



unique

UNDERSTANDING GENES
& CHROMOSOMES



GenIDA

Síndrome ZTTK (associada ao gene *SON*)

rarechromo.org

Este guia foi concebido para ajudar famílias e profissionais de saúde que cuidam de pessoas com a síndrome ZTTK (síndrome associada ao gene SON). Contém informações sobre a causa, as formas como pode afetar as pessoas e sugestões sobre o apoio e a abordagem que podem beneficiar as pessoas com esta condição.

O que é a síndrome ZTTK?

A síndrome ZTTK, abreviatura de [síndrome de Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim](#) (assim designada em homenagem aos médicos que reconheceram, pela primeira vez, a condição), é uma condição genética rara associada a atraso global do desenvolvimento psicomotor, perturbação do desenvolvimento intelectual, diferenças comportamentais, epilepsia, baixa estatura, alterações da visão, alterações na morfologia dos rins e da bexiga e hipermobilidade articular. Como é comum nas condições genéticas, cada pessoa pode ser afetada de forma diferente - mesmo entre membros afetados da mesma família. Nem todas as pessoas com síndrome ZTTK terão todas as características possíveis e cada pessoa com uma determinada característica não será necessariamente afetada com a mesma gravidade e da mesma forma que outras pessoas com essa característica.

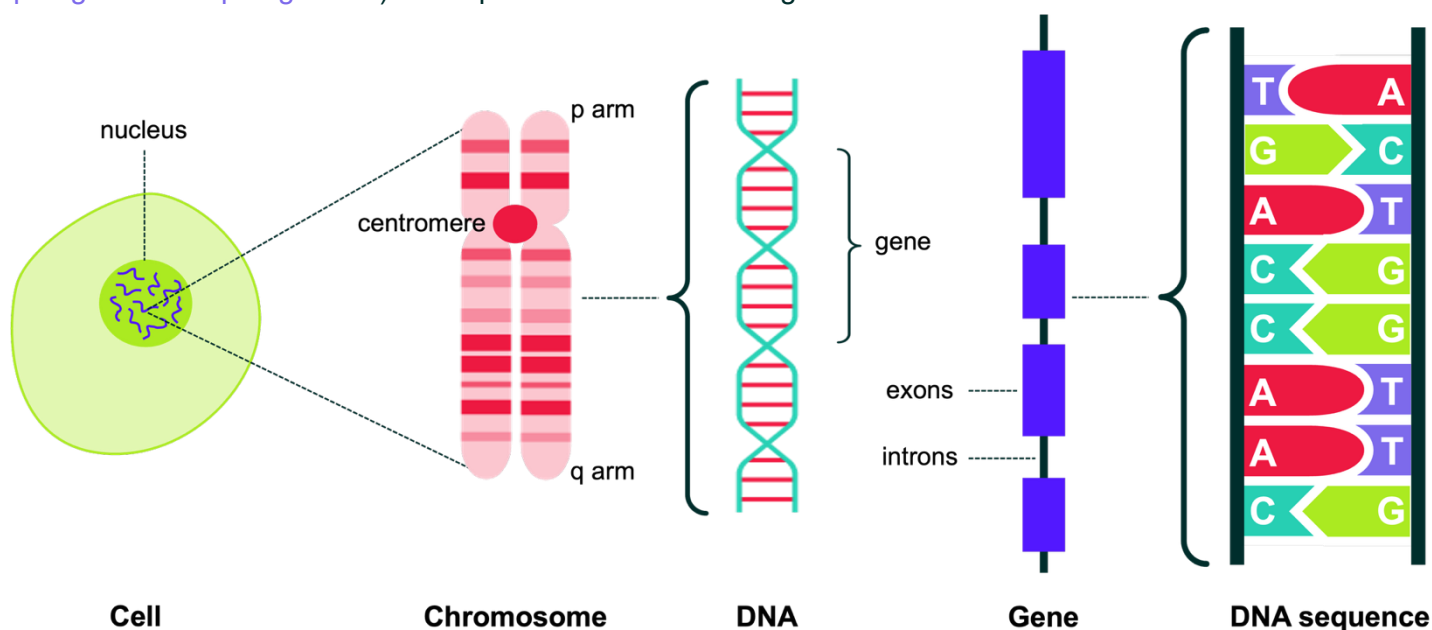
A síndrome ZTTK é causada por alterações (variantes) no gene [SON](#) que perturbam o funcionamento do gene. Por esta razão, é também conhecida como [síndrome associada ao gene SON](#).

O que causa a síndrome ZTTK?

Os [genes](#) são instruções que desempenham papéis importantes no nosso crescimento e desenvolvimento. São feitos de ADN e estão incorporados em estruturas organizadas chamadas [cromossomas](#). Os cromossomas contêm, por isso, a nossa informação genética. Os cromossomas localizam-se no interior das nossas [células](#), os blocos de construção do nosso corpo. Nas pessoas com condições genéticas, um ou mais genes não dão instruções ao organismo como seria esperado, o que pode conduzir a alterações no modo como o corpo funciona.

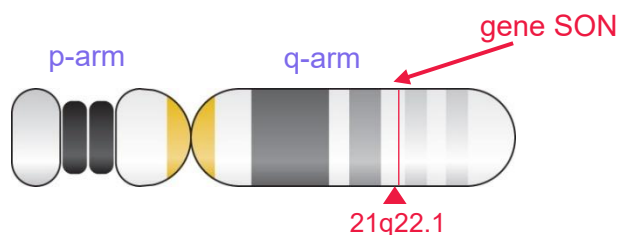
O ADN é constituído por blocos chamados 'bases' ou 'nucleótidos'. Existem quatro bases do ADN que podem ser abreviadas pelas letras [A](#), [C](#), [G](#), e [T](#). Estas bases do ADN emparelham-se na estrutura do ADN em 'pares de bases'. A sequência completa do nosso ADN tem mais de três mil milhões de pares de bases. Existem alterações na sequência do ADN ([variantes](#)) presentes nos genes de toda a gente. São as variantes nos nossos genes que fazem de cada um de nós um indivíduo único.

A síndrome ZTTK é causada por alterações específicas (conhecidas como [variantes provavelmente patogénicas ou patogénicas](#)) na sequência de ADN de um gene chamado [SON](#).



