Síndrome de werner. Dos nuevos casos
Werner´S Syndrome. Two New Cases

M Palombo *, S Monroy * y RE Achenbach **

* Médicas Concurrentes.
** Jefe de Unidad Dermatología.
Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano. Unidad de Dermatología.
Av. Monroe 3551 (1430). Ciudad Autónoma de la Ciudad de Buenos Aires. Argentina.
e-mail: rachenbach@hotmail.com

SUMMARY
Two cases of Werner´s syndrome are reported. The first case is a man with grey hair since his 30s and diabetes mellitus diagnosed last year. The second case is a man with male alopecia since his 30s and cataracts, both consulted us for extremely painful ulcers in their legs and ankles. A review of the Werner´s syndrome is made.
KEY WORDS: grey hair, alopecia, diabetes, leg ulcers.

INTRODUCCIÓN
El síndrome de Werner, también llamado progeria del adulto o pangeria, es una rara entidad autosómica recesiva, asociado a inestabilidad genómica, caracterizado por signos de envejecimiento prematuro y tendencia a desarrollar tumores malignos, en su mayoría de origen mesenquimal. El gen de Werner, cuyo locus se ubica en el brazo corto del cromosoma 8, codifica una proteína (WRN), homóloga a las encontradas en una familia de helicasas del ácido desoxirribonucleico (ADN) RecQ (RecQ helicasas), descritas en la *Escherichia co*li. Los pacientes desarrollan muchas características, pero no todas, del envejecimiento fisiológico.
Comunicamos dos casos diagnosticados y estudiados en nuestro Hospital y también se efectúa una actualización del tema.

CASOS CLÍNICOS
Caso 1

GS, corresponde a un paciente de 42 años que consultó por úlceras dolorosas de evolución tórpida en miembros inferiores. El paciente es el quinto de seis hermanos varones e hijo de padres consanguíneos (primos hermanos). Antecedentes personales: criptorquidia tratada quirúrgicamente a los 11 años, diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia. Al examen físico presentó: talla baja (145 cm), 30 Kg de peso, facies peculiar esclerodermiforme “con aspecto de pájaro”, piel atrófica, inelástica, brillante y tensa, pérdida de cejas y pestañas y pseudoexoftalmos. Otros hallazgos de importancia incluyeron: alopecia androcronogenética, canicie total iniciada en la tercera década de su vida, calcificaciones en pabellón auricular, pérdida de piezas dentarias, hipogonadismo gonadotrópico, distrofia y pérdida ungueal. Las úlceras de los miembros inferiores por las que consultó, localizaban principalmente en el maléolo tibial externo del pie izquierdo, de evolución crónica, muy dolorosas, de bordes irregulares y lecho fibrinoso. En los exámenes complementarios presentó: hemograma normal, velocidad de eritrosedimentación levemente aumentada (58 mm), glucemia elevada (135 mg %), colesterol total: 210, FR 27, ANA 160 moteado fino. El eco doppler arterial demostró aterosclerosis con disminución de los calibres femoral y poplíteo en el miembro inferior izquierdo. Las radiografías de pierna y pie evidenciaron osteoporosis en parches, degeneración

articular de tobillo y retropie y calcificaciones heterotópicas múltiples. El ecocardiograma mostró una calcificación extensa de la valva anterior y del anillo de la válvula mitral sin regurgitación ni obstrucción en el tracto de salida del VI, con leve hipoquinesia global y reducción leve de la función sistólica. Se realizó una biopsia de piel por sacabocado de 4mm del brazo izquierdo. El diagnóstico anátomopatologico de dicha biopsia indicó un "estado pseudoesclerodérmico producido por fibrosis de la dermis superficial y atrofia dérmica" (Dra. Graciela Sánchez) (Fig 4). Se inició tratamiento con antibióticos locales en forma de ungüentos en las úlceras y tramadol para el dolor, aspirina 325 mg cada 24hs, cilostazol 100mg cada 12hs y rosuvastatina 5mg cada 24hs.

