

ESTUDIO GENERAL DE NAVARRA — FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Síndrome de Werner

Descripción de un caso

A. Rivero-Puente, E. Moncada-Lorenzo y B. Pinto-Mateos

RESUMEN

Se describe un caso de síndrome de Werner en una mujer de 54 años, que presenta las características propias de la enfermedad, sin antecedentes familiares conocidos. Se revisan las descripciones realizadas hasta la fecha y las teorías patogenéticas que de este proceso se han ido elaborando, haciendo hincapié en la posibilidad de una anomalía genética responsable de la falta de regulación enzimática de las distintas estructuras lesionadas.

La investigación cromosómica en esta enferma no evidenció anomalías numéricas ni estructurales del cariotipo.

La relación clínica de algunos procesos heredo-degenerativos con las enfermedades del colágeno es un hecho de frecuente presentación clínica. Esto mismo se ha repetido en el caso particular del síndrome de Werner²⁰. Al principio confundido con una forma atípica de la esclerodermia, lentamente fue desligándose, para al final ser incorporada al grupo de las enfermedades degenerativas.

Durante 60 años fueron descritos independientemente dos cuadros clínicos de características similares. Sus datos funda-

mentales eran: trastornos del desarrollo, alteraciones cutáneas y catarata juvenil.

Fueron los oftalmólogos Rothmund² y Werner²¹, quienes por primera vez asociaron estos hallazgos en una entidad clínica.

Werner, describió varios casos de hermanos, cuyos rasgos fundamentales fueron la asociación de catarata juvenil con esclerodermia en personas adultas, mientras que Rothmund lo encontraba en niños de corta edad.

Hasta 1920 no fue publicado ningún caso (salvo los originales).

Los que verdaderamente dieron identidad al cuadro descrito por Werner y Rothmund, fueron Oppenheimer y Kugel¹⁸.

En 1945, Tannhauser²⁷ trató de agrupar las entidades descritas por Werner y Rothmund, como un mismo proceso y aunque posteriormente se ha intentado deslindarlo en dos grupos, cada uno con características peculiares, en el momento actual la confusión continúa.

En España han sido descritos casos aislados, entre ellos 2 hermanos con síndrome de Rothmund, estudiados por E. López García¹⁵ y col.

El síndrome de Werner se caracteriza por retraso en el desarrollo, envejecimiento precoz (que aparece entre la 2.^a y 3. década), alteraciones cutáneas y trastornos vasculares, oculares y endocrinos.

El retraso del desarrollo, en general aparece en la edad juvenil, manifestándose por escasa talla. A veces estas manifestaciones no son muy evidentes ya sea por pertenecer a una forma frustrada, o por el contrario presentándose en época tardía.

El envejecimiento precoz comienza por canicie y continúa por pérdida del tejido celular subcutáneo y muscular, hasta llegar a la caquexia completa.

La cara tiende a empequeñecerse, agudizándose la nariz. La mandíbula se atrofia, lo que origina un micrognatismo. Los pabellones auriculares se deforman, hasta llegar a su destrucción. La caída del cabello produce una prominencia frontal, que se hace más manifiesta por el empequeñecimiento de la cara: La laringe disminuye de tamaño, por lo que la voz se transforma en aguda, ininteligible, y a veces penosa por atrofia.

El esófago sufre una evolución fibrosa, como sucede en la esclerodermia¹⁹.

Las extremidades superiores se adelgazan y acortan, fundamentalmente las puntas de los dedos, donde existen verdaderas amputaciones de las últimas falanges. Las inferiores se adelgazan y presentan multitud de úlceras alrededor del to-

billo y planta del pie. Estas lesiones ulcerosas, en parte son debidas al mismo trastorno congénito o bien a trastornos tróficos.

La piel está adelgazada y muy frágil, separándose fácilmente de los tejidos subyacentes y presentando multitud de pliegues.

El vello es escaso, suave, quebradizo y se desprende con facilidad.

Las alteraciones cutáneas, condicionan a nivel de la cara la retracción de los párpados, que se transforman en rígidos y ptóticos⁷.

En las plantas de los pies, existen lesiones descamativas de consistencia córnea. El resultado final es una caquexia completa.

Los trastornos vasculares se reducen a una arterioesclerosis que origina signos de déficit circulatorio periférico y variaciones de repolarización electrocardiográfica. A veces el depósito de calcio es tan grande que las arterias llegan a la osificación. El déficit circulatorio renal crea en algunos casos el problema de una nefroangioesclerosis con o sin hipertensión.

La catarata precoz, es uno de los signos que acompañan inexcusablemente al cuadro.

El examen de fondo de ojo sirve para distinguirlo de las lesiones vasculares carotídeas⁵. En estas últimas existe una verdadera hipopresión retiniana, que es la causante de las alteraciones de fondo de ojo y de los trastornos de imbibición del cristalino.

En general la catarata¹² comienza por los núcleos embrionario o fetal y tiene una localización subcortical, ya sea polar, anterior o posterior.

Los trastornos endocrinos²³ son evidentes, desde la diabetes hasta el panhipopituitarismo, los que acarrearán en general un hipogonadismo secundario, con menopausia precoz o atrofia testicular.

Las alteraciones tiroideas corren parejas con la falta de tiroestimulina.

El cuadro endocrino es tan demostra-

tivo, que en algunos momentos se ha sustentado que la causa del síndrome es únicamente un defecto hormonal¹³.

Aunque no se han aducido grandes pruebas en uno u otro sentido, la opinión general se inclina en contra de una alteración endocrina primaria.

Dentro de estos trastornos endocrinos, se encuentra el hiperparatiroidismo reactivo⁶ a la osteosis generalizada. A veces la movilización del calcio es tan intensa que se producen calcificaciones metastásicas en los tejidos blandos.

Ocasionalmente se asocia la hiperplasia suprarrenal² (dos casos de la literatura), con el síndrome de Werner. Este hecho indujo a Conn y Bauer a considerar que el síndrome de Werner sería únicamente un tipo de hiperplasia suprarrenal.

El síndrome de Werner hace su aparición en la 2.^a o 3.^a décadas, con igual frecuencia en varones y hembras. Casi siempre coincide con varios casos dentro de la misma familia.

Se distingue del síndrome de Rothmund por su presentación en la edad más avanzada, aunque en general se admite que sean dos procesos de un mismo cuadro, que en el caso de aparecer en la época infantil se denomina síndrome de Rothmund y si es más tardío síndrome de Werner.

La etiología del síndrome de Werner es desconocida, aunque se incluye dentro de las displasias ectodermales⁸.

Las displasias ectodermales pertenecen al cuadro de las polidisplasias congénitