

SÍNDROME SOTOS – UM CASO DE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS

Ana Proença Martins (1,2), Rui Coelho (1,2), Rosa Grangeia (1)

(1) Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar de São João Porto

(2) Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo: O Síndrome de Sotos, também conhecido como gigantismo cerebral, foi descrito pela primeira vez por Juan Sotos em 1964 em cinco doentes com aumento do crescimento pré-natal e pós-natal, fâcies característico, idade óssea avançada e atraso no desenvolvimento. Alguns doentes têm manifestações clínicas graves, tais como malformações congénitas cardíacas, displasia renal, atraso mental grave e leucemia.

Pode surgir um vasto leque de dificuldades emocionais, cognitivas e comportamentais nos indivíduos com Síndrome de Sotos, os quais têm um grande risco de desenvolver Perturbação de Hiperactividade e Défice de Atenção e explosões temperamentais. Noutros casos, as crianças afectadas apresentam problemas alimentares e do sono, fobias e irritabilidade. Muitas crianças mostram problemas adaptativos no funcionamento social e algumas características autísticas.

Neste estudo, os autores apresentam um caso clínico de uma mulher de 30 anos com Síndrome de Sotos e alterações comportamentais. O diagnóstico foi feito na infância, com fâcies típico, macrocefalia, idade óssea avançada, escoliose, alterações renais, doença pulmonar crónica.

Aos 26 anos, iniciou quadro de irritabilidade com impulsividade marcada, episódios de heteroagressividade e posteriormente de auto-mutilação (skin-picking). Foi tratada com anti-psicóticos atípicos com resposta clínica positiva.

O Síndrome de Sotos é consequência de uma alteração genética provocada pela mutação ou microdelecção do NSD1. O diagnóstico continua a ser clínico, baseado nos critérios principais.

A sobreposição com outros síndromes de aumento do crescimento dificulta o diagnóstico clínico. As características faciais típicas e a macrocefalia são o indicador mais forte de diagnóstico.

Palavras-Chave: Síndrome de Sotos, Gigantismo Cerebral, alterações comportamentais, aumento do crescimento.

Abstract: Sotos syndrome, also known as cerebral gigantism, was first described by Juan Sotos in 1964 in five patients with prenatal and postnatal overgrowth, characteristic facial appearance, advanced bone age and developmental delay. Some patients have serious clinical manifestations, such as congenital heart defects, dysplastic kidneys, severe mental retardation and leukemia.

A wide spectrum of emotional, cognitive, and behavioral difficulties occur in patients with Sotos syndrome, who have a high risk of developing attention deficit disorder, hyperactivity disorder, and temper tantrums. Other cases have been described in which affected children have feeding and sleeping problems, phobias, and irritability. Many Sotos syndrome children exhibit adaptive problems in social functioning, and some present autistic features.

In this study authors present a 30-year-old woman with Sotos syndrome and behavioral difficulties. The patient had Sotos syndrome diagnosed at childhood, with typical facial gestalt, macrocephaly, advanced bone age, scoliosis, kidney abnormalities, pulmonary chronic disease and migraine.

At the age of 26 she developed irritability with marked impulsivity, episodes of aggression and later of self-harm (skin-picking).

She was treated with atypical anti-psychotics with positive clinical response.

Sotos syndrome is a genetic disorder caused, namely, by NSD1 mutations or microdeletions. The diagnosis remains clinical, based on major criteria.

Clinical overlap with other overgrowth syndromes sometimes makes clinical diagnosis difficult. Typical facial gestalt and macrocephaly are the strongest evidences.

Key-Words: Sotos Syndrome, Cerebral Gigantism, behavioral difficulties, overgrowth.

INTRODUÇÃO:

Em 1964, Juan Sotos descreveu cinco doentes com o seguinte fenótipo: crescimento perinatal aumentado, características faciais típicas, idade óssea avançada e atraso no desenvolvimento. Foi denominado Síndrome de Sotos ou Gigantismo Cerebral.

