

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

CURSO DE MEDICINA

**ASPECTOS CLÍNICOS E GENÉTICOS RELACIONADOS À SÍNDROME DE SOTOS: UM
RELATO DE CASO**

**GABRIELA CARVALHO COSTA
KAMILA SANTANA COSTA**

**GOIÂNIA, GO
2025**

**GABRIELA CARVALHO COSTA
KAMILA SANTANA COSTA**

**ASPECTOS CLÍNICOS E GENÉTICOS RELACIONADOS À SÍNDROME DE SOTOS: UM
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso, como
Componente avaliativo do curso de medicina
Da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Orientador: Marc Alexandre Duarte Gigonzac.

Orientados: Gabriela Carvalho Costa e
Kamila Santana Costa.

**GOIÂNIA, GO
2025**

RESUMO

A Síndrome de Sotos (SS) é uma condição genética rara, de herança autossômica dominante, caracterizada por crescimento excessivo, dismorfismos faciais típicos e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso clínico de um paciente do sexo masculino, diagnosticado com SS na primeira infância, destacando os principais aspectos clínicos, genéticos e o acompanhamento multidisciplinar necessário. O paciente apresenta macrocefalia, dismorfismos faciais compatíveis com a síndrome, atraso na fala e na marcha, dificuldades cognitivas e alterações renais. Foi identificada uma variante provavelmente patogênica no gene NSD1, em heterozigose, compatível com o diagnóstico molecular da síndrome. O acompanhamento é realizado por profissionais de diversas especialidades, com orientações voltadas para a abordagem integral do paciente. Este relato contribui para a compreensão da heterogeneidade fenotípica da SS e reforça a importância de um cuidado multidisciplinar e precoce, visando melhor qualidade de vida, adaptação psicossocial e suporte contínuo aos indivíduos afetados.

Palavras-chave: Síndrome de Sotos. Gene NSD1. Transtornos do neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

Sotos syndrome (SS) is a rare genetic condition with autosomal dominant inheritance, characterized by excessive growth, typical facial dysmorphisms, and neuropsychomotor developmental delay. This study aims to report a clinical case of a male patient diagnosed with SS in early childhood, highlighting the main clinical and genetic aspects as well as the necessity of multidisciplinary care. The patient presents macrocephaly, facial features compatible with the syndrome, delayed speech and walking, cognitive difficulties, and renal abnormalities. A heterozygous likely pathogenic variant in the NSD1 gene was identified, consistent with the molecular diagnosis of SS. The patient is monitored by a team of specialists, with guidance focused on comprehensive care. This case contributes to understanding the phenotypic variability of SS and reinforces the importance of early, multidisciplinary support to promote quality of life, psychosocial adaptation, and continuous follow-up for affected individuals.

Keywords: Sotos syndrome. NSD1 gene. Neurodevelopmental disorders.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sotos (SS) foi descrita pela primeira vez por Juan Sotos, em 1964, mas os critérios diagnósticos, como características faciais, crescimento excessivo e atraso no desenvolvimento/dificuldade de aprendizagem, foram definidos somente mais tarde, em 1994, por Cole e Hughes (Frattale et al., 2024). Atualmente, a SS possui uma prevalência estimada ao nascimento de 1 em 14.000 nascidos vivos, e sua incidência em homens é maior que em mulheres, em uma proporção de 5:2 (Liu et al., 2023; Winegarner, Kendall e Lecamwasam, 2022).

Sendo descrita por uma tríade de características clínicas principais: aparência facial distinta, dificuldade de aprendizagem e crescimento excessivo na infância, os pacientes também podem apresentar hipotonia, idade óssea avançada, complicações neonatais, hiper mobilidade articular, deficiência auditiva, anomalias cardíacas, escoliose e anomalias renais (Tatton-Brown, Cole e Rahman, 2004). Adicionalmente, estima-se que aproximadamente metade dos pacientes com SS apresentam convulsões, dos quais metade deles apresentarão apenas convulsões febris.

Ademais, a população de Sotos apresenta um perfil possível de comprometimento em diferentes espectros, seja neuropsicológico heterogêneo, cognitivo de vários graus ou com manifestações neuropsiquiátricas, incluindo transtorno do espectro do autismo (TEA), hiperatividade, dificuldade em expressar linguagem, sintomas opositivos, ansiedade de separação, e auto e heteroagressividade (Frattale et al., 2024).

