
Síndrome de Weaver. Primer caso reportado en Venezuela.

Otto Sánchez¹; Sanác Boufajreldin²; Carmela Oranges², Carmen Orta² y Dania Guerra¹.

¹ Centro de Microscopía Electrónica, Unidad de Genética, ² Departamento de Pediatría. Escuela de Medicina. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar. Estado Bolívar. Venezuela.

Palabras claves: Weaver, sobrecrecimiento, síndrome, macrosomía.

Resumen. Se reporta una paciente de 2 años y 9 meses de edad con el diagnóstico de Síndrome de Weaver. La propósita presenta sobrecrecimiento pre y postnatal, maduración ósea acelerada asincrónica, patrón característico de signos dismórficos faciales (macrocefalia, hipertelorismo, micrognathia, pabellones auriculares grandes), ensanchamiento bilateral de las metafisis distales de fémures, persistencia de almohadillas embrionarias digitales, clinodactilia, tibia vara bilateral, retraso del desarrollo intelectual, llanto y voz roncós y bajo, atrofia cortical difusa, dilatación ventricular e hipoplasia del vermix cerebeloso. Se revisa el diagnóstico diferencial con otros síndromes de sobrecrecimiento y se plantea la posibilidad de isodisomía uniparental e impronta genómica como causa de este trastorno. La paciente aquí reportada constituye el primer caso de Síndrome de Weaver reportado en Venezuela.

Weaver syndrome. First Venezuelan report.

Invest Clin 38(1): 9-24, 1997.

Key words: Weaver, overgrowth, syndrome, macrosomia.

Abstract. A 2 years and 9 months old female patient, with the diagnosis of Weaver syndrome is reported. The proband presents persistent pre and post-natal overgrowth, asynchronic advanced bone age, particular facies, (macrocephaly, ocular hypertelorism, micrognathia, large ears), bilateral widening of the distal femoral metaphysis, bilateral tibia vara, prominent fetal fingerpads, clinodactyly, development delay, low pitched and hoarse cry, nonspecific cortical atrophy, dilation of the ventricles and vermix hypoplasia. The differential diagnosis with other overgrowth syndromes is discussed. The possibility of uniparental disomy and genetic imprinting

as the basic genetic defect in the Weaver syndrome is suggested. The patient reported here appears to be the first case in the Venezuelan literature.

Recibido: 15-11-95. Aceptado: 1-3-97.

INTRODUCCION

En 1974, Weaver y colaboradores (1) describieron dos niños no relacionados entre sí que presentaban un patrón característico de signos dismórficos craneofaciales, excesivo crecimiento pre y post natal, maduración esquelética asincrónica acelerada, camptodactilia, llanto bajo y ronco, persistencia de las almohadillas digitales y ensanchamiento de las metáfisis distales del fémur. Desde entonces, se han reportado en la literatura mundial sólo otros 25 casos con este síndrome de hipercrecimiento (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

En el presente trabajo se describe un paciente femenino cuyas características clínicas y radiológicas nos han permitido el diagnóstico de este poco frecuente síndrome. Se realiza una exhaustiva revisión de la literatura nacional e internacional, considerando las características clínicas de los casos publicados y los posibles mecanismos hereditarios.

No hemos encontrado reportes previos de este síndrome en literatura venezolana, por lo que consideramos es el primer caso de Síndrome de Weaver descrito en nuestro país.

MATERIAL Y METODOS

Reporte del caso.

Paciente de sexo femenino de 2 años y 9 meses de edad, producto de la II gesta en madre de 20 años y padre de 30. No hay consanguinidad parental cercana y el interrogatorio no descubre isonimia ni lugares comunes de origen de antepasados. El abuelo materno nació en Maturín (Edo. Monagas, Venezuela), la abuela materna en Barrancas del Orinoco (Edo. Bolívar, Venezuela), y los abuelos paternos nacieron en Colombia.

Al interrogatorio de antecedentes familiares no se describen casos similares al de la probando ni otros datos que sugieran la presencia de enfermedades genéticas en ramas parentales.

El embarazo que da origen a la paciente fue medicamente controlado, cursó sin complicaciones ni exposición conocida a teratógenos ambientales. Parto eutócico a las 39 semanas de gestación. Peso al nacer de 3860 g (90 percentil), talla de 56,5 cm (90 percentil), y circunferencia cefálica de 39 cm (90 percentil). No se refiere anoxia perinatal. Presencia de polidactilia post-axial

tipo B en pie derecho la cual fue removida tempranamente.

A los tres días presentó cuadro de ictericia neonatal que requirió hospitalización. No se precisan cifras de bilirrubinemia. A los 8 meses bronquiolitis y a los 11 meses cuadro convulsivo febril de tipo generalizado tónico-clónico, por el cual recibió tratamiento con fenobarbital, el cual mantiene hasta el momento actual.

