Rev Obstet Ginecol Venez. 2026; 86 (2): 365-369.
https://doi.org/10.51288/00860219

# Síndrome de Weaver: Mutación en el gen EZH2 y su relación con complicaciones ginecológicas

Drs. Michelle Ocampo Valencia,[1] Sofia Cardona Villegas,[2] Fabian Andrés Ruiz-Murcia.[3]

*RESUMEN*

*El síndrome de Weaver es una rara enfermedad genética causada por mutaciones en el gen EZH2. Su disfunción se asocia con sobrecrecimiento somático, alteraciones neurológicas y esqueléticas, y potencialmente con proliferación celular anómala en tejidos reproductivos. Se describe el caso de una mujer de 29 años con síndrome de Weaver quien presentó hemorragia uterina anormal, anemia grave y dolor pélvico asociados a un útero aumentado de tamaño y compresión ureteral bilateral. Ante la falla del tratamiento médico y la ausencia de deseo reproductivo, se realizó histerectomía total con salpingectomía bilateral y apendicectomía. El estudio histopatológico reportó adenomiosis difusa sin signos de malignidad. La evolución posoperatoria fue satisfactoria. Este caso sugiere que la disfunción epigenética propia del síndrome de Weaver podría contribuir al desarrollo de patologías proliferativas benignas del tracto reproductivo femenino, resaltando la importancia del abordaje interdisciplinario en pacientes con síndromes genéticos raros y manifestaciones clínicas atípicas.*

***Palabras clave**: Síndrome de Weaver; Mutación en EZH2; Epigenética; Hemorragia uterina anormal; Dolor pélvico crónico; Enfermedades raras.*

***Weaver Syndrome: EZH2 gene mutation and its association with gynecologic complications***

*SUMMARY*

*Weaver syndrome is a rare genetic disorder caused by mutations in the EZH2 gene. Its dysfunction is associated with somatic overgrowth, neurological and skeletal abnormalities, and potentially with abnormal cellular proliferation in reproductive tissues. We describe the case of a 29-year-old woman with Weaver syndrome who presented with abnormal uterine bleeding, severe anemia, and pelvic pain associated with an enlarged uterus and bilateral ureteral compression. Due to failure of medical management and absence of reproductive desire, total hysterectomy with bilateral salpingectomy and appendectomy was performed. Histopathological examination revealed diffuse adenomyosis without evidence of malignancy. The postoperative course was satisfactory. This case suggests that the epigenetic dysfunction characteristic of Weaver syndrome may contribute to the development of benign proliferative pathologies of the female reproductive tract. It highlights the importance of an interdisciplinary approach in patients with rare genetic syndromes presenting with atypical clinical manifestations.*

***Keywords:** Weaver Syndrome; EZH2 Mutation; Epigenetics; Abnormal Uterine Bleeding; Chronic Pelvic Pain: Rare Diseases.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Weaver (WVS) (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): #277590) es una rara enfermedad genética, con una prevalencia difícil de establecer debido a su baja ocurrencia y subregistro; no se cuenta con cifras precisas de incidencia o prevalencia (1). El WVS es causado por una mutación heterocigótica en el gen *EZH2* (7q35-q36) (OMIM: *601573), el cual codifica una metiltransferasa de histonas que constituye el componente catalítico del complejo PRC2, cuya función principal es la represión de la transcripción a través de la metilación de H3K27 (2). En el síndrome de Weaver, las mutaciones en *EZH2* resultan en una actividad reducida de la metiltransferasa de histonas, lo que lleva a una disminución de la trimetilación de la lisina 27 en la histona H3 (H3K27me3). Esto genera una alteración en la represión epigenética sobre genes promotores de crecimiento, dando lugar al fenotipo con sobrecrecimiento pre- y posnatal acelerado,