A SS é herdada de forma autossômica dominante, sendo causada, em mais de 90% dos pacientes por uma deleção ou mutação no gene NSD1, que é mapeado em 5q35.2-q35.3 (Lin et al., 2022; Liu et al., 2023). Entende-se que as mutações do NSD1 causam SS devido a deficiências na metilação das histonas catalisadas pelo NSD1, uma vez que as mutações ocorrem frequentemente na região do gene que codifica o domínio da proteína metiltransferase (SET), de forma que a perda da função do gene NSD1 acontece devido a microdeleções e mutações (variantes missense, variantes sem sentido, variantes de splice, pequenas inserções e rearranjos), levando principalmente à macrocefalia e crescimento excessivo (Brennan et al., 2022).

De modo que, embora não haja geralmente nenhuma correlação fenotípica entre as duas alterações genômicas (microdeleções e mutações) os pacientes com SS causadas por microdeleções de 5q35 tiveram dificuldades de aprendizagem mais graves e um excesso de crescimento menos pronunciado do que os pacientes que exibiram variantes intragênicas de NSD1 (Minatogawa et al., 2022). Além do mais, as mutações ocorridas nesse gene perturbam a regulação normal dos genes envolvidos no crescimento e desenvolvimento de células/tecidos, de modo que a microdeleção ou duplicação é uma das causas mais importantes de distúrbios do desenvolvimento físico e mental.

Assim, nota-se que esta síndrome é essencialmente um distúrbio específico de crescimento e desenvolvimento com alterações faciais características, a qual está associada, em estudos mais recentes, a várias condições específicas, como distúrbios neuropsiquiátricos em crianças, desenvolvimento intelectual e da linguagem lenta, explosões agressivas, ansiedade, distúrbio do espectro do autismo e hiperatividade. De modo que, se mostra necessário uma assistência abrangente para os pacientes com SS, objetivando respostas nas áreas de dificuldade. Logo, é de suma importância discutirmos e elucidarmos os aspectos clínicos mais comuns e compreendermos as implicações genéticas que se relacionam à Síndrome de Sotos, no que se refere às possibilidades de melhorar a adaptação psicossocial, fornecendo a assistência médica, educacional e social multidisciplinar a longo prazo para os indivíduos afetados (Lesinskiene et al., 2024).

Neste contexto, o presente estudo descreve o caso de um paciente com variante em heterozigose no Gene NSD1, no chr5:177251828, provavelmente patogênica, diagnosticado com SS ainda na primeira infância, apresenta características clínicas compatíveis com a tríade clássica da síndrome, além de um conjunto de outros sintomas que motivaram acompanhamento multiprofissional genético, médico e

terapêutico no Núcleo de Genética do Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER), em Goiânia (GO), instituição especializada em reabilitação de pessoas com deficiência. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética e os registros clínicos foram revisados para acompanhar a evolução clínica do paciente.

RELATO DE CASO

Trata-se de um paciente do sexo masculino, 20 anos, natural e residente em Goiás, que foi encaminhado para acompanhamento genético ao Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER) devido a quadro de deficiência intelectual e dismorfismos faciais.

Acompanhado pela mãe, essa relata que o paciente teve início do quadro clínico aos 9 meses de idade, com três episódios de crise epilética e diagnóstico de rim único. O desenvolvimento neuropsicomotor ocorreu com atraso: andou sem apoio apenas aos 24 meses e disse as primeiras palavras aos 3 anos. Foram observadas dificuldades na deambulação, atraso na aprendizagem e aumento do perímetro cefálico, sendo que aos 2 anos de idade recebeu o diagnóstico de Síndrome de Sotos.

O paciente apresenta ensino fundamental incompleto, é alfabetizado, mas com dificuldade em matemática e na articulação da fala. Realiza acompanhamento em neurologia, urologia, ortopedia e otorrinolaringologia. Nega uso de terapias e medicações. Refere-se como um jovem que frequenta academia, socializa bem e faz uso de creatina. Relata sono restaurador, humor estável e comportamento adequado.

O exame físico evidenciou face alongada, hipoplasia da face média, implantação capilar alta na fronte, fronte proeminente, sobrancelhas grossas, filtro nasolabial curto e marcado, lábios filiformes, microstomia aparente, queixo pontudo e prognatismo. Orelhas normoimplantadas, proeminentes e grandes. Apresenta macrocefalia e mãos com dedos longos e afilados. O exame neurológico revelou pupilas isofotorreagentes, reflexos preservados e ausência de alterações de força ou marcha. Foram observadas dismorfias faciais e macrocefalia.

Exames complementares ainda demonstraram ritmo sinusal com bloqueio de ramo direito (BRD) no ECG. A ultrassonografia renal identificou múltiplos cistos renais corticais simples à esquerda e uretero-hidronefrose acentuada no mesmo lado.