O gene *SON* localiza-se no braço longo 'q' (q-arm) do cromossoma 21, numa região chamada 21q22.11, como mostrado na imagem abaixo.

Cromossoma 21



Temos duas cópias do cromossoma 21 nas nossas células, pelo que também temos duas cópias do gene *SON*. A síndrome ZTTK ocorre quando apenas uma cópia do gene *SON* está afetada; a segunda cópia é totalmente funcional. Este tipo de hereditariedade é conhecido como **autossómico dominante**, uma vez que todos os cromossomas numerados se chamam autossomas e as condições genéticas que ocorrem quando apenas uma cópia de um gene autossómico está afetada são conhecidas como dominantes.

A Unique publicou um guia separado (em inglês) sobre **Single Gene Disorder**

A sequência do gene *SON* é utilizada para produzir a proteína *SON*. A função desta proteína no organismo não é totalmente compreendida, mas sabe-se que interage com várias proteínas importantes para o **desenvolvimento cerebral** e o **metabolismo**.

Testes Genéticos

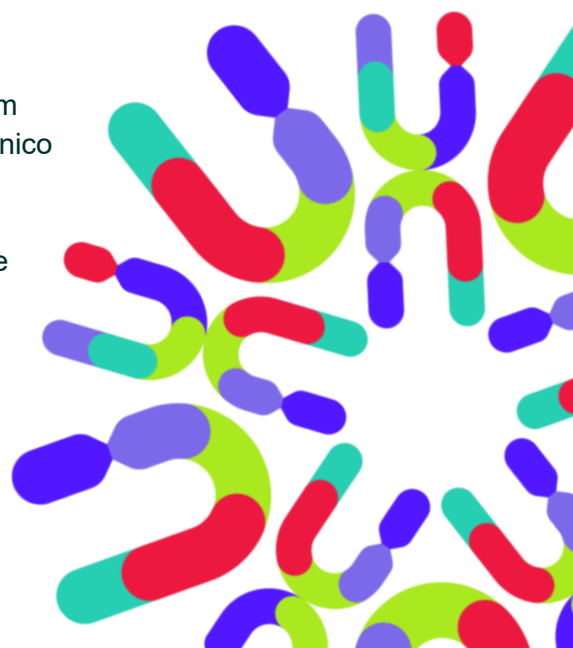
A síndrome ZTTK é causada por variantes variantes patogénicas/provavelmente patogénicas no gene *SON* e pode ser identificada por vários tipos de testes genéticos (por exemplo, **sequenciação do exoma completo (WES)** ou **sequenciação do genoma completo (WGS)**).

A Unique publicou um guia separado (em inglês) sobre **Sequenciação de ADN**

Resultados dos Testes Genéticos

É provável que os resultados dos testes genéticos (genómicos) lhe sejam comunicados pelo geneticista, por um aconselhador genético ou pelo clínico que solicitou o teste.

Na página seguinte é apresentado um exemplo de resultado de um teste genético (por exemplo, sequenciação do exoma completo (WES) ou sequenciação do genoma completo (WGS)), que pode identificar variantes genéticas no gene *SON*.



c.1010C>T, p.(Trp337Ser) (W337S), no exão 3 do gene *SON* (NM_138926.3)

C>T	indica a alteração na sequência do gene; o nucleótido C foi substituído por um nucleótido T
c.1010	indica a posição do par de bases da alteração na sequência do gene (a posição em que o nucleótido C foi substituído pelo nucleótido T)
p.(Trp337Ser) (W337S)	indica a alteração na proteína: o aminoácido triptofano (Trp) foi substituído pelo aminoácido serina (Ser) na posição 337 da sequência de aminoácidos que constitui a proteína
exão 3	indica qual a parte do gene que foi alterada, neste caso o exão 3
gene <i>SON</i>	indica o gene que está afetado
NM	indica a sequência de referência utilizada

A Unique publicou um guia separado (em inglês) sobre
Interpretação de Resultados de Testes Genéticos

Que características e sintomas têm as pessoas com síndrome ZTTK?

Como é habitual em muitas condições genéticas, crianças e adultos com síndrome ZTTK podem apresentar um conjunto variado de características e sintomas. À medida que mais pessoas são diagnosticadas e a informação é partilhada, o leque de características e a probabilidade de uma criança ou adulto apresentar essas características tornar-se-ão mais claros.

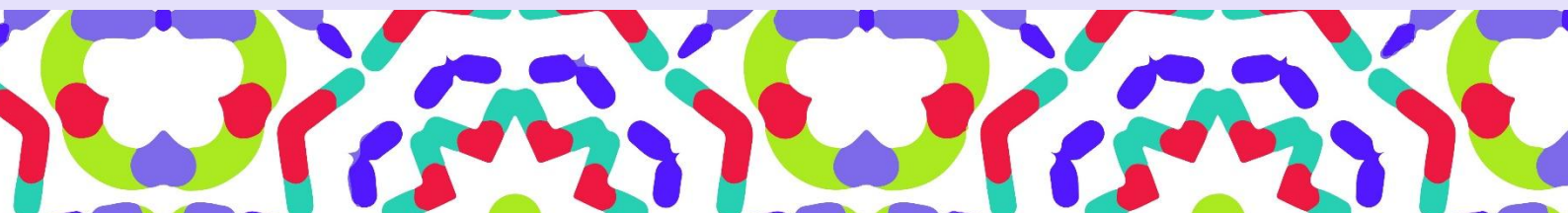
Características comuns que a maioria das crianças com síndrome ZTTK apresentam:

- Algum grau de atraso do desenvolvimento psicomotor, de ligeiro a profundo
- Algum grau de perturbação do desenvolvimento intelectual (PDI) ou dificuldades de aprendizagem (DA), de moderadas a graves
- Atraso da fala e da linguagem
- Diferenças comportamentais
- Perturbações do sono
- Dificuldades alimentares, que geralmente se resolvem na primeira infância
- Traços faciais distintivos subtis
- Tônus muscular baixo (hipotonia)
- Articulações frouxas (hipermobilidade)
- Perturbações do movimento
- Atraso do crescimento (baixa estatura) e fraco aumento de peso
- Cabeça pequena (microcefalia)
- Defice visual e estrabismo
- Malformações cerebrais
- Epilepsia
- Anomalias esqueléticas (escoliose, contraturas articulares)



Outras características possíveis incluem:

- Malformações cardíacas
- Alterações gastrointestinais, incluindo vômitos, refluxo e diarreia
- Malformações dos rins e dos genitais (malformações urogenitais)
- Défice auditivo
- Imunodeficiência com risco de infecções recorrentes



Gravidez e parto

Embora a maioria das gravidezes de bebês com síndrome ZTTK decorra sem particularidades nem complicações, algumas características durante a gravidez podem ser detetadas, geralmente a partir da ecografia morfológica (a partir do 2º trimestre da gestação).

