



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

BRUNA DA CRUZ SILVERIO

ASSOCIAÇÃO DO GENE *NSD1* COM A  
SÍNDROME DE SOTOS

Trabalho de conclusão de curso apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do curso de bacharelado em Biomedicina.

Orientador: Paulo Roberto Queiroz

BRASÍLIA  
2015

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, que sempre me deu força e perseverança para alcançar meus objetivos.

Aos meus pais, Adelio Silverio e Rosângela Silverio, e irmão, Leandro, que me deram suporte, ensinamentos, confiança e amor para que eu pudesse realizar todos os meus sonhos.

Ao meu namorado, Herbert William, por toda paciência, ajuda e amor durante essa caminhada.

Aos professores que fizeram parte da minha graduação, principalmente meu orientador, Paulo Roberto Queiroz da Silva, por sua paciência, incentivo, dedicação e confiança.

A todos, muito obrigada!

## Associação do gene *NSD1* com a síndrome de Sotos

BRUNA DA CRUZ SILVERIO<sup>1</sup>,  
PAULO ROBERTO QUEIROZ DA SILVA<sup>2</sup>

### RESUMO

A síndrome de Sotos é uma anormalidade também conhecida por Gigantismo Cerebral, e se apresenta por três principais características que facilitam o reconhecimento da patologia: face característica, crescimento excessivo e dificuldade de aprendizado. É uma síndrome com padrão de herança autossômico dominante, fenótipo diversificado, e tem como causa principal a haploinsuficiência do gene *NSD1* localizado no braço longo do cromossomo 5. O presente trabalho objetivou apresentar a descrição gênica da síndrome de Sotos. A genética da doença é variada e bem descrita, podendo levar à alterações cardíacas, comportamentais, renais, neoplásicas, entre outras. Para que pacientes tenham um diagnóstico preciso, é importante a combinação dos sinais clínicos e dos achados moleculares. O tratamento para a síndrome de Sotos é apenas paliativo, incluindo ajuda multidisciplinar para acompanhamento dos pacientes.

**Palavras-chave:** Haploinsuficiência, Gene *NSD1*, Mutação.

1

## *NSD1* gene association with Sotos syndrome

### ABSTRACT

Sotos syndrome is an abnormality also known as Cerebral Gigantism, and it is presented by three main features that facilitate the recognition of the pathology: typical facial features, overgrowth and learning disability. The syndrome has been classified as an autosomal dominant disorder, variable phenotype, and the main cause is the haploinsufficiency of the gene *NSD1* located on the long arm of chromosome 5. This paper aims to describe Sotos syndrome genetically. The syndrome is genetically variable and well described, and it can lead to cardiac and renal anomalies, behavioral, neoplastic, and so on. For the correct diagnostic it's important to put together the clinical signs and the molecular findings. The treatment for Sotos syndrome is palliative only, including multidisciplinary assistance for monitoring patients.

**Keywords:** Haploinsufficiency, *NSD1* gene, Mutation.

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

<sup>2</sup> Pós-doutor em Genética Molecular pela Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, professor do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Sotos foi descrita por Juan Sotos em 1964, que analisou 5 crianças com achados típicos da doença. Esta síndrome é caracterizada, principalmente, por uma aparência física típica, dificuldades de aprendizado e crescimento anormal da circunferência da cabeça (SOTOS et al., 1964). Segundo Carakushansky (2001), estimava-se que a prevalência da síndrome de Sotos estivesse entre 1 em cada 10.000 e 1 em cada 50.000 nascidos vivos (CARAKUSHANSKY, 2001).

Relatos de casos clínicos evidenciavam que o desenvolvimento acelerado nas crianças afetadas pela síndrome de Sotos acontece nos primeiros anos de vida e que a intensidade no desenvolvimento físico diminui com o tempo e chega a ritmos relativamente normais (SILVA et al., 2009). Além disso, podem ser desenvolvidos processos tumorais tanto malignos quanto benignos (MELO, 2002; CUNHA, 2005).

Estudos revelaram que a síndrome de Sotos está relacionada com anormalidades no gene *NSD1*, que está localizado no cromossomo 5, braço longo, região 3, banda 5, sub-bandas de 2 a 3 (5q35.2 – q35.3) (TATTON-BROWN; COLE; RAHMAN, 2012).

O diagnóstico da síndrome de Sotos é clínico e laboratorial e o tratamento para essa condição é apenas paliativo, com o intuito de melhorar a qualidade de vida do indivíduo afetado. Além disso, o aconselhamento genético pode ser interessante para pacientes que desejam estudar casos em suas famílias (TATTON-BROWN; COLE; RAHMAN, 2012). Os laboratórios estão optando pelas análises de biologia molecular porque existe a possibilidade de desenvolver técnicas de resultados confiáveis e de maior sensibilidade. Esse diagnóstico tem permitido que as técnicas sejam aplicadas nas investigações biomédicas para identificação de patogenias e suas etiologias, terapia gênica e diagnóstico pré-natal (ZANLUNGO; ARRESE; RIGOTTI; 2002).

Assim sendo, o objetivo desse trabalho foi apresentar as características genéticas da síndrome de Sotos e a sua associação com o gene *NSD1*.

## 2 METODOLOGIA

Para isso foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa, que segundo Rother (2007) são publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o

desenvolvimento ou o “estado da arte” de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual. Constituem, basicamente, de análise de literatura publicada em livros, artigos de revista impressas e/ou eletrônicas, na interpretação e análise crítica pessoal do autor.

Para o levantamento bibliográfico desta revisão, foram usados periódicos provenientes de pesquisas em bases de dados, entre elas, NCBI, EBSCO, MEDLINE e Scielo. Os artigos selecionados foram dos últimos 14 anos. As palavras-chave usadas para a pesquisa foram: “Síndrome de Sotos”; “Sotos Syndrome”; “*NSD1* gene”; “*NSD1* analysis”; “haploinsufficiency”; “mutation”; “diagnostic”; “molecular diagnosis”.

### **3 DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA SÍNDROME DE SOTOS**

Indivíduos afetados pela síndrome de Sotos apresentam macrocefalia (o que leva a patologia a ser chamada também de gigantismo cerebral), crescimento excessivo, graus variados de atrasos de desenvolvimento e face característica (VISSER et al., 2005). Essas características são denominadas sinais cardinais e estão presentes em 90% dos indivíduos afetados pela síndrome (TATTON-BROWN; RAHMAN, 2006).