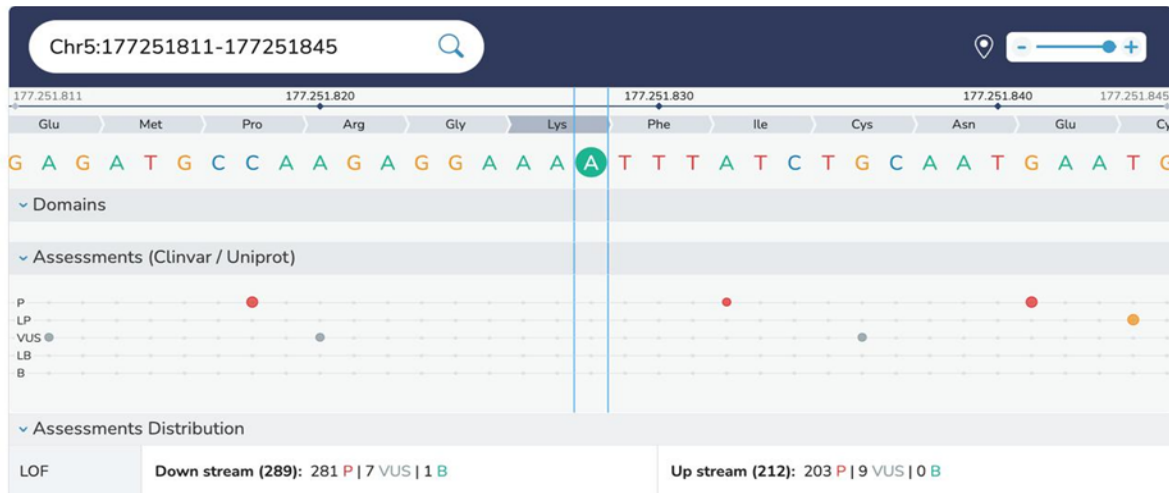
Para a elucidação do quadro clínico, foi então solicitado um exame de exoma que identificou uma variante em heterozigose no gene NSD1 (chr5:177251828), classificada como provavelmente patogênica. Diante dos achados clínicos (dismórficos e neuropsicológicos) e genéticos, foi confirmada a hipótese diagnóstica de Síndrome de Sotos. O paciente recebeu orientações quanto ao diagnóstico, evolução clínica e risco de recorrência, sendo enfatizada a importância do acompanhamento multidisciplinar para promoção de qualidade de vida.

DISCUSSÃO

Este relato descreve o caso de um paciente que apresentou atraso em seu desenvolvimento, dificuldade de aprendizagem, aparência facial distinta e anomalia renal, representada pela presença de rim único e de uretero hidronefrose. Diante desse quadro clínico, um exame genético identificou uma alteração cromossômica descrita como chr5:177251828-A>T, indicando uma variante em heterozigose no gene NSD1, classificada como provavelmente patogênica, sem frequência populacional registrada em nenhum dos bancos de dados analisado.

Chromosome	Position	REF Sequence	ALT Sequence	Variant type	Cytoband	HGVs	Gene symbol
chr5	177251828	A	T	SNV	5q35.3	NSD1(NM_022455.5):c.4740A>T p.(Lys1580Asn)	NSD1

A heterozigose detectada nesse caso refere-se a uma mutação heterozigótica no gene NSD1, que é expresso no cérebro, baço, timo, rim, músculo esquelético e glóbulos brancos periféricos e codifica a proteína 1 do domínio do receptor nuclear, que é uma histona, sendo essa, uma proteína estrutural que se liga ao DNA, sendo que sua metilação está frequentemente associada à regulação da transcrição dos genes (Lin et al., 2022; Liu et al., 2023). Sendo então, as mutações do NSD1 as responsáveis tipicamente pela Síndrome de Sotos (SS).



Fonte: DECIPHER (<https://www.deciphergenomics.org/>, acessado em abril 2025).

Contudo, a SS é distinta o suficiente para permitir a diferenciação desta síndrome do retardo mental com macrocefalia. Os genes regulados negativamente incluíam genes cuja desregulação poderia ser responsável pelos fenótipos da SS, incluindo genes que controlam o desenvolvimento esquelético (WNT7A, FGF9 e GPC4), neurodesenvolvimento (CTTNBP2, GPC4 e KCND3) e desenvolvimento craniofacial (DLX4, GPC4 e RIPK4). Outros genes subexpressos estão causalmente implicados em fenótipos menos frequentemente observados na SS, incluindo transtorno do espectro do autismo (CTTNBP2, NEO1), defeitos cardíacos congênitos (HEY1, DSC2), hipotonia muscular ou fraqueza (COL6A1), defeitos oculares (NECTIN3, GPC4) e hipodontia (GREM2, TSPEAR) (Brennan et al., 2022). Outra síndrome que mostra considerável sobreposição fenotípica com a SS é a Síndrome de Weaver, contudo, essa demonstrou ser causada por mutação no gene EZH2 (601573) no cromossomo 7q36.

