

Síndrome de Werner: a propósito de un caso probable

Werner's syndrome, about a probable case

**María A. Acosta-Aragón PhD¹,
Marco F. Sierra-Zúñiga MD²,
Nelson F. Sotelo-Muñoz MD³**

Resumen: el síndrome de Werner es una patología poco frecuente, de herencia autosómica recesiva, caracterizado por signos de envejecimiento prematuro y tendencia a desarrollar tumores malignos. El diagnóstico de esta enfermedad es principalmente clínico, con hallazgos predominantes como talla baja y envejecimiento precoz. En este artículo se presenta el caso de un paciente de 49 años de edad, con signos tempranos de envejecimiento desde los 15 años y aterosclerosis temprana asociada, que lo lleva a amputación quirúrgica de extremidad inferior derecha. De acuerdo con los criterios diagnósticos del síndrome de Werner este es el primer caso probable en el suroccidente colombiano.

Palabras clave: progeria en el adulto, síndrome de Werner, envejecimiento prematuro, tumores malignos, atrofia muscular, manejo de caso.

Acosta-Aragón MA, Sierra-Zúñiga MF, Sotelo-Muñoz NF. Síndrome de Werner: a propósito de un caso probable. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 485-492.

¹ Médica y Cirujana, MSc en Biología, área Genética Clínica, PhD en Genética de Poblaciones Humanas y Genética Forense. Profesora titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. Correo electrónico: morin1924@gmail.com

² Médico y cirujano, residente en Pediatría, Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

³ Médico Interno, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2017; 23: 485-492

Módulo 21 (Casos Clínicos), número 20. Editora Médica Colombiana S. A. 2017.

Recibido el 15 de mayo de 2017; aceptado el 23 de octubre de 2017.

El síndrome de Werner, descrito en 1904 por el oftalmólogo alemán Carl Wilhelm Otto Werner [1], es una patología poco frecuente, autosómica recesiva, caracterizada por signos de envejecimiento prematuro y tendencia al desarrollo de tumores malignos [1,2], que presenta una mayor incidencia en grupos con alto grado de consanguinidad, fundamentalmente en países como Japón [3]. El gen responsable de este síndrome es el *WRN*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 8 (8p12.6) [2], el cual codifica para una enzima de reparación del ADN, una helicasa específicamente (proteína de Werner), cuya mutación causa que las células se dividan más lentamente o que dejen de dividirse en etapas tempranas [4].

El diagnóstico del síndrome de Werner es principalmente clínico [4,5], donde la talla baja y el envejecimiento precoz son las características predominantes, y su confirmación se realiza a través de pruebas moleculares para la detección de mutaciones en el gen *WRN*. La esperanza media de vida se estima alrededor de los 45 a 50 años. El enfoque terapéutico está dirigido hacia el manejo de las diferentes complicaciones propias de la enfermedad [1]. El objetivo de esta publicación es presentar el primer caso probable de síndrome de Werner encontrado en el suroccidente colombiano.

Caso clínico

Paciente masculino de 49 años de edad, procedente del departamento del Cauca (Colombia), con encanecimiento prematuro de aparición parcial a los 18 años y total a los 25 años. El inicio de su enfermedad se presentó a los 15 años de edad con una lesión ulcerada en miembro inferior derecho. Inicialmente, recibió tratamiento empírico con remedios

caseros, sin mejoría, por lo que en el año 2011 se le realizaron injertos cutáneos, los cuales se necrosaron, con posterior abandono del tratamiento. De igual manera, desde el año 2012 tiene diagnóstico de catarata ocular bilateral y presenta pérdida progresiva de la visión.

En febrero de 2017 el paciente consultó nuevamente al servicio de urgencias por persistencia de una lesión en el miembro inferior derecho, que indicaba una posible enfermedad arterial oclusiva crónica. Durante esta atención fue evaluado por el servicio de neurología, con hallazgo de deformidad por contractura en pie derecho, asociada a atrofia de los grupos musculares superiores e inferiores y asimetría de los cuádriceps dada por una gran atrofia de la extremidad inferior derecha. También fue valorado por un oftalmólogo, quien corroboró la presencia de cataratas bilaterales, para las cuales se propuso manejo quirúrgico ambulatorio.

Durante la hospitalización se realizó electromiografía de miembros inferiores, en la que se encontró una probable mononeuropatía del nervio peroneo común derecho y su rama sensitiva, con limitaciones en la adecuada exploración de dicho nervio por la presencia de una lesión ulcerosa distal en la pierna derecha, sin signos de polineuropatía motora sensitiva. Posteriormente, se practicó arteriografía de miembros inferiores que demostró una oclusión de la arteria tibial anterior y la arteria pedia, lo que ameritó la amputación infracondílea de la pierna derecha debido al compromiso clínico y la historia de evolución tórpida previa.

