

## Progeria del adulto (síndrome de Werner). Seguimiento de 2 casos desde Atención Primaria

A. Acevedo Gragera, J. Fernández Rojas y E. Salas Campo

Equipo de Atención Primaria. Centro de Salud Apolinar Moreno, Miajadas. Badajoz. España.

El síndrome de Werner es una rara patología hereditaria, autosómica recesiva, caracterizada por un envejecimiento precoz del paciente, que afecta a múltiples órganos y sistemas, y le confiere un aspecto característico. Hasta ahora están documentados unos 1.300 casos, la mayoría en Japón. Presentamos con este trabajo el seguimiento durante 10 años desde Atención Primaria, así como las sucesivas interconsultas a Atención Especializada, de 2 hermanos afectados por este raro síndrome, descrito por vez primera en 1904 por el oftalmólogo alemán Carl Wilhelm Otto Werner, así como las teorías más recientes que tratan de explicar su etiología.

*Palabras clave:* progeria, síndrome de Werner, helicasa, proteína de Werner.

Werner syndrome is a rare autosomal, recessive inherited disease. It is characterized by early aging of the patient that affects multiple organs and systems, having a characteristic appearance. Up to now, about 1300 cases have been documented, most in Japan. In this paper, we report the 10 year follow-up in Primary Care and in successive visits to Specialized Care of 2 brothers affected by this rare syndrome, which was first described in 1904 by the German ophthalmologist Carl Wilhelm Otto Werner. We also report the most recent theories that try to explain its etiology.

*Key words:* progeria, Werner syndrome, helicase, Werner protein.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Werner (SW) o progeria del adulto fue descrito en 1904 por el oftalmólogo alemán Carl Wilhelm Otto Werner en su tesis doctoral "sobre cataratas en conexión con esclerodermia", en 4 hermanos con signos de senilidad prematura, lesiones esclerodérmicas y catarata juvenil bilateral<sup>1</sup>. Existe una progeria infantil, síndrome de Hutchinson-Gilford, con retraso del crecimiento y alopecia ya desde los 2 años. En el SW, el gen responsable es el WRN/SGS1, localizado en el brazo corto del cromosoma 8 (8p12)<sup>2</sup>, y la teoría más aceptada es una alteración de la proteína de Werner, ADN helicasa-exonucleasa, familia RecQhelicasa<sup>3</sup>.

Se hereda de forma autosómica recesiva, y es una rara enfermedad con mayor incidencia en grupos con alto in-

dice de consanguinidad, fundamentalmente Japón (1.000 de los 1.300 casos descritos)<sup>4</sup> y la Cerdeña italiana. En la clínica predominan la talla baja y el envejecimiento precoz, la piel está atrófica, aparece hiperqueratosis de capa córnea, y frecuentes úlceras en zonas de apoyo, calcificaciones subcutáneas en tendones, atrofia muscular, facies "de pájaro", nariz afilada, pequeña, y poca grasa orbitaria. Así mismo aparecen marcadas arrugas peribucales e hipoplasia mandibular<sup>5</sup>, voz ronca, por afectación de cuerdas vocales y epiglotis; encanecimiento precoz y alopecia progresiva desde los 20 años<sup>6</sup>. Por otra parte se producen cataratas bilaterales precoces, posteriores y subcapsulares; desarrollo psicomotor e intelectual normal, aunque en fases avanzadas se describen atrofia cerebral y demencia senil<sup>7</sup>; baja fertilidad o atrofia gonadal. Se asocia una diabetes tipo 2 en un 50%, con insulinoresistencia y mala respuesta al tratamiento<sup>8</sup>. Las alteraciones cardiovasculares, por arteriosclerosis avanzada, calcificación de aorta y válvulas cardíacas y arterias de la pierna, con claudicación gangrena del calcáneo, incluso amputaciones por insuficiencia vascular, enfermedad oclusiva femoropoplítea, que precisa *by-pass*<sup>9</sup>. También son frecuentes la hipertensión,

