Idiopática de 4,5%, estando presente quatro vezes mais nas meninas quando comparadas aos meninos. Sendo estes resultados concordantes com a literatura e assim, demonstrando a eficácia da

fotogrametria computadorizada conjunta ao exame radiológico na detecção da Escoliose Idiopática.

Elucidados esses pontos, cabe então, aprofundar as características genéticas da Escoliose. Segundo os estudos apontados por Wajchenberg, Martins e Puertas (2012) a incidência da Escoliose Idiopática é bastante elevada entre parentes de primeiro grau reduzindo progressivamente entre parentes de segundo e terceiro grau. Segundo eles, ainda, o padrão de transmissão para a EI do adolescente não é totalmente conhecido, porém já foram sugeridas herança multifatorial, heranças ligadas ao cromossomo X e autossômicas dominantes.

Restringindo a esfera de pesquisa para a Escoliose Idiopática do Adolescente (EIA), Miyake, *et. al.* (2013) afirmam que esta anomalia é doença multifatorial, com fatores genéticos que exercem papel importante na sua etiologia. Pesquisas populacionais demonstram que a sua incidência familiar é maior do que na população em geral, enquanto que estudos com gêmeos apontam substancialmente maior concordância em gêmeos monozigóticos quando comparados a gêmeos dizigóticos. Por exemplo, a análise quantitativa de vários estudos com gêmeos monozigóticos revelaram 73% de concordância contra 36% de concordância em gêmeos dizigóticos (MIYAKE, *et. al.*, 2013; WAJCHENBERG; MARTINS; PUERTAS, 2012).

Mediante o que foi afirmado por Miyake, *et. al.* (2013) estudos anteriores que visavam a descoberta de genes relacionados à EIA apontaram o gene CHD7 como suscetível, e vários outros de predisposição, como polimorfismos de nucleotídeo único em ESR1, ESR2, MATN1, MTNR1B e o gene TPH1, além da susceptibilidade nos cromossomos 10q24.31 perto do gene LBX1 e 6q24.1 no gene Gpr126. Partindo dessas informações Miyake, *et. al.* (2013) realizaram estudos a fim de determinar a suscetibilidade para o cromossomo 17q24.3 em função da EIA, tal pesquisa foi feita com 554 mulheres japonesas com idade entre 10 e 39 anos que apresentavam EIA grave com mais de 40° de desvio pelo método de Cobb e 571 mulheres *chinesas han* com idade entre 10 e 19 anos com grau de gravidade para EIA também com mais de 40° de desvio pelo método de Cobb. Esta pesquisa chegou ao gene SOX9 e à região definida por rs12946942 (também associados ao câncer de próstata em caucasianos europeus). E ao gene KCNJ2 (onde mutações nesse gene também levam ao desenvolvimento de tipo de arritmia cardíaca conhecida como síndrome de Andersen-Tawil), esses autores verificaram que quando acontece micro-deleção 17q24.2-24.3 cuja área de exclusão inclui o KCNJ2 e rs12946942, tal feito é apontado como causa de mal formações ósseas semelhantes

ao fenótipo da EIA, indagamente, quando acontece uma síndrome de micro-supressão incluindo KCNJ2, mas não rs12946942 não se faz associação a um fenótipo de Escoliose.

A EIA está ainda relacionada ao polimorfismo dos genes enzima conversora de angiotensinogênio (alelos I/D) e polimorfismo do gene alfa-actinina 3 (alelos R/X), ambos relacionados a performance física, como aponta o estudo feito por Wajchenberg, *et. al.* (2013) em São Paulo, com 25 indivíduos da mesma família com múltiplos membros com EIA, sendo 16 indivíduos do sexo feminino e 9 do sexo masculino, que mostrou em relação ao polimorfismo do gene enzima conversora de angiotensinogênio 76% de prevalência dos alelos DD e 24 % dos alelos ID, onde a prevalência do alelo D foi de 88% e do alelo I foi de 12%. Quanto ao polimorfismo do gene alfa-actinina 3 apontou os alelos RR com prevalência de 24% , RX com prevalência de 44% e XX com prevalência de 32%. A prevalência do alelo R foi de 46% e do alelo X foi de 54%.

E por fim, porém não menos importante vale citar que de acordo com Erol, *et. al.* (2002) estudos feitos com camundongos apontam o monóxido de carbono como indutor da hipóxia fetal, causando anomalias congênitas vertebrais ligadas à Escoliose Congênita. Quando se observou detalhadamente a exposição materna ao monóxido de carbono durante a formação dos somitos no embrião em desenvolvimento verificou-se a presença de anomalias vertebrais e outras anomalias esqueléticas na prole de camundongos, a gravidade das deformidades congênitas da coluna vertebral relatadas nesses estudos também foram diretamente relacionados à dose e tempo de exposição: quanto maior a exposição, maior também a malformação. Dito isso, é importante salientar que o monóxido de carbono é um poluente bastante comum, nos dias de hoje, principalmente nas grandes cidades.