Além disso, alguns pacientes também podem apresentar problemas comportamentais, anomalias congênitas no coração, problemas renais, escoliose e convulsões, que aparecem em torno de 15 a 30% dos casos (LAPUNZINA, 2010). Os problemas cardiovasculares variam de patologias simples e auto limitadas até anomalias complexas. As anormalidades renais mais comuns são: refluxo vesico-uretral, ausência de um rim e estenose uretral (TATTON-BROWN; RAHMAN, 2006).

A idade óssea avançada é uma característica significativa nos pacientes e pode ser identificada observando-se a maturação desarmônica e idade das falanges mais adiantada que a idade do osso do carpo (Figura 1) (HÖGLUND et al., 2003). Além disso, essa anormalidade aparece em aproximadamente 75% dos casos. Outras ocorrências comuns são: testa proeminente, fissuras palpebrais direcionadas para baixo, palato alto, prematura erupção dos dentes, queixo pontudo, mãos e pés grandes, estrabismo e falta de coordenação motora (Figura 2) (MELO, 2002; CUNHA, 2005).

Figura 1: Radiografia da mão de uma criança de 3 anos de idade demonstrando idade óssea avançada.



Fonte: Chen (2006).

Figura 2: Uma criança com síndrome de Sotos apresentando macrocefalia, testa proeminente, fissuras palpebrais voltadas para baixo e queixo pontudo.



Fonte: Chen (2006).

Neonatos com a síndrome de Sotos apresentam um comprimento acima da média. Os bebês são mais longos e finos, visto que o peso não aumenta proporcionalmente ao tamanho. Algumas crianças podem ser portadoras da síndrome e não apresentarem as características típicas de indivíduos afetados. Na fase adulta, a face continua possível de ser distinta, porém o rosto fica mais fino e o queixo mais pontudo (TATTON-BROWN; RAHMAN, 2006).

Os indivíduos com a síndrome apresentam tamanho grande dos membros e cabeça desde o período pré-natal. O gigantismo cerebral está presente em 50% dos

pacientes no período gestacional e em 100% no primeiro ano de vida (ASSUMPÇÃO et al., 2008).

Em aproximadamente 3,9% dos pacientes, há a possibilidade de desenvolvimento de neoplasias benignas e malignas. Dentre os tumores benignos estão o osteocondroma e granulomas de células gigantes da mandíbula. Tumor de Wilms, neuroblastoma e carcinoma hepatocelular, são alguns exemplos de neoplasias malignas (CHEN, 2006).

O desenvolvimento de crianças acometidas pela síndrome de Sotos é acompanhado de dificuldades particulares, como déficits de memória de curto prazo, do raciocínio prático e abstrato, e nas habilidades matemáticas e escritas. O quociente de inteligência (QI) varia de 8 a 119, sendo que a média entre os pacientes é de 72. Agressividade, dificuldade de socialização, imaturidade emocional, medos e falta de atenção, são alguns dos comportamentos comuns em pacientes com a síndrome (SILVA et al., 2009).

Apesar de muitos casos já descritos a respeito da síndrome de Sotos, ainda há controvérsias com relação à prevalência da anormalidade. Estima-se que seja entre 1 em cada 10.000 e 1 em cada 50.000 nascidos vivos (VIEIRA, 2007). A síndrome de Sotos é a segunda doença de crescimento excessivo mais frequente, ficando atrás apenas da síndrome de Beckwith Wiedmann (LAPUNZINA, 2010).

### **3.2 ORIGEM GENÉTICA**

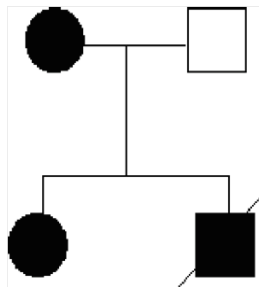
Existe um grande espectro de causas genéticas ligadas à síndrome de Sotos. A anormalidade genética ocorre esporadicamente (mutação *de novo*), porém alguns estudos de casos de herança familiar da doença mostraram que a anormalidade é transmitida de forma autossômica dominante (Figura 3) (DOUGLAS et al., 2003).

Mais de 95% dos pacientes com a síndrome apresentam uma mutação *de novo*. Quando nenhum dos pais do indivíduo afetado possui uma anormalidade no gene que acarrete na síndrome, a chance de um dos irmãos nascer acometido pela doença é de menos de 1%. O risco do filho de um paciente com síndrome de Sotos também apresentar a patologia é de 50% (LAPUNZINA, 2010).

Acredita-se que a causa principal da geração da doença seja a haploinsuficiência do gene *NSD1* (KUROTAKI et al., 2002). Ou seja, quando ocorre qualquer mutação de perda de função a dosagem de genes diminui e

consequentemente a heterozigiosidade. Assim, há ocorrência de fenótipos anormais, visto que o gene remanescente não é suficiente (BVS, 2015).

Figura 3: Heredograma representando o padrão de herança da síndrome de Sotos. Quadrados simbolizam indivíduos do sexo masculino e círculos, do sexo feminino. Formas preenchidas representam indivíduos afetados. O óbito é marcado pelo traço na diagonal.



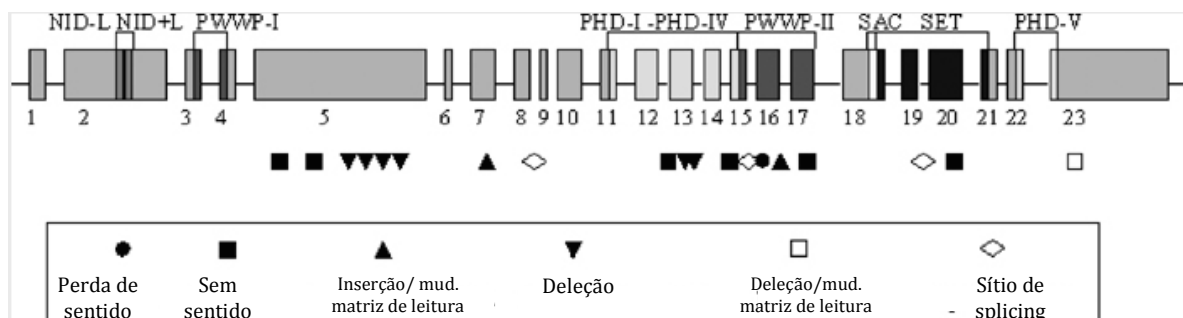
Fonte: Türkmen et al. (2003).