Caso 2

MS, 48 años, hermano del paciente anterior, que consultó también por úlceras en miembro inferior izquierdo de evolución tórpida. Es el primero de seis hermanos varones e hijo de padres consanguíneos (primos hermanos). Antecedentes personales: cataratas desde los 30 años con tratamiento quirúrgico en 2004 en su ojo derecho; tabaquista: 10 cigarrillos/día e hipercolesterolemia. Presentó al examen físico: talla baja (149 cm), 34 Kg. de peso, facies peculiar esclerodermiforme con "aspecto de pájaro", piel atrófica, inelástica, brillante y tensa que impresiona, adherida a un escaso tejido subcutáneo; pérdida de cejas y pestañas y pseudoexoftalmos. Otros hallazgos de importancia incluyeron: alopecia androcronogenética, canicie total iniciada en la tercera década de su vida, calcificaciones en pabellón auricular, pérdida de piezas dentarias, hipogonadismo gonadotrópico, distrofia y pérdida ungueal. Las úlceras de los miembros inferiores por las que consultó se localizaban principalmente en cara posterior de tobillo de pie izquierdo, de evolución crónica, muy dolorosas, de bordes irregulares y lecho fibrinoso. Los exámenes de laboratorio evidenciaron: hemograma normal, velocidad de eritrosedimentación levemente aumentada (70mm), colesterol total: 258, FR 29, ANA 160 moteado fino. Los estudios oftalmológicos demostraron una pseudofaquia derecha y una catarata cortical posterior en el ojo izquierdo. El eco doppler arterial indicó trastornos ateroscleróticos, con disminución de los calibres femoral y poplíteo en el miembro inferior izquierdo. Las radiografías de pierna y pie evidenciaron osteoporosis en parches, degeneración articular de tobillo y retropié y calcificaciones heterotópicas múltiples. Se indicó antibióticos locales en forma de ungüentos en las úlceras y tramadol para el dolor de las mismas, aspirina 325mg cada 24hs y cilostazol 100mg cada 12hs (Figs 1,2,3).

COMENTARIO

En 1904 Otto Werner, un oftalmólogo alemán, presentó su tesis doctoral sobre "Cataratas asociadas a esclerodermia" [1]; describió dos hermanos y dos hermanas entre 31 a 40 años de edad, en una familia de las cercanías de Kiel. En los Estados Unidos la primera comunicación probablemente haya sido la de Oppenheimer y Kugel, quienes designaron la entidad como síndrome de Werner [2] y en 1945 Thannhauser lo diferencia del Síndrome de Rothmund-Thomson [3,4].
El Síndrome de Werner, también llamado progeria del adulto, es una rara entidad autosómica recesiva, asociado a inestabilidad genómica, caracterizado por signos de envejecimiento prematuro y tendencia a desarrollar tumores malignos, en su mayoría de origen mesenquimal, aunque se han descrito meningiomas,

mielodisplasias, melanomas y carcinomas de tiroides, entre otros. El gen de Werner, cuyo locus se ubica en el brazo corto del cromosoma 8, codifica una proteína (WRN), homóloga a las encontradas en una familia de helicasas del ácido desoxirribonucleico (ADN) RecQ (RecQ helicasas), descritas en la *Escherichia coli*. Dichas proteínas están involucradas en diversos procesos relacionados con la replicación, transcripción y la reparación del ADN.

La actividad de helicasa es específica de estructura y requiere energía proveniente de la hidrólisis de moléculas de ATP, para desenroscar cadenas de ADN. De esta forma, las helicasas evitarían la formación incontrolada de intermediarios de recombinación, hecho que conduce a un mayor número de aberraciones cromosómicas, asociado con un incremento en el riesgo de neoplasias malignas, calificando éstas como proteínas supresoras de tumor. Por otro lado, evidencias científicas proponen una posible interacción entre la proteína supresora de tumor p53 y las proteínas WRN y BLM, sugiriendo una actividad conjunta. En este sentido, deficiencias en estas últimas dos generan una atenuación en la muerte celular programada (apoptosis), mediado por p53 como respuesta al daño irreversible del ADN.

Así, WRN es una helicasa de 180 KDa, supresora de tumor, con actividad ATPasa que a diferencia del resto de su familia, posee una función intrínseca de exonucleasa. Estas dos actividades catalíticas (helicasa y exonucleasa) pueden funcionar de manera coordinada sobre el mismo sustrato, facilitando el templado de cadenas complementarias durante los procesos de replicación, recombinación y reparación del ADN.