Dessa forma, após todas essas considerações acerca da Escoliose, percebe-se os aspectos multifatoriais que circundam essa doença: a Escoliose Congênita, por exemplo, está associada a outras alterações congênitas, tendo destaque a síndrome de Marfan, a síndrome de Prader-Willi e a presença concomitante de doenças cardíacas. Além da exposição materna ao monóxido de carbono durante a gestação como aponta Erol, *et. al.* (2002). Já em relação Escoliose Idiopática nota-se sua prevalência no sexo feminino, entre parentes de primeiro grau e para a EIA, especificamente, sua alta concordância entre gêmeos monozigóticos, para este subtipo os estudos feitos apontam possíveis genes responsáveis associados a outras alterações como os genes apontados por Miyake, *et. al.* (2013), cujos estão relacionados ao câncer de próstata e à síndrome de Andersen-Tawil. E também os genes enzima conversora de angiotensinogênio e alfa-actinina 3 apontados por Wajchenberg, *et. al.* (2013). Logo, vale

salientar a necessidade de estudos que especifiquem os genes da Escoliose correlacionando essas diferentes causas e evidências.

## 5. CONCLUSÃO

Portanto, a Escoliose Congênita é mais influenciada por fatores extrínsecos como fatores externos que influenciam a vida uterina ou a outras síndromes congênicas, enquanto que a Escoliose Idiopática é doença genética multifatorial, provavelmente hereditária. Contudo, apesar de todos os estudos e tecnologia, ainda não foi possível descrever completamente a sua forma de herança e quais os genes responsáveis com precisão.

Assim, como demonstrado, os estudos familiares podem auxiliar na compreensão da doença, porém a grande dificuldade é rotular quais indivíduos são afetados, já que existe grande variabilidade na expressão da doença.

## REFERÊNCIAS

BATRA, S; AHUJA, S. **Congenital scoliosis: management and future directions**. Bélgica, Acta Ortho paedica Belgica, v. 74, p. 147-160, 2008.

CURTO, D. *et al.* **Variações na apresentação fenotípica da Escoliose Idiopática do adolescente**. São Paulo, Revista Coluna/Columna, v. 9, n. 1, p. 19-23, 2010.

DOHNERT, M. B; TOMASI, E. **Validade da fotogrametria computadorizada na detecção de Escoliose Idiopática adolescente**. São Carlos, Revista de Fisioterapia Brasileira, v. 12, n. 4, p. 290-297. Jul/Ago, 2008.

EROL, B. *et al.* **Etiology of Congenital Scoliosis**. Filadélfia, EUA, Jornal de Ortopedia da Universidade da Pensilvânia, v. 15, p. 37-42, 2002.

FERAIORNI, J. *et al.* **Avaliação da Escoliose e seu risco evolutivo em três crianças com síndrome de Marfan**. São Paulo, Revista Pediatria Moderna, v. 45, n. 5, p. 172-184, 2009.

GODINHO, R. R. S. *et al.* **Mensuração da curva escoliótica pela técnica de Cobb intraobservadores e interobservadores e sua importância clínica**. São Paulo, Revista Coluna/Columna, v. 10, n. 3, p. 216-220, 2011.

HEBERT, S. **Ortopedia e traumatologia: princípios e prática**. 4ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2009.

MIYAKE, A. *et al.* **Identification of a susceptibility locus for severe adolescent Idiopathic Scoliosis on chromosome 17q24.3**. São Francisco, EUA, Revista PLOS ONE, v. 8, n. 9, p. e72802, set., 2013.

PEDRALS, J. G; MARCUSON, K. W.; GALLEGOS, V. H. **Escoliosis y síndrome de Prader-Willi: a propósito de 5 casos intervenidos quirúrgicamente.** São Paulo, Revista Coluna/Columna, v. 11, n. 2, p. 127-130, 2012.

PÉREZ, M. E. D; CEBALLOS, E. L; NUÑÉZ, R. A; **Síndrome de Marfan: diez años de experiencia.** Matanzas, Cuba, Revista Cubana de Ortopedia e Traumatologia, v.14, n. 1-2, p.108-111, 2000.

SÈZE, M; CUGY, E. **Pathogenesis of idiopathic scoliosis: A review.** Elsevier Masson, Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, v. 55, p. 128-138, 2012.

TERUEL, A. *et al.* **Congenital scoliosis: Review of principal Causes and imaging findings.** In: Congresso Europeu de Radiologia, 2013. Pôster C-2428. Viena, Áustria: Sociedade Europeia de Radiologia, 2013.

TROVÓ-MARQUI, A. B. *et al.* **High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1.** São José do Rio Preto, Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas, v. 38, p. 1441-1447, 2005.

VILLANUEVA, J. B; SILVA, C. M; MENESES, D; **Presencia de alteraciones em otros sistemas asociados a escoliosis congénita.** Colômbia, Revista Colombiana de Ortopedia e Traumatologia, v. 19, n. 3, setembro, 2005.

WAJCHENBERG, M; MARTINS, D. E; PUERTAS, E. B. **Aspectos Genéticos da Escoliose Idiopática no Adolescente.** São Paulo, Revista Coluna/Columna, v. 11, n. 3, p. 234-236, 2012.

WAJCHENBERG, M. *et al.* **Polimorfismo do gene da ECA e da  $\alpha$ -actina 3 na Escoliose Idiopática do adolescente.** São Paulo, Revista Acta Ortopédica Brasileira, v. 21, n. 3, p. 170-174, 2013.