La paciente es remitida para evaluación a la consulta de genética por desarrollo pondoestatural excesivo, bajo el diagnóstico de síndrome de Sotos.

Al examen físico se observó talla de 102 cm (>97 percentil), peso de 21,2 Kg (>97 percentil) y perímetro cefálico de 55,5 cm (>97 percentil), macrocráneo dolicocefálico, pelo fino y quebradizo, frente de tamaño

normal y patrón facial caracterizado por: puente nasal ancho y plano, hipertelorismo ocular, Distancia intercantal interna = 3,45 cm., intercantal externa = 9,40 cm. Interpupilar = 5,79 cm. e índice W=1,95 (12), edema palpebral bilateral, nariz pequeña, distancia nasolabial ligeramente aumentada con pilares del filtro muy prominentes, mejillas abultadas y colgantes, labio inferior grueso y superior corto y ancho. En los dientes se observaron defectos del esmalte y múltiples caries. La mandíbula pequeña con mentón de forma puntiaguda y un surcoprofundo bajo el labio inferior. Los pabellones auriculares muy grandes, gruesos, con rotación posterior y lóbulos prominentes (Fig. 1).

No se escucharon soplos a la auscultación cardíaca. El abdomen



Fig. 1. Nótese el hipertelorismo, la distopia cantorum, filtro largo y prominente, orejas grandes y micrognatia con mentón puntiagudo.

globoso, con hernia umbilical, no se palpó visceromegalia.

En miembros se observaron manos anchas, persistencia de las almohadillas embrionarias digitales, desviación cubital de las falanges distales de los terceros dedos y clinodactilia bilateral de quintos dedos (Fig. 2). No se observó camptodactilia. Los pies anchos y gruesos, con clinodactilia bilateral de quintos dedos. Uñas pequeñas, muy profundas y cóncavas en manos y pies, especialmente en el primer dedo de ambos pies. En columna vertebral se observó un ligero aumento de la lordosis lumbar y en las extremidades inferiores tibia vara bilateral a predominio izquierdo. El tono muscular y el desarrollo motor estaban dentro de límites normales, aunque se observó un ligero retraso en el desarrollo intelectual y del lenguaje.

Es una niña alegre, sociable, intranquila, con apetito exagerado y llanto y voz roncós y de tono bajo.

El estudio radiológico reveló macrodolicocefalia, mandíbula pequeña (Fig. 3) y una aceleración marcada de la maduración ósea, que se evidencia en los centros de osificación del carpo los cuales corresponden a una edad ósea de 6 años (Fig. 4). La maduración ósea es asincrónica, ya que, es mucho mayor en los huesos del carpo que en las falanges. Además se observó un ensanchamiento bilateral de la metafisis distal del fémur y tibia vara bilateral a predominio izquierdo (Fig. 5).

La tomografía axial computarizada reveló una atrofia cortical relativa de la región frontal y parietal anterior de ambos hemisferios, con

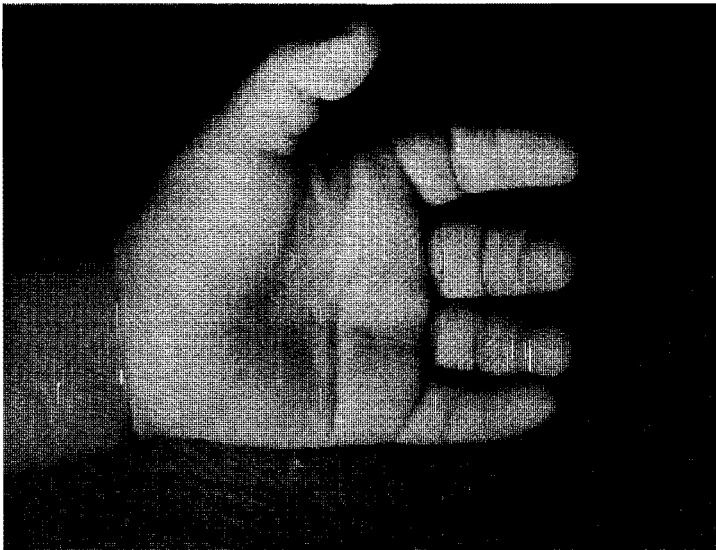


Fig.2. Obsérvese la persistencia de las almohadillas digitales embrionarias y la clinodactilia del quinto dedo.



Fig. 3. Radiografía de cráneo lateral donde se observa el macrocráneo con dolicocefalia.

