

## CASO CLÍNICO

### *Síndrome Weaver: crecimiento postnatal acelerado con edad ósea avanzada*

#### *Weaver syndrome: postnatal overgrowth with increased bone maturation*

Jorge Arturo Aviña Fierro <sup>1</sup>, Daniel Alejandro Hernández Aviña <sup>2</sup>

#### RESUMEN

El síndrome Weaver es una rara enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por un crecimiento postnatal acelerado, con facies distintiva. Reporte de un lactante con crecimiento incrementado y edad ósea acelerada, con retraso psicomotor moderado, hipertonia con limitación en movimientos de extremidades y cara peculiar característica. Caso clínico de carácter esporádico sin transmisión genética; primer caso reportado en Latinoamérica y número 28º mundial.

**Palabras clave:** Síndrome de Weaver; maduración ósea acelerada; dismorfia craneofacial.

#### ABSTRACT

Weaver syndrome is an extremely rare disease with unknown etiology, characterized by an accelerated postnatal growth, and special face. A case of male infant with overgrowth, increased bone maturation, moderate psychomotor retardation, hypertonic with limited movements of the limbs, and craniofacial anomalies. This is a patient with sporadic transmission, without genetic inheritance. First case reported in Latin America and number 28th world-wide.

**Key words:** Weaver syndrome; accelerated bone maturation; craniofacial anomalies.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome Weaver es una enfermedad genética sumamente rara, más frecuente en varones (con una relación de 3:1), existiendo en la actualidad solo 27 casos reportados a nivel mundial. La primera descripción fue realizada por Weaver y colaboradores en 1974 como síndrome de crecimiento acelerado y maduración ósea

ósea adelantada; actualmente prevalece la denominación de síndrome Weaver <sup>(2)</sup>. En 1985 se descubrió que cursaba también con hipertonia y espasticidad de las extremidades <sup>(3)</sup>. Los pacientes suelen mostrar macrosomía al nacer y continúan teniendo un incremento acelerado de peso y talla, pero con retardo mental y psicomotor, además hay manifestaciones de limitación en la extensión de brazos y piernas y deformación de los pies en valgo <sup>(4, 5)</sup>. La etiología es desconocida aunque se considera que existe una pequeña mutación en el gen NSD1 (receptor nuclear de unión al dominio de proteína-1) <sup>(6, 7)</sup> de localización en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35) que también se encuentra alterada en el síndrome de Sotos <sup>(8)</sup>.

#### REPORTE DEL CASO

Paciente masculino 2 años de edad, producto de primer embarazo a término, matrimonio joven no consanguíneo, madre 22 años de edad, padre 25 años, ambos sanos, sin toxicomanías. La gestación cursó normal, llevó adecuado control prenatal, cursó con una infección urinaria a los 5 meses de embarazo; ultrasonografía a los 7 meses sin hallazgos patológicos. El incremento de peso materno fue de 20 kg cursando con pre-eclampsia en el último trimestre del embarazo.

Nacimiento por cesárea, recién nacido con talla de 55 cm y peso de 3,800 g; Apgar 8,9; se detectó persistencia del conducto arterioso, pero sin complicaciones neonatales. Recibió alimentación al seno materno, ablactación a los 6 meses de edad. El cierre quirúrgico del conducto arterioso se realizó a los 10 meses de edad. El paciente mostró retardo en el desarrollo psicomotor: sonrió a los 6 meses, sostuvo la cabeza a los 9, se volteó a las 16, alcanzó objetos a los 18 y logró sentarse a los 22 meses de edad, pero aún no se sostiene ni camina. Presenta espasticidad e hipertonia. El crecimiento corporal fue muy acelerado, a los 6 meses pesaba 8 kg y medía 72 cm de talla, a los 12 meses pesaba 12 kg y la estatura era de 80 cm; actualmente a los 2 años de edad, está fuera de percentiles 99ª en todas sus mediciones, con un peso de 16 kg, talla de 95 cm y perímetro cefálico de 52 cm, correspondientes a percentiles 50ª de una edad biológica de 4 años de edad, doble de la correspondiente edad cronológica. Las radiografías de columna vertebral fueron normales, TAC

<sup>1</sup> Médico Pediatra. Dismorfología Pediátrica Unión Mexicana de Agrupaciones Espeleológicas. Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS. Centro Médico Nacional de Occidente. Guadalajara, México.