Muitos bebês mostram alguns sinais de preocupação ao nascimento, nomeadamente dificuldades alimentares. É provável que o peso à nascença seja inferior à média. Alguns recém-nascidos podem ser descritos como “invulgarmente inativos/sossegados”, uma característica que pode alertar os médicos para uma condição subjacente.

 *Dificuldade em estabelecer a alimentação e em ganhar peso. Foi diagnosticado torcicolo [quando os músculos do pescoço do bebé fazem com que a cabeça rode e incline para um dos lados] no período neonatal. Fontanela encerrada prematuramente.”*

“Artéria umbilical única e problemas renais.”

Aparência

Determinadas características faciais são encontradas com maior frequência em crianças com síndrome ZTTK do que noutras crianças. Estas características podem significar que reconheça semelhanças inesperadas entre o seu filho e outras pessoas com síndrome ZTTK.

As características faciais variam muito, mas as mais notórias situam-se geralmente à volta dos olhos. As características mais comuns incluem assimetria facial, fronte/testa proeminente, maior distância entre os cantos internos dos olhos, fendas palpebrais inclinadas para baixo (as aberturas dos olhos), sobrelhas invulgarmente retas e ponte nasal larga e achatada. Algumas pessoas também têm orelhas de implantação baixa, filtro labial curto e liso (o sulco entre o nariz e o lábio superior), lábio superior fino, palato alto, úvula bífida e encerramento prematuro das suturas do crânio com alteração da sua conformação (crânioossinostose).

Desenvolvimento

Motricidade grossa e fina

Foi descrito atraso do desenvolvimento psicomotor em todas as crianças com síndrome ZTTK até ao momento (2025). A severidade do atraso varia entre ligeiro e grave, sendo moderado na maioria dos casos.

Os “marcos” do desenvolvimento, incluindo rebolar, sentar, andar, brincar com brinquedos, usar talheres, usar fechos e botões e o treino do controlo dos esfíncteres estão, frequentemente, atrasados, embora exista uma ampla variabilidade no que diz respeito às capacidades alcançadas posteriormente: algumas crianças adquirem mobilidade e outras competências aproximadamente na mesma idade que as crianças “típicas”/da população geral, enquanto outras apresentam um atraso mais evidente. Foi também referido que algumas crianças podem perder marcos e competências previamente adquiridos (regressão do desenvolvimento psicomotor).

O tônus muscular baixo (hipotonia) e as articulações frouxas (hipermóveis) são frequentes e podem afetar a mobilidade. As contraturas (restrição do movimento das articulações em que estas não podem ser totalmente estendidas), que são pouco comuns na síndrome ZTTK, também podem afetar a mobilidade. Algumas crianças podem apresentar uma marcha invulgar ao andar devido ao tônus muscular baixo ou a problemas de equilíbrio (conhecidos como ataxia). Tremor e movimentos invulgares foram observados num pequeno número de pessoas. Muitas beneficiam de intervenção precoce com tratamentos ou terapias como ortóteses, por exemplo, palmilhas, talas e aparelhos; terapia ocupacional (TO); e fisioterapia (FT).

“Sentou-se aos 8 meses e andou de forma independente aos 2 anos. [Tem] hipotonia com hiperlaxidez articular. Em bebé tendia a manter a mão fechada em punho e a pressionar a cabeça contra algo. Teve sempre preferência pela mão direita e tendia a espelhar os movimentos das mãos.”

*** “[Aos 5 anos] necessita de cuidados e supervisão constantes. Está a ganhar força e consegue fazer mais coisas todos os dias, mas neste momento precisa que outra pessoa faça todos os seus cuidados pessoais, trocas de fralda, alimentação por sonda e medicação. Gosta de correr, embora caia muitas vezes. Também adora livros e a hora da história [e] música de todos os géneros. [Também] adora andar de bicicleta e escavar na terra.”**

*** “Hiper mobilidade articular.”**

*** “[Aos 3 anos] é excelente a brincar em paralelo com os irmãos. Adora cantar e está a melhorar na pronúncia correta das palavras. É capaz de identificar objetos, animais, familiares, peças de roupa e veículos.”**

A Unique publicou um guia separado (em inglês) sobre **Terapias e Treino do uso do penico e continência de esfíncteres**

Desenvolvimento intelectual e aprendizagem

Todas as crianças com síndrome ZTTK apresentam perturbação do desenvolvimento intelectual (PDI) ou dificuldades de aprendizagem (DA). A PDI varia entre ligeira e grave, mas situa-se geralmente no intervalo moderado, e a maioria das crianças necessitou de apoio adicional na aprendizagem. A intervenção precoce pode ser particularmente benéfica e recomenda-se uma avaliação formal para identificar necessidades específicas e individuais.

“Tem direito a serviços de educação especial como aluno com défice auditivo, para além de atraso do desenvolvimento nas áreas da comunicação e do desenvolvimento motor. Recebe terapia da fala para linguagem expressiva e recetiva, terapia ocupacional, fisioterapia, usa um aparelho auditivo e tem apoio de uma auxiliar para os cuidados pessoais.”

** “[Ela] tem déficit intelectual e atraso global do desenvolvimento psicomotor, bem como muitos défices sensoriais. Tem um PEI (Plano Educativo Individual) completo e frequenta uma escola especializada onde recebe todos os apoios, terapias e serviços necessários.”*
“PDI moderada.”

A Unique publicou um guia separado (em inglês) sobre **Educação e Educação complementar, formação e trabalho**

Fala e linguagem

As crianças com síndrome ZTTK apresentam tipicamente algum grau de atraso da fala e da linguagem, e algumas podem ter dificuldade em coordenar o movimento dos lábios, maxilar e língua para produzir os sons corretos (apraxia da fala). O nível de desenvolvimento alcançado é muito variável, mas algumas podem permanecer não verbais. As que desenvolvem fala podem atingir palavras isoladas, frases curtas ou frases simples, e algumas chegam a desenvolver competências de conversação e um vocabulário alargado. Muitos pais consideram que o seu filho compreende muito mais do que consegue expressar.