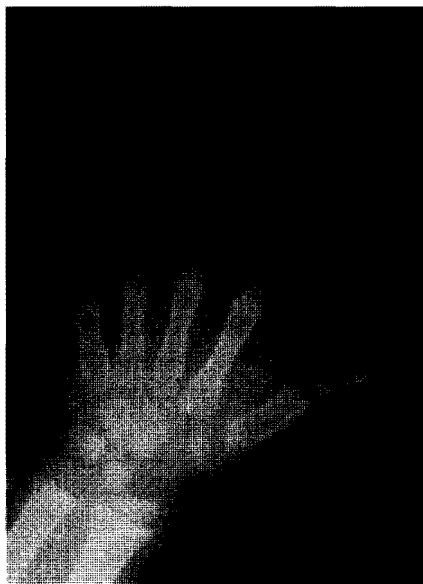


Fig. 4. Radiografía de la mano a los 2 años y medio de edad. Obsérvese la maduración acelerada de los huesos del carpo que corresponde a una edad ósea de 6 años.

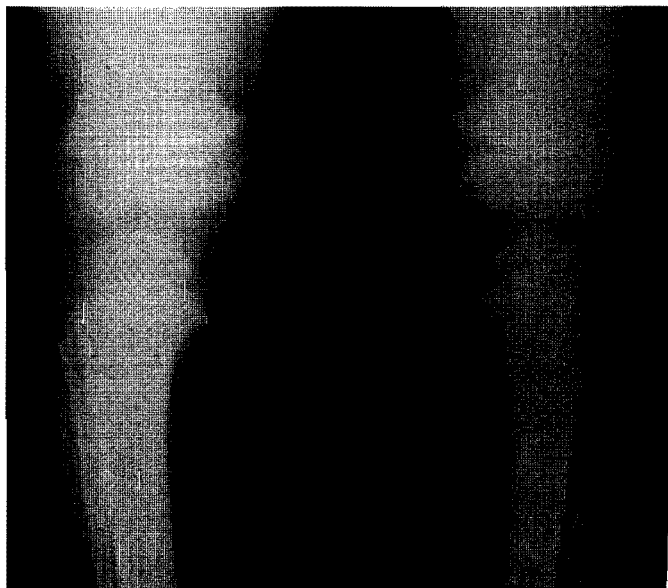


Fig. 5. Obsérvese el ensanchamiento de la metáfisis distal del fémur.

dilatación de los ventrículos laterales.

A nivel de la fosa craneal posterior se observó hipoplasia del vérmix cerebeloso (Fig. 6).

Se calculó el perfil metacarpo falángico (13) usando los valores normales publicados por Arias y Rodríguez (14). El valor discriminativo (D) de Butler (15) resultó ser de 2,43.

Se practicó cariotipo a partir de cultivo de linfocitos de sangre periférica según métodos usuales. Se aplicó técnica de bandas G de alta resolución y técnica de bandas C. Se examinaron 30 mitosis de buena calidad. En todas las mitosis examinadas se constató la presencia de 46 cromosomas que incluyen dos cromosomas X. Llama la atención una gruesa banda de heterocromati-

na en la constricción secundaria del cromosoma 16. No hubo alteración de patrones de bandas al nivel de resolución de la técnica empleada. El cariotipo se consideró normal y se describe como 46, XX, 16qh +.

En los análisis de laboratorio realizados las cifras de glicemia, úrea, creatinina, calcio, fósforo, sodio, potasio, proteínas totales, colesterol, TSH, FSH, LH y testosterona estuvieron dentro de los límites normales. El valor de T3 total fue de 220 ng/100 ml (V.N. = 80 a 200), T4 libre fue de 2,10 ng/100 ml (V.N. = 0,8 a 2,0) y la determinación de la hormona de crecimiento basal y post-estimulación con clonidina arrojó valores basales de 1,15 ng/ml, 3,40 ng/ml a los 30 minutos y 5,70 ng/ml a los 60 minutos.

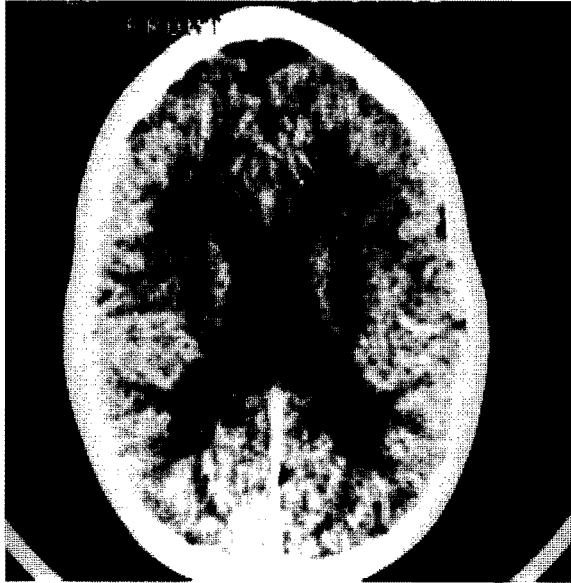


Fig. 6. Tomografía axial computarizada. Nótese la dilatación ligera de los ventrículos laterales y la atrofia cortical difusa frontal y parietal.

