

## Casos Clínicos

# Síndrome de Werner: Una forma de envejecimiento prematuro

Jaime Lama<sup>1,2</sup>, María I. Quiroga de Michelena<sup>3</sup>, Sara Hoyos<sup>2</sup>, Lizeth Guzmán<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción:** El Síndrome de Werner es un raro trastorno genético de envejecimiento prematuro. **Caso clínico:** Varón de 38 años, con historia de cese precoz del crecimiento y falta de desarrollo puberal. Además de haber sido operado por fracturas recurrentes de extremidades y cataratas bilateral. A los 15 - 20 años su aspecto físico comienza a cambiar adquiriendo un aspecto senil. A los 23 años es diagnosticado de diabetes mellitus y esquizofrenia. Es evaluado y se le encuentra osteoporosis, desnutrición y depresión, iniciando tratamiento con buena respuesta. **Conclusión:** Se presenta un caso de Síndrome de Werner con criterios diagnósticos definidos.

**Palabras clave:** Síndrome de Werner, envejecimiento prematuro.

### Abstract

**Introduction:** Werner's syndrome is a rare genetic disorder of premature aging. **Case report:** A 38 years old man, with a history of early cessation of growth and lack of pubertal development. Besides being operated by recurrent fractures of limbs and bilateral cataracts. At 15 to 20 years his physical appearance begins to change acquiring a senile aspect. At 23 he was diagnosed with diabetes mellitus and schizophrenia. It is evaluated and is found osteoporosis, malnutrition and depression, initiating treatment with good response. **Conclusion:** We report a case of Werner syndrome with defined diagnostic criteria.

**Key words:** Werner's syndrome, premature aging.

### Introducción

El Síndrome de Werner (SW) es una forma de envejecimiento prematuro muy infrecuente, que debe su nombre a la descripción realizada por Otto Werner en 1904<sup>(1)</sup>. Este trastorno genético posee un carácter autosómico recesivo y es producido por la mutación de un gen (WRN) que codifica para una enzima de reparación del DNA, una helicasa ubicada en el cromosoma 8p12 - p11.2. El diagnóstico es eminentemente clínico y se define por la aparición al finalizar los 10 primeros años de vida de síntomas y signos asociados con el envejecimiento normal y predisposición al cáncer<sup>(2,3)</sup>.

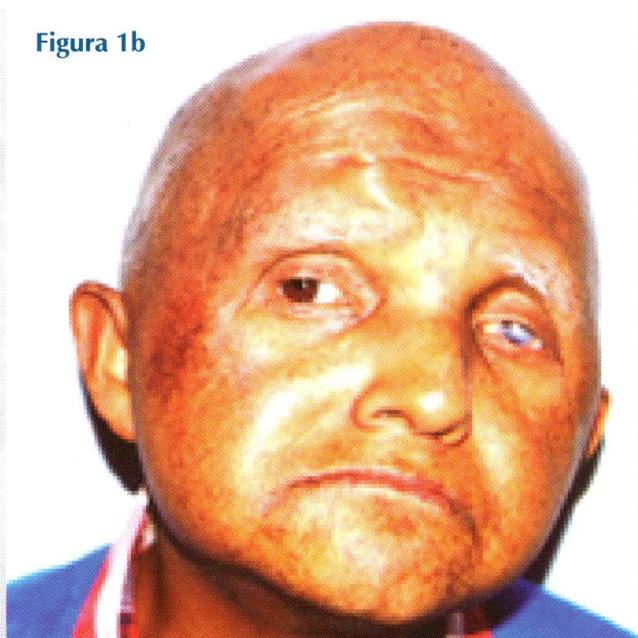
Se han reportado alrededor de 1300 casos de SW en todo el mundo desde 1916 hasta el 2012, de los que cerca de 1000 pacientes eran de Japón, país con alto grado de consanguinidad. En el Perú, solo han sido descritos dos casos de SW como tesis de Bachiller en Medicina en la década de los años 60<sup>(4,5)</sup>. La mayor parte de pacientes son diagnosticados en la cuarta década de la vida y la expectativa de vida en los portadores de este síndrome es de alrededor de 46 años. El reconocimiento temprano de esta condición es importante para la identificación de sus complicaciones sistémicas<sup>(6)</sup>.