Possíveis diferenças fenotípicas entre as síndromes de Sotos e Weaver foram as seguintes: a síndrome de Sotos pode ser uma síndrome de câncer, enquanto a síndrome de Weaver não é (embora um neuroblastoma tenha sido relatado no último distúrbio). Na síndrome de Sotos, há maturação dentária notavelmente avançada; isso raramente é comentado na síndrome de Weaver. Na síndrome de Weaver, há contraturas mais conspícuas e uma aparência facial que os especialistas consideram convincentemente diferente daquela na síndrome de Sotos. Assim, a heterogeneidade alélica seria uma explicação para as semelhanças entre as síndromes de Sotos e Weaver. Logo, o mapeamento e o isolamento do(s) gene(s) causador(es) resolveria a questão (Opitz et al., 1998).

O diagnóstico da Síndrome de Sotos é clínico e genético, sendo confirmado principalmente pela presença de três características clínicas cardinais: aparência facial típica, déficit intelectual ou atraso no desenvolvimento e crescimento excessivo na infância (Tatton-Brown, Cole e Rahman, 2022) (tabela 1). As manifestações faciais incluem fronte proeminente, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, face longa e estreita, queixo longo e dolicocefalia. Tais achados, em conjunto com macrocefalia e desempenho cognitivo abaixo do esperado, reforçam a suspeita diagnóstica. A confirmação molecular

é feita pela identificação de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em heterozigose no gene *NSD1*, por meio de testes genéticos direcionados ou abordagens genômicas amplas, como o sequenciamento do exoma. Em casos em que os testes moleculares não são conclusivos, a análise de assinatura epigenética pode auxiliar no diagnóstico (Tatton-Brown, Cole e Rahman, 2022).

Tabela 01 - Condições de supercrescimento consideradas no diagnóstico diferencial da SS.

Transtorno Diferencial	Gene(s)	MOI	Características clínicas do distúrbio diferencial	
			Síndrome de sobreposição com Sotos	Distinguindo da síndrome de Sotos
Síndrome de Weaver relacionada ao <i>EZH2</i> (síndrome de Weaver-Smith) ¹	<i>EZH2</i> ²	ANÚNCIO	- Aparência facial típica, mas sutil, especialmente na primeira infância³ ↑ altura; macrocefalia; escoliose; frouxidão ligamentar - Frequentemente hipotônico ao nascimento (pode apresentar hipotonia central mista / hipertonia periférica)	- Formato de rosto redondo com hipertelorismo ocular - O prognatismo não é uma característica da síndrome de Weaver, mas o queixo parece "preso", frequentemente com uma dobra horizontal entre o queixo e o lábio inferior. - Problemas nas articulações associadas (por exemplo, camptodactilia e contraturas) - Os bebês geralmente têm choro rouco e grave.

Fonte: OMIM (<https://www.omim.org/entry/117550?search=sotos&highlight=sotos>)

O manejo da SS é multidisciplinar e direcionado às manifestações clínicas específicas identificadas em cada indivíduo sendo que, quando manifestações clínicas (por exemplo, anomalias cardíacas, anomalias renais, escoliose ou convulsões) são identificadas, recomenda-se o encaminhamento ao especialista apropriado. Para o atraso no desenvolvimento, especialmente em linguagem, motricidade e cognição, recomenda-se abordagem terapêutica contínua e individualizada, envolvendo fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia e suporte psicopedagógico. Também é recomendada a avaliação por pediatria do desenvolvimento para orientação dos pais e encaminhamentos complementares, visando maximizar a qualidade de vida e funcionalidade global.

Com relação à função motora é essencial vigilância ortopédica para rastreamento de possíveis alterações posturais ou ortopédicas de início tardio, como escoliose ou disfunções articulares. Por fim, deve-se considerar suporte psicossocial contínuo, incluindo estratégias para favorecer a autonomia, integração social e inserção educacional conforme a transição para a vida adulta. A depender da evolução, pode ser indicada avaliação por psiquiatria infantil em caso de alterações comportamentais ou emocionais (Tatton-Brown, Cole e Rahman, 2022).