DISCUSION

Entre las características fundamentales que permiten establecer el diagnóstico de síndrome de Weaver se encuentran el hipercrecimiento de origen prenatal que se mantiene en etapa postnatal y la maduración ósea acelerada, no armónica, las cuales se observaron en nuestro caso.

En lo que se refiere a los signos dismórficos craneofaciales fundamentales descritos por Weaver (1) como son: el diámetro bifrontal aumentado, el occipucio plano, el hipertelorismo, el filtro largo y prominente, micrognatia y orejas grandes, se presentan en nuestro caso, a excepción del occipucio plano que en nuestra paciente es prominente. La presencia del occipucio prominente

ha sido descrita por otros autores en pacientes con Síndrome de Weaver (16,17). El cierre de la fontanela anterior y espasticidad no fueron descritos por Weaver pero aparecen en otro caso reportado por Moreno y Kirkland en 1974 (18), además en la descripción original sólo se describe una micrognatia relativa en los dos casos reportados (1), y no se hace referencia a la forma del mentón de estos pacientes, que es puntiagudo y con un surco convexo por debajo del labio inferior, característica muy especial de la mandíbula de los mismos y que también está presente en la paciente.

En las manos los signos más constantes son la camptodactilia, los pulgares anchos, las uñas pequeñas y profundas y la persistencia de las almohadillas embriona-

rias digitales, signo éste al cual Fitch (5) le adjudica mucha importancia en el diagnóstico del síndrome ya que es un signo dismórfico extraordinariamente infrecuente que ha sido reportado solamente en los síndromes FG, Kabuki make-up y ocasionalmente en Rubinstein Taybi. En la propósito caso se observaron la presencia de uñas pequeñas y persistencia de almohadillas fetales. No se observó la presencia de pulgares anchos ni camptodactilia, aún cuando este último signo es considerado muy característico del síndrome de Weaver. Asimismo se encontró la presencia de clinodactilia bilateral del quinto dedo de manos y pies, hallazgo que también ha sido descrito por otros autores. (1, 19). No encontramos ninguna limitación a los movimientos articulares que han sido reportados, como son la limitación a la extensión de los codos y las rodillas y el pie varo equino. (2, 3) (Tabla I).

Ha sido reportada por otros autores una ligera dilatación de ventrículos laterales y atrofia cortical inespecífica (8), como la que se observa en la tomografía axial computarizada (TAC), sin embargo no ha sido reportada la hipoplasia del vermix cerebeloso, hallazgo que fue encontrado en la paciente aquí reportada.

Se ha descrito un grupo no muy extenso de enfermedades que presentan maduración esquelética acelerada (Tabla II), pero entre ellas solo en el síndrome de Weaver se aprecia además un ensanchamiento

de la metafisis distal del fémur (1), lo que se evidencia en la paciente.

Los síndromes que muestran un crecimiento prenatal excesivo acompañado de maduración ósea acelerada son, además del síndrome de Weaver, el síndrome de Marshall-Smith, el síndrome de Sotos, el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel y el síndrome de Beckwith-Wiedemann, por lo que el diagnóstico diferencial debe plantearse fundamentalmente con dichos síndromes. De ellos el único que presenta un patrón de maduración ósea asincrónico similar al síndrome de Weaver, es el síndrome de Marshall-Smith, sin embargo el curso de la enfermedad y el pronóstico son diferentes, ya que los niños afectados con este último tienen un crecimiento postnatal lento y retardado, padecen de infecciones respiratorias a repetición (neumonías) y mueren generalmente antes del primer año de vida. Por otra parte, tienen una facies característica con un macrocráneo dolicocefálico, huesos de la cara muy pequeños, proptosis ocular con un puente nasal plano, nariz con anteversión de las fosas nasales y micrognatia. (5, 20).

En el síndrome de Marshall-Smith se encuentra al estudio radiológico, un ensanchamiento marcado de las falanges medias y proximales de las manos, en las que es constante un defecto del modelaje óseo (las falanges medias adoptan una forma puntiaguda en su extremidad distal y las proximales adquieren una forma rectangular con el extremo distal redondeado) (5, 21, 22,

TABLA I
SIGNOS CLINICOS FUNDAMENTALES DEL SINDROME DE WEAVER
DESCRITOS EN LA LITERATURA

CRECIMIENTO	PACIENTE	LITERATURA
Crecimiento Pre y Postnatal excesivo	+	15/18
Maduración Osea Acelerada	+	16/18
PSICOMOTOR		
Hipertonía	-	8/18
Hipotonía	-	6/18
Voz y llanto de tono bajo	+	13/18
Retardo en el desarrollo	+	14/18
Apetito excesivo	+	4/18
RASGOS CRANEOFACILES		
Frente Abombada	+	3/18
Occipucio Plano	-	7/18
Orejas Grandes	+	16/18
Hipertelorismo	+	18/18
Filtro largo o prominente	+	11/18
Micrognatia relatiVal	+	6/18
Distopia Cantorum	+	5/18
EXTREMIDADES		
Camptodactilia	-	9/18
Almohadillas digitales embrionarias persistentes	+	8/18
Pulgar ancho	+	4/18
Clinodactilia	+	3/18
Límitación para la extensión Codos y/o Rodillas	-	6/18
Uñas pequeñas y profundas	+	11/18
Ensanchamiento distal de huesos largos	+	11/18
Malformaciones posturales de los pies	+	6/18
PIEL		
Piel redundante	+	8/18
Pezones invertidos	-	4/18
Pelo fino y escaso	+	3/18
OTROS		
Hernia umbilical o diastasis de los rectos	+	8/18
Hernia inguinal	-	7/18

TABLA II
ENFERMEDADES Y SINDROMES CON MADURACION
ESQUELETICA ACELERADA EN LA INFANCIA

Pseudohipoparatiroidismo
 Hipertiroidismo neonatal
 Disostosis periférica
 Síndrome de Marshall-Smith
 Síndrome de Weaver
 Síndrome de Simpsom-Golabi-Behmel
 Displasia Diastrófica (solo manos)
 Síndrome de Beckwith-Wiedemann
 Síndrome de Sotos
 Síndrome de McCune-Albright
 Homocistinuria
 Lipodistrofia Generalizada
 Síndrome Adrenogenital
 Síndrome de Cushing
 Displasia toraco-asfixiante (Jeune).

23), además la aceleración de la maduración ósea es mayor en los huesos del carpo que en las falanges, signos que lo distinguen junto al síndrome de Weaver del resto de los síndromes con hipercrecimiento.

El síndrome de Sotos, también denominado Gigantismo Cerebral, presenta talla y peso elevados al nacimiento y cursa también con maduración ósea acelerada, pero a diferencia del síndrome de Marshall-Smith y del de Weaver, ésta última es más acentuada en las falanges que en los huesos del carpo (15, 24). El análisis del perfil de los patrones metacarpofalángicos (MCP) es un método que permite la estandarización de las mediciones de la longitud de los huesos de la mano lo que posibilita establecer patrones particulares para diferentes síndromes y la comparación entre ellos (13). Se ha reportado que el síndrome de Sotos presenta un patrón de MCP ca-

racterístico con un pico mayor en el área de la falange proximal y un pico menor en el área de los metacarpianos, mientras que los huesos distales son relativamente cortos (15). El análisis de MCP en nuestro caso arroja un patrón y un valor discriminante (D) similar a los descritos por Butler (15) para Síndrome de Sotos, sin embargo este patrón es variable dependiendo de la edad del individuo y con posible heterogeneidad genética para este síndrome, además el valor discriminante presentado por dicho autor diferencia entre pacientes con síndrome de Sotos y personas normales pero no entre síndrome de Sotos y otros síndromes de sobrecrecimiento. Por otra parte el estudio de Cole y col. (3) en un trabajo sobre criterios diagnósticos e historia natural del Síndrome de Sotos reporta 6 falsos positivos y 10 casos falsos negativos con el uso de MCP, en especial

cuando se estudiaron adolescentes y adultos, lo cual evidencia que si bien el MCPP es una herramienta útil para el diagnóstico de este síndrome, por sí sola no basta para afirmar o negar dicha posibilidad.

Una dificultad adicional para la interpretación del MCPP en el síndrome de Weaver es que no hay reportes en la literatura de un patrón particular en esta enfermedad, posiblemente el limitado número de casos existentes hace difícil establecerlo.

El síndrome de Sotos presenta una facies muy peculiar y característica que incluye los siguientes datos clínicos: dolicocefalia con frente muy amplia y abombada, hipertelorismo, hendiduras palpebrales con desviación antimongoloidea, nariz pequeña con anteversión de las fosas nasales, mandíbula grande y prominente, erupción prematura de los dientes y manos y pies grandes. (6, 25).