As mutações que podem gerar a síndrome envolvem erros no próprio gene (mutações intragênicas), e microdeleções e duplicações no braço longo do cromossomo 5, região 3, banda 5 (5q35) (FARAVELLI, 2005; NOVARA et al., 2014).

Deleções, inserções, mutações do tipo sem sentido, mudança na matriz de leitura, de sítio de *splicing* e de perda de sentido são anormalidades intragênicas encontradas em pacientes com a síndrome de Sotos (Figura 4) (SAUGIER-VEBER et al., 2007).

As microdeleções que englobam o gene *NSD1* são de tamanhos diferentes e variados. Podem apresentar um fragmento de 482 kb, na qual há deleção apenas do gene *NSD1*, até 5 Mb que deleta pelo menos, mais 54 outros genes (TATTON-BROWN, 2005a).

Figura 4: Apresentação do gene *NSD1*, mostrando a localização das mutações. Os 23 éxons estão representados pelos quadrados preenchidos e os íntrons pelas linhas. As mutações identificadas em pacientes com síndrome de Sotos são indicadas por símbolos abaixo do esquema do gene *NSD1*.



Fonte: Türkmen et al. (2003).



Estudos demonstraram que as microdeleções podem ser mediadas por rearranjos entre cromossomos e no interior dos mesmos. Essas pequenas deleções podem ser transmitidas tanto pelo pai quanto pela mãe do indivíduo afetado, porém a origem paterna ocorre com maior frequência (MIYAKE et al., 2003).

### 3.3 HISTÓRIA DO GENE *NSD1*

O gene *NSD1* foi identificado ao acaso em 1998 por Huang e colaboradores que buscavam fatores que pudessem mediar a transcrição por pareamento de ligantes aos receptores nucleares (FAVARELLI, 2005).

Em 2001, outro grupo de pesquisadores se dedicou à caracterização e isolamento do gene *NSD1*. Eles descreveram as semelhanças entre este gene em humanos e seu homólogo em ratos, o *Nsd1* (KUROTAKI et al., 2001).

Jaju e colaboradores (2001) demonstraram que uma anormalidade que engloba o gene *NSD1* está relacionada com a leucemia mielóide aguda na infância. Essa alteração ocorre quando uma parte do cromossomo 5 rompe-se e é integrada a uma porção do cromossomo 11 (JAJU et al., 2001).

O rearranjo cromossômico resulta em uma translocação que funde os genes *NSD1* do cromossomo 5 e *NUP98* do cromossomo 11, culminando com a leucemia mielóide aguda (NEALL et al., 2015).

A união *NUP98–NSD1* acarreta no crescimento de células vermelhas imaturas, pois ativam genes que levam a esse processo e bloqueiam atividades que pudessem desativar esses genes (CERVEIRA et al., 2003).

Adicionalmente, uma outra alteração envolvendo o gene *NSD1* conhecida como hipermetilação da região promotora, leva a um tipo de câncer de tecido nervoso e de cérebro, neuroblastoma e glioma, por exemplo (BERDASCO et al., 2009).

### 3.4 GENE *NSD1*

Uma proteína também chamada de *NSD1* é produzida a partir de instruções dadas pelo gene. Esta proteína é composta por 2696 aminoácidos e é expressa nos pulmões, rins, músculo esquelético, cérebro, timo e baço (NAOHIRO, 2004).

Há relatos de que a proteína *NSD1* regule genes que controlam atividades como crescimento e desenvolvimento. Por isso, acredita-se que sem essa proteína

as células podem crescer e se dividir descontroladamente, levando ao aparecimento do câncer (NEALL et al., 2015).

O código das histonas postula que as modificações após a tradução podem regular a expressão gênica. Isso porque as histonas conferem formato ao cromossomo e, junto com o DNA formam a cromatina. Alterações nesta, como metilações e acetilações modificam o grau de compactação da cromatina determinando a expressão ou não de parte do DNA (UFSC, 2011).

As caudas das histonas, em seus resíduos de lisina, podem sofrer modificações covalentes, adicionando-se um grupo metil ou acetil. Quando a histona é provida de grupos metil ela está metilada (heterocromatina) e o gene está inativo. No caso de grupos acetil, a histona fica acetilada (eucromatina) e o gene está ativo. O grupo metil é adicionado pela enzima histona metiltransferase e o acetil pela enzima histona acetiltransferase (MENDITI; KANG, 2007; JENUWEIN; ALLIS, 2001).

Por ser um gene com domínios funcionais distintos, acredita-se que a proteína *NSD1* seja uma histona metiltransferase, agindo como um fator que pode influenciar positiva e negativamente o processo de transcrição (TATTON-BROWN; COLE; RAHMAN, 2012).

Os genes são classificados em famílias porque apresentam características semelhantes, que podem ajudar no entendimento de como os mesmos estão relacionados entre si. Por essa razão, o gene *NSD1* está enquadrado em duas famílias, enzimas modificadores de cromatina e PHF (RAYASAM et al., 2003).

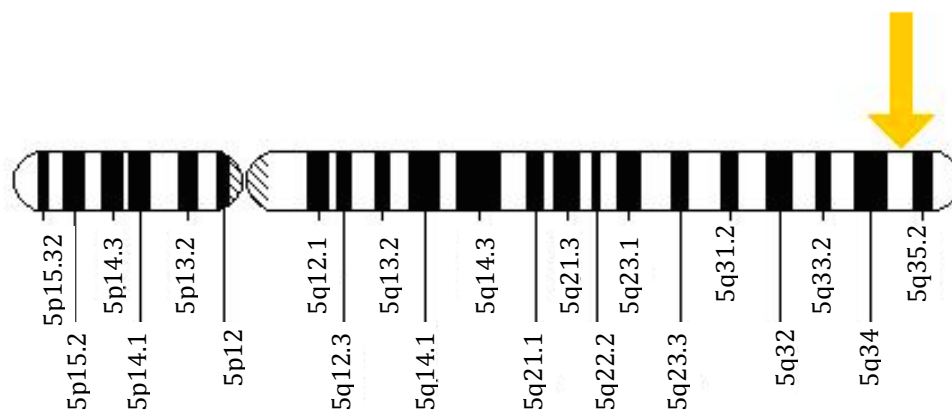
Genes que fazem parte da família de enzimas modificadoras de cromatina instruem um grupo de proteínas a alterarem as histonas, adicionando ou removendo certas moléculas. Essas modificações influenciam diretamente a transcrição do gene, processo de reparação de danos do DNA, replicação e regulação da estrutura da cromatina (BANNISTER; KOUZARIDES, 2011).

A família PHF é composta por genes que produzem proteínas chamadas de PHF–*Zinc Finger* (dedos de zinco). As proteínas se ligam a átomos carregados de íons de zinco, o que permite que se estabilizem e possam se ligar às outras moléculas. Dentro da família de proteínas dedos de zinco há um domínio chamado de PHD, que tem capacidade de remodelar a cromatina, formando uma cascata de reações moleculares que podem alterar a expressão de genes (LAITY; LEE; WRIGHT, 2001).

### 3.5 ESTRUTURA DO GENE *NSD1*

*Nuclear receptor - binding SET domain - containing protein 1 (NSD1)* é o nome oficial do gene. O gene *NSD1* está localizado no braço longo do cromossomo 5, região 3, banda 5 (5q35) (Figura 5) e é composto por 23 éxons (GENE CARDS, 2015).

Figura 5: Representação do cromossomo 5. A posição do gene *NSD1* está indicada pela seta.



Fonte: Genetics (2015).

O gene *NSD1* possui, pelo menos 12 domínios funcionais. O domínio SET possui especificidade para histonas e metila na posição K(lisina)36 na histona H3 e na posição K20 na histona H4 (QIAO et al, 2011).

O domínio PHD é encontrado em proteínas que atuam na cromatina. Prolina – triptofano – triptofano – prolina (PWWP) é outro domínio presente no gene e é encontrado em metiltransferases. Os receptores nucleares do gene,  $NID^{-L}$  e  $NID^{+L}$ , são típicos de receptores encontrados em corepressores e coativadores (PASILLAS; SHAH; KAMPS, 2010).

### 3.6 MUTAÇÕES

Existe um número exacerbado de mutações que envolvem o gene *NSD1*, até agora já foram descritas cerca de 380 (GENETICS, 2015). As deleções ocorrem quando uma parte ou um gene inteiro é deletado. As inserções e deleções pequenas geram uma mutação que é chamada de mudança de matriz de leitura (*frameshift*), ou seja, pela presença ou ausência de um códon a sequência formada é totalmente diferente (NUSSBAUM; MCLNNES; WILLARD, 2008).

As duplicações são repetições de uma parte qualquer do cromossomo, podendo estar em outro ponto do mesmo cromossomo, ou em cromossomos diferentes (GUERRA, 1988).

Outra anormalidade já citada anteriormente é a mutação de perda de sentido que ocorre pela substituição de um aminoácido por outro. A mutação sem sentido é aquela em que um códon de parada é inserido no meio da sequência, interrompendo a tradução e gerando uma proteína não funcional (READ; DONNAI, 2008).

A mutação de sítio de *splicing*, que também pode envolver o gene *NSD1*, pode ocorrer de duas formas. Mutações podem afetar as bases que ficam no limite íntron/éxon e interferem no corte normal que deve ser feito nessa região; ou pode haver formação de novos sítios nos limites que dividem o íntron e éxon, competindo com os sítios normais (NUSSBAUM; MCLNNES; WILLARD, 2008).

### **3.7 RELAÇÃO DAS MUTAÇÕES COM A SÍNDROME DE SOTOS**

Os fenótipos de indivíduos com a síndrome de Sotos mudam de acordo com a alteração que o paciente apresenta. Isso porque algumas anormalidades estão envolvidas apenas com o gene *NSD1*, enquanto outras englobam genes diferentes (NIIKAWA, 2004).

A partir de diversos estudos realizados com pacientes que apresentam a síndrome, algumas relações genótipo – fenótipo puderam ser estabelecidas. Sabe-se que indivíduos com anormalidades intragênicas são significativamente mais altos que pacientes com microdeleções (TATTON-BROWN et al., 2005a).

Indivíduos que apresentam microdeleções possuem uma tendência a anomalias congênitas do coração, como demonstrado por Rio e colaboradores em 2003 (RIO et al., 2003). Porém, em 2005 foram descritos problemas cardíacos também em pacientes com mutações intragênicas (CECCONI et al., 2005).

A face característica dos pacientes com a síndrome é subjetiva e não apresenta prevalência em algum tipo de anormalidade gênica ou cromossomal (Figura 6) (DOUGLAS et al., 2003).

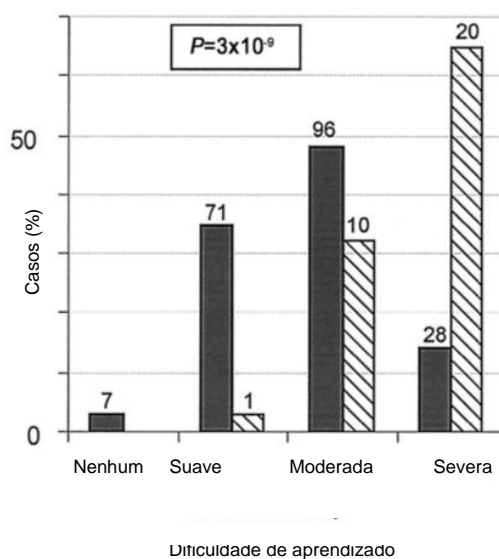
Figura 6: Face de pacientes com a síndrome de Sotos, demonstrando subjetividade de características



Fonte: Modificado de Tatton-Brown (2005b).

A dificuldade de aprendizado está mais relacionada com indivíduos que possuem microdeleções em 5q35 (Figura 7). Mutações de perda de sentido e sem sentido, não apresentam relação com dificuldade de aprendizado (TATTON-BROWN et al., 2005a).

Figura 7: Gráfico de barras mostrando a frequência e severidade da dificuldade de aprendizado em pacientes com mutações intragênicas (barra preenchida), ou com microdeleções em 5q35 (barra hachurada). O número em cima de cada barra representa a quantidade de pacientes estudados.



Fonte: Modificado de TATTON-BROWN et al.

As microdeleções em 5q35 parecem ser mais drásticas fenotipicamente do que as mutações intragênicas, porém a severidade da síndrome de Sotos pode ser atribuída às mutações no gene *NSD1* (NAGAI et al., 2003).