La conducta de la célula frente al daño genómico comprende una etapa de reconocimiento del sitio afectado, seguido de la puesta en marcha de una respuesta apropiada: la reparación o la muerte celular. WRN tiene un papel preponderante en la primera estrategia. Las alteraciones de bases individuales pueden ser corregidas, mediante un proceso de reparación por escisión de bases. Sin embargo, WRN tiene una especial participación en la resolución de ruptura de doble cadena, mediante procesos de recombinación homóloga y no homóloga de los extremos rotos del ADN. En este sentido, la deficiencia de dichos mecanismos reparativos produce una inestabilidad genómica que conduce a la muerte celular.

Además, WRN cumple un papel importante en el mantenimiento y reparación del ADN telomérico. Los telómeros son estructuras especializadas, que protegen los extremos de los cromosomas de células eucariotas, los que sufren un progresivo acortamiento con cada división celular, hasta llegar a un tamaño crítico en el que el ciclo celular se detiene y la célula entra en senescencia replicativa. La telomerasa es una enzima capaz de adicionar secuencias teloméricas, manteniendo la longitud de estos en un equilibrio de acortamiento y elongación. Varias líneas de evidencia sugieren que WRN repararía estructuras de telómero aberrantes, que detienen la progresión de la replicación, evitando la generación de telómeros disfuncionales que conducirían al envejecimiento celular.[5-12]

Más de cincuenta mutaciones han sido descritas para este gen, la mayoría de las cuales se traducen en la síntesis de una proteína de terminación prematura, que pierde la señal de localización nuclear, condicionando su incapacidad funcional. Los pacientes afectados por dichas mutaciones presentan una apariencia normal hasta la segunda década de vida, a partir de la que comienzan a desarrollar características fenotípicas y patológicas asociadas con el envejecimiento

En los Estados Unidos de Norteamérica la incidencia es de 1:1000.000. Existirían unos mil trescientos casos comunicados en el mundo siendo aproximadamente mil los correspondientes a Japón.[9, 13]

El síndrome de Werner comienza a manifestarse alrededor de la pubertad, los hallazgos clínicos sobresalientes son: a nivel dermatológico, signos de envejecimiento prematuro principalmente en la cara, nariz en pico lo que le da aspecto de cara de pájaro, canicie y calvicie desde la segunda o tercera década de la vida, cabello delgado, pérdida de cejas y pestañas, piel atrófica, tensa y brillante lo que le da un aspecto "símil esclerodermia". Es característica la presencia de úlceras crónicas muy dolorosas, en los extremos distales de las extremidades inferiores, las que pueden transformarse en gangrenosas y obligar a una amputación, trastornos tróficos ungueales, hiperqueratosis sobre prominencias óseas, calcinosis cutis y telangiectasias. En el sistema musculoesquelético se evidencia: baja estatura con extremidades delgadas, atrofia muscular y del tejido subcutáneo que genera una piel de apariencia delgada, brillante y tensa. Además, se observan osteoporosis y con menor frecuencia contracturas y anquilosis. El compromiso endocrinológico-metabólico se expresa como diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa, ateroesclerosis y arterioesclerosis a edades tempranas de la vida, calcificación de los tejidos blandos, hipogonadismo evidenciado por una falta de vello corporal, atrofia del pene y los testículos asociados a disminución de la masa muscular. Son muy frecuentes las cataratas bilaterales de rápida progresión, las que comienzan entre la segunda y tercera décadas de la vida. Otras manifestaciones son: el aumento de la frecuencia en aparición de tumores malignos especialmente osteosarcomas (estos predominan en miembros superiores, a diferencia de lo que ocurre en casos no-Werner) y la voz de tono agudo que es característica.

La sobrevida de los pacientes es de alrededor de 48-50 años, siendo las principales causas de muerte las enfermedades vasculares (cardiovascular o cerebrovascular) y los tumores malignos.

El diagnóstico del SW es fundamentalmente clínico, para lo que existen criterios (Tabla I); sin embargo, el diagnóstico de certeza se realiza evidenciando la mutación presente en el gen de Werner.