La diferenciación clínica entre los síndrome de Sotos y de Weaver puede ser en ocasiones muy difícil de realizar. En una revisión de 79 casos de síndrome de Sotos (25), se encontró, como único diagnóstico incorrecto, dos casos de síndrome de Weaver, que habían sido erróneamente catalogados, por clínicos expertos, como síndromes de Sotos, lo que ilustra las dificultades que pueden presentarse en el diagnóstico diferencial de estos dos síndromes. Esta dificultad podría ser aún más difícil si se comprueba en otros casos de Weaver un MCPP similar al del síndrome de Sotos, tal como el

que aquí se reporta. Una de las características clínicas relativamente frecuentes en Weaver pero no reportada hasta el momento en el síndrome de Sotos es la persistencia de almohadillas embrionarias digitales, este dato clínico, cuando presente, sugiere el diagnóstico de síndrome de Weaver antes que el de síndrome de Sotos.

El síndrome de Beckwith-Wiedemann aunque también presenta macrosomía con edad ósea acelerada, muestra una serie de defectos congénitos, tales como: macroglosia, defectos de la pared abdominal (onfalocoele, hernia umbilical, diástasis de los rectos), defectos renales (nefromegalia, quistes múltiples caliciales, hidronefrosis), surcos u hoyuelos en la región posterior del pabellón auricular, malformaciones cardíacas congénitas, hemihipertrofia e hipoglicemia (6, 26), que permiten diferenciarlo con facilidad de los anteriormente expuestos.

El síndrome de Simpson-Golabi-Behmel es otra entidad caracterizada por sobrecrecimiento de inicio prenatal y edad ósea acelerada. Incluye entre sus características clínicas facies tosca, polidactilia, retardo mental moderado a severo, hipotonía generalizada, defectos de segmentación vertebral y malformaciones cardíacas (27). Dado que la gran mayoría de pacientes reportados son varones y que se encuentran manifestaciones clínicas moderadas en algunas de las madres de dichos pacientes, se considera que es un síndrome de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Este mecanis-

mo hereditario y el cuadro clínico en general permiten usualmente el diagnóstico diferencial con el Weaver.

Casi todos los casos descritos con síndrome de Weaver son de ocurrencia esporádica, sólo se han publicado cuatro familias con otro hermano afectado (4, 9, 17, 19) y otras tres en las que las madres de los propósitos presentan ligeras manifestaciones fenotípicas del síndrome (2, 4, 28). El primer reporte de dos hermanos afectados fue el de Roussounis y Crawford en 1983 (9), el primero de ellos falleció súbitamente a las 48 horas de nacido y la descripción no aportó signos clínicos suficientes para establecer un diagnóstico definitivo (3, 21), la hermana que sobrevivió fue seguida por Cole y col (3) y el estudio cromosómico arrojó un resultado de 46,XX, 5p- (Síndrome de Cri du Chat), concluyendo que estos pacientes no presentaban síndrome de Weaver.

En ese mismo año, Jalaguier y cols. (19) describieron otros dos hermanos afectados, una hembra y un varón, que al ser analizados por Fitch (5) y Cole y col. (3), consideraron que el diagnóstico de Síndrome de Weaver no era concluyente por los signos clínicos descritos en el artículo.

En 1989, Teibi y col. (17), describieron dos hermanos (hembra y varón) hijos de un matrimonio consanguíneo, que presentaban signos similares al Weaver. Ambos tenían un crecimiento acelerado de origen prenatal, hipotonía, retraso psicomotor, piel redundante, anomalías

faciales peculiares, displasia de los dientes, encías aserradas, hiperlaxitud articular y llanto ronco, sin embargo, el segundo de los hermanos tuvo un crecimiento postnatal lento y su maduración esquelética fue retardada a los 13 meses, por lo que no puede ser considerado como un síndrome de Weaver.

Dumic y col. en 1993 (4), describieron gemelos de sexo diferente, diagnosticados a los 14 años, que presentaron al nacimiento crecimiento excesivo, macrocefalia y un patrón facial especial. A la edad del diagnóstico eran obesos y severamente retardados. La madre de estos niños presentó macrocefalia, filtro largo, voz ronca, las orejas grandes, hiperextensibilidad de los dedos, hiperhidrosis palmar y plantar, signos que también presentaron los gemelos, sugiriendo un patrón de herencia autosómico dominante y que parecen diferenciar este cuadro del síndrome de Weaver.

Otro estudio que reporta signos ligeros en la madre de pacientes afectados con el síndrome de Weaver, es el de Ardinger y col. (2), en el que la madre del paciente tenía una talla de 170 cm (90 percentil), una frente amplia e hipertelorismo ocular con inteligencia normal. La abuela del paciente tenía signos faciales similares, una talla por encima del 95 percentil y una hernia umbilical.

En 1985, Stoll y col (28) reportan un síndrome similar al Weaver, en una madre y su hija, el cual se considera actualmente como una entidad distinta del Weaver (29).