El fenotipo del paciente y el conjunto de hallazgos clínicos encontrados a nivel osteomuscular, neurológico, cutáneo, vascular y ocular, sugirieron la posibilidad de que el pa-

ciente cursara con una entidad clínica de origen genético, por lo cual se solicitó la valoración por la especialidad de Genética Clínica.

La anamnesis realizada, mientras el paciente estuvo hospitalizado, permitió establecer que es el quinto hijo de un padre y una madre de 83 años (con 34 años al momento del nacimiento del paciente), ambos procedentes de la misma región en el municipio de Santa Rosa, Cauca, aunque de diferente vereda y no consanguíneos. Los ocho hermanos producto de la misma unión padre-madre tienen edades que oscilan entre los 40 y 60 años, todos sanos. El paciente no presenta antecedentes familiares de un cuadro clínico similar. En la revisión por sistemas el paciente informa que presenta alucinaciones visuales y auditivas, con crisis de ira e ideación paranoide desde los 18 años.

Al examen físico se encontró un paciente con aspecto senil. Entre los datos antropométricos se registró: peso: 50 kg, talla: 1,59 m, envergadura menos la talla: -3,7 cm, índice de masa corporal: 19,8 kg/m², perímetro cefálico: 50 cm, distancia intercántica: 90 x 35 mm, pabellones auriculares: 6,9 x 2,5 cm, distancia intermamilar: 27,5 cm. Además, encanecimiento generalizado en cuero cabelludo, cejas y pestañas escasas y encanecidas, frente amplia y prominente, ojos con cataratas bilaterales y visión de luz a 30 cm. El labio inferior presentaba lesión granulomatosa hiperpigmentada (véase figura 1). Igualmente, mostraba exodoncia total superior, dientes en maxilar inferior cónicos con esmalte desgastado y diastemas interdentes.

Asimismo, el paciente exhibía corazón rítmico y sin soplos, abdomen que permitía la palpación del hígado a 2 cm por debajo

de la reja costal derecha. Las extremidades presentaban gran atrofia muscular y poco tejido adiposo. El miembro inferior derecho presentaba pulsos de difícil valoración debido al dolor y la amputación infracondílea, con muñón cubierto, en el miembro inferior izquierdo pulso pedio disminuido y en el músculo poplíteo de regular intensidad. El pie izquierdo tenía cabalgamiento de hallux sobre segundo y tercer dedo, uñas cortas de mala calidad, con signos clínicos que sugieren onicomiosis, y miembros superiores con atrofia de los músculos interóseos (véase figura 1).

Por otra parte, se encontró la piel con alteración en el color y la textura, seca, con presencia de manchas hipo e hipercrómicas, y algunas áreas atróficas y con lesiones ulceradas (véase figura 1). A nivel genitourinario se halló escaso vello púbico, además de atrofia testicular y de pene. En la exploración del sistema nervioso central se halló lenguaje claro, con voz claramente agudizada, fuerza muscular en miembros superiores 4/5, con tono conservado y reflejo osteotendinoso (ROT) ++, fuerza muscular en miembro inferior izquierdo 4/5, con tono conservado, reflejo osteotendinoso (ROT) +++ y sensibilidad conservada, pares craneales con disminución de la agudeza visual y auditiva, sensibilidad en cara conservada y movimientos faciales y oculares normales.

Los hallazgos clínicos descritos permitieron establecer la impresión diagnóstica de un síndrome de Werner, por lo cual se pidió valoración por los servicios de nutrición, psiquiatría y dermatología; además de la solicitud de la prueba molecular diagnóstica confirmatoria, glicemia en ayunas, pre y posprandial, pruebas tiroideas, pruebas de función renal y ecografía renal y de vías urinarias.



Figura 1. Fotografías del paciente. Véase descripción en el caso clínico.

El examen mental realizado por un psiquiatra durante la hospitalización describió un paciente consciente, euproséxico, desorientado en tiempo y lugar, levemente ansioso, con alucinaciones visuales y auditivas, y pensamiento concreto con ideación sobrevalorada y paranoide, por lo que se indicó manejo con olanzapina y biperideno, y seguimiento ambulatorio. Por otro lado, el servicio de nutrición clínica indicó plan con suplementos nutricionales. El área de dermatología describió signos característicos del síndrome de Werner como poliosis, facies de pájaro, piel atrófica, elastosis solar temprana, aterosclerosis y voz aguda, y consideran que para el momento no había sintomatología de quiste mucoso de labio inferior, por lo que se sugiere control por consulta externa.