<sup>2</sup> Urgencias Médico-Quirúrgicas. Cruz Verde Municipal. Guadalajara, México.

incrementada, cara peculiar, llanto ronco de tonalidad baja, hipertonia y camptodactilia <sup>(1)</sup>. En 1980 se le denominó síndrome Weaver-Smith añadiéndose que existía un crecimiento somático excesivo, retardo psicomotor y datos radiológicos de maduración

craneal sin alteraciones y el cariotipo fue normal 46 XY.

La exploración física reveló un lactante de complexión robusta, con cara peculiar, dismorfia craneofacial caracterizada por braquicefalia, occipucio ancho y plano, zona frontal amplia y prominente; cabello delgado, fino y escaso; puente nasal deprimido, nariz ancha con narinas antevertidas; pabellones auriculares grandes de inserción baja, moderadamente prominentes; ojos con hipertelorismo y telecanto, fisuras palpebrales de inclinación descendente antimongólica; filtrum prolongado, boca entreabierta con glosotopsis y paladar alto ojival, micrognatia relativa (Figura 1). (Se obtuvo el consentimiento de las familiares para publicar estas fotos). Manos anchas, dedos cortos y gruesos, camptodactilia y pulpejos digitales almohadillados; pies deformados en cavo, primeros orfejos sobresalientes. Paciente con espasticidad e hipertonía de extremidades con limitación de movimientos de extensión principalmente en codos y rodillas, hombros huidizos en posición anormal respecto al eje, angulación de 120°. (Figura 2).



**Figura 1.** Dismorfia craneofacial con frente amplia y prominente, puente nasal deprimido, nariz ancha, pabellones auriculares de inserción baja, hipertelorismo y telecanto.



**Figura 2.** Hipertonía y limitación de extensión, principalmente en codos y rodillas.



**Figura 3.** Núcleos de osificación carpales: grande, ganchoso, piramidal, semilunar y epífisis metacarpianas.



**Figura 4.** Núcleos de osificación tarsales: astrágalo, calcáneo, cuboides; navicular y los tres cuneiformes.

## DISCUSIÓN

Se sospechó genopatía por las múltiples malformaciones congénitas, alteración del crecimiento y retraso del desarrollo psicomotor<sup>(9)</sup>, pero al compartir signos comunes a numerosos síndromes no se lograba orientación clínica diagnóstica hasta que casualmente encontramos una fotografía de dos pacientes con síndrome Weaver en el libro de Cohen Michael M: "The child with multiple birth defects"<sup>(10)</sup> en la página 159 que mostraba el patrón de recurrencia con la similaridad física entre pacientes no relacionados; la peculiaridad facial era idéntica al paciente en estudio (la foto correspondía al artículo original del Dr. Weaver DD). A partir de entonces el enfoque fue como síndrome de crecimiento acelerado<sup>(11)</sup>, lográndose el diagnóstico al encontrar edad ósea muy incrementada, mostrando las radiografías a nivel de mano los núcleos de osificación: grande, ganchoso, epífisis metacarpianas, inicio de pira-midal y semilunar, además de epífisis radial (Figura 3); en el pie se encontraron: astrágalo, calcáneo, cuboides, navicular, los tres cuneiformes y las epífisis de tibia y peroné (Figura 4); la maduración ósea radiológica correspondió a un preescolar de 4 años de edad, se concluyó síndrome Weaver<sup>(12)</sup>. Los síndromes de crecimiento desmedido descartados fueron: síndrome Sotos de gigantismo cerebral, por no tener macrocefalia, prognatismo ni hipotonía; el de Marshall-Smith pues corresponde a cara pequeña, órbitas superficiales con ojos prominentes y coloración azulada en escleróticas, que no poseía el paciente, tampoco presentaba delgadez; para Bannayan-Riley-Ruvalcaba carecía de angiomatosis, pseudopapiledema o máculas pigmentadas en genitales; Beckwith-Wiedemann y Simpson-Golabi-Behmel se excluyeron por no cursar con macroglosia, visceromegalia, hernia umbilical, hemihipertrofia, alteraciones metabólicas de hipoglucemia o alteraciones renales<sup>(13)</sup>.

El caso no tiene sugerencia de transmisión hereditaria, los padres son sanos no consanguíneos, sin antecedentes familiares de malformaciones, por lo cual la posibilidad es de

una afección estructural genética esporádica de mecanismo fisiopatológico desconocido, aunque anteriormente se han referido casos de herencia autosómica recesiva y dominante<sup>(14, 15)</sup>; el fenotipo es de gran expresividad con manifestaciones en varios órganos y sistemas, pero guarda un patrón repetitivo que hace que los pacientes parezcan idénticos, por lo que el difundir imágenes del síndrome puede facilitar el diagnóstico de otros pacientes afectados por síndrome Weaver. La literatura mundial señala que los casos previos reportados no requirieron tratamiento especial, por lo que el pronóstico suele ser favorable excepto por el retraso psicomotor; la expectativa de vida suele ser normal, peso corporal y talla finales son generalmente mayores que las normales pero no excesivos. Algunos pacientes pueden tener alteraciones en columna vertebral y se han reportado tres casos aislados con desarrollo posterior de neoplasias: neuroblastoma, tumor ovárico y teratoma coccígeo en forma aislada. El paciente tiene atención de terapia física y seguimiento pediátrico integral, sin hallazgos clínicos actuales de deformación de columna vertebral o evolución a neoplasias, continuándose con observancia estrecha<sup>(16, 17)</sup>. Los padres recibieron consejo genético con especificación de probabilidades muy bajas de repetición del síndrome en otros hijos. Es el primer caso reportado en Latinoamérica y número 28° mundial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weaver DD, Graham CB, Thomas IT, Smith DW. A new overgrowth syndrome with accelerated skeletal maturation, unusual facies, and camptodactyly. *J Pediatr.* 1974; 84: 547-552.
2. Gemme G, Bonioli E, Ruffa G, Lagorio V. The Weaver-Smith syndrome. *J Pediatr.* 1980; 97: 962-964.
3. Echenne B, Ferran JL. Spasticity of the lower limbs and the Weaver-Smith syndrome. *Pediatr.* 1985; 40: 313-317.
4. Cole TRP, Dennis NR, Hughes HE. Weaver syndrome. *J Med Genet.* 1992; 29: 332-337.
5. Ardinger HH, Hanson JW, Harrod MJE, Cohen MM, Tibbles JAR, Welch JP et al. Further delineation of Weaver syndrome. *J Pediatr.* 1986; 108: 228-235.

6. Rio M, Clech L, Amiel J, Faivre L, Lyonnet S, Le Merrer M et al. Spectrum of NSD1 mutations in Sotos and Weaver syndromes. *J Med Genet.* 2003; 40: 436-440.
7. Douglas J, Hanks S, Temple IK, Davies S, Murray A 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. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 132-143.
8. Opitz JM, Weaver DW, Reynolds JF. The syndromes of Sotos and Weaver: reports and review. *Am J Med Genet.* 1998; 79: 294-304.
9. Cohen MM Jr. Mental deficiency, alterations in performance, and CNS abnormalities in overgrowth syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003; 117: 49-56.
10. Cohen M M. Syndrome delineation. In *The child with multiple birth defects. Second edition.* Oxford, Oxford University Press; 1997 p 151-63.
11. Voorhoeve PG, van Gils JF, Jansen M. The difficulty of height prediction in Weaver syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2002; 11: 49-52.
12. Weisswichert PH, Knapp G, Willich, E. Accelerated bone maturation syndrome of the Weaver type. *Eur J Pediatr.* 1981; 137: 329-333.
13. Baujat G, Rio M, Rossignol S, Sanlaville D, Lyonnet S, Le Merrer M et al. Clinical and molecular overlap in overgrowth syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005; 137: 4-11.
14. Teebi AS, Sundareshan TS, Hammouri MY, Al-Awadi SA, Al-Saleh QA. A new autosomal recessive disorder resembling Weaver syndrome. *Am J Med Genet.* 1989; 33: 479-482.
15. Proud VK, Braddock SR, Cook L, Weaver DD. Weaver syndrome: autosomal dominant inheritance of the disorder. *Am J Med Genet.* 1998; 79: 305-10.
16. Kelly TE, Alford BA, Abel M. Cervical spine anomalies and tumors in Weaver syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 95: 492-495.
17. Derry C, Temple IK, Venkat-Raman K. A probable case of familial Weaver syndrome associated with neoplasia. *J. Med. Genet.* 1999; 36: 725-8.

**Correspondencia:** **Jorge Arturo Aviña Fierro**  
**avinafie@megared.net.mx**

**Recibido:** **14-01-09**

**Aceptado:** **12-03-09**