Uma avaliação por um terapeuta da fala deverá conseguir identificar as dificuldades específicas do seu filho, permitindo sessões regulares de terapia adaptadas às suas áreas específicas de necessidade. Quando as pessoas não têm fala ou têm muito poucas palavras, os métodos de Comunicação Aumentativa e Alternativa (CAA), incluindo apontar, pictogramas, gestos, expressão facial e linguagem gestual simplificada, bem como sistemas de comunicação de alta tecnologia (comunicação apoiada), podem ajudar algumas pessoas a comunicar bem os seus pensamentos e necessidades.



**Compreende muito mais do que consegue expressar. Tem perda auditiva para além da síndrome, que foi diagnosticada tardiamente, pelo que a articulação da linguagem está atrasada para a idade.”*

“Disse as primeiras palavras que conseguíamos compreender aos 2 anos.”

** “[Aos 5 anos] consegue compreender claramente muito mais do que consegue expressar. Responde ao nome e consegue seguir ordens simples (quando quer). Usa uma variedade de gestos, por vezes faz sinais, e usa um dispositivo. Consegue dizer algumas palavras.”*

** “[Aos 3 anos] fala regularmente em frases de 4 palavras. Dá-se extremamente bem em manter os aparelhos auditivos e os óculos colocados sem os tirar.”*

A Unique publicou um guia separado (em inglês) sobre **Comunicação**

Alimentação

Os problemas de alimentação no período neonatal são frequentes. O tônus muscular baixo pode contribuir para dificuldades em engolir, e alguns bebés terão uma sucção fraca, podendo necessitar de leites hipercalóricos para promover o aumento de peso. Alguns bebés também sofrem de refluxo gastroesofágico (GERD/GORD) (em que as mamadas regressam facilmente pelo esófago acima), o que pode exigir tratamento, incluindo posicionamento cuidadoso durante a alimentação, medicação, suplementos nutricionais ou, em alguns casos, colocação de uma sonda nasogástrica (SNG) ou de uma gastrostomia endoscópica percutânea (PEG/G-tube). Outros problemas descritos incluem aspiração (quando líquido, alimentos ou saliva entram na via aérea ou nos pulmões). Algumas crianças beneficiaram de frequentar uma consulta de apoio à

alimentação, onde pode ser feita uma avaliação e fornecidos conselhos para ajudar a tratar quaisquer dificuldades em comer e beber.



** Falha de crescimento, alimentação por sonda.**

A Unique publicou um guia separado (em inglês) sobre **Alimentação**

Crescimento e estatura

Muitas crianças com síndrome ZTTK descritas na literatura médica até ao momento (2025) apresentam cabeça pequena para a idade (microcefalia) e baixa estatura. Em algumas foi identificada deficiência da hormona do crescimento. Na idade adulta, a altura e o peso são variáveis, mas tipicamente permanecem abaixo da média.



*[Aos 12 anos está no] percentil inferior a 0,4. Tem o perímetro cefálico assimétrico com macrocefalia relativa [tamanho da cabeça superior ao esperado para a idade]. Hipotireoidismo durante um período de tempo. Deficiência da hormona do crescimento.**

Comportamento

Os pais e os clínicos descrevem frequentemente as crianças com síndrome ZTTK como carinhosas, determinadas e afetuosas. No entanto, esta natureza sociável coexiste muitas vezes com desafios neurocomportamentais, incluindo perturbações do sono, perturbação do espectro do autismo (PEA), ansiedade, desregulação emocional e agressividade. Os comportamentos desafiantes não refletem o carácter da criança, mas resultam muitas vezes de dificuldades subjacentes relacionadas com a atenção, a ansiedade ou o processamento sensorial.

Compreender este perfil complexo é essencial para prestar apoio eficaz. As estratégias de abordagem devem centrar-se nas causas de base dos comportamentos desafiantes - por exemplo, fornecendo apoios sensoriais, utilizando estratégias para gerir a ansiedade e criando ambientes estruturados para ajudar na atenção - ao mesmo tempo que se promove a personalidade naturalmente amigável e sociável da criança.



*Sensível à luz e ao ruído.**

** “Sono leve e inconsistente.*”*

A Unique publicou um guia (em inglês) separado sobre **Comportamento e Sono/Dormir**

Idade adulta

As experiências na idade adulta variam e dependem de muitos fatores. Entre estes contam-se o nível da perturbação do desenvolvimento intelectual e/ou dificuldade de aprendizagem, possíveis problemas médicos persistentes e as melhorias decorrentes da intervenção precoce e das terapias/tratamentos. Os adultos com síndrome ZTTK apresentam diferentes níveis de independência.

Estudos realizados num pequeno número de adultos com síndrome ZTTK mostraram que têm maior probabilidade do que a população geral de apresentar hipertensão arterial de início precoce.

A Unique publicou um guia separado (em inglês) sobre **Puberdade e Transição para idade adulta**

Questões médicas

As seguintes questões médicas foram encontradas em crianças com síndrome ZTTK. Não estão presentes em todas as crianças, pelo que nem todas as crianças com síndrome ZTTK serão afetadas.

Cérebro

Muitas crianças têm uma anomalia estrutural cerebral, que pode ser detetada por uma ressonância magnética (RM) do cérebro. As alterações observadas variam de pessoa para pessoa. Entre as alterações que foram observadas em pessoas com síndrome ZTTK encontram-se:

- Subdesenvolvimento (hipoplasia/disgenesia) da estrutura de substância branca que liga as duas metades do cérebro (corpo caloso)
 - Subdesenvolvimento (atrofia) da substância branca
 - Subdesenvolvimento de uma estrutura localizada na região posterior do cérebro conhecida como cerebelo (hipoplasia cerebelosa)
 - Aumento do líquido nas cavidades cerebrais (ventrículos dilatados)
- Alterações no padrão de pregueamento do cérebro (padrão de girificação/sulcação) (mais raramente)



A RM mostrou redução do volume da substância branca e malformação de Chiari, com ventriculomegalia supratentorial provavelmente do desenvolvimento/malformativa.”