[1]Médico Interno. Estudiante decimotercer semestre. Programa Académico de Medicina. Semillero de Investigaciones en Ginecología y Obstetricia. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira. Colombia. [2]Estudiante decimoprimer semestre. Programa Académico de Medicina. Semillero de Investigaciones en Ginecología y Obstetricia. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira. Colombia. [3]Ginecólogo y Obstetra. Grupo de Investigación MEOCRI. Profesor Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira. Colombia. Profesor Universidad de Caldas. Manizales. Colombia.
Correo para correspondencia: fabianandres.ruiz@utp.edu.co

**Forma de citar este artículo:** Ocampo Valencia M, Cardona Villegas S, Ruiz-Murcia FA. Síndrome de Weaver: Mutación en el gen EZH2 y su relación con complicaciones ginecológicas. Rev Obstet Ginecol Venez. 86(2):365-369. DOI: 10.51288/00860219

asociado con un conjunto distintivo de anomalías craneofaciales, esqueléticas y neurológicas, resaltando la talla alta, macrocefalia, maduración ósea acelerada, discapacidad intelectual variable y rasgos faciales distintivos (3).

Además, existen reportes que sugieren una asociación entre su mutación y la proliferación celular anormal en tejidos uterinos, favoreciendo condiciones como miomatosis o endometriosis, representando un reto en el manejo de la paciente, relacionado con la magnitud de los síntomas y el compromiso de los órganos (4, 5).

## REPORTE DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 29 años con diagnóstico molecular de WVS, nulípara, con vida sexual activa, sin deseo de fertilidad, con uso de preservativo como método anticonceptivo, con antecedente quirúrgico de instrumentación vertebral para manejo de escoliosis y hernias discales, que consultó con cuadro de dolor pélvico, dispareunia y hemorragia uterina anormal, caracterizada por ciclos menstruales de 12 días de duración, cada 20 días aproximadamente, que generó anemia grave, ameritando transfusión de hemoderivados. Al examen físico, resaltaba una estatura de 192 cm, un peso de 120 kg, hipertelorismo, microtia, frente ancha, micrognatia e hipotonía. La ecografía transvaginal evidenció el útero aumentado de tamaño (19,5 x 12,5 x 10 cm), con endometrio heterogéneo de 35 mm, ovarios de aspecto multifolicular, con aumento de tamaño y ecogenicidad; se realizó biopsia endometrial que descartó malignidad.

Se decidió manejo farmacológico con endoceptivo intrauterino liberador de levonorgestrel, con mejoría clínica durante 6 meses, tras lo cual hubo nueva aparición de síntomas. Consultó por cuadro de urosepsis por *Burkholderia cepacia*, que requirió antibioticoterapia endovenosa de amplio espectro; durante la hospitalización se documentó hidronefrosis bilateral grado III, secundaria a efecto compresivo del útero, evaluada por el servicio de urología, se ofreció manejo con derivación renal por nefrostomía (Figura 1).

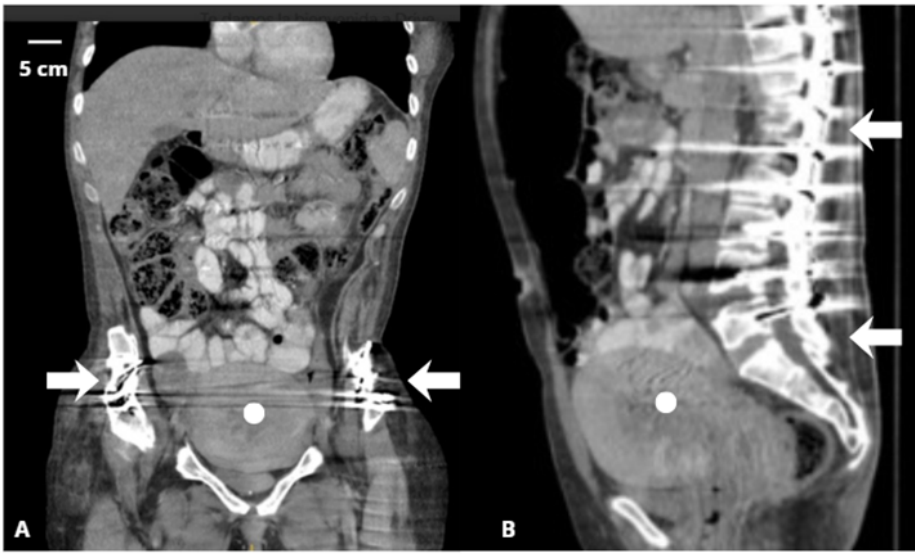



Figura 1. Tomografía computarizada abdominopélvica. A: Vista coronal. B: Vista sagital.
Punto blanco: útero aumentado de tamaño, nótese el engrosamiento endometrial.
Flechas blancas: artefacto por instrumental ortopédico

