

PRESENTACIÓN DE CASO

Síndrome Weaver Weaver Syndrome

Elayne Esther Santana Hernández*, Rafael Alfredo LLauradó Robles**

*Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. **Hospital Pediátrico Provincial "Octavio de la Concepción de la Pedraja". Holguín, Cuba. **Correspondencia a:** Elayne Esther Santana Hernández, correo electrónico: elsantana@infomed.sld.cu.

Recibido: 7 de enero de 2017

Aprobado: 22 de febrero de 2017

RESUMEN

El síndrome Weaver es una enfermedad genética poco frecuente, caracterizada por una estatura alta, una apariencia facial típica y una discapacidad intelectual variable. Se presenta el caso de un paciente masculino de nueve años de edad con hipercrecimiento, edad ósea acelerada, rasgos faciales característicos, camptodactilia asociada a discapacidad intelectual moderada, remitido al Centro Provincial de Genética Médica de Holguín. Después de valorado el caso con un decisivo trabajo multidisciplinario, se concluye con el diagnóstico de este síndrome. Constituye el primer reporte de esta enfermedad en la provincia. Se realizó el asesoramiento genético necesario.

Palabras clave: SÍNDROME WEAVER; SÍNDROME WEAVER-SMITH; HIPERCRECIMIENTO CON CAMPTODACTILIA Y FACIE PECULIAR.

Descriptor: ENFERMEDADES GENÉTICAS CONGÉNITAS; CRECIMIENTO.

SUMMARY

Weaver syndrome is a rare genetic disease characterized by a rapid growth, a typical facial appearance and a variable intellectual disability. This study presents the case of a 9-year-old male patient with an overgrowth, an accelerated bone age, characteristic facial features and camptodactyly associated with moderate intellectual disability, who was referred to the Provincial Center of Medical Genetics of Holguín. After assessing the case, with a decisive multidisciplinary work, a diagnosis of this syndrome was made. This was the first report of a case with this condition in the province. The necessary genetic advice was conducted.

Key words: WEAVER SYNDROME, WEAVER-SMITH SYNDROME, OVERGROWTH WITH CAMPTODACTYLY AND PECULIAR FACIES.

Descriptor: GENETIC DISEASES, INBORN; GROWTH.

INTRODUCCIÓN

El síndrome Weaver (SW) fue descrito por primera vez por el Dr. David Weaver en 1974, se considera un trastorno congénito extremadamente raro, asociado con el crecimiento rápido, que comienza en el período prenatal. Se caracteriza por una maduración ósea acelerada y anomalías craneofaciales, camptodactilia y discapacidad intelectual variable. (1)

El SW es un trastorno de sobrecrecimiento, que cubre un espectro clínico muy amplio: el hipercrecimiento de inicio prenatal, continúa en la etapa postnatal y se le suman características faciales diversas, como macrocefalia en el 79 % de los casos, occipucio plano, frente amplia, cara estrecha, hendiduras palpebrales antimongoloideas hacia abajo, hipertelorismo, telecanto, estrabismo, raíz nasal deprimida, fílum amplio, puente nasal

Citar como: Santana Hernández EE, LLauradó Robles RA. Síndrome Weaver. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2017; 42(2). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1031>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

hundido, retromicrognatia con el aspecto de mentón "aplastado", asociado a un pliegue cutáneo horizontal y orejas displásicas, grandes y carnosas.

Entre las manifestaciones asociadas se detallan: laxitud articular, escoliosis, pectus excavatum, hipo y/o hipertonia, poca coordinación, piel suave. En las extremidades llama la atención camptodactilia de los dedos de manos y/o pies en el 80 % de los casos; el pie equinovaro en el 60 %, más rara vez valgo, hiperextensibilidad de los dedos en el 70 %, limitación articular en las muñecas, codos, caderas, rodillas y tobillos en un 80 %; las uñas estrechas hiperconvexas y profundamente implantadas en el 70 %. Otros signos son el llanto ronco, frecuente hipertonia, que puede ser progresiva, a veces convulsiones. Es habitual la bulimia, la presencia de un apetito voraz sin que exista una alteración del hipotálamo que lo justifique, que los lleva al sobrepeso. Alrededor del 80 % de los pacientes tiene discapacidad intelectual leve. Un reducido número presenta retraso intelectual moderado, con un mayor impacto en la autonomía personal, mientras que la discapacidad grave es poco frecuente. (2, 3)