“A RM revelou agenesia parcial do corpo caloso, polimicrogiria, leucomalácia periventricular, perda de substância branca, hipófise fina, nervos óticos finos e ventrículos laterais assimétricos.”

Convulsões

Cerca de metade de todas as crianças com síndrome ZTTK apresenta algum tipo de crise epilética (“convulsão”) (uma alteração súbita e inesperada da atividade elétrica no cérebro). Dependendo da(s) parte(s) do cérebro afetada(s), os sintomas variam, mas incluem confusão temporária, movimentos bruscos incontrolláveis e perda de consciência. A idade de início pode variar consideravelmente, e as crises epiléticas podem limitar-se a um único episódio ou ocorrer com maior regularidade. Pode estar presente mais do que um tipo de convulsão na mesma pessoa. O eletroencefalograma (EEG) e a videotelemetria (vídeo-EEG) são exames médicos que podem ser usados para medir e registar a atividade elétrica do cérebro e são ferramentas que, quando usadas em conjunto com outros exames, podem ajudar a diagnosticar o tipo de crise.

As crises epiléticas podem causar muita preocupação às famílias e podem ser assustadoras de observar, mas na maioria dos casos resolvem-se espontaneamente ou com tratamento médico. Não existem estudos sobre qual a medicação antiepilética que funciona melhor na síndrome ZTTK, mas foi obtido controlo eficaz das convulsões com levetiracetam, carbamazepina e clobazam.

Se o seu filho tiver uma convulsão pela primeira vez, é importante afastar perigos próximos para que não se magoe e contactar um profissional de saúde.

Foram observados muitos tipos de convulsões na síndrome ZTTK. As convulsões febris/crises epiléticas com febre são as mais comuns, mas fora isso não existe um tipo predominante. Os tipos de crises epiléticas incluem:

Convulsão febril: Os episódios só ocorrem quando a criança tem febre alta.

Crise de ausência: Alteração do comportamento como se a criança “desligasse”, por vezes com olhar fixo, tremor das pálpebras ou movimentos dos lábios. As ausências são muito breves, durando, na maioria das vezes, menos de meio minuto.

Espasmo infantil: Tipo de crise que ocorre, habitualmente, entre os 3 e os 10 meses. É observado, mais frequentemente, quando o bebé acorda e pode ser evidente ou subtil.

Tónico-clónica generalizada: Ocorre quando a atividade elétrica anormal envolve ambos os lados do cérebro. Inclui uma fase de rigidez seguida de movimentos bruscos.

Convulsão generalizada mioclónica: Envolve contrações bruscas ou “em choque” de diferentes músculos, em qualquer parte do corpo, mais frequentemente nos braços ou pernas. Cada crise mioclónica dura uma fração de segundo ou, no máximo, um segundo.

Miotónica: Crise que envolve rigidez dos músculos.

Mioclónica-atónica: Crise que envolve contração brusca ou em choque dos músculos, seguida de perda de tônus, fazendo com que alguém em pé caia ao chão.

Coração

Foram encontradas em algumas pessoas descritas até agora com síndrome ZTTK alterações na forma do coração, presentes à nascença (congénitas). Nas crianças com suspeita de problemas cardíacos, estes podem ser diagnosticados usando exames como o ecocardiograma (ecografia do coração). Na maioria das vezes incluem:

- Um orifício entre as duas cavidades superiores do coração (defeito do septo auricular (ASD)) ou um orifício entre as duas cavidades inferiores do coração (defeito do septo ventricular (VSD));
- Falha no encerramento do canal que transporta sangue entre a aorta e a artéria pulmonar durante o período fetal (persistência do canal arterial (PDA)).



Válvula aórtica bicúspide, sopro no bordo esternal esquerdo.”

Obstipação

A obstipação e outras dificuldades gastrointestinais são frequentes entre as crianças com síndrome ZTTK e podem estar relacionadas com tônus muscular baixo, pouca atividade física, uma dieta pobre em fibra e baixa ingestão de líquidos, entre outras razões que não são totalmente compreendidas. É importante discutir possíveis causas com o enfermeiro de saúde infantil ou com o médico, que poderá recomendar adaptação da dieta ou a administração de laxantes. Algumas crianças beneficiaram de enemas quando os sintomas eram particularmente graves.

Olhos e visão

Os problemas oculares e visuais são frequentes em crianças com síndrome ZTTK. Foi descrita uma grande variedade de condições, e uma mesma pessoa pode ter mais do que uma preocupação relacionada com a visão ou os olhos. Os mais comuns são a hipermetropia, que habitualmente pode ser corrigida com óculos; o estrabismo, em que um ou ambos os olhos se desviam para dentro, para fora, para cima ou para baixo, podendo ser tratado com oclusão, óculos, exercícios ou correção cirúrgica; ou uma alteração na parte do cérebro que processa os sinais visuais, resultando num défice visual (défice visual cortical).



Tem anisometropia no olho esquerdo [quando existe uma diferença significativa de visão entre os olhos] com pequena exoforia [quando um ou ambos os olhos se desviam para fora ao focar, por exemplo ao usar um ecrã]. Usa óculos desde os 2 anos.”

Coluna e ossos

Alguns bebés nascem com ou desenvolvem uma curvatura da coluna, seja uma curvatura lateral (escoliose), uma curvatura convexa da parte superior das costas (cifose) ou cifoescoliose (uma combinação de cifose e escoliose). A curvatura pode ser tratada com fisioterapia e exercícios, ou pode ser necessário o uso de um colete de suporte ou cirurgia.

Alguns bebés com síndrome ZTTK nascem com uma alteração numa vértebra (os ossos da coluna), em que apenas metade do osso se forma (hemivértebra). Isto pode agravar a escoliose, mas de resto geralmente não é prejudicial.

Por vezes, podem observar-se outras alterações esqueléticas, como anomalias dos membros, mãos, pés e costelas.



Anomalias vertebrais.”

Articulações

As anomalias articulares são uma característica conhecida da síndrome ZTTK. Incluem articulações extremamente frouxas (hipermóveis) (cotovelos, pulsos, joelhos, ancas), o que significa que bebés e crianças conseguem mover os membros para posições que outras pessoas consideram impossíveis. Embora isto possa não causar problemas, a hipermobilidade está por vezes associada a dor e rigidez nas articulações e músculos, articulações que se deslocam (saem do lugar) com facilidade e lesões, incluindo entorses. Crianças com articulações muito frouxas podem necessitar de fisioterapia, massagem ou ortóteses adicionais (suportes, férulas) antes de conseguirem andar. Em alguns casos, as articulações são invulgarmente rígidas e podem necessitar de cirurgia e alongamento de tendões para aumentar a amplitude de movimento.