Estima-se que a prevalência seja de 1/10 000 a 1/50 000 (1).

Os critérios de diagnóstico actuais, propostos em 2003 por Douglas incluem aumento do crescimento, macrocefalia, características faciais típicas, idade óssea avançada, malformações congénitas; atraso no desenvolvimento. Para se realizar o diagnóstico de Síndrome de Sotos é necessário que estejam presentes 4 dos 6 critérios de Douglas (2).

Por aumento do crescimento, entende-se uma estatura na infância superior ao percentil 97 ($\text{altura} > P97$) e acromegalia, com envergadura (distância entre os dedos médios de cada uma das mãos, com os braços abertos) superior à altura. A macrocefalia caracteriza-se por um aumento do perímetro cefálico superior ao percentil 97.

Na primeira infância, a maioria das crianças apresentam perímetro cefálico e altura acima do P97. Após a puberdade, a altura tende a normalizar e a maioria dos adultos é de estatura normal. Assim sendo, a característica mais distintiva nos adultos é a macrocefalia.

A idade óssea avançada ($>P90$) traduz-se pelo crescimento dos ossos longos acelerado no período pós-natal e pelo encerramento precoce das epífises de crescimento, o que poderá estar relacionado com factores endócrinos, que também são responsáveis pela erupção prematura dos dentes (frequente neste síndrome). O encerramento precoce das epífises justifica a diminuição da curva de crescimento na puberdade e a normalização da altura dos doentes na idade adulta.

Além da macrocefalia, outro critério que permanece na idade adulta é o fácies típico: face longa e fina, queixo pontagudo, testa proeminente, orelhas grandes, epicanto palpebral descido, palato estreito, implantação alta da linha do cabelo.

As malformações congénitas mais frequentes são cardiovasculares (21%) -

comunicação interauricular (CIA), persistência do canal arterial (PCA), comunicação interventricular (CIV) - e urogenitais - criptorquidismo (18%), quistos renais múltiplos (rim esquerdo) e divertículos vesicais (3).

Por último, o atraso do desenvolvimento também é considerado critério diagnóstico do Síndrome de Sotos e caracteriza-se por: atraso mental, hipotonia neonatal não-progressiva, dificuldades de alimentação, défices de motricidade fina e coordenação motora, atraso na fala, dificuldades de aprendizagem (96%), Q.I.<50 (4).

Na literatura, encontram-se descrições de outras alterações associadas a este síndrome, nomeadamente convulsões febris (50%) e escoliose (30%).

A tumorigénese está aumentada nestes indivíduos, que apresentam um elevado risco de aparecimento de tumores (2-6%), mais frequentemente neoplasias hematopoiéticas, como leucemia mielóide aguda (20%) e linfomas (9%) (5). Existe referência a casos de teratomas sacrococccígeos (20%) (4), hepatoblastoma (13%) (6), neuroblastoma (17%) e fibromas ováricos bilaterais (7).

Relativamente às alterações psiquiátricas, os doentes apresentam um largo espectro de dificuldades emocionais, cognitivas e comportamentais, que prejudicam o funcionamento global do doente. A dificuldade no controlo de impulsos e as explosões emocionais são também comuns neste síndrome. Nas crianças, observam-se dificuldades na alimentação e no sono, fobias e irritabilidade. Acresce também o facto de o risco de desenvolver Perturbação de Hiperactividade e Défice de Atenção estar aumentado. Foi também referida, pelo menos, a existência de dois casos de psicose (3).

O Síndrome de Sotos é uma doença autossómica dominante (8). Em 2002, Kurotaki e colaboradores identificaram que o gene envolvido é o NSD1 (Nuclear receptor binding Set Domain protein 1), localizado na região cromossómica 5q35.3. A mutação ou a microdelecção do gene NSD1 tem um papel causal no Síndrome de Sotos. A principal causa do síndrome nos doentes europeus caucasianos é a mutação NSD1 (>80%) e apenas 10% apresenta microdelecção NSD1 (9). Estudos de correlação genótipo-fenótipo indicaram que o grupo com microdelecção tem maior propensão a malformações cardiovasculares e urogenitais e que o aumento do crescimento é mais frequente no grupo da mutação (10).