Ante la recurrencia del sangrado, aumento de dolor pélvico, la compresión ureteral y el compromiso sistémico por urosepsis, y el no deseo de embarazo, se decidió realizar histerectomía total con salpingectomía bilateral, asegurando hemostasia con sistema de energía bipolar avanzada; en el acto quirúrgico se evidenció una masa anexial izquierda de 3,5 × 2 × 1,5 cm, dependiente del ovario homolateral, de superficie cerebriforme y color grisáceo; se procedió a su resección, preservando las estructuras adyacentes, y se llevó a cabo ooforopexia bilateral para minimizar el riesgo de torsión ovárica en el posoperatorio (Figura 2). También se identificó el apéndice cecal de 12,5 cm de longitud, con signos inflamatorios, por lo cual se realizó apendicectomía (Figura 3). No se presentaron complicaciones intraoperatorias mayores.




Figura 2. Pieza quirúrgica *in situ*. Puntos blancos: ovarios aumentados de tamaño. Flechas blancas: trompas de Falopio. Flecha negra: Masa anexial (Vista cefálica).

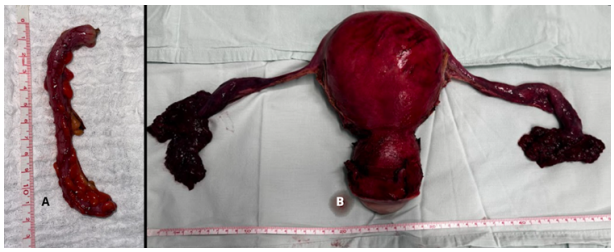



Figura 3. Pieza quirúrgica. A. Apéndice cecal aumentado de tamaño. B: Útero y trompas de Falopio aumentados de tamaño.

El reporte de patología indicó un útero aumentado de tamaño, aproximadamente 1500 gramos adenomiosis difusa, cervicitis crónica y endometrio proliferativo sin signos de malignidad, las tubas uterinas medían aproximadamente 7 cm, sin alteraciones macroscópicas; la masa anexial correspondió a parénquima ovárico con cambios atróficos y el apéndice cecal presentó morfología histológica habitual.

En el posoperatorio inmediato cursó con hipertensión *de novo*, manejada con losartán e hidroclorotiazida, el dolor fue controlado con analgesia multimodal. Recibió antibiótico de amplio espectro por antecedentes de infecciones urinarias, la función renal se mantuvo conservada, con gasto urinario adecuado por nefrostomías funcionales. No se presentaron eventos adversos ni necesidad de reintervención. Fue dada de alta tras una semana de vigilancia intrahospitalaria.

En el seguimiento, tras 3 meses de posoperatorio, ginecología documentó adecuada cicatrización quirúrgica, sin sangrado residual ni formaciones anexiales nuevas; urología confirmó función renal izquierda preservada mediante renograma diurético, creatinina en rango normal y nefrostomías funcionales con plan de retiro progresivo y medicina interna mantuvo control de la hipertensión arterial. Seis meses después del procedimiento, la paciente ha mostrado buena tolerancia a la intervención, sin complicaciones tardías ni reingresos, tolerando retiro de nefrostomías con posterior diuresis espontánea, sin nuevos episodios de urosepsis, manifiesta mejoría significativa de dolor pélvico y dispareunia, además de satisfacción con el manejo recibido.

