

Weaver Sendromunda Gelişimsel Seyir ve İzlem: Genetik Olarak Doğrulanmış Bir Olguda Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Perspektifi

Yazarlar: Deniz Şahin Yavuz¹, Doç. Dr. Damla Eyüboğlu¹, Doç. Dr. Murat Eyüboğlu¹

Kurum: ¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

GİRİŞ

Weaver sendromu (WS), ilk kez 1974 yılında Weaver ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Prenatal ve postnatal dönemde hızlanmış büyüme, ileri kemik yaşı, karakteristik yüz dismorfizmleri ve nörogelişimsel etkilenim ile seyreden nadir bir aşırı büyüme sendromudur (1).

Sendromun genetik temeli, 2011 yılında Tatton-Brown ve ark. tarafından EZH2 geninde heterozigot patojenik varyantların gösterilmesiyle aydınlatılmıştır (2).

EZH2, Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2)'nin katalitik alt birimi olup, histon H3 lizinin 27. pozisyonunda metilasyon (H3K27me1/2/3) yaparak gen ekspresyonunu epigenetik düzeyde baskılar (2–3,5).

Deevy ve ark. (2024), WS'ye neden olan varyantların PRC2 aktivitesini dominant-negatif biçimde baskıladığını, H3K27me2/3 düzeylerini azalttığını ve buna bağlı olarak kromatin kompaktlığının bozulduğunu göstermiştir (5).

GeneReviews (2025), EZH2 ilişkili aşırı büyümenin klasik WS ile hafif formlar arasında değişen bir spektrum oluşturduğunu belirtir. Klinik tablo; uzun boy, makrosefali, kamptodaktili, gevşek cilt, skolyoz ve düşük perdeli ses gibi bulgularla karakterizedir (4). Nörogelişimsel olarak hafif zeka geriliği, öğrenme güçlüğü ve sosyal etkileşim problemleri görülebilir (4,6).

Epidemiyolojik veriler sınırlıdır. 2025 tarihli bir derlemeye göre Dünya genelinde 70'in altında genetik olarak doğrulanmış WS olgusu bulunmaktadır (6,8). Türkiye'den ise genetik olarak doğrulanmış mevcut literatürde 2 vaka olduğu bildirilmiştir (8).

OLGU SUNUMU

14 yaşında kız olgu, 32. gebelik haftasında preeklampsi nedeniyle preterm doğmuş, doğumda 3000 g/52 cm >99 percentil olarak ölçülmüş ve 49 gün yenidoğan yoğun bakımda kalmıştır. Bu dönemde Patent Ductus Arteriosus (PDA) tanısı almıştır.

Gelişimsel gecikme basamakları ve dismorfik bulgular nedeniyle 4 yaşında genetik inceleme yapılmış, EZH2 geninde patojenik varyant saptanarak WS tanısı doğrulanmıştır.

Fizik muayene: Geniş alın, düşük yerleşimli kulaklar, yumuşak cilt, pectus carinatum, kamptodaktili, skolyoz, düşük perdeli ses ve yüksek dereceli hipermetropi mevcuttur.

Gelişimsel öyküsü: Desteksiz oturma 10 ay, yürüme 20 ay, iki kelimeli cümleler 18 ay, tuvalet eğitimi 3 yaş, okuma-yazmayı 1. Sınıfta öğrenmiş olup, basit matematik işlemlerinde zorlandığı ebeveynler tarafından bildirilmiş olup, yaşitlarına göre gelişimsel gerilik gösterdiği anlaşılmaktadır.

Boy: 185 cm >99.9 percentil olup yaşitlarının belirgin üzerindedir.

Zeka değerlendirmesi: WISC-R 73–82 (sınır-donuk normal).

Eğitim: Hasta 10 yıldır düzenli özel eğitim (grup ve bireysel olmak üzere) almakta, ilkökul öğrenimin bir kısmını, ortaokul öğrenimini kaynaştırma öğrencisi olarak almıştır, sınıf tekrarı bulunmamakta, akademik başarısı ılımlı gerilik göstermektedir.

Etik: Hasta ve ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Weaver sendromu, EZH2 gen varyantlarının neden olduğu epigenetik bir bozukluk sonucu ortaya çıkan aşırı büyüme sendromudur.

Moleküler düzeyde, varyantlar PRC2 kompleksinin SET domainini etkileyerek H3K27 trimetilasyonunun azalmasına ve büyüme düzenleyici genlerin yanlış aktive olmasına neden olur (2-5).

Klinik spektrum geniştir. Kendir-Demirkol ve ark. (2023), olgularında prenatal polihidramnios, gingival hipertrofi ve periventriküler lökomalazi gibi ek bulgular tanımlayarak fenotipin genişliğini vurgulamıştır (7).

Ünsal ve ark. (2025), WS'de büyüme eğrisinin 97. persentil üzerinde stabil seyrettiğini ve ek endokrin anomali saptanmadığını bildirmiştir (8). Bu durum, WS'nin "stabil yüksek büyüme paternine" işaret etmektedir.

Ren ve ark. (2025) tarafından bildirilen derlemede, dünya genelinde <70 olgu tanımlanmış ve fenotip-genotip ilişkilerinin oldukça değişken olduğu vurgulanmıştır (6).

Oh ve ark. (2023), EZH2 varyantlı bir Koreli olguda nöroblastoma birlikteliği bildirmiştir (9).

Ancak GeneReviews (2025) ve Ünsal (2025), malignite riskinin yaklaşık %5–10 aralığında olduğunu, rutin tarama için yeterli kanıt bulunmadığını belirtmektedir (4,8).

Çocuk psikiyatrisi açısından, WS'de bilişsel etkilenim genellikle hafif düzeydedir, ancak erken tanı ve uzun süreli özel eğitim, sosyal uyumu koruyabilir. Sunulan olguda 10 yıllık özel eğitim ile akademik uyumun sürdürülmesi, erken müdahalenin koruyucu rolünü desteklemektedir.

SONUÇ

Weaver sendromu, EZH2 varyantlarının neden olduğu epigenetik regülasyon bozukluğu sonucu gelişen nadir bir aşırı büyüme sendromudur.

Dünya genelinde 70'ten az, Türkiye'de iki genetik olarak doğrulanmış vaka bulunmaktadır.

Erken tanı, multidisipliner izlem ve özel eğitim, sosyal işlevsellik ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlar.

Olgumuz, çocuk psikiyatrisi biriminde uzun süreli izlenen ve erken yaşta tanı almış nadir örneklerden biridir. Zekâ düzeyinin sınır düzeyde seyretmesi ve sosyal işlevselliğin belirli ölçüde korunmuş olması, özel eğitim desteğinin sürekliliği ve erken müdahale uygulamalarının olası olumlu etkilerini yansıtmaktadır. Ayrıca, olgunun akademik entegrasyonunun sağlanabilmiş olması, çevresel desteklerin işlevselliğe olan katkısını göstermektedir. Bu sunum, nadir görülen genetik sendromların gelişimsel ve psikiyatrik izleminin disiplinler arası önemine dikkat çekmektedir.

KAYNAKLAR

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(4):547–552.
2. Tatton-Brown K, Hanks S, Ruark E, et al. Germline mutations in the oncogene EZH2 cause Weaver syndrome and increased human height. Oncotarget. 2011;2(12):1127–1133.
3. Gibson WT, Hood RL, Zhan SH, et al. Mutations in EZH2 cause Weaver syndrome. Am J Hum Genet. 2012;90(1):110–118.
4. Ocansey S, Tatton-Brown K. EZH2-Related Overgrowth. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2025. Updated June 26, 2025.

5. Deevy O, Monger C, Matrà F, et al. Dominant negative effects on H3K27 methylation by Weaver syndrome-associated EZH2 variants. *bioRxiv*. 2024. doi:10.1101/2023.06.01.543208.
6. Ren L, Jiang L, Jiang X, et al. Clinical and genetic characterization of Weaver syndrome: a case with EZH2 mutation and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(36):e44080.
7. Kendir-Demirkol Y, Yeter B, Jenny LA. Expanding the phenotypic and genotypic spectrum of Weaver syndrome: A missense variant of the EZH2 gene. *Mol Syndromol*. 2023;13(4):1–7. doi:10.1159/000533733.
8. Ünsal Y, Yıldırım N, Buluş AD, Kılıç E. A new case with Weaver syndrome: Delineating natural course and growth pattern, further clarifying clinical phenotype. *Mol Syndromol*. 2025;16:187–193. doi:10.1159/000541476.
9. Oh I, Kim B, Lee J-S, et al. First Korean case of Weaver syndrome along with neuroblastoma and genetic confirmation of EZH2 variant. *Lab Med Online*. 2023;13(1):48–52. doi:10.47429/lmo.2023.13.1.48.