Como se evidencia en lo anteriormente expuesto, el análisis de la posible base genética de este síndrome, de acuerdo a los mecanismo usuales clásicos de transmisión hereditaria se hace difícil. No existen elementos suficientes para plantear el patrón de herencia autosómico recesivo, ya que, además de que la mayoría de los casos son esporádicos, en los de ocurrencia familiar (hermanos afectados), el diagnóstico es dudoso en algunos de ellos y en otros se excluye completamente. En aquellas escasas genealogías en las que se reporta a la madre con signos fenotípicos faciales ligeros y talla elevada, es arriesgado proponer el patrón de herencia autosómica dominante, debido a que aún no se conocen las características fundamentales de variación del patrón facial ni del crecimiento total en el adulto, dado que sólo se han descrito 2 pacientes adultos con síndrome de Weaver (2, 7) y en uno de ellos, consideramos que el patrón facial es más característico del síndrome de Sotos (2). Las características de relación de sexos en pacientes afectados permite descartar una herencia ligada a cromosoma X. Por último, en todos los casos reportados en los cuales se han practicado estudios cromosómicos, el cariotipo ha sido descrito como normal.

Los estudios hormonales realizados en la paciente mostraron valores ligeramente elevados de hormonas tiroideas y una respuesta deficiente de hormona de crecimiento luego de estimulación con Clonidina. La literatura consultada no

muestra anomalías tiroideas ni trastornos de hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Weaver. El significado de los valores encontrados nos es desconocido.

En los últimos años se han descubierto una serie de mecanismos de producción de enfermedades genéticas distintos a los ya conocidos mecanismos mendelianos. Uno de ellos, la impronta genómica, ha sido propuesta como responsable en algunos de los síndromes de sobrecrecimiento. Por ejemplo, en el Síndrome de Beckwith-Wiedemann, en el que la mayoría de los casos son esporádicos y el 15% son familiares, un pequeño número presenta alteraciones estructurales a nivel del segmento cromosómico 11p15. Elliot y col. (26) en 49 pacientes sin antecedentes familiares y cariotipo normal, demostraron, en el 28% de los pacientes estudiados, disomía uniparental para el segmento cromosómico 11p15. Todos ellos presentaron una línea celular normal y otra isodisómica paterna lo que indica que la disomía se produjo en el estadio postcigótico.

En el síndrome de Sotos, también la mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito algunos con genealogías autosómicas dominantes. Cole y col. (25) en una excelente revisión de este síndrome consideran que, aún cuando una alta tasa de mutación con capacidad reproductiva (reproductive fitness) disminuida, pudiera ser compatible con los resultados de su estudio, plantean el modelo alternativo de isodisomía uniparental e im-

pronta genómica como otra posible explicación al mecanismo hereditario en dicho síndrome y proponen que un número considerable de estos casos son el resultado de mutaciones puntuales, asociadas a la edad paterna avanzada, en un gen paterno autosómico dominante que interviene en la regulación del crecimiento. En este modelo debería existir impronta genética del alelo materno, por lo que la disomía uniparental materna resultaría en una pérdida de dicha regulación con el subsiguiente sobrecrecimiento.

En el Síndrome de Weaver aún no se han reportado aberraciones cromosómicas asociadas, sin embargo, la mayoría de los afectados son casos esporádicos y en los pocos casos familiares la enfermedad parece transmitirse por vía materna. Es posible entonces plantear la hipótesis de un mecanismo genético similar a los ya descritos o propuestos en otros síndromes de sobrecrecimiento, como sería el de la impronta genómica de un alelo materno y que el alelo paterno funcionando intervenga, como en los anteriores casos, en la regulación del crecimiento. Así, la isodisomía materna o la mutación del alelo paterno, conducirían a la presentación del Síndrome de Weaver.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- WEAVER D., GRAHAMM C.B., THOMAS I.T., SMITH D.: A new overgrowth syndrome with accelerated skeletal maturation , unusual facies, and camptodactyly. *J Pediat* 1974; 84:547-552.
- 2- ARDINGER H. H., HANSON J. W, HARROD M., COHEN M. M., TIBBLES J.A.R., WEICH J. P., YOUNG-WEE T., SOMMER A., GOLDBERG R., SHPRINTZEN R. J., SIDOTI E. J., LEICHTMAN L. G., HOYME, H. E.: Further delineation of Weaver Syndrome. *J Pediat* 1986; 108: 228-235.
- 3- COLE T.R.P., DENNIS N.R., HUGHES, H.E.: Weaver syndrome. *J Med Genet* 1992; 29: 332-337.
- 4- DUMIC M., VUKOVIC J., CVITKOVIC M., MEDICA I.: Twins and their mildly affected mother with Weaver syndrome.: *Clin Genet* 1993; 44: 338-340.
- 5- FITCH N.: The syndromes of Marshall and Weaver. *J Med Genet* 1980; 17: 174-178.
- 6- GORLIN J. R. COHEN M.M., LEVIN L.S.: Syndromes of the head and neck. 1990; p. 318. 3a. ed. Oxford University Press.
- 7- GREENBERG F., WAISEWSKI W., McCABE E.R.B.: Weaver syndrome: the changing phenotype in an adult. *Am J Med Genet* 1989; 33: 127-129.
- 8- KONDO I., KUWAJIMA K.: Weaver syndrome in two japanese children. *Am J Med Genet* 1991; 41: 221-224.
- 9- ROUSSOUNIS M. B., CRAWFORD M. J.: Siblings with Weaver syndrome. *J Pediatr* 1983; 102: 595-597.
- 10- TRABELSI M., BEN HARIZ M., MONASTIRI K., TAKTAK M.,