## DISCUSIÓN

El WVS fue descrito en 1974 en un grupo de pacientes con sobrecrecimiento somático, alteraciones esqueléticas, discapacidad intelectual y rasgos

dismórficos, representando un gigantismo no hipofisiario (6). Es una enfermedad genética poco frecuente causada por mutaciones en el gen *EZH2*, con una participación conocida en la represión epigenética de genes asociados a proliferación celular (1-3). La disfunción del gen *EZH2* ha sido asociada con condiciones ginecológicas proliferativas como la endometriosis y la miomatosis uterina (4, 5, 7), aunque estas asociaciones se han descrito de forma limitada, refuerzan la posibilidad biológica de las manifestaciones observadas en esta paciente.

La sobreexpresión o mutación de *EZH2* ha sido asociada con remodelación aberrante de la cromatina, promoción de proliferación celular y resistencia al tratamiento hormonal en tejido endometrial y miometrial (4, 7, 8). Además, se ha demostrado que *EZH2* regula la expresión de genes implicados en la angiogénesis y el microambiente inflamatorio intrauterino, lo que sugiere un rol activo en el desarrollo de patologías ginecológicas benignas con comportamiento expansivo (7 - 9), al tiempo que interviene en la regulación de células estromales en el endometrio, vinculando su función con los ciclos menstruales y respuestas hormonales anómalas (10). Estas observaciones respaldan la hipótesis de que, incluso en ausencia de malignidad, mutaciones germinales en *EZH2*, como las presentes en el síndrome de Weaver, podrían influir en la aparición y progresión de patologías ginecológicas graves como la observada en este caso (11, 12), en el que la paciente presentó manifestaciones ginecológicas y urológicas que requirieron una intervención quirúrgica. Este reporte adquiere relevancia clínica por la escasez de literatura que documenta la expresión ginecológica del WVS en mujeres en edad reproductiva.

Respecto a la frecuencia de manifestaciones ginecológicas en el WVS, la literatura médica revisada no describe una asociación específica o recurrente entre este síndrome y alteraciones ginecológicas directas. Las revisiones clínicas más extensas sobre el fenotipo de pacientes con mutaciones en *EZH2, EED* o *SUZ12* no reportan manifestaciones ginecológicas como parte del espectro clínico principal, sin embargo existe evidencia que lo relaciona con mayor riesgo de disfunción ovárica, abortos o cáncer (10 - 15), lo cual no fue presentado en este caso. La presencia de masa anexial, anemia grave y hemorragia uterina persistente constituyó un escenario clínico que desafió los intentos de manejo conservador; la decisión de realizar una intervención quirúrgica definitiva fue respaldada por el consenso interdisciplinario y la voluntad expresa de la paciente, quien contaba con paridad satisfecha.

Este caso pone en evidencia que la disfunción epigenética del gen *EZH2* podría expresarse en el tracto ginecológico con manifestaciones estructurales y sintomáticas graves. También destaca la importancia de la valoración integral en pacientes con síndromes genéticos poco frecuentes, donde la toma de decisiones debe equilibrar riesgos, funcionalidad orgánica, deseos reproductivos y calidad de vida. Dentro de las limitaciones del caso se reconoce la ausencia de estudios funcionales epigenéticos avanzados, así como el corto periodo de seguimiento posoperatorio, que no permite valorar aún el impacto a largo plazo de la intervención; sin embargo, los hallazgos histopatológicos benignos y la buena evolución clínica fortalecen el juicio clínico tomado.

## CONCLUSIÓN

Este caso ilustra una manifestación ginecológica grave en una paciente con síndrome de Weaver, una enfermedad genética poco común, vinculada a mutaciones en el gen *EZH2*. La paciente presentó hemorragia uterina anormal, anemia grave y compromiso urológico secundario a un útero aumentado de tamaño, lo que condujo a la necesidad de histerectomía. Aunque el compromiso ginecológico no es una característica clásica del WVS, este reporte

plantea una posible asociación entre la disfunción epigenética de *EZH2* y alteraciones proliferativas del tracto reproductivo femenino, incluyendo miomatosis, endometriosis y malignidad, además de falla ovárica y pérdida gestacional. La intervención oportuna, guiada por un abordaje interdisciplinario y centrada en los deseos de la paciente, permitió una evolución clínica favorable, destacando la importancia del reconocimiento de manifestaciones atípicas en síndromes genéticos poco frecuentes.