Apesar das características cardinais da síndrome de Sotos (face característica, dificuldade de aprendizado e crescimento excessivo durante a

infância) terem sido identificadas em 90% dos pacientes, algumas outras foram variáveis (TATTON-BROWN et al., 2005a).

Por essa variação de características, não é possível afirmar que o fenótipo está ligado totalmente aos mecanismos mutacionais, visto que pacientes com anormalidades idênticas no gene ou no cromossomo apresentam fenótipos totalmente distintos. Portanto, ainda não se sabe como a variabilidade fenotípica da doença é determinada (TATTON-BROWN et al., 2005b).

É interessante notar que no Japão a síndrome de Sotos é ocasionada principalmente por microdeleções em 5q35 (Tabela 1) (TATTON-BROWN, 2005a). Primeiramente, foi descrito que a diferença de frequência ocorria devido aos critérios usados para selecionar os pacientes (KUROTAKI et al., 2003).

Contudo, outro grupo de pesquisadores sugeriu que a maior presença de microdeleções em japoneses se dava por diferenças na arquitetura da sequência, visto que uma inversão, que parece ser comum no Japão, acarreta em microdeleções (VISSER et al., 2005).

Tabela 1: relação dos testes, mutações que esses testes detectam e frequência em pacientes japoneses e não japoneses.

<b>Testes genéticos</b>		
<b>MÉTODO DO TESTE</b>	<b>MUTAÇÕES DETECTADAS</b>	<b>FREQUÊNCIA DAS MUTAÇÕES</b>
Análise da sequência/escaneamento de mutações	Variantes de sequência	Japoneses: 12% Não-japoneses: 27 – 93%
Análise de duplicação/deleção	Microdeleções em 5q35 do <i>NSD1</i> e deleções parciais do <i>NSD1</i>	Japoneses: 50% Não-japoneses: 15%
FISH	Microdeleção em 5q35 do <i>NSD1</i>	Japoneses: 50% Não japoneses: 10%

Fonte: Modificado de Masliah (2014).

### 3.8 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico da síndrome de Sotos é feito a partir da combinação de achados clínicos e de testes moleculares. Face característica, problemas de aprendizado e crescimento excessivo, são os três sinais cardinais para o diagnóstico clínico (WAGGONER et al., 2005).

A face característica é o principal critério de diagnóstico, além de ser o mais específico para a síndrome de Sotos. Entretanto, por falta de experiência médica podem haver erros na identificação facial do paciente. Crianças de um a seis anos de idade podem apresentar face mais fácil de ser diferenciada e reconhecida, já em crianças mais velhas e adultos a face continua distinguível, porém os traços podem ser mais sutis, como já descrito anteriormente (GENE, 2015).

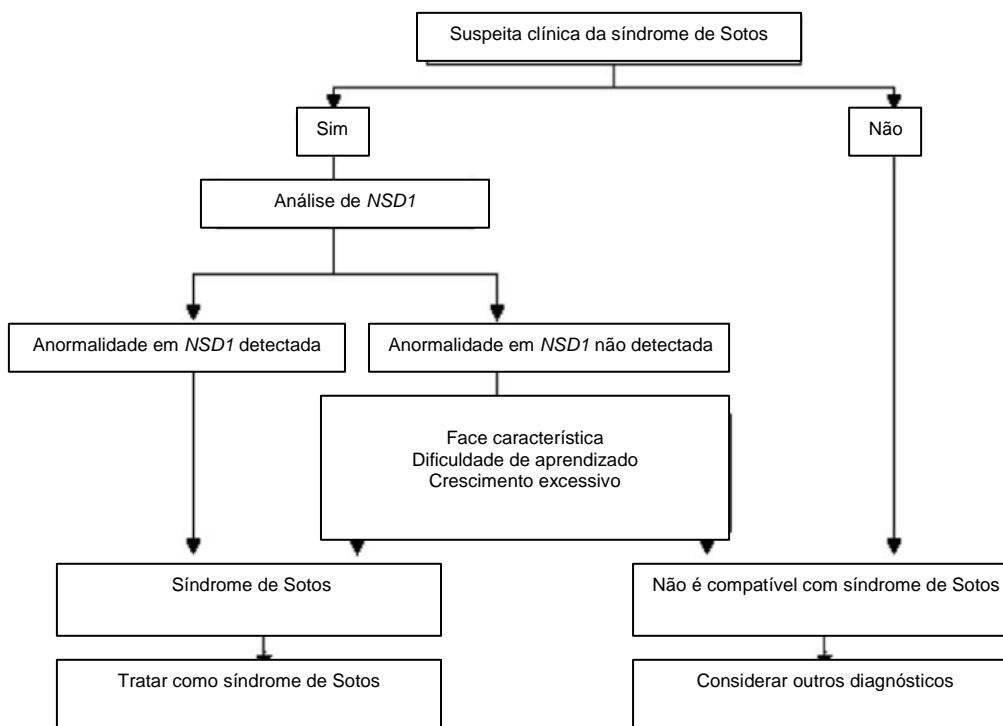
Não existe tratamento para a síndrome de Sotos, visto que esta é ocasionada por problemas genéticos. Portanto, o tratamento para a patologia é apenas paliativo, para que o paciente possa conviver de forma melhor com os problemas ocasionados pela síndrome (TATTON-BROWN; COLE; RAHMAN, 2012).

Quando o paciente possui problemas clínicos que envolvem anormalidades cardíacas, convulsões e escoliose, ou quando são notados problemas na fala, no comportamento e no aprendizado é recomendado acompanhamento de especialistas (ASSUMPÇÃO, 2008).

#### 3.8.1 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Se o paciente se encaixar nos sinais cardinais necessários para o diagnóstico clínico da patologia, deve-se realizar testes moleculares para confirmação de alteração no gene *NSD1* (Figura 8) (BALL et al., 2005).

Figura 8: Fluxograma que relaciona estratégia para diagnóstico em pacientes com suspeita de síndrome de Sotos.



Fonte: Modificado de Tatton-Brown; Rahman (2006).

Para que o diagnóstico da síndrome de Sotos em um probando sem descendência japonesa seja estabelecido, a análise da sequência de DNA por PCR é o primeiro teste a ser realizado, seguido do teste de hibridação *in situ* fluorescente (FISH), caso a primeira análise não identifique mutações. Em pacientes de descendência japonesa é importante que o primeiro teste seja FISH, visto que o mesmo detecta deleções e duplicações nos cromossomos (TATTON-BROWN; COLE; RAHMAN, 2012).