CONCLUSÃO

A Síndrome de Sotos, apesar de rara, demanda reconhecimento precoce e abordagem multidisciplinar contínua devido à sua expressiva heterogeneidade clínica e impacto funcional. O presente relato de caso evidenciou a importância da avaliação detalhada do desenvolvimento neuropsicomotor, das características dismórficas e do histórico familiar, que aliados à confirmação diagnóstica por exame genético com identificação de variante patogênica rara, no gene *NSD1*, reforça a necessidade de mais estudos, visto que não existem registros dessa variante nos bancos de dados analisados. Além disso, pode-se afirmar que a identificação precoce de variantes ainda não conhecidas pode auxiliar na obtenção de um diagnóstico mais preciso e na oferta de um cuidado mais individualizado, favorecendo, assim, o desenvolvimento e a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

A análise do caso reforça o papel do acompanhamento clínico integrado nas diferentes fases da vida do paciente, incluindo o suporte terapêutico e educacional, o rastreamento de comorbidades e o planejamento para a transição à vida adulta. Contudo, é possível afirmar que houve um atraso significativo desde a suspeita inicial da síndrome, quando o paciente tinha 2 anos de idade, até sua confirmação definitiva, por meio de testes genéticos, aos 20 anos. Esse atraso diagnóstico demonstra uma problemática, visto que a identificação precoce de variantes não conhecidas, como a chr5:177251828, possibilitaria manejos alternativos que retardariam a evolução das manifestações clínicas do paciente.

Assim, diante da complexidade clínica e da variabilidade do espectro fenotípico da síndrome, evidencia-se a necessidade de mais estudos multicêntricos e longitudinais que aprofundem a compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos, da correlação genótipo-fenótipo e das melhores estratégias de acompanhamento. O fortalecimento da base científica poderá contribuir para diagnósticos mais precoces, tratamentos mais eficazes e políticas de saúde mais inclusivas para essa população.

REFERÊNCIAS

- Brennan, K., Zheng, H., Fahrner, J. A., Shin, J. H., Gentles, A. J., Schaefer, B., Sunwoo, J. B., Bernstein, J. A., & Gevaert, O. (2022). NSD1 mutations deregulate transcription and DNA methylation of bivalent developmental genes in Sotos syndrome. *Human molecular genetics*, 31(13), 2164–2184. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac026>
- Frattele, I., Sarnataro, R., Siracusano, M., Riccioni, A., Galasso, C., Valeriani, M., Conteduca, G., Coviello, D., Mazzone, L., & Moavero, R. (2024). Sleep disturbances and behavioral symptoms in pediatric Sotos syndrome. *Frontiers in neurology*, 15, 1360055. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1360055>
- Kontbay, T., Şıklar, Z., Ceylaner, S., & Berberoğlu, M. (2022). Central Precocious Puberty in an Infant with Sotos Syndrome and Response to Treatment. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 14(3), 356–360. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2021.2020.0273>
- Lesinskiene, S., Montvilaite, R., Pociute, K., Matuleviciene, A., & Utkus, A. (2024). Neuropsychiatric Aspects of Sotos Syndrome: Explorative Review Building Multidisciplinary Bridges in Clinical Practice. *Journal of clinical medicine*, 13(8), 2204. <https://doi.org/10.3390/jcm13082204>
- Lin, W. D., Wang, C. H., Tsai, F. J., & Chou, I. C. (2022). Phenotype and genotype in a Taiwanese girl with Sotos Syndrome. *BioMedicine*, 12(3), 5–11. <https://doi.org/10.37796/2211-8039.1372>
- Liu, X., Chen, C., Wan, L., Zhu, G., Zhao, Y., Hu, L., Liang, Y., Gao, J., Wang, J., & Yang, G. (2023). A novel nonsense variant in NSD1 gene in a female child with Sotos syndrome: A case report and literature review. *Brain and behavior*, 13(12), e3290. <https://doi.org/10.1002/brb3.3290>
- Minatogawa, M., Tsuji, T., Inaba, M., Kawakami, N., Mizuno, S., & Kosho, T. (2022). Atypical Sotos syndrome caused by a novel splice site variant. *Human genome variation*, 9(1), 41. <https://doi.org/10.1038/s41439-022-00219-4>
- Opitz, J. M., Reynolds, J. F., & Smith, D. W. (1998). The Weaver syndrome: report of four new cases and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics*, 79(4), 384-391.
- Tatton-Brown, K., Cole, T. R. P., & Rahman, N. (2004). Sotos Syndrome. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.