No hay descrito un tratamiento curativo o específico para dicho síndrome, la terapéutica es paliativa en relación a los síntomas que van surgiendo en el transcurso de la enfermedad. Las recomendaciones primarias incluyen: tratamientos intensivos de las úlceras de la piel, drogas hipoglucemiantes e hipolipemiantes, tratamiento quirúrgico de las cataratas y actitudes terapéuticas relacionadas con las neoplasias malignas que se presentan.[14, 15]

Prácticamente constituye solo un ejercicio académico enumerar diagnósticos diferenciales. Pueden citarse a la esclerodermia, el síndrome de Rothmund-Thompson y en mucho menor grado la progeria tipo Hutchinson-Gilford, el Werner no es de difícil diagnóstico al tener en cuenta la constelación de signos y síntomas.[16-17]

RESUMEN

Se comunican dos casos del síndrome de Werner, el primero es un hombre con canicie desde la tercera década de la vida y diabetes mellitus diagnosticada el año pasado. El segundo caso es un hombre con alopecia masculina desde los 30 años y

cataratas. Ambos nos consultaron por úlceras muy dolorosas en piernas y tobillos. Se efectúa una revisión del síndrome de Werner.

PALABRAS CLAVE: canicie, alopecia, diabetes, úlceras de pierna.

REFERENCIAS

1- Werner O. Uber Katarakt in Verbindung mit Sclerodermie. (Doctoral dissertation, Kiel University). Schimdt y Klauning. Kiel, 1904.
2- Oppenheimer BS y Kugel VH. Werner´s syndrome: A heredofamilial disorder with scleroderma, bilateral juvenile cataract, precocious graying of hair and endocrine stigmatization. Trans Assoc Am Phys 1934; 49: 358-370.
3- Thannhauser SJ. Werner´s syndrome (progeria of the adult) and Rothmund-Thomson´s syndrome. Two types of closely related heredofamilial atrophic dermatosis with juvenile cataracts and endocrine features. A critical study with five nine cases. Ann Intern Med 1945; 23: 559-626.
4- Beauregard S y Gilcherst BA. Syndromes of Premature Aging. Dermatol Clin 1987; 5: 109-121.
5- Navarro CL, Cau P y Lèvy N. Molecular bases of progeroid syndromes. Hum Molec Genet 2006; 15 (2): 151-159.
6- Mohaghegh P y Hickson IA. DNA helicasa deficiencies associated with cancer predispotition and prematuring ageing disorders. Hum Molec Genet 2001; 10: 741-746.
7- Capell BC, Tlougan BE y Orlow SJ. From the most rarest to the common: Insights from Progeroid Syndromes into Skin Cancer and Aging. J Invest Dermatol 2009; 129: 2340-2350.
8- Cabell BC, Collins FS y Nabel EG. Mechanisms of Cardiovascular Disease in Accelerated Aging Syndromes. Circul Res 2007; 101: 13-26.
9- Yamamoto K, Imakiire A y Miyagawa N. A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature. J Orthop Surg 2003; 11: 224-233.
10- Hqakayama H. Recq family helicasas: roles as tumor suppressor proteins. Oncogen 2002; 2: 9008-9021.
11- Shian-ling Ding y Chen-Yang Shen. Model of human aging: recent finding on Werner's and Hutchinson-Gilford progeria syndromes. Clin Interv Ag 2008; 3 (3): 431-444.
12- Brosh RM Jr y Bohr VA. Human premature aging, DAN repair and RecQ helicases. Nat Gen 2007; 35 (22): 7527-7544.
13- Goto M, Miller RW, Ishikawa Y y col. Excess of Rare Cancers in Werner´s Syndrome (Adult Progeria). Biomarkers & Prevention. Cancer Epidemiol 1996; 5: 239-246.
14- Muftuoglu M, Oshima J, von Koobe C y col. The clinical characteristics of Werner´s syndrome: molecular and biochemical diagnosis. Hum Genet 2008; 124: 369-377.
15- Duvic M y Lemak N. Werner´s Syndrome. Dermatol Clin 1995; 13: 163-168.
16- Kluger N, Bessis D, Uhrammer N y col. Síndrome de Werner (progeria de l'adulte). Ann Dermatol Venereol 2007; 34: 140-142.
17- Artendi SE. Telomeres, Telomerase, and Human Disease. N Engl J Med 2006; 21: 1195-1197.
18- Yaar M. Mechanisms of Aging. Arch Dermatol 2002; 138: 1491-1532.
19- Bodame AJ. Progeria. Arch Dermatol 1989; 125: 540-544.