Se presenta el caso de un paciente con SW, con características clínicas definidas y complicaciones de fracturas recurrentes, rigidez articular, cataratas, cambios cutáneos y alteraciones hormonales.

### Caso clínico

Varón, de 38 años, natural y procedente de Lima, con desarrollo psicomotor adecuado hasta los 8 meses de edad, momento en el cual presentó cuadro febril prolongado con posible secuela de retraso global. A partir de los 10 años presentó fragilidad ósea con fracturas recurrentes en miembros inferiores; posteriormente fue operado de cataratas de ambos ojos y presentó detención del crecimiento y falta de desarrollo puberal. A partir de los 15 - 20 años su aspecto comienza a cambiar paulatinamente, por encanecimiento y pérdida del cabello, alteración en el color y textura de la piel, engrosamiento de la voz y rigidez articular, adquiriendo un aspecto senil. A los 23 años es diagnosticado de diabetes mellitus y esquizofrenia. Funciones biológicas: conservadas. Tiene un hermano 3 años menor, con desarrollo psicomotor normal. Al examen: regular estado general, deambulaba con

<sup>(1)</sup> Hospital Nacional Hipólito Unanue, <sup>(2)</sup> Universidad Nacional Federico Villarreal (UNFV), <sup>(3)</sup> Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).



**Figura 1.** Paciente con Síndrome de Werner fotografiado en dos momentos de su vida. **1a.** A los 15 años. **1b.** A los 38 años.

ayuda, adelgazado, de baja estatura y mayor edad aparente. Presentaba llanto espontáneo. T: 1.36 m, P: 37 Kg, IMC: 20 Kg/m<sup>2</sup>. PA 110/60 mmHg, Pulso de 94 latidos por minuto, Frecuencia respiratoria de 16 por minuto y afebril. Se evidenciaba una piel gruesa, reseca y con áreas de atrofia, además de encanecimiento y pérdida masiva de cabello. Además se observaba leucoma corneal izquierdo, ausencia de vello pubiano y axilar, pies planos, testículos y pene atróficos.

Laboratorio: hemograma normal, glicemia 129 mg/dL, creatinina sérica 0.49 mg/dL, Testosterona 189 ng/dL, TSH 1.03 UI/mL, ácido fólico 19.1 ng/mL, vitamina B12 271 pg/mL, calcemia, fosfatemia, perfil lipídico y orina normal. EEG normal, TAC cráneo con atrofia cerebral y DMO de calcáneo indicativa de osteoporosis. Medicación usual: Insulina NPH 12 UI por la mañana y 14 UI por la noche por vía SC, ziprasidona 80 mg  $\frac{3}{4}$  de tableta al día, levomepromazina 25 mg al día, clonazepam 2 mg al día, tiamina 50 mg al día y ácido fólico 0,5 mg al día. Se inició tratamiento antiresortivo, antidepresivo y de suplemento de vitamina B12 con: carbonato de calcio 1200 mg, vitamina D 800 UI al día, alendronato sódico 70 mg por semana, escitalopram 10 mg  $\frac{1}{2}$  tableta diaria y vitamina B12, 10000 UI por semana IM, con evolución favorable del cuadro depresivo y trastorno de la marcha.

### Discusión

Se han descrito dos formas de envejecimiento precoz, llamados síndromes progeroides: la forma infantil es la del Síndrome de Progeria (SP) o Síndrome de Hutchinson Gilford y la forma del adulto conocida como SW. El SW se caracteriza por el surgimiento del envejecimiento prematuro, asociado a un fenotipo variable, con manifestaciones en múltiples órganos.

Durante la infancia y la adolescencia el diagnóstico es infrecuente y la característica es el retardo o cese precoz del crecimiento, seguido de una serie de alteraciones que aparecen de manera secuencial<sup>(7,8)</sup>.