O diagnóstico pré-natal específico para a síndrome é muito importante. Para famílias que saibam que a alteração no gene causador da síndrome de Sotos existe, o diagnóstico por análise de DNA extraído de células fetais por amniocentese é possível, e normalmente é realizado entre a décima quinta e décima oitava semanas de gestação. Além disso, também existe a possibilidade de diagnóstico genético de pré-implantação (GENE, 2015).

Se os diagnósticos clínico e molecular forem inconclusivos é indicada a realização do cariótipo do indivíduo e teste molecular para possível identificação de outras anormalidades que possam ser confundidas com a síndrome de Sotos (BUXBAUM et al., 2007).

### 3.8.2 TÉCNICAS MOLECULARES



A reação em cadeia da polimerase (PCR) permite a amplificação rápida de um gene específico ou de um éxon de um gene para rastrear mutações (CABELLO, 2015). Isso é possível a partir da obtenção de iniciadores específicos para a região do gene que se deseje analisar.

Hibridação *in situ* com fluorescência é uma técnica que permite visualizar e mapear o material genético de um indivíduo, incluindo um gene específico ou uma porção de genes. Este método é recomendado para entender diversas anormalidades cromossômicas. Por meio desta técnica é possível identificar uma parte do gene e determinar em que cromossomo se encontra, se o número de cromossomos de um indivíduo está normal, se está faltando material genético em determinado cromossomo, ou se existe uma translocação (NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE, 2011).

A amniocentese é a retirada de pequena parte do líquido amniótico que envolve o bebê dentro da placenta. Este líquido contém células da pele do feto que vão ser analisadas e podem levar ao diagnóstico de doenças genéticas. É importante que esse teste seja realizado caso haja casos de síndromes genéticas nas famílias dos pais, ou seja, se o pai ou a mãe forem portadores de síndromes, se já tiveram um filho com uma doença genética, ou se durante a gravidez, por meio de outro método, já foi identificada a possibilidade do desenvolvimento de uma patologia (SEQUEIROS, 2008).

O diagnóstico genético pré-implantacional permite seleção de embriões saudáveis a partir de fertilização *in vitro* antes que sejam transferidos para o útero materno. Analisa-se (normalmente por FISH) uma célula do embrião, que começa a ser acompanhado a partir do terceiro dia de desenvolvimento. Esta técnica é indicada para casais que suspeitam do risco de terem um bebê com cromossomopatias (WOLFF, 2009).

### **3.8.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Apesar de serem raros, alguns casos de anomalias que se sobrepõem à síndrome de Sotos já foram identificados e descritos. Ou seja, algumas anormalidades apresentavam as principais características da síndrome de Sotos, mas o diagnóstico era de outra alteração (VAN HAELST et al., 2005; KANEMOTO et al., 2006; GIUNTA et al., 2005).

Além disso, existem outras condições de crescimento excessivo que podem ser confundidas com a síndrome de Sotos. É importante que o diagnóstico molecular das mesmas seja realizado para que a patologia seja tratada de forma apropriada (SROUR; MAZER; SHEVELL, 2006).

A síndrome de Weaver pode ser facilmente confundida com a síndrome de Sotos por suas características faciais durante a infância. Devido a essa proximidade das anormalidades, recomenda-se que o teste molecular para alterações em *NSD1* seja realizado caso não existam achados no gene causador da síndrome de Weaver (GIBSON et al., 2012).

A síndrome de Beckwith-Wiedemann pode ser confundida com a síndrome de Sotos apesar de pacientes não apresentarem tantas características em comum. Alterações em *CDKN1C* devem ser investigadas e caso não sejam encontradas, testes moleculares para anormalidades no gene da síndrome de Sotos devem ser realizados (TATTON-BROWN; COLE; RAHMAN, 2012).

Outras síndromes de crescimento excessivo que podem sofrer sobreposição clínica com a síndrome de Sotos e que devem ter confirmação por diagnóstico molecular são: síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, macrocefalia benigna familiar, síndrome do X frágil, síndrome de Gorlin, anormalidades cromossômicas e crescimento não específico (GENE, 2015).

### **3.9 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os pacientes com a síndrome de Sotos apresentam sinais cardinais que podem levar à um diagnóstico concreto e precoce da síndrome. Porém, erros na identificação da anormalidade são comuns principalmente por sua variabilidade fenotípica que, como discutido anteriormente, não está relacionada à mecanismos genéticos específicos.

A síndrome traz uma gama de problemas paralelos como, por exemplo, anomalias cardíacas, renais, comportamentais e cânceres benignos e malignos. Por esse motivo, é necessário diagnóstico precoce e acompanhamento contínuo dos pacientes para identificação dos problemas. É importante, portanto, que o conhecimento de profissionais de diversas áreas da saúde se unifique para um diagnóstico exato.

Os japoneses são acometidos pela forma da doença que parece ser a mais drástica, microdeleções no cromossomo 5. Já os pacientes sem descendência

japonesa apresentam todos os outros tipos de mutação que podem gerar a síndrome, envolvendo erros no próprio gene, em outros genes ou no cromossomo. É importante o conhecimento aprofundado para escolha correta dos testes moleculares a serem realizados em cada caso.

É importante ressaltar que vários grupos em todo o mundo se dedicam ao entendimento dos mecanismos genéticos que acarretam na síndrome e buscam a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, assistindo famílias que muitas vezes não sabem como lidar com crianças afetadas. Logo, é essencial que as pesquisas nesse âmbito continuem sendo incentivadas.

O diagnóstico molecular é uma perspectiva futura importante (apesar de serem testes mais caros) porque levam a um diagnóstico de maior precisão e ao conhecimento aprofundado da anormalidade gênica que o paciente apresenta. Laboratórios biomédicos optam por testes moleculares no intuito de entender como lidar com o paciente, já que muitas vezes é possível estabelecer uma relação genótipo-fenótipo, que permite ligar certas características à anormalidade gênica ou cromossômica que o paciente apresenta.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSUMPÇÃO, T. M; MAGALHÃES, V. L; ASSUMPÇÃO JR, F. B. Síndrome de Sotos (Gigantismo Cerebral): relato de um caso. **Advances in Health Psychology**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 130-133, Jul./Dez. 2008.