No estudo imagiológico, a maioria dos doentes apresenta alterações na ressonância

magnética, sendo a mais frequente a dilatação ventricular (50%). Achados mais raros são hipoplasia do corpo caloso, desmielinização da substância branca, *cavum septum pellucidum*, dilatação do espaço subaracnoideu, quistos da aracnoide e higromata (11).

OBJECTIVO E MÉTODOS:

Os autores fizeram uma revisão bibliográfica da literatura relativa ao Síndrome de Sotos e apresentam um caso clínico com este diagnóstico e alterações psiquiátricas, que motivaram acompanhamento e tratamento em consulta de Psiquiatria.

CASO CLÍNICO:

S. é uma jovem do sexo feminino, com 30 anos de idade, solteira, reside em Leiria, com a mãe. Tem o 6º ano de escolaridade e trabalha como auxiliar em lar de idosos há 16 anos.

A orientação para Psiquiatria foi feita a partir da consulta de Neurologia Geral, onde era acompanhada por enxaqueca com aura visual provável. Foi encaminhada à consulta de Neurosiquiatria por: episódios de auto-mutilação, alterações no comportamento (agressividade verbal e física), desde há 4 anos.

S. não tinha antecedentes psiquiátricos, mas tem história de acompanhamento por psicólogo em Leiria há vários anos.

Trata-se de uma jovem com **Síndrome de Sotos** diagnosticado na infância, acompanhada na Pediatria de outras duas instituições hospitalares.

Nasceu com estatura (59 cm de comprimento) e perímetro cefálico acima do percentil 97.

Teve atraso no desenvolvimento psicomotor, a nível da marcha e da fala, e dificuldades de aprendizagem na escola.

Apresenta características faciais específicas: implantação alta do cabelo, com rarefação capilar frontal, face alongada, com queixo proeminente e macrocefalia.

No contexto deste síndrome, apresenta patologia ortopédica, pulmonar, nefrológica e

neurológica.

Desde a infância, mantém acompanhamento em Ortopedia por Escoliose (submetida a cirurgia da coluna vertebral com material heterólogo em 1994) e correcções cirúrgicas de Acromegalia (submetida a 7 cirurgias aos membros).

S. tem patologia pulmonar crónica restritiva (secundária a escoliose grave) e história de Pneumonias de repetição. Um dos factores que pode contribuir para a repetição de infecções pulmonares é o facto do limiar da resposta à dor estar aumentado neste síndrome. Assim sendo, as crianças afectadas têm maior dificuldade em sentir os sintomas algícos iniciais de um processo infeccioso, o que as coloca em risco de desenvolver uma infecção das vias respiratórias inferiores por atraso no diagnóstico da infecção e consequente atraso no tratamento antibacteriano.

A nível urogenital, apresenta um rim supranumerário, sem alterações da função renal. Na consulta de Neurologia, tem o diagnóstico de Enxaqueca com aura visual provável. Ao exame neurológico apresenta marcha de base alargada e com limitações ortopédicas, sem sinais focais ou outras alterações.

Nos exames imagiológicos (TC-CE), apresenta imagens sugestivas do quisto septo pelúcido e *cavum vergae*, sem efeito de massa sobre as estruturas vizinhas, consideradas como variante anatómica; marcado alargamento do sistema ventricular, sendo o ventrículo lateral direito de maiores dimensões que o contralateral, sem sinais de exsudação transependimária de líquido; alargamento difuso dos sulcos corticais da convexidade. As alterações descritas poderão traduzir ventriculomegalia sem sinais de actividade ou atrofia cortico-subcortical de predomínio subcortical. Não apresenta outras alterações.