Palato

Raramente, foram relatadas anomalias do céu da boca (palato), desde alterações que podem ser invisíveis ao observador casual, como um palato alto ou ogival, até condições mais evidentes, como a fenda palatina. As anomalias do palato, sobretudo as fendas, podem causar dificuldades na alimentação, audição, dentição e produção da fala. A correção cirúrgica atenua ou pode mesmo resolver/evitar estes problemas.

Rins e trato urinário

Alguns bebés nascem com anomalias dos rins ou do trato urinário. As anomalias descritas incluem rim em ferradura, em que os polos inferiores dos dois rins, normalmente separados, estão unidos, formando um U (ferradura); ausência ou pequeno tamanho de um rim (hipoplasia/agenesia renal); e outras alterações estruturais num ou em ambos os rins. Estas alterações podem geralmente ser identificadas numa ecografia renal.

As infeções urinárias (infeções do trato urinário (ITU)) são relativamente frequentes e podem necessitar de tratamento com antibióticos. ITU recorrentes podem exigir tratamento preventivo com antibióticos. Também foi descrito refluxo urinário (refluxo vesicoureteral - RVU), em que a urina sobe da bexiga de volta até ao rim, podendo danificar os rins e levar a ITU frequentes.



RVU bilateral.”

* **“O rim direito é ligeiramente mais pequeno do que o esquerdo.”**

Audição

Algumas crianças apresentam défice auditivo. Pode ser possível gerir o défice auditivo com aparelhos auditivos. Algumas crianças apresentam “otite serosa”, em que se acumula líquido atrás do tímpano, situação que pode ser agravada por canais auditivos externos invulgarmente estreitos e excesso de cerúmen. A otite serosa é um tipo de perda auditiva de condução e é tipicamente tratada com a colocação de tubos de ventilação (tubos transtimpânicos) no tímpano. Como as crianças estão em risco de atraso da fala, as preocupações dos pais devem ser valorizadas precocemente e deve ser fornecida terapia em casa ou na escola.

A Unique publicou um guia separado (em inglês) sobre **Audição**

Quão frequente é a síndrome ZTTK?

A síndrome ZTTK é extremamente rara. Atualmente [2025], cerca de 80 indivíduos com uma variante no gene *SON* foram descritos na literatura médica, mas sabe-se que mais pessoas foram diagnosticadas (a ZTTK *SON*-Shine Foundation estima que 450-500 indivíduos tenham sido diagnosticados em todo o mundo (2025)). Espera-se que mais pessoas sejam diagnosticadas com esta condição à medida que a consciencialização aumenta e os testes genéticos se tornam mais rotineiros.

Porque é que isto aconteceu?

Quando as crianças são concebidas, o material genético (ADN) dos pais é copiado do óvulo e do espermatozoide que formam uma nova criança. O método biológico de cópia não é perfeito e ocorrem alterações aleatórias no código genético de todas as crianças, que não são observadas no ADN dos seus pais. Isto acontece naturalmente e não se deve à alimentação, ao ambiente ou ao estilo de vida dos pais. A maioria destas alterações do ADN não tem qualquer efeito evidente. Mas, em casos raros, estas alterações aleatórias do ADN podem conduzir a problemas de saúde ou afetar o desenvolvimento. Quando uma alteração aleatória deste tipo perturba a função do gene *SON*, a criança terá síndrome ZTTK. Em quase todas as pessoas identificadas até agora [2025] com síndrome ZTTK, a alteração genética foi uma alteração aleatória (ou “*de novo*”), o que significa que a alteração ocorreu pela primeira vez nessa família, no indivíduo afetado.

Pode voltar a acontecer?

A possibilidade de ter outra criança afetada por uma doença genética rara depende do código genético dos pais. Quase todos os casos descritos de síndrome ZTTK até ao momento [2025] são *de novo*, ou seja, NÃO foram herdados dos pais. Isto significa que não foi encontrada, em nenhum dos pais, a mesma alteração no gene *SON* observada no filho, pelo que a probabilidade de ter outra criança com síndrome ZTTK é habitualmente inferior a 1%.

Nas famílias em que a variante no gene *SON* foi herdada de um dos pais, a possibilidade de ter outra criança - rapariga ou rapaz - com síndrome ZTTK aumenta para 50% (1 em 2) em cada gravidez. No entanto, o efeito no desenvolvimento, saúde e comportamento da criança não pode ser previsto com fiabilidade. O seu centro de genética deverá poder oferecer aconselhamento antes de uma nova gravidez.

Se o seu filho com uma variante no gene *SON* vier a ter filhos, a probabilidade de transmitir a variante à sua descendência é de 50%, em cada gravidez. A capacidade do seu filho para cuidar dos seus próprios descendentes estará, muito provavelmente, intimamente relacionada com a sua própria capacidade de aprendizagem, comportamento e autonomia.

Um geneticista clínico ou conselheiro genético pode fornecer aconselhamento específico a cada família sobre a probabilidade de ter mais filhos com síndrome ZTTK.

A Unique publicou guias separados (em inglês) sobre [Mosaicismo](#), [Planear o próximo filho/filha](#), [Consulta de genética clínica](#) e [Apoiar irmãos de crianças com uma doença genética rara](#)

Pode a síndrome ZTTK ser curada?

Atualmente, não existe cura para a síndrome ZTTK, uma vez que os efeitos da alteração genética ocorreram durante a formação e o desenvolvimento do bebé. No entanto, conhecer o diagnóstico permite instituir vigilâncias e intervenções/terapias adequadas.

Abordagem

Não foram publicadas orientações de prática clínica específicas para a síndrome ZTTK (2025). As sugestões seguintes foram fornecidas por clínicos com experiência pessoal na abordagem/tratamento de indivíduos com síndrome ZTTK, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e reduzir complicações.