BALL et al. Speech-language characteristics of children with Sotos syndrome. **American Journal of Medical Genetics part A**, Birmingham, v. 136A, n. 12, p. 363 – 367, Fev. 2005.

BANNISTER J, KOUZARIDES T. Regulation of chromatin by histone modifications. **Cell research**, v. 21, n.3, p. 381-395, Mar. 2011.

BERDASCO, M et al. Epigenetic inactivation of the Sotos overgrowth syndrome gene histone methyltransferase *NSD1* in human neuroblastoma and glioma. **PNAS**, Seattle, v. 106, n. 51, p. 21830 – 21835, Dez. 2009.

BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). **Haploinsuficiência**. Disponível em: <[http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IscScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&previous\\_page=homepage&task=exact\\_term&interface\\_language=p&search\\_language=p&search\\_exp=Haploinsufici%EAncia](http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IscScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&previous_page=homepage&task=exact_term&interface_language=p&search_language=p&search_exp=Haploinsufici%EAncia)> Acesso em: 20 Mar. 2015.

BUXBAUM et al. Mutation analysis of the NSD1 gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. **BMC Medical Genetics**, Londres, v. 8, n.68, Nov. 2007.

CABELLO, G. MK. **Diagnóstico de doenças genéticas: métodos de rastreamento.** Disponível em: <<http://www.dbbm.fiocruz.br/ghente/ciencia/genetica/diagnostico.htm>>. Acesso em: 28 Maio 2015.

CARAKUSHANSKY, M.; CARAKUSHANSKY, G. Síndromes Macrossômicas. In: **Doenças genéticas em pediatria.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.400-406.

CECCONI, M. et al. Mutation analysis of the NSD1 gene in a group of 59 patients with congenital overgrowth. **American Journal of Human Genetics**, Birmingham, v. 134A, n. 2, p. 247-253, Nov. 2005.

CERVEIRA N, et al. Frequency of *NUP98 – NSD1* fusion transcript childhood acute myeloid leukemia. **Leukemia**, Alemanha, v. 10, n. 17, p. 2244 – 2247, Nov. 2003.

CHEN, H. **Atlas of genetic diagnosis and counseling.** Totowa: Humane press, 2006.

CUNHA, J. A; RODRIGUES, V. C; GUIMARÃES, E. L. Síndrome de sotos um estudo de caso. **Revista Uniara**, São Paulo, v. 1, n. 16, p. 227-234, Mar. 2005.

DOUGLAS, J. et al. *NSD1* Mutations Are the Major Cause of Sotos Syndrome and Occur in Some Cases of Weaver Syndrome but Are Rare in Other Overgrowth Phenotypes. **American Journal of Human Genetics**, Birmingham, v. 72, n. 1, p. 132-143, Dez. 2003.

FARAVELLI, F et al. NSD1 mutation in Sotos syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, Birmingham, v. 137C, n. 1, p. 24-31, Ago. 2005.

**Gene cards.** Disponível em: <<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NSD1>>. Acesso em: 15 Abr. 2015.

**GENETICS home reference. NSD1.** Disponível em: <<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/NSD1>>. Acesso em: 27 Abr. 2015.

**GENE reviews. Sotos syndrome.** Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1479/>>. Acesso em: 20 Abr. 2015.

GIBSON et al. Mutations in EZH2 cause Weaver syndrome. **American Journal of Human Genetics**, Birmingham, v. 90, n. 10, p. 110-118, Set. 2012.

GIUNTA et al. Nevo syndrome is allelic to the kyphoscoliotic type of the Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA). **American Journal of Medical Genetics, Part A**, Birmingham, v. 133A, n. 50, p. 158-164, Nov. 2005.

GUERRA. **Citogenética geral**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988.

HÖGLUND, P et al. Familial Sotos syndrome is caused by a novel 1 bp deletion of the *NSD1* gene. **Journal of Medical Genetics**, Londres, v. 40, n. 1, p. 51-54, Fev. 2003.

JAJU R. J et al. A novel gene, *NSD1*, is fused to *NUP98* in the t(5;11)(q35;p15.5) in de novo childhood acute myeloid leukemia. **Blood journal**, Washington, v. 100, n. 98, p. 1264 – 1267, Mar. 2001.

JENUWEIN T., ALLIS C. D. Translating the code histone. **Science**, Nova York, v. 293, n. 17, p. 1074 – 1079, Ago. 2001.

KANEMOTO et al. Nevo syndrome with an *NSD1* deletion: a variant of Sotos syndrome? **American Journal of Medical Genetics part A**, Birmingham, v. 140, n. 10, p. 70-73, Jan. 2006.

KUROTAKI, N et al. Haploinsufficiency of *NSD1* causes Sotos syndrome. **Nature Genetics**, Nova York, v. 30, n. 1, p. 365-366, Mar. 2002.

KUROTAKI, N et al. Molecular characterization of *NSD1*, a human homologue of the mouse *Nsd1* gene. **Gene**, Suíça, v. 9, n. 279, p. 197 – 204, Out. 2001.

LAITY J. H, LEE B. M, WRIGHT P. E. Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. **Current opinion in structural biology**, Estados Unidos, v. 11, n. 1, p. 39 – 46, Fev. 2001.

LAPUNZINA, P. Síndrome de Sotos. **Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría**, Madrid, v. 1, p. 71-79, s.m., 2010.

MASLIAH, J. **Sotos syndrome and NSD1**. Disponível em: <<http://masliahgen564s14.weebly.com>>. Acessado em: 30 Abr. 2015.

MELO, D. G et al. Sotos Syndrome (Cerebral Gigantism) – Analysis of 8 cases. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 60, n. 2, p. 234-238, Out. 2002.

MENDITI K. B. C, KANG H. C. O papel das proteínas histonas nas neoplasias hematológicas. **Revista Brasileira de cancerologia**, Niterói, v. 53, n. 4, p. 453 – 460, Abr. 2007.

MIYAKE, N et al. Preferential paternal origin of microdeletions caused by prezygotic chromosome or chromatid rearrangements in Sotos syndrome. **American Journal of Human Genetics**, Birmingham, v. 150, n. 72, p. 1331 – 1337, Abr. 2003.

NAGAI et al. Sotos syndrome and haploinsufficiency of *NSD1*: Clinical features of intragenic mutations and submicroscopic deletions. **American Journal of Medical Genetics**, Birmingham, v. 40, n. 5, p. 285 – 289, Jul. 2003.