Los resultados de los paraclínicos realizados durante la hospitalización fueron los siguientes:

1. Ecografía renal y vías urinarias: riñones de forma, tamaño, posición y ecogenicidad normal, sin lesiones focales, diferenciación cor-

ticomedular conservada, próstata de forma, tamaño y ecogenicidad normal.-

2. Ecografía Doppler a color de vasos de cuello: Doppler carotideo normal.

3. Radiografía de tórax: normal.

4. Electrocardiograma: normal.

5. Pruebas sanguíneas: glicemia pre y posprandial normales, función renal normal, función tiroidea normal.

Finalmente, el paciente, después de 24 días de estancia hospitalaria, egresa de la institución y se cita a control ambulatorio con resultados de exámenes e interconsultas ordenadas, quedando pendiente la realización de la prueba molecular, la cual hasta la fecha de publicación de este caso no ha sido autorizada por la Entidad Prestadora de Salud del paciente.

Para la divulgación de la información de este caso clínico y la obtención de las fotografías

se obtuvo consentimiento informado del paciente, quien aprobó que se realizaran con fines académicos.

Discusión

El envejecimiento se considera un proceso inexorable, irreversible y perjudicial, inherente a los seres vivos. A pesar de los avances en la ciencia y la tecnología los mecanismos implicados en su aparición continúan siendo un misterio para la comunidad científica [6]. Por su parte, los síndromes de envejecimiento prematuro son condiciones genéticas extremadamente raras, entre estos se encuentran el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, identificable desde la infancia, y el síndrome de Werner, conocido como “progeria del adulto”, debido a que su diagnóstico se realiza a una edad promedio de 46 años [7,8].

El síndrome de Werner es una patología poco frecuente, con un patrón de herencia autosómico recesivo, caracterizado por la aparición de signos de envejecimiento de forma acelerada y prematura [8,9] y una tendencia a desarrollar tumores malignos 10 veces mayor que en la población general [1,2]. La frecuencia del síndrome de Werner se ha estimado de 300 casos por cada 100.000.000 de personas [8], con una mayor prevalencia en la población japonesa, donde uno de cada 166 individuos son heterocigotos para esta condición [9-11].

El primer caso del síndrome de Werner fue reportado en 1904 por el médico alemán Otto Werner; sin embargo, solo hasta 1996, casi un siglo después, se logró identificar el gen cuyas mutaciones están implicadas en el desarrollo de este síndrome. Este corresponde al gen *WRN*, localizado en el cromosoma 8p12.6 y que abarca una región

genómica de 140 kb que contiene 35 exones. Hasta la fecha, alrededor del mundo se han descrito más de 80 mutaciones que afectan este locus, las cuales pueden estar presentes a lo largo de toda su extensión y que producen pérdida de la función (mutaciones nulas), entre las que se incluyen inserciones, deleciones, sustituciones, mutaciones sin sentido y mutaciones de sentido erróneo [9,11,12].

El gen *WRN* codifica para una proteína de 1.432 aminoácidos de longitud, correspondiente a una de las cinco helicasas que conforman la familia RecQ [2]. Los síndromes de Werner, Bloom y Rothmund-Thomson se explican por la pérdida de la función en elementos diferentes de esta familia; en el síndrome de Werner es la helicasa RecQ3 la que se encuentra comprometida [6,7]. En general, las helicasas son enzimas que participan, virtualmente, en todos los aspectos del metabolismo de los ácidos nucleicos, específicamente, usan la energía producida por la hidrólisis del ATP para separar las cadenas dobles de los nucleótidos para facilitar los procesos esenciales de replicación, transcripción, detección de errores, reparación, mantenimiento de los telómeros y de la estabilidad genómica [8,9].

Las personas con síndrome de Werner se encuentran normales al nacimiento, pero a finales de la adolescencia, durante la segunda década de vida, empiezan a exhibir un fenotipo con un amplio espectro de características clínicas asociadas a un envejecimiento prematuro y acelerado [7,8,10,13]. El diagnóstico de la enfermedad se hace, usualmente, muchos años después de la presentación inicial [6-10,12,14] y se basa en los criterios del Registro Internacional del Síndrome de Werner (del inglés, *International Registry of Werner Syndrome*) del

Departamento de Patología de la Universidad de Washington (Estados Unidos), cuya última actualización fue realizada el 4 de abril de 2016 [5].