Se conocen pocos casos entre hermanos, y de padres a hijos se ha planteado forma de transmisión autosómica dominante, la mayoría de los casos reportados ocurren de forma esporádica, como mutaciones de *novo*, nuevas. Estudios de genética molecular han identificado en el SW mutaciones en el gen EZH2 en el cromosoma (7q35-q36), es la segunda histona metiltransferasa asociada con el sobrecrecimiento humano. Codifica el componente catalítico del complejo de proteínas que regula la estructura de la cromatina y la expresión génica, se ha encontrado que reprime la transcripción. El gen EZH2 también tiene funciones críticas en el mantenimiento de las células madre y la determinación del linaje celular, tales como la osteogénesis, miogénesis, linfopoyesis y hematopoyesis. (4-6)

Motivados por el estudio clínico de un primer paciente con síndrome Weaver en la provincia, es que se decide publicar este caso.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de nueve años de edad, con antecedentes prenatales y familiares que no exhiben datos de interés, sin embargo, en los antecedentes perinatales es importante el hecho de que, al no diagnosticarse el macrofeto, se presenta el parto a las 39 semanas y resulta un parto instrumentado por espátulas que fueron fallidas y de urgencia se realiza una cesaría, donde se obtiene un líquido meconial, peso: 3660 gramos, talla: 54 cm, circunferencia cefálica: 37 cm y Apgar: 7-8. La historia neonatal describe cianosis al nacimiento, íctero desde uno hasta siete días.

Antecedentes postnatales: sostuvo la cabeza a los diez meses, se sentó al año, se para con apoyo a los 16 meses, camina y emite monosílabos a los cuatro años, control de esfínter no tiene. Estos datos evidencian el retardo psicomotor durante la etapa transicional.

Es evaluado por el Centro de orientación y diagnóstico a los seis años y se identificó una discapacidad intelectual moderada.

Valoración ponderal actual:

Peso: 46 Kg, peso/edad: > 97 percentil.

Talla: 139 cm, talla/edad: 90-97 percentil.

Circunferencia cefálica (CC): 57,5 cm, CC/sexo/edad: > 97 percentil.

Se respetaron los principios éticos de la investigación según la Declaración de Helsinki y el establecido por la comisión de ética internacional. Este caso fue discutido en el comité de ética y el consejo científico de la institución, aprobándose declarar las fotografías para su publicación por lo importante que resulta para el reconocimiento del fenotipo. Se informó a la familia todo lo referente a la enfermedad del menor y se les recogió de forma verbal y escrita su aceptación a través del consentimiento informado. Se les explicó la importancia de la investigación y se solicitó su participación voluntaria en la misma. La familia admitió que se le tomaran fotografías para comparar con otros casos y para ser publicadas en revistas médicas; declarándoles que cada uno de los datos de esta investigación serán de uso exclusivamente médico con fines investigativos.

Al examen físico se observa frente amplia, abombamiento frontal, implantación alta del cabello, cara estrecha, hendiduras palpebrales oblicuas, raíz nasal estrecha, hipoplasia malar, boca pequeña, *filtrum* prominente y retromicrognatia y mentón estrecho pequeño (**imagen 1**).

En las extremidades superiores llama la atención la atrofia muscular de los dedos con hiperextensibilidad y camptodactilia de ambas manos con hoyuelo profundo en la falange intermedia, como se visualiza en la **imagen 2**.

En los miembros inferiores muestra en ambos pies equinovaro ligero, dedos muy pequeños y uñas de profunda implantación con pulpejos prominentes, rasgos que se logran identificar en la **imagen 3**.

Para el diagnóstico se aplicó el método clínico a través de la técnica comparativa o de patrón, trabajo realizado por un equipo multidisciplinario que delineó bien el fenotipo, evaluó las radiografías de manos, identificando edad ósea acelerada, y confeccionó la historia clínica genética, llegando al diagnóstico de que el paciente presenta el síndrome Weaver.