Correspondencia: A. Acevedo Gragera  
C/ Madrid, 30. 06480 Montijo. Badajoz. España.  
Correo electrónico: a.acevedog@terra.es

Recibido el 26-04-2005; aceptado para su publicación 25-11-2005.

estenosis valvulares, insuficiencia cardíaca e infartos. Se produce una incidencia de tumores 10 veces mayor que en la población general. Entre los benignos, meningiomas; de los malignos epiteliales, el carcinoma de tiroides. De los no epiteliales, sarcoma de células sinoviales<sup>10</sup>. Los hallazgos radiológicos más significativos son osteoporosis, calcificación de tejidos blandos, y vasculares en extremidades, y alteraciones neurotróficas en los pies<sup>11</sup>.

La esperanza media de vida no sobrepasa los 46-50 años, por arterioesclerosis avanzada y tumores. El diagnóstico diferencial debe incluir, además del síndrome de Hutchinson-Gilford, el síndrome de Rothmand, el de Steinner, y fundamentalmente con la esclerodermia.

No existe tratamiento actualmente, por lo que es esencial el diagnóstico precoz para identificar los tumores en los primeros estadios. La cirugía de cataratas, de *hallux valgus*, injerto de piel para las úlceras, *by-pass* y el control exhaustivo de los factores de riesgo cardiovascular, diabetes, hipertensión, dislipidemia y tabaquismo, con medidas dietéticas y fármacos ayudan a prevenir o retrasar la arteriosclerosis, mejorando la duración y calidad de vida de estos pacientes.

## CASO CLÍNICO

Se trata de 2 hermanos, de 39 y 45 años actualmente. Valorando sus antecedentes familiares los padres niegan consanguinidad, ni conocer patología similar en sus antepasados; tampoco ellos presentan rasgos fenotípicos sugestivos de SW. Tienen otros 2 hijos, un varón de 43 años (que fue intervenido de un adenocarcinoma vesical a los 40), y una mujer de 35 años (intervenida en la infancia de una comunicación interauricular), ambos igualmente sin rasgos sugerentes de SW.

El mayor de los 2 hermanos afectados de SW (caso 1) (fig. 1) es diagnosticado en 1992 de hiperglucemia y dislipidemia por una analítica de un reconocimiento laboral. Acude a consulta de Atención Primaria, y se le abre la historia clínica. Tiene entonces 32 años, una talla de 1,59 m, pesa 51,9 kg, índice de masa corporal 20,52 kg/m<sup>2</sup>. Fumador de 10 cigarrillos día desde hace más de 10 años, y bebedor de más de 100 g/día de alcohol en fines de semana. Tensión arterial de 140/90 mmHg. Se le aconseja dieta estricta de diabetes e hipolipidemiante, además de abandono del tabaco y restricción severa de alcohol para repetir la analítica. A los 3 meses se obtienen cifras de glucemia 146 mg/dl, colesterol total 216 mg/dl y triglicéridos 395 mg/dl. Ya presenta lesiones atróficas en uñas, y la piel muy seca, acartonada y escamosa. No aparecen déficits visuales ni auditivos. La auscultación cardiopulmonar es normal, aunque refiere palpitaciones ocasionales, tratadas en Servicio de Urgencia de Atención Primaria y Hospital con ansiolíticos y propanolol 10 mg de forma sintomática. El pelo es escaso y encanecido, los labios muy secos y agrietados con marcados pliegues peribucales y periorbitarios, que le confieren un aspecto "de máscara", inexpressivo. Presenta una disfonía severa que ya había sido valorada por el otorrinolaringólogo sin diagnóstico cierto ni tratamiento.



Figura 1. Alopecia marcada.

Por el aspecto descrito, con la sospecha de esclerodermia, se deriva a Reumatología, que añade el diagnóstico de psoriasis y descarta la esclerodermia. Una consulta a Dermatología es la primera indicación diagnóstica del SW. Se deriva posteriormente a Medicina Interna para completar el estudio y cariotipo, que no llegó a realizarse, ya que el paciente deja de acudir a las revisiones que no le aportan tratamiento satisfactorio a sus patologías.