Los síntomas y signos cardinales, que aparecen en los pacientes mayores de 10 años de edad con síndrome de Werner, son: a) cataratas bilaterales, b) cambios cutáneos característicos como piel tensa, piel atrófica, alteraciones de la pigmentación, ulceración, hiperqueratosis, atrofia del tejido subcutáneo y facies “de pájaro”, c) baja estatura, d) canicie prematura o afinamiento del cabello del cuero cabelludo y e) consanguinidad (hijos de primos terceros o cercanos) o afectación de gemelos. Los signos y síntomas adicionales son: a) diabetes mellitus, b) hipogonadismo (subdesarrollo sexual secundario, disminución de la fertilidad, atrofia testicular u ovárica), c) osteoporosis, d) osteosclerosis de las falanges distales de los dedos de las manos o de los pies (diagnóstico por rayos X), e) calcificación de los tejidos blandos, f) evidencia de aterosclerosis prematura (p. ej. historia de infarto de miocardio), g) neoplasias mesenquimales, neoplasias raras o neoplasias múltiples, h) cambios de voz (voz aguda, chirriante o ronca) e i) pie plano [5].

El diagnóstico se considera **definitivo** cuando están presentes todos los signos cardinales y al menos dos signos adicionales, **probable** si están presentes los tres primeros signos cardinales y al menos dos adicionales, y **posible** ante la presencia de cataratas o alteraciones dermatológicas y mínimo cuatro de los signos adicionales. El diagnóstico se **excluye** cuando la aparición de los signos y los síntomas se da antes de la adolescencia [4,5,15]. En el pasado se utilizó la concentración urinaria y sérica de ácido hialurónico como un criterio para apoyar

el diagnóstico del síndrome de Werner; no obstante, hoy en día se considera esta prueba como inespecífica, por lo que no se recomienda su uso [5].

Las neoplasias más frecuentes son el carcinoma folicular de tiroides, seguido por los melanomas, los sarcomas de tejidos blandos, los tumores óseos primarios y las leucemias [9,16]. Los cánceres múltiples son frecuentes [16]. La esperanza media de vida se estima alrededor de los 45 a los 50 años [1], siendo las causas de muerte más comunes el cáncer y el infarto de miocardio asociado a aterosclerosis acelerada [9,10,12,16-19].

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para el síndrome de Werner, por lo que el diagnóstico oportuno permite el manejo de las manifestaciones clínicas, prevenir las complicaciones secundarias y realizar tamizaje para las enfermedades que se presentan con mayor frecuencia en los individuos con este síndrome [8,9,20]. Una de las medidas más importantes en el enfoque terapéutico es el control exhaustivo de los factores de riesgo cardiovascular, con medidas dietéticas y farmacológicas que ayuden a prevenir o retrasar la arteriosclerosis y mejorar la expectativa y la calidad de vida de estos pacientes [1].

Conclusiones

De acuerdo con los hallazgos clínicos del paciente del caso es posible concluir que presenta todos los signos cardinales, excepto la consanguinidad de los padres. En cuanto a los signos clínicos adicionales tiene hipogonadismo, evidencia clínica y paraclínica de aterosclerosis prematura, que incluso lo lleva a amputación quirúrgica de extremidad, y cambios en la voz, descrita en la historia clínica como una voz aguda.

Cabe resaltar que en nuestro medio el hecho de tener padres provenientes y residentes de una misma vereda le confiere un riesgo importante de padecer la enfermedad, pues, generalmente, a pesar de que los apellidos no coinciden, los ancestros pueden compartir lazos consanguíneos debido a las limitaciones geográficas y al difícil desplazamiento de una región a otra [21].

Por las razones anteriormente expuestas, se considera, de manera estricta, que este es un caso probable de síndrome de Werner. La concentración urinaria y sérica de ácido hialurónico no fue realizada al no tener suficientes bases científicas para ser practicada de acuerdo con lo reportado en la literatura [5].

Por tratarse de condiciones genéticas extremadamente raras los síndromes de envejecimiento prematuro presentan grandes limitaciones en nuestro medio para su diagnóstico, basado en pruebas moleculares, principalmente debido a que los laboratorios de referencia para estos análisis se encuentran por fuera del país; además, estos tipos de pruebas no están incluidos dentro del Plan Obligatorio de Salud colombiano y su realización representa altos costos para las Entidades Prestadoras de Salud. Por tal razón, para el momento de su publicación del caso presentado, el análisis molecular confirmatorio se encuentra pendiente de autorización.

Agradecimientos

Al Departamento de Pediatría de la Universidad del Cauca (Popayán, Colombia), cuya enseñanza y acompañamiento constante permite que proyectos como este salgan adelante.