- BENNACEUR B.: Le syndrome de Weaver. A propos d'un nouveau cas. *Ann Pediatr* 1990; 37: 327-330.
- 11- WEISSWICHERT P.H., KNAPP G., WILLICH E.: Accelerated bone maturation syndrome of the Weaver type. *Europ J Pediatr* 1981; 137: 329-333.
- 12- ARIAS S., MOTA M.: Apparent non-penetrance for dystopia in Waardenburg syndrome type I, with some hints on the diagnosis of dystopia canthorum. *J Génét Hum* 1978; 26: 103-131.
- 13- POZNANSKI A.K., GARN S.M., NAGY, J.M., GALL, J.C.: Metacarpophalangeal pattern profiles in the evaluation of skeletal malformations. *Radiology* 1972; 104: 1-11.
- 14- ARIAS C. S., RODRIGUEZ L. A.: Longitud de metacarplanos y falanges para la población metropolitana de Caracas de ambos sexos adulta y de 2 a 18 años: *Acta Cient Venez* 1980; 31: 475-484.
- 15- BUTLER M.G., DIJKSTRA P.F., MEANEY J.F., GALE, D.D.: Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Sotos syndrome.: A follow-up report on 34 subjects. *Am J Med Genet* 1988; 29: 143-147.
- 16- SLATTER R.E., ELLIOT M., WELHAM K., CARRERA M., SCHOFIELD P.N., BARTON D.E., MAHER E.R.: Mosaic uniparental disomy in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 749-753.
- 17- TEIBI A.S., SUNDARESSHAN T.S., HAMMOURI M.Y., AL-AWADI S.A., AL-SALEM Q.A.: A new autosomal recessive disorder resembling Weaver syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 33:479-482.
- 18- MORENO M., KIRKLAND R.: Another candidate for overgrowth syndrome (Letter) *J Pediatr* 1974, 85:583.
- 19- JALAGUIER J., MONTOYA F., GERMAIN M., BUNNET H.: Avance de la maturation osseuse et syndrome dysmorphique chez deux germains. *J Genet* 1983; 31: 385-395.
- 20- MARSHALL R., GRAHAM C., SCOTT C., SMITH D.: Syndrome of accelerated maturation and relative failure to thrive: a new recognized clinical growth disorder. *J Pediatr* 1971; 78: 95-101.
- 21- FITCH N.: Letter to the editor: update on the Marshall - Smith - Weaver controversy. *Am J Med Genet* 1985; 20:559-562.
- 22- SILVERMAN F.N., KUHN J.P.: *Essentials of Caffey's Pediatric X-Ray Diagnosis*. Mosby- Year Book. Inc. 1990; p.893 St. Louis.
- 23- FERRAN J., DELCOR Y., SENAC J., BROCHE M.: Accélération de la maturation osseuse du nouveauc- né avec dysmorphie faciale, syndrome de Marshall-Smith. *J Radiol*

- Electroc Med Nucl 1978; 59: 579-583.
- 24- DIJKSTRA P.F., COLE T.R., OORTHUYNS J.W., VENEMA H.W., OOSTING J., NUCKE R.E.: Metacarpophalangeal pattern profile in Sotos and Marfan syndrome. Am J Med Genet 1994; 51: 55-56.
- 25- COLE T.R.P., HUGHES H.E.: Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. J Med Genet 1994; 31: 20-32.
- 26- ELLIOT M., MAHER E.R.: Beckwith - Wiedeman syndrome. J Med Genet 1994; 31:560-564, 1994.
- 27- GOLABI M., ROSEN L.: A new X -linked mental retardation - overgrowth syndrome. Am J Med Genet 1984; 17:345 - 358.
- 28- STOLL C., TALON P., MENGUS L., ROTH M. P., DOTT B.: A Weaver like-syndrome with endocrinological abnormalities in a boy and his mother. Clinical Genetics 1985; 28: 255-259.
- 29- MCKUSIC V. : Mendelian Inheritance in man. 1992; pág. 1753. Tenth ed. vol 2. The Johns Hopkins University Press. Baltimore and London.