S. não tem antecedentes de cardiopatia, nem história de convulsões.

É uma jovem sem hábitos tabágicos ou alcoólicos, nem história de consumo de tóxicos ilícitos. Não tem medicação crónica por nenhuma especialidade médica.

Relativamente à sua vida pessoal, S. relata acontecimentos afectivos importantes: o falecimento do pai há 4 anos (por neoplasia, mês e meio após o diagnóstico) e o da avó há 3 anos (que também vivia com a doente).

A mãe descreve S. como muito dócil, apesar de alguma rivalidade fraterna (relativa à irmã saudável). A mãe admite fazer-lhe as vontades todas. A irmã mais velha não tem

patologia médica relevante e vive de forma independente, apesar de contacto próximo e regular com a doente e a mãe.

No lar de idosos onde trabalha desde os 14 anos, S. tem um bom funcionamento, quer a nível das tarefas realizadas quer no relacionamento interpessoal. Trabalha diariamente das 9h às 18h. Em casa faz sopa de letras e brinca com os gatos.

Desde o falecimentos dos familiares, S. inicia irritabilidade, hostilidade, episódios de heteroagressividade (com a mãe e irmã) e autoagressividade ("skin-picking" - lesões de coceira na pele).

Por este motivo, é orientada à consulta de Psiquiatria (Neuropsiquiatria), na qual se apresenta orientada em todas as dimensões, colaborante, calma e sorridente, com uma postura pueril. O discurso é organizado, mas pobre de conteúdo de acordo com a sua debilidade intelectual. Apresenta humor sintónico e adequada ressonância afectiva. Não se apura actividade delirante ou alucinatória e S. manifesta juízo crítico para a situação clínica.

Pelas alterações comportamentais descritas, de carácter impulsivo, inseridas em síndrome sistémico com comprometimento da capacidade intelectual, iniciou tratamento com risperidona gotas 0.5 mg ao pequeno-almoço e 1 mg ao jantar.

Na 2ª consulta de Neuropsiquiatria, cerca de 2 meses depois, S. regressa à consulta com a mãe e relatam que tem estado mais calma e menos hostil em casa. Não surgiram episódios de auto-mutilação. Manteve tratamento instituído na 1ª consulta.

Três meses depois, na 3ª consulta, S. apresenta novamente lesões na face anterior do antebraço e nas superfície externa das coxas, por auto-mutilações com as unhas. Ao tratamento com risperidona 1,5mg, associa-se carbamazepina 200mg/dia.

À data da última avaliação, 2 meses depois, a doente tinha cessado os comportamentos auto-lesivos e estaria mais calma, em casa com os familiares. Manteve tratamento e acompanhamento em Neuropsiquiatria.

DISCUSSÃO:

O caso de S. constitui uma Perturbação Mental orgânica ou sintomática, não

especificada (CID-10: F09) ou Perturbação Mental secundária a um estado físico geral, sem outra especificação (DSM-IV: 293.9), neste caso secundário ao Síndrome de Sotos (12, 13). As alterações psiquiátricas apresentadas por S. (irritabilidade, auto- e heteroagressividade, impulsividade) coincidem com as descritas na literatura associadas ao Síndrome de Sotos. As alterações psicopatológicas manifestam-se essencialmente a nível comportamental e traduzem dificuldades de *coping* associadas a impulsividade marcada. Podem-se considerar alterações inespecíficas, também encontradas em contexto de Debilidade Intelectual noutros síndromes multissistémicos que cursam com atraso do desenvolvimento.

Relativamente ao tratamento deste tipo de quadros, as linhas de orientação existentes são vagas e inespecíficas, não existindo de forma estruturada. Assim sendo, a escolha terapêutica tinha como objectivo cessar os comportamentos agressivos e impulsivos; neste sentido, optou-se pela risperidona, com vários registos de eficácia em quadros de alteração comportamental e psicóticos de causa orgânica. Pela manutenção de alguma instabilidade afectiva, manifestada em situações de contrariedade, com comportamentos disruptivos, associou-se um estabilizador de humor, que compensou as alterações psicopatológicas.