Crianças e adultos com síndrome ZTTK devem estar sob os cuidados de uma equipa multidisciplinar. A equipa deve incluir um geneticista e um pediatra (no caso das crianças), que possam supervisionar os cuidados para que o desenvolvimento e o comportamento sejam vigiados e seja prestada a melhor ajuda sob a forma de fisioterapia, terapia ocupacional, terapia da fala e, se necessário, terapia comportamental. Dependendo das características apresentadas (ver [Cuidados de apoio](#)), os indivíduos podem ser avaliados por neurologia, endocrinologia, cardiologia, oftalmologia, gastroenterologia, urologia e nefrologia.

Imediatamente após o diagnóstico

Quando não tiver sido efetuada como parte do processo diagnóstico, recomenda-se uma avaliação das características da síndrome ZTTK presentes na criança ou adulto diagnosticado com esta condição genética. Estas avaliações incluirão, provavelmente, apreciação do desenvolvimento, neurológica, neuropsiquiátrica, oftalmológica, auditiva e endócrina. Recomenda-se uma ecografia do coração (ecocardiograma), dos rins e do trato urinário. Isto pode determinar quais as características da síndrome ZTTK presentes e qual a sua gravidade.

Cuidados de apoio

É provável que as crianças com síndrome ZTTK estejam ao cuidado de uma equipa multidisciplinar. A equipa deve incluir um [pediatra](#) que possa supervisionar os cuidados; monitorizar o crescimento, o desenvolvimento e o comportamento; e articular com os serviços associados. O apoio a uma pessoa com síndrome ZTTK exigirá, provavelmente, cuidados coordenados por uma equipa de especialistas, que pode incluir:

Pediatra – médico especializado na saúde física, mental e social das crianças, desde o nascimento até ao início da idade adulta.

Geneticista – médico especializado em condições genéticas.

Neurologista – médico especializado em doenças do cérebro, da medula espinal e do sistema nervoso.

Cardiologista – médico especializado em doenças do coração.

Endocrinologista – médico especializado em hormonas e no seu efeito no organismo, nomeadamente, no crescimento.

Urologista – médico especializado no diagnóstico e tratamento de doenças que afetam o sistema urinário.

Nefrologista – médico especializado em doenças que afetam os rins.

Oftalmologista – médico especializado em doenças que afetam os olhos.

Terapeuta ocupacional (TO) – profissional de saúde que utiliza atividades para ajudar na autogestão de uma condição e pode fornecer equipamento para o efeito.

Fisioterapeuta (FT) – profissional de saúde que utiliza exercício, movimento, terapia manual, educação e aconselhamento para ajudar na força e mobilidade do corpo.

Terapeuta da fala e da linguagem – profissional de saúde que ajuda na fala, na linguagem, na comunicação e, por vezes, nas dificuldades de alimentação/deglutição.

Enfermeiros especialistas e/ou outros profissionais de saúde podem ter de planear de forma sistemática e abrangente o tratamento da criança ou do adulto.

Tratamentos e terapias

A intervenção precoce pode revelar-se particularmente benéfica e recomenda-se uma avaliação formal para determinar necessidades específicas e individuais. Um **plano educativo, de saúde e de cuidados (EHCP)** no Reino Unido, um **plano educativo individualizado (IEP)** nos EUA, ou documento equivalente noutros países, pode ser emitido após a criança ter sido avaliada, para ajudar a garantir que são disponibilizadas as respostas educativas, de saúde e sociais consideradas necessárias para apoiar as necessidades da criança. O tratamento dependerá das características e sintomas específicos apresentados pela pessoa com síndrome ZTTK, mas pode incluir:

Fisioterapia para tónus muscular baixo, podendo incluir determinados exercícios de fortalecimento e favorecer o desenvolvimento das competências motoras.

Terapia ocupacional para apoios físicos, como talas, que podem ajudar nas atividades da vida diária.

Terapia da fala para apoiar o desenvolvimento da fala.

Terapia da alimentação para ajudar a melhorar a coordenação ou dificuldades alimentares relacionadas com o processamento sensorial.

Terapia comportamental para traços do espectro do autismo, PDAH e ansiedade, podendo incluir terapias estruturadas como a Análise Comportamental Aplicada (ABA) para ajudar a gerir comportamentos desafiantes, melhorar competências sociais e desenvolver estratégias de adaptação.

Medicação pode ser prescrita consoante os sintomas específicos, como problemas gastrointestinais ou convulsões.

Dieta, como uma alimentação rica em fibra ou a utilização de laxantes, pode ser recomendada para ajudar a aliviar a obstipação. Algumas pessoas beneficiam de enemas quando os sintomas são particularmente graves.

Cirurgia e tratamento para preocupações de saúde como anomalias esqueléticas, malformações cardíacas e anomalias dos rins e do trato urinário. A colocação de uma gastrostomia para dificuldades alimentares graves e prolongadas pode ser necessária para garantir nutrição adequada. Podem ser considerados procedimentos para corrigir o estrabismo e melhorar a visão. Os aparelhos auditivos podem ser úteis para algumas pessoas.

Vigilância

Recomenda-se que sejam realizadas as seguintes avaliações para monitorizar os sintomas já existentes de um indivíduo, a forma como responde aos cuidados e ao tratamento, e se surgem novos sintomas ao longo do tempo:

- Revisões regulares do desenvolvimento e do percurso educativo
- Avaliação neurológica para tónus muscular baixo e perturbações do movimento, bem como para crises epiléticas, se presentes
- Avaliação oftalmológica regular para alterações visuais
- Monitorizar a audição anualmente ou conforme necessário
- Considerar avaliação cardíaca anual se for identificada cardiopatia congénita
- Considerar ecografia abdominal e avaliação de anomalias dos rins e do trato urinário conforme necessário
- Monitorizar o crescimento. Considerar avaliação por gastroenterologia se a alimentação for difícil, ou se problemas como refluxo ou obstipação se tornarem frequentes
- Avaliação da necessidade de apoio social, como cuidados de alívio e cuidados de enfermagem no domicílio, ou aconselhamento genético e orientação para planeamento familiar



Investigação sobre novos tratamentos para a síndrome ZTTK

As alterações genéticas que causam a síndrome ZTTK afetam o desenvolvimento do cérebro e de outras partes do corpo ainda antes do nascimento. Embora o cérebro continue a desenvolver-se após o nascimento, não é claro em que medida a síndrome ZTTK poderá ser tratada mais tarde na vida, depois de feito o diagnóstico.