NAOHIRO, K. Sotos syndrome. **Atlas of Genetics and Cytogenetics Oncology and Haematology**, Texas, v. 8, n. 4, p. 343 – 344, Abr. 2004.

NATIONAL Human Genome Research Institute. **Fluorescence *in situ* hybridization (FISH)**. Disponível em: < <https://www.genome.gov/10000206> >. Acesso em: 28 Maio 2015.

NEALL, L. F. **Genetics home reference**, Maryland. Disponível em: <<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/NSD1>>. Acesso em: 20 Abr. 2015.

NIKAWA N. Molecular basis of Sotos syndrome. **Hormone research**, Paris, v. 62, n. 3, p. 60 – 65, Jun. 2004.

NOVARA, F et al. Defining the phenotype associated with multiduplication reciprocal to Sotos syndrome microdeletion. **American Journal of Medical Genetics Part A**, Birmingham, v. 164A, n. 8, p. 2084 – 2090, Mar. 2014.

NUSSBAUM, RL., MCLNNE, RR., WILAARD, HF. **Thompson & Thompson: Genética médica**. Brasil: Elsevier, 2008.

PASILLAS, M. P, SHAH, M, KAMPS, M. P. NSD1 PHD domains bind methylated H3K4 and H3K9 using interactions disrupted by point mutations in human sotos syndrome. **Human mutation**, Hoboken, v. 32, n. 3, p. 292 – 298, Mar. 2011.

QIAO et al. The structure of NSD1 reveals an autoregulatory mechanism underlying histone H3K36 methylation. **Journal of Biological Chemistry**, Rockville, v. 286, n. 10, p. 8361 – 8368, Mar. 2011.

RAYASAM, G. V et al. *NSD1* is essential for early post-implantation development and has a catalytically active SET domain. **The European Molecular Biology Organization Journal**, Alemanha, v. 22, n. 12, p. 3153 – 3163, Abr. 2003.

READ, A; DONNAI D. **Genética Clínica: Uma Nova Abordagem**. São Paulo: Artmed, 2008.

RIO et al. Spectrum of *NSD1* mutations in Sotos and Weaver syndromes. **American Journal of Medical Genetics**, Birmingham, v. 40, n. 2, p. 436 – 440, Mar. 2003.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x revisão narrativa, **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 20, p. 7 -8, Abr/Jun. 2007.

SAUGIER – VEBER, P. et al. Heterogeneity of *NSD1* alterations in 116 patients with Sotos syndrome. **Human mutation**, Hoboken, v. 28, n. 11, p. 1098 – 1107, Jun. 2007.

SEQUEIROS J. **Amniocentese**. Disponível em: < <http://www.cgpp.eu/docs/amniopt.pdf>>. Acesso em: 28 Maio 2015.

SILVA, J. M. G et al. Síndrome de Sotos – Relato de Caso Clínico. **Revista ABO Nacional**, São Paulo, v. 16, n. 6, p. 377-381, Jan. 2009.

SOTOS, JF et al. Cerebral gigantism in childhood. A syndrome of excessively rapid growth and acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder. **The New England Journal of Medicine**, Inglaterra, v. 271, n. 7, p. 109 – 116, Fev. 1964.

SROUR M, MAZER B, SHEVELL M. I. Diagnosing Sotos syndrome in the setting of global developmental delay and macrocephaly. **Journal of Child Neurology**, Nova York, v. 21, n. 4, p. 287 - 290, Abr. 2006.

TATTON-BROWN, K. et al. Multiple mechanisms are implicated in the generation of 5q35 microdeletions in Sotos syndrome. **Journal of Medical Genetics**, Londres, v. 42, n. 8, p. 307-313, Dez. 2005a.

TATTON-BROWN, K. et al. Genotype-Phenotype Associations in Sotos Syndrome: An Analysis of 266 Individuals with *NSD1* Aberrations. **American Journal of Human Genetics**, Birmingham, v. 77, n. 2, p. 193-204, Jun. 2005b.

TATTON-BROWN, K; RAHMAN N. Sotos Syndrome. **European Journal of Human Genetics**, Holanda, v. 15, n. 5, p. 264-271, Set. 2006.

TATTON-BROWN, K., COLE T. RP, RAHMAN N. **Sotos Syndrome**. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1479/#\\_sotos\\_Summary\\_](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1479/#_sotos_Summary_). Acesso em: 12 Abr. 2015.

TURKMEN S et al. Mutations of *NSD1* are responsible for Sotos syndrome, but are not frequent finding in other overgrowth phenotypes. **European Journal of Journal Genetics**, Amsterdam, v. 11, n. 9, p. 858-865, Ago. 2003.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA (UFSC). Programa de pós-graduação em Bioquímica. Aula epigenética. **Apoio aos alunos**. Disponível em: [ppgqa.ufsc.br/files/2011/05/Aula-Epigenética.pptx](http://ppgqa.ufsc.br/files/2011/05/Aula-Epigenética.pptx). Acesso em: 12 Maio 2015.

VAN HAELST et al. Familial gigantism caused by an *NSD1* mutation, **American Journal of Medical Genetics part A**, Birmingham, v. 139, n. 13, p. 40-44, Mar. 2005.

VIEIRA G. H, Síndrome de Sotos. In: VIEIRA G. H. **Análise molecular de pacientes com macrossomia**. Botucatu: 2007. P. 4 – 5.

VISSER, R et al. Non-hotspot-related breakpoints of common deletions in Sotos syndrome are located within destabilised DNA regions. **Journal of Medical Genetics**, Londres, v. 42, n. 11, p. 1-8, Jun. 2005.

WAGGONER et al. *NSD1* analysis for Sotos syndrome: insights and perspectives from the clinical laboratory. **Genetics in Medicine**, Nova York, v. 7, n. 8, p. 524 – 533, Ago, 2005.

WOLFF P., MARTINHAGO C. D., UENO J. Diagnóstico genético pré-implantacional: uma ferramenta importante para a rotina de fertilização *in vitro*? **Femina**, São Paulo, v. 37, n. 6, p. 297 – 303, Jun. 2009.

ZANLUNGO S. M.; ARRESE M. J.; RIGOTTI A. R. Medicina molecular: Presente y Futuro. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 127, n. 8, s.p., Ago. 2002.