IMAGEN 1. Características faciales del paciente**IMAGEN 2. Deformidad de ambas manos****IMAGEN 3. Deformidad de los pies del afectado****DISCUSIÓN**

El síndrome Weaver es una enfermedad congénita rara, hereditaria, del desarrollo. Es tres veces más frecuente en los varones. Clínicamente se caracteriza por macrosomía (gigantismo) pre y post natal, maduración ósea acelerada, discapacidad intelectual variable, retraso psicomotor (es el retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), hipertelorismo, frente abombada y camptodactilia. (1, 2)

Los niños con síndrome Weaver tienden a ser similares y tienen características físicas y craneofaciales distintivas, como son: macrocefalia, diámetro bifrontal grande, occipucio aplanado, *filtrum* largo, retrognatia, cara redonda en la infancia, pliegue prominente de la barbilla, orejas

grandes, estrabismo, hipertelorismo, pliegues epicánticos, fisuras palpebrales hacia abajo.

Otras características pueden incluir piel suelta, uñas finas y profundas, cabello fino, costillas cortas, extensión limitada de codo y rodilla, camptodactilia y una voz aguda y grave. El desarrollo tardío de las habilidades motoras, como estar sentado, de pie y caminar, con un retraso psicomotor comúnmente en la primera infancia. Estos pacientes suelen tener discapacidad intelectual leve con coordinación y equilibrio pobres.

También tienen algunas anomalías neurológicas, tales como retraso del habla, epilepsia, hipotonía o hipertonía, y problemas de comportamiento. (3) En este paciente se pueden observar las características faciales y en las extremidades en el fenotipo que, unido a lo referido por su familia, de que tuvo un

retardo motor importante en su primer año y en la etapa transicional, caminando a los cuatro años, retardo del lenguaje y pobre hasta el momento y discapacidad intelectual moderada, constituyen signos clínicos suficientes para plantear que se trata de esta enfermedad.

En el año 2011 las mutaciones en la histona metiltransferasa, EZH2, se demostró que causan síndrome Weaver, mutaciones que sólo se identificaron en el exón final. A través del análisis de datos clínicos y fotografías faciales, de individuos positivos a la mutación EZH2, se ha demostrado que los rasgos faciales pueden ser sutiles y el diagnóstico clínico del SW es desafiante; (4) sin embargo, hay signos clínicos habituales, como la talla alta, reportada en más de 90 % de los individuos afectados, como se presenta en este paciente.

La discapacidad intelectual también es común, vigente en aproximadamente el 80 %, pero es muy variable y con frecuencia leve. Sin embargo, en este caso es moderado, a diferencia de lo que exponen otros investigadores. (4, 5) Otras características clínicas, que pueden ayudar a seleccionar los pacientes que son tributarios al análisis molecular en busca de la mutación EZH2, incluyen camptodactilia, piel blanda, pastosa, hernia umbilical y un grito grave y ronco. (5)

El diagnóstico diferencial principal debe realizarse con otros síndromes que cursan con hipercrecimiento, como es el síndrome Sotos. Las mutaciones en el gen NSD1, que causan el síndrome de Sotos, producen pérdida de función, principalmente proteínas truncadas o mutaciones erróneas por cambio de sentido en dominios funcionales, aunque tiene un hipercrecimiento y facie peculiar muy parecido al SW; éste presenta gigantismo cerebral con síntomas relacionados con la lesión cerebral, demostrándose en este afectado por

tomografía que no tiene ninguna de estas alteraciones. Otros trastornos a considerar incluyen el Beckwith-Wiedemann, caracterizado por hipercrecimiento con macroglosia, viceromegalia, onfalocèle y hernia umbilical, que este afectado no muestra; el síndrome Marfan, definido por hipercrecimiento de extremidades y dedos largos, aracnodactilia, hiper movilidad articular, ectopia lentis y dilatación aórtica, (6) que tampoco ostenta este afectado. Otro diagnóstico diferencial es con el síndrome Marshall-Smith que se caracteriza por hipercrecimiento, maduración ósea marcada, megacefalia, longitud aumentada, con delgadez por desnutrición, sinofridia, megalocórnea, asociado en ocasiones a malformaciones cardiovasculares y renales, (7, 8) signos por los que se descarta a este paciente.