TABLA I

Criterios diagnósticos clínicos del Síndrome de Werner

Signos y síntomas mayores (luego de los 10 años de vida):

- Cataratas bilaterales
- Alteraciones dermatológicas características (piel tensa, piel atrófica, alteraciones de la pigmentación, ulceración, hiperqueratosis, atrofia del tejido subcutáneo) y facies característica (cara símil pájaro)
- Baja estatura
- Canicie prematura y/o afinamiento del cabello del cuero cabelludo
- Consanguinidad (primos terceros o cercanos) o afectación de gemelos
- Positividad del test del ácido hialurónico en orina de 24 horas (ya casi no utilizada)
- Estudio genético (en estudios de investigación)

Signos y síntomas adicionales:

- Diabetes mellitus tipo 2
- Hipogonadismo (características sexuales secundarias hipo-desarrolladas, disminución de la fertilidad, testículos y ovarios atróficos)
- Osteoporosis
- Osteoporosis de las falanges distales de los dedos de las manos y/o pies (diagnosticado por rayos x)
- Calcificación de los tejidos blandos
- Evidencia de ateroesclerosis prematura (ej historia de infarto del miocardio)
- Neoplasias: mesenquimáticas (ej sarcomas)
- Voz anormalmente aguda
- Pie plano

Diagnóstico definitivo:

- Todos los signos mayores y dos signos adicionales

Diagnóstico probable:

- Los tres primeros signos mayores y otros dos

Diagnóstico posible:

- Cataratas o alteraciones dermatológicas y cuatro de algunos de los otros

Diagnóstico excluido:

- Aparición de los signos y síntomas antes de la adolescencia (excepto la baja estatura)

Figs 1 y 2: características fenotípicas de la progeria del adulto (Caso 1: izquierdo; Caso 2: derecho).

Fig 3: úlcera recalcitrante, dolorosa.

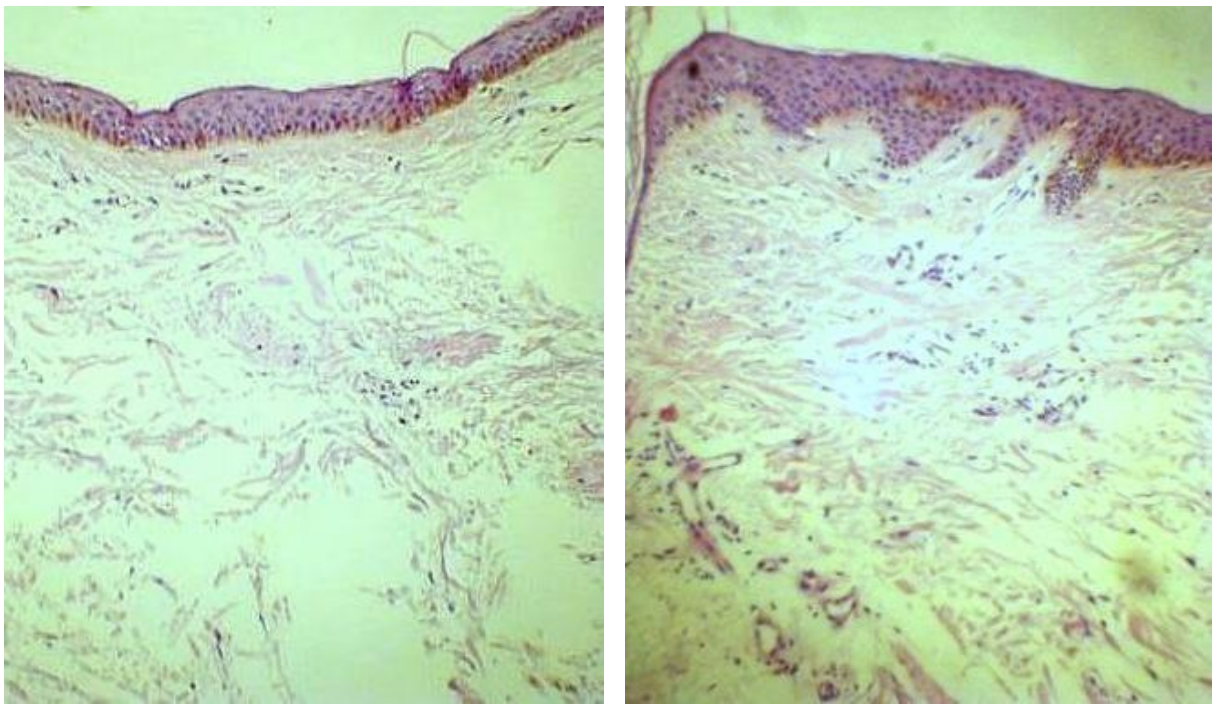

Fig 4: histopatología: H & E 40X.