**Los autores declaran no tener conflictos de interés.**

## REFERENCIAS


1. OMIM [Internet]. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Weaver syndrome; WVS; [consultado 12 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://omim.org/entry/277590
2. OMIM [Internet]. [cited 2025 Sep 12]. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Enhancer of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit; EZH2; [consultado 12 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://omim.org/entry/601573
3. Tatton-Brown K, Murray A, Hanks S, Douglas J, Armstrong R, Banka S, *et al*.; Childhood Overgrowth Consortium; Rahman N. Weaver syndrome and EZH2 mutations: Clarifying the clinical phenotype. Am J Med Genet A. 2013;161A(12):2972-80. DOI: 10.1002/ajmg.a.36229.
4. Nanjappa MK, Mesa AM, Medrano TI, Jefferson WN, DeMayo FJ, Williams CJ, *et al*. The histone methyltransferase EZH2 is required for normal uterine development and function in mice†. Biol Reprod. 2019;101(2):306-317. DOI: 10.1093/biolre/ioz097.
5. LE KN, Benor A, Decherney A. An update on epigenetic mechanisms in endometriosis. Minerva Obstet Gynecol. 2025;77(4):300-308. DOI: 10.23736/S2724-606X.24.05631-8
6. Weaver DD, Graham CB, Thomas IT, Smith DW. A new overgrowth syndrome with accelerated skeletal maturation, unusual facies, and camptodactyly. J Pediatr. 1974;84(4):547-552. DOI: 10.1016/s0022-3476(74)80675-x
7. Ni N, Jalufka FL, Fang X, McCreedy DA, Li Q. Role of EZH2 in Uterine Gland Development. Int J Mol Sci. 2022;23(24):15665. DOI: 10.3390/ijms232415665
8. Fang X, Ni N, Lydon JP, Ivanov I, Bayless KJ, Rijnkels M, *et al*. Enhancer of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit Is Required for Uterine Epithelial Integrity. Am J Pathol. 2019;189(6):1212-1225. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.02.016.
9. Wassef M, Michaud A, Margueron R. Association between EZH2 expression, silencing of tumor suppressors and disease outcome in solid tumors. Cell Cycle. 2016;15(17):2256-2262. DOI: 10.1080/15384101.2016.1208872
10. Roy S, Sinha N, Huang B, Cline-Fedewa H, Gleicher N, Wang J, *et al*. Jumonji Domain-containing Protein-3 (JMJD3/Kdm6b) Is Critical for Normal Ovarian Function and Female Fertility. Endocrinology. 2022;163(5):bqac047. DOI: 10.1210/endocr/bqac047.
11. Zhang H, Li C, Li W, Xin W, Qin T. Research Advances in Adenomyosis-Related Signaling Pathways and Promising Targets. Biomolecules. 2024;14(11):1402. DOI: 10.3390/biom14111402
12. Deevy O, Bracken AP. PRC2 functions in development and congenital disorders. Development. 2019;146(19):dev181354. DOI: 10.1242/dev.181354
13. Sirohi VK, Medrano TI, Kannan A, Bagchi IC, Cooke PS. Uterine-specific Ezh2 deletion enhances stromal cell senescence and impairs placentation, resulting in pregnancy loss. iScience. 2023;26(7):107028. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107028
14. Alldredge JK, Eskander RN. EZH2 inhibition in ARID1Amutated clear cell and endometrioid ovarian and endometrioid endometrial cancers. Gynecol Oncol Res Pract. 2017; 4:17. DOI: 10.1186/s40661-017-0052-y
15. Fang X, Ni N, Wang X, Tian Y, Ivanov I, Rijnkels M, *et al*. EZH2 and Endometrial Cancer Development: Insights from a Mouse Model. Cells. 2022;11(5):909. DOI: 10.3390/cells11050909.


Recibido 22 de octubre de 2025
Aprobado para publicación 10 de junio de 2026