Neste caso, é também de realçar o razoável funcionamento social e laboral de S. Mesmo após o falecimento do pai e da avó, as alterações comportamentais são mais exuberantes a nível familiar, muito associadas a rivalidade fraterna, e menos evidente a nível laboral, no lar onde S. é descrita como uma pessoa querida. Apesar do Síndrome de Sotos se caracterizar por um atraso no desenvolvimento, que inevitavelmente cursa com dificuldades adaptativas, quer na aprendizagem quer no relacionamento interpessoal, estas limitações tendem a esbater-se no início da idade adulta, com um funcionamento global razoável, o que é evidente neste caso clínico.

CONCLUSÃO:

O Síndrome de Sotos é uma doença marcadamente genética causada pela mutação ou pela microdelecção do gene NSD1. Contudo, o diagnóstico permanece clínico, baseado nos critérios *major* propostos por Douglas.

Os casos clínicos que reúnem critérios clínicos do Síndrome de Sotos, mas não apresentam as alterações genéticas identificadas como causais, são considerados Síndrome Sotos-like e constituem menos de 10% das situações de diagnóstico clínico de Síndrome de Sotos.

A sobreposição com outros síndromes de aumento do crescimento dificulta o diagnóstico. As características faciais típicas e a macrocefalia são as evidências mais fortes deste síndrome. As manifestações sistémicas, incluindo as psiquiátricas, são frequentes mas inespecíficas.

No caso apresentado, o diagnóstico foi feito na infância, baseado em critérios clínicos. A ausência de estudo genético constitui uma limitação deste estudo de caso, por não aferir a existência de variação do gene NSD1 e, deste modo, possibilitar a distinção entre Síndrome de Sotos ou Sotos-like. Contudo, tal facto não invalida o diagnóstico de Síndrome de Sotos, nem altera as linhas fundamentais de orientação terapêutica.

BIBLIOGRAFIA:

- (1) Cole TRP, Hughes HE, *Sotos syndrome*, J Med Genet, 1990, 27: 571-6.
- (2) 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 overgrowth phenotypes*, Am J Hum Genet 2003, 72:132-43.
- (3) Leventopoulos G et al, *A clinical study of Sotos Syndrome patient with review of the literature*, Pediatric Neurology, 2009, Vol.40 nº5, 357-64.
- (4) Tatton-Brown K, Rahman N, *Clinical features of NSD1-positive Sotos syndrome*, Clin Dysmorphol 2004, 13:199-204.
- (5) Jaju RJ, Fidler C, Haas OA, 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 2001, 98:1264-7.
- (6) Kato M et al, *hepatoblastoma in a patient with Sotos Syndrome*, The Journal of Pediatrics, 2009, 155:937-9.
- (7) Chen C-P et al, *Bilateral calcified ovarian fibromas in a patient with Sotos Syndrome*, Fertility and Sterility, Vol.77, nº6, Jun2002.
- (8) Zechner U et al, *Familial Sotos Syndrome cost by a novel missence mutation in NSD1 and associated with normal intelligence, insulin dependant diabetes, bronchial asthma and lipedema*, European Journal of Medical Genetics, 2009, 52:306-10.

- (9) Fagali C et al, *MLPA analysis in 30 Sotos Syndrome patients revealed one total NSD1 deletion and two partial deletions not previously reported*, European Journal of Medical Genetics, 2009, 52:333-6.
- (10) Rio M et al, *Spectrum of NSD1 mutations in Sotos and Weaver syndromes*, Journal of Medical Genetics, 2003, 40:436-40.
- (11) Melo DG et al, *Sotos syndrome (cerebral gigantism): analysis of 8 cases*, Arq Neuropsiquiatr 2002, 60: 234-8.
- (12) World Health Organization, *CID-10: Classificação de Transtornos Mentais e do Comportamento*, Artmed, 1993.
- (13) American Psychiatric Association, *DSM-IV TR: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais*, 4ª edição, Climepsi, 2002.