A los 38 años comienza a perder visión y el oftalmólogo confirma cataratas bilaterales, que se intervienen satisfactoriamente con 1 año de diferencia. Había iniciado tratamiento farmacológico con fibratos y antidiabéticos orales, y tras confirmarse la hipertensión, dieta sosa e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. El paciente cumple el tratamiento y la dieta muy irregularmente. Trabaja de forma discontinua en tareas agrícolas. Durante los últimos 6 años ha consultado por artralgias y úlceras en los pies y tobillos. Sigue controles de enfermería para su hipertensión arterial, peso, diabetes, además de las curas de sus úlceras, de evolución tórpida. Tiene que utilizar calzado ancho, almohadillado, plantillas y cómodos, para evitar las úlceras. En estos 6 años el pelo se ha encanecido totalmente, y la alopecia es casi completa, salvo en la zona occipital. Además ha sido valorado por Endocrinología, manteniendo el tratamiento con glipizida, simvastatina, alopurinol y enalapril. La evolución bioquímica, como se refleja en la tabla 1, es de aceptable control diabético, a pesar del mal cumplimiento de la dieta y los

Tabla 1. Analíticas Caso 1

	1993	1994	1998	1999	2000	2002	2003	2004
<i>Bioquímica</i>								
Glucosa	146	159	133	137	112	165	144	136
Urea	43	32	35	40	38	42	29	47
Creatinina		0,87		0,85		0,75	0,60	0,80
Ácido úrico	5,60	4,70	6,10	6,50	8,20	7,70	7,60	8,70
Colesterol total	216	184	219	143	194	211	187	214
c-HDL						32	31	34
c-LDL						133	110	137
Triglicéridos	395	358	395	470	122	232	228	216
Proteínas totales				7,20			7,20	7,10
Albumina				4,30			4,10	4
GOT	23	27	27	36	30	27	28	28
GPT	33	42	36	43	58	51	39	28
GGT			46	46		63		56
Bilirrubina total			0,94	0,94		0,69	0,90	1
Sodio					139	135	139	135
Potasio					5,40	5,60	4,47	4,73
Hierro	148			149		121	157	90
Hemoglobina glucosada						6,30	6,10	6,30
Fosfatasa alcalina				213	165	150	39	68
Péptido C							3,26	
LDH				315				171
TSH					3,10			1,64
T4					0,97			0,80
PSA total					0,12			0,33
Ag carcinoembrionario				4,10				
<i>Orina</i>								
Glucosa	Negativa							
Sangre					Negativa	Negativa	Negativa	25
Microalbuminuria						22 mg/l		9,5 mg/l

fármacos (HbA1c < 6,5); la hiperuricemia, hipertrigliceridemia, y la elevación de la GGT en buena parte se explican por la ingesta enólica excesiva. Aparece ya microalbuminuria. Han continuado los episodios de palpitaciones, auscultándose un soplo sistólico II/VI panfocal, y en el electrocardiograma aparece una hipertrofia ventricular izquierda.

A finales de 2004 consulta por una tumoración en cara externa del muslo, de unos 2 cm de diámetro, de reciente aparición. En la radiografía se ve una calcificación subtrocantérea, y como hallazgo casual calcificaciones tendinosas en el pie (fig. 2) y una calcificación vascular severa a nivel femoral (fig. 3). Por todo ello se vuelve a enviar a Medicina Interna, que realiza estudio completo de riesgo cardiovascular. En el ecocardiograma aparece calcificación del anillo mitral, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia aórtica ligera y en la ecografía abdominal, un hígado graso. La analítica, que incluye PSA, T4, TSH, Ag carcinoembrionario, ácido fólico y B<sub>12</sub>, es rigurosamente normal. Se confirma la arteriosclerosis precoz y se añade al tratamiento de pentoxifilina y ácido acetilsalicílico 100 mg, y control de sus factores de riesgo por Atención Primaria. El paciente ha dejado de fumar y disminuido la ingesta de alcohol.