A investigação sobre a melhoria dos tratamentos e da abordagem de várias características da síndrome ZTTK, como o tônus muscular baixo, está em curso. Além disso, embora a síndrome ZTTK seja uma condição relativamente rara, o gene *SON* continua a ser objeto de investigação. Para além disso, a investigação sobre tratamentos como terapias génicas que possam eventualmente corrigir as variantes causadoras da síndrome ZTTK poderá ajudar, no futuro, as pessoas com síndrome ZTTK.

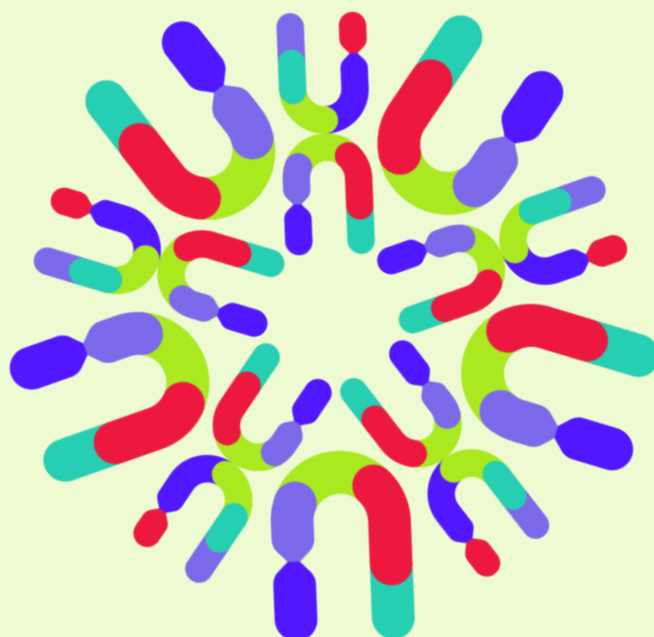
Os detalhes dos ensaios clínicos relacionados com uma condição ou gene específico podem ser consultados em [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) e no [EU Clinical Trials Register](https://eucr.org).

As famílias dizem ...

 *É muito amoroso, carinhoso e também pode ser muito engraçado. Adora mimos e é simpático com toda a gente.”*

** “Tem motivação e determinação para aprender. Mostra e tem consciência das suas emoções, especialmente do amor. Tem um sorriso e uma gargalhada contagiantes. É um lutador e mostra ao mundo que ter esta condição não o vai impedir.”*

** “É muito inteligente e motivada. É engraçada e adora rir. Também gosta de fazer os outros rir. Adora a família e o irmão mais velho, e ela e o irmão são muito próximos. É muito alegre e está no seu melhor quando está em casa com a família, nos baloiços ou escorregas no parque, ou a comer gelado. Traz uma enorme alegria às nossas vidas.”*



Fontes

A informação neste folheto baseia-se na literatura médica publicada e em informações de membros da Unique. Em 2025, a Unique tinha 11 membros com síndrome ZTTK. O primeiro autor referido e a data de publicação dos artigos na literatura médica são indicados para permitir a procura dos resumos ou artigos originais na internet através do PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/).

Referências

Mori et al. (2025). Zhu-Tokita-Takenouchi-Kim Syndrome. GeneReviews® [Internet] Seattle (WA): 2025 Sep 25. [Link to article](#)

Dingemans et al. (2021) Establishing the phenotypic spectrum of ZTTK syndrome by analysis of 52 individuals with variants in SON. Eur J Hum Genet., 30(3): 271-281. * [Link to article](#)

Kushary et al. (2021). ZTTK syndrome: Clinical and molecular findings of 15 cases and a review of the literature. American Journal of Medical Genetics, 185(12): 3740-3753. PMID 34331327. * [Link to article](#)

Kim et al. (2016). De Novo Mutations in SON Disrupt RNA Splicing of Genes Essential for Brain Development and Metabolism, Causing an Intellectual-Disability Syndrome. American Journal of Human Genetics, 18;99(3): 711-719. * [Link to article](#)

Nota: um asterisco indica artigos de “acesso aberto” e disponíveis para todos em pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

Grupos de Facebook e outras ligações:

- [ZTTK SON-Shine Foundation](#)
- [ZTTK SON-Shine Foundation Facebook group](#)
- [Simons Searchlight | SON](#)
- [Simons Searchlight SON Facebook group](#)
- [Seraro – Associação das Síndromes Exceccionalmente Raras de Portugal](#)



Inform Network Support



Rare Chromosome Disorder Support Group
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey, RH8, 9EE, UK
Tel: +44(0)1883 723356
help@rarechromo.org | rarechromo.org

Junte-se à Unique para ligações familiares, informação e apoio:

Tornar-se membro

Ajude-nos a ajudá-lo!

A Unique é uma instituição de solidariedade sem financiamento governamental, existindo inteiramente através de donativos e subvenções. Se puder, faça um donativo:

Doar através do website



GenIDA

Este guia foi produzido em colaboração com **GenIDA**

Tradução por:



SERaro – Associação das Síndromes Excepcionalmente Raras de Portugal

Praça David Leandro da Silva, nº 25 – 1950-064 Lisboa - Portugal
ser@seraro.pt | <https://seraro.pt>

Este guia informativo não substitui o aconselhamento médico personalizado. As famílias devem consultar um clínico devidamente qualificado em todas as questões relacionadas com diagnóstico genético, abordagem e saúde. A informação sobre alterações genéticas é uma área em rápida evolução e, embora a informação deste guia seja considerada a melhor disponível no momento da publicação, alguns factos poderão vir a alterar-se mais tarde. Este guia foi redigido pelo Dr. Ed Steele, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, Reino Unido, e pela Unique (CA), e revisto pela Dra. Mari Mori (MD), Professora Associada de Genética Humana, Emory University School of Medicine, Atlanta, Geórgia, EUA, e pela Dra. Mara Cowen, Diretora Científica da ZTTK SON-Shine Foundation. Este guia foi validado por Dra. Catarina Macedo (MD), Serviço de Genética Médica, Unidade Local de Saúde Coimbra (ULS Coimbra) e Unidade Local de Saúde Santa Maria (ULS Santa Maria, Lisboa).

Versão 1.1.1 (CA) [2026]

Copyright © Unique [2026]



unique

UNDERSTANDING GENES
& CHROMOSOMES

rarechromo.org