Un estudio reciente afirmó que un paciente con características clínicas de SW no presentaba mutación del gen hasta ahora conocido, por lo que se piensa que esta enfermedad presenta heterogeneidad de locus y puede ser debido a variantes patógenas en EZH2 o EED. Las histonas metiltransferasas EZH1 y EZH2 catalizan la trimetilación de la histona en la lisina 27 (H3K27), que sirve como señal epigenética para la condensación de la cromatina y la represión transcripcional. (9, 10)

Por la rareza de esta enfermedad genética y la gran variabilidad en su expresión fenotípica, resultó interesante describir todas las características clínicas de este paciente con síndrome Weaver, primer caso diagnosticado en Holguín. Considerando obligatorio el método clínico en el trabajo multidisciplinario para llegar al diagnóstico definitivo del caso y poder efectuar un adecuado asesoramiento genético a los familiares de los afectados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Miller K, Abukabbos H, Mugayar L. Oral, radiographical, and clinical findings in Weaver syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* [revista en internet]. 2015 [citado 3 de febrero 2017]; 35(5): 253-257. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26084782>.
2. Al-Salem A, Alshammari MJ, Hassan H, Alazami AM, Alkuraya FS. Weaver syndrome and defective cortical development: a rare association. *Am J Med Genet A* [revista en internet]. 2013 [citado 3 de febrero 2017]; 161A(1): 225-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239504>.
3. Toledo A, Acevedo-Hernández A, ViIlegas VM, Izquierdo NJ. A patient with the Weaver syndrome in Puerto Rico: a case report. *Bol Asoc Med P R* [revista en internet]. 2012 [citado 3 de febrero 2017]; 104(1): 43-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22788078>.
4. Tatton-Brown K, Murray A, Hanks S, Douglas J, Armstrong R, Banka S, et al. Weaver syndrome and EZH2 mutations: Clarifying the clinical phenotype. *Am J Med Genet A* [revista en internet]. 2013 [citado 3 de febrero 2017]; 161A(12): 2972-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24214728>.
5. Cohen AS, Yap DB, Lewis ME, Chijiwa C, Ramos-Arroyo MA, Tkachenko N, et al. Weaver Syndrome-Associated EZH2 Protein Variants Show Impaired Histone Methyltransferase Function In Vitro. *Hum Mutat* [revista en internet]. 2016 [citado 3 de febrero 2017]; 37(3): 301-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26694085>.

6. Cooney E, Bi W, Schlesinger AE, Vinson S, Potocki L. Novel EED mutation in patient with Weaver syndrome. *Am J Med Genet A* [revista en internet]. 2016 [citado 3 de febrero 2017]; 173(2): 541-545. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27868325>.
7. Lui JC, Garrison P, Nguyen Q, Ad M, Keembiyehetty C, Chen W, et al. EZH1 and EZH2 promote skeletal growth by repressing inhibitors of chondrocyte proliferation and hypertrophy. *Nat Commun* [revista en internet]. 2016 [citado 3 de febrero 2017]; 7: 13685. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27897169>.
8. Kunz E, Rothhammer S, Pausch H, Schwarzenbacher H, Seefried FR, Matiasek K, et al. Confirmation of a non-synonymous SNP in PNPLA8 as a candidate causal mutation for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle. *Genet Sel Evol* [revista en internet]. 2016 [citado 3 de febrero 2017]; 48(1): 21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26992691>.
9. Tatton-Brown K, Rahman N. The NSD1 and EZH2 overgrowth genes, similarities and differences. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [revista en internet]. 2013 [citado 3 de febrero 2017]; 163C(2): 86-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592277>.
10. McClure M, Kim E, Bickhart D, Null D, Cooper T, Cole J, et al. Fine mapping for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle and the identification of 41 concordant mutations across NRCAM, PNPLA8 and CTTNBP2. *PLoS One* [revista en internet]. 2013 [citado 3 de febrero 2017]; 8(3): e59251. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23527149>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.