El diagnóstico de SW se basa en los criterios publicados por el International Registry of Werner Syndrome. Considera como síntomas y signos cardinales la presencia en mayores de 10 años de cataratas bilaterales, cambios cutáneos (piel esclerótica, atrofia cutánea, alteraciones de la pigmentación, ulceración, hiperqueratosis, atrofia subcutánea regional y facies característica "bird like"), baja estatura, consanguinidad (hasta primos de primer grado), envejecimiento prematuro o cabello fino y ácido hialurónico positivo en orina de 24 horas (cuando esté disponible). Otros signos y síntomas son: diabetes mellitus, hipogonadismo, osteoporosis, osteoesclerosis de las falanges distales de los dedos de las manos o los pies, calcificaciones en tejidos blandos, aterosclerosis prematura, neoplasias malignas, cambios en la voz (tono alto, estridente o voz ronca) y pies planos. Se considera un diagnóstico definitivo cuando están presentes 4 de los signos cardinales y 2 de los otros, probable cuando están presentes los 3 primeros signos cardinales y 2 de los otros y posible cuando hay cataratas y los cambios de la piel y 4 de los otros. No se considera el diagnóstico cuando los síntomas y signos aparecen antes de la adolescencia. El diagnóstico de SW a pesar de ser raro, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la esclerodermia sistémica<sup>(9)</sup>.

La expectativa de vida de los pacientes con SW es reducida respecto a la población general. Sin embargo ha aumentado en las últimas décadas posiblemente debido a los cambios en los estilos de vida de la población y a la mejora en el tratamiento médico de estos pacientes. Según la literatura



**Figura 2.** Cambios cutáneos asociados con el Síndrome de Werner: piel gruesa, reseca y pigmentada.

publicada, era de 38.2 años en 1966 y aumentó a 55 años para el año 2008. Las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes son el cáncer (sarcomas, melanomas, meningiomas, desórdenes mieloproliferativos y algunos carcinomas) y el infarto de miocardio<sup>(2,6,7,10)</sup>.

La fisiopatología del SW no es del todo conocida. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que el gen WRN está implicado en la replicación y reparación del DNA, así como en el mantenimiento de los telómeros. La mutación del gen WRN no obstante, solo está presente en el 90% de pacientes afectados sugiriendo otros mecanismos implicados. Los estudios patológicos y bioquímicos apuntan a un metabolismo anormal en el tejido conectivo debido al hallazgo de mucopolisacáridos y fibroblastos anormales en estos pacientes<sup>(3)</sup>.

En conclusión, nuestro paciente presentaba los 4 síntomas y signos clínicos cardinales: catarata bilateral juvenil, cambios cutáneos, envejecimiento prematuro y baja estatura, así como 5 de los otros: diabetes mellitus, hipogonadismo, osteoporosis, cambios en la voz y pies planos. Había sido catalogado erróneamente en el pasado de portador de osteogénesis imperfecta y SP, debido a las fracturas recurrentes en extremidades y su aspecto físico. Además se encontraba desnutrido, deprimido y la familia desconcertada sin tener un diagnóstico de su condición. Al momento de la evaluación no presentaba cáncer, pero sí era funcionalmente dependiente. Su diagnóstico era claro y no fue necesario un estudio molecular de determinación del gen WRN.

### Referencias bibliográficas

1. **Werner CW.** Uber Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie [in German] [Dissertation]. Kiel: Kiel University; 1904.
2. **Epstein CJ, Martin GM, Schultz AG, Motulsky AG.** Werner's syndrome. A review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to natural aging process. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45:177-221.
3. **Meltem M, Oshima J, Cayetano K, Wen Hsing C, Dru L, Vilhelm AB.** The clinical characteristics of Werner syndrome: Molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet* 2008;124:369-377.
4. **Schgelmeble D.** El Síndrome de Werner. Tesis de Bachiller, UNMSM/6289, 1965.
5. **Rosas de Moscoso N.** Un caso de Síndrome de Werner. Tesis de Bachiller, UNSA/135, 1968.
6. **Goto M, Ishikawa Y, Sugimoto M, Furuichi Y.** Werner syndrome: A changing pattern of clinical manifestations in Japan. *BioScience Trends* 2013;7(1):13-22.
7. **Goto M.** Clinical characteristics of Werner syndrome and other premature aging syndromes: Pattern of aging in progeroid syndromes. *Gann Monograph Cancer Res* 2001;49:27-39.
8. **Kipling D, Davis T, Ostler EL, Faragher RGA.** What can progeroid syndromes tell us about human aging?. *Science* 2004;305:1426-1431.
9. **Diagnostic Criteria.** International Registry of Werner Syndrome. [consultado en 2001]. Disponible en: <http://www.wernersyndrome.org/registry/diagnostic.html>.
10. **Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ Jr.** Spectrum and risk of neoplasia in Werner Syndrome: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2013 8(4): e59709. doi:10.1371/journal.pone.0059709.