El segundo de los hermanos afectados del SW (caso 2) (fig. 4) es 6 años menor, y presenta un fenotipo menos acusado. No existe afonía y mantiene bastante pelo, ya encanecido. La boca es pequeña con pronunciados pliegues



Figura 2. Calcificaciones tendinosas en el pie.

peribucales, labios resecaos y agrietados; pabellones auriculares apergaminados, con calcificaciones amarillentas o xantomas, y el lóbulo adherido; las manos, con poca elasticidad, aspecto en garra, con atrofia de los músculos de la eminencia tenar; los pies con aspecto similar, atrofia muscular que aumenta los relieves osteotendinosos. Destacan callosidades en talón de Aquiles y cabeza de 1.º y 5.º metatarsianos, con *hallux valgus* severo en pie izquierdo.

El paciente también acude por vez primera a consulta tras hallarse en un análisis de empresa cifras elevadas de



Figura 3. Calcificación severa en la femoral.



Figura 4. Pliegues peribucales y en pabellón auricular.

glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico y transaminasas, en 1999. Fumador de más de 10 cigarrillos/día y bebedor de más de 50 g/día de alcohol en fines de semana. Mide 1,65 m, pesa 60 kg y un índice de masa corporal de 22,58 kg/m<sup>2</sup>, tensión arterial de 135/90 mmHg. Se pauta dieta sosa, de diabetes y dislipidemia, y al repetir la analítica confirma los diagnósticos de diabetes tipo 2, dislipidemia e hiperuricemia. Se inicia tratamiento con dieta, antidiabéticos orales, fibratos y alopurinol, y se pasa a control de enfermería de su tensión, peso y glucemia.

A los 37 años presenta déficit de agudeza visual y es remitido a Oftalmología e intervenido de cataratas bilaterales a los 38 años. Comienza a presentar úlceras en maleolo peroneo, que tratadas con antisépticos, hidrocoloides y vendajes, tardan más de 2 meses en cicatrizar. Tras presentar una balanitis candidiásica consulta a Urología para intervención de fimosis (¿craurosis?) con postoperatorio sin complicaciones. Dermatología confirma el diagnóstico de SW, ya que seguía la evolución de su hermano desde hacía años.

La tabla 2 muestra las cifras bioquímicas, más alteradas que las del caso 1, a pesar de su mejor adherencia al tratamiento farmacológico y la dieta. El paciente deja de fumar y restringe la ingesta enólica. La diabetes se trata de controlar asociando antidiabéticos. No tolera la metformina y la acarbosa y rechaza totalmente la insulina. Se pauta tratamiento con repaglinida y glimepirida, y tras comenzar tratamiento con estatinas se cambian a genfibrozil, por ser más acusadas la hipertrigliceridemia.

A finales de 2004 el *hallux valgus* es muy incapacitante y se envía a Traumatología realizando la extirpación y transposición tendinosa. El paciente presenta dehiscencia de sutura, y tras cicatrización por segunda intención evoluciona a úlcera vascular tórpida de unos 4 cm de diámetro que precisa cura diaria, retirada de esfácels, vendaje y tratamiento antibiótico oral y analgésico durante más de 3 meses. Al final, aparece exudación serosanguinolenta, por la que es derivado al hospital para descartar osteomielitis. El Servicio de Cirugía Plástica realiza cura oclusiva con injerto de piel de la región gemelar, con buena evolución. Durante su estancia hospitalaria Endocrinología pauta tratamiento con insulina, además de añadir ácido acetilsalicílico (100 mg) al resto del tratamiento. Actualmente ambos casos han sido enviados a la Inspección médica para iniciar trámite de incapacidad, ya que todo el conjunto de sus patologías limitan severamente su capacidad laboral y autonomía.

## DISCUSIÓN

El SW es una muy rara patología hereditaria, de la que existen escasas referencias bibliográficas en nuestro país. Por ello sorprende el hallazgo de 2 casos en una población de apenas 400 habitantes.

La Atención Primaria brinda, desde el seguimiento longitudinal del paciente, un enfoque integrador de los diversos síntomas que van apareciendo. Con la presentación del caso tratamos de hacer pensar en esas enfermedades raras, algunas de sospecha fundamentalmente clínica, y cuyo se-

Tabla 2. Analíticas Caso 2

	1999	2000	2001	2002	2003	2003	2004	2005
<i>Bioquímica</i>								
Glucosa	170	249	162	195	228	198	205	255
Urea	46	32	37	40	46	41	43	39
Creatinina	0,80		0,82	0,91	0,82	0,70	0,70	0,60
Ácido úrico	8,60	7,20	4,10	4,40	4,50	8,10	7,40	4,30
Colesterol total	273	271	194	248	229	265	270	180
c-HDL	33	30	34			33	43	27
c-LDL	162	135	108			141	159	83
Triglicéridos	389	531	260	235	329	453	342	348
Proteínas totales					7,50	7,80	8,00	7,10
Albúmina					4,30	4,40	4,50	4,40
GOT		37	44	36	49	34	26	27
GPT	58	94	71	82	119	83	48	80
GGT	138				190		119	134
Bilirrubina total		0,00			0,33	0,50	0,60	0,20
Sodio						138		
Potasio						4,40		
Hierro				120		95	104	70
Hemoglobina glucosada		9,3	6,2		7,1	7,7	8,1	8,7
Fosfatasa alcalina		275		238		81	73	91
CPK								
LDH					249		134	138
TSH								8,37
T4								0,63
PSA total							0,19	
<i>Orina</i>								
Glucosa	3.000 mg/l	3.200 mg/l		Negativa	Negativa		3.000 mg/l	1.000 mg/l
Hematis	Negativa	Negativa		25	Negativa		Negativa	Negativa
Microalbuminuria					40 mg/l			0,1 mg/l

guimiento y control de los factores de riesgo sólo puede realizarse satisfactoriamente desde la Atención Primaria. Además, consideramos interesante para que nuestro trabajo sea más estimulante, tener en cuenta la existencia de estas enfermedades raras en nuestra actividad diaria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Betteta L, Arangüena LR, Sánchez L, et al. Síndrome de Werner. Presentación de un nuevo caso. Rev Clin Esp. 1983;Tomo 171, N.º 5:365-8.
- Izquierdo M, Avellaneda A. Síndrome de Werner. Revisión. Sistema de Información sobre Enfermedades Raras en Español. Instituto de Salud Carlos III. Enero 2004. Disponible en: <http://ier.isciii.es/er/prg/er>
- Opresko PL, Cheng WH, von Kobe C, et al. Werner syndrome and the function of the Werner protein; what they can teach us about the molecular aging process. Carcinogenesis. 2003;24:791-802.
- Yamamoto K, Imakiire A, Miyagawa N, et al. A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature. J Orthop Surg (Hong Kong). 2003;11:224-33.
- Mateos Romero L, Porta Aznares M.<sup>a</sup> N. Síndrome de Werner. A propósito de un nuevo caso. Rev Clin Esp. 1992;191:430-2.
- Unamuno Pérez P, Fernández López E, Marcos Marín M. Actualización en Enfermedades del Cuero Cabelludo. FMC 1998; 5 (8): 509.
- Goto M. Werner's syndrome: from clinics to genetics. Clin Exp Rheumatolog. 2000;18:760-6.
- Pascau P, Serrano Ríos M, Senen D, et al. Modelo de insulinoresistencia extrema con intolerancia hidrocarbonada en un paciente con el Síndrome de Werner. Rev Clin Esp. 1990;187:125-7.
- Akiyama K, Takazawa A, Taniyasu N, et al. Revascularization of femoropopliteal artery occlusion in Werner's syndrome. Report of a case and review of surgical literature in cardiovascular lesions. J Cardiovasc Surg (Torino). 2000;41:303-6.
- Goto M, Ishikawa Y. Werner's syndrome. Nippon Rinsho. 2000; 58:1490-5.
- Marín A, Márquez L, Vivas JM, et al. Síndrome de Werner o Progeria del Adulto. Radiología. 1995;37:373-5.