Bibliografía

1. **Acevedo Gragera A, Fernández Rojas J, Salas Campo E.** Progeria del adulto (síndrome de Werner). Seguimiento de 2 casos desde Atención Primaria. *SEMergen - Medicina de familia* 2006; 32: 410-414.
2. **Barrios-Sanjuanelo A, Muñoz-Otero C.** Síndrome de Werner atípico: síndrome progeroide atípico. *Anales de Pediatría*. Vol. 73; 2010: 94-97.
3. **Yamamoto K, Imakiire A, Miyagawa N, Kasahara T.** A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2003; 11: 224-233.
4. **Lama J, Quiroga de michelena M, Hoyos S.** Síndrome de werner: una forma de envejecimiento prematuro. *Diagn* 2013; 52: 210-212.
5. **Oshima J.** International Registry of Werner Syndrome. 2016. Disponible: <http://www.wernersyndrome.org/registry/diagnostic.html>. Consultado: agosto 2017.
6. **Goto M, Sugimoto K, Hayashi S, Ogino T, Sugimoto M, Furuichi Y, et al.** Aging-associated inflammation in healthy Japanese individuals and patients with Werner syndrome. *Exp Gerontol* 2012; 47: 936-939.
7. **Ikeda Y, Kumagai H, Motozawa Y, Suzuki J-i, Akazawa H, Komuro I.** Understanding Vascular Diseases: Lessons From Premature Aging Syndromes. *Can J Cardiol* 2016; 32: 650-658.
8. **Monnat RJ.** Human RECQ helicases: Roles in DNA metabolism, mutagenesis and cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2010; 20: 329-339.
9. **Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ, Jr.** Werner syndrome: Clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev* 2017; 33: 105-114.
10. **David A, Vincent M, Arrigoni PP, Barbarot S, Pistorius MA, Isidor B, et al.** Radiographic presentation of musculoskeletal involvement in Werner syndrome (adult progeria). *Diagn Interv Imaging* 2017; 98: 373-378.
11. **Goto M, Ishikawa Y, Sugimoto M, Furuichi Y.** Werner syndrome: a changing pattern of clinical manifestations in Japan (1917~2008). *Biosci Trends* 2013; 7: 13-22.
12. **Tadokoro T, Rybanska-Spaeder I, Kulikowicz T, Dawut L, Oshima J, Croteau DL, et al.** Functional deficit associated with a missense Werner syndrome mutation. *DNA repair* 2013; 12: 414-421.
13. **Oshima J, Hisama FM.** Search and Insights into Novel Genetic Alterations Leading to Classical and Atypical Werner Syndrome. *Gerontol* 2014; 60: 239-246.
14. **Barak Y, Sirota P, Kimhi R, Slor H.** Werner's syn-

- drome (adult progeria): An affected mother and son presenting with resistant psychosis. *Compr Psychiatry*; 42: 508-510.
15. **Palombo M, Monroy S, Achenbach R.** Síndrome de Werner: Dos nuevos casos. *Rev argent dermatol* 2010; 91: 00-00.
 16. **Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ, Jr.** Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e59709.
 17. **Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG.** Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Med (Baltimore)* 1966; 45: 177-221.
 18. **Goto M.** Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech Ageing Dev* 1997; 98: 239-254.
 19. **Huang S, Lee L, Hanson NB, Lenaerts C, Hoehn H, Poot M, et al.** The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. *Hum Mutat* 2006; 27: 558-567.
 20. **Hisama FM, Kubisch C, Martin GM, Oshima J.** Clinical utility gene card for: Werner Syndrome - Update 2014. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 891.
 21. **Bravo-Gallego LY, Teherán-Bravo JM, Pantoja-Chamorro FI, Díaz-Castro R, Acosta-Aragón MA.** Factores asociados a anomalías congénitas en neonatos del Cauca. *Pediatría* 2012; 45: 47-58.

Abstract: *Werner syndrome is a rare, autosomal recessive pathology, characterized by signs of premature aging and tendency to develop malignant tumors. The diagnosis is principally clinical, with predominating findings as short stature and precocious aging. In this article, it's presented the case of a 49-year-old patient with early signs of aging from the age of 15 years and associated early atherosclerosis that leads to the right lower limb surgical amputation. According to the diagnostic criteria of Werner syndrome, this is the first probable case in the Colombian Southwest.*

Key words: *Adult progeria, Werner syndrome, premature aging, malignant tumors, muscular atrophy, case management.*



Basílica de Santa María de Guadalupe.
Ciudad de México, México.
Carlos Alberto Lozano M. carlos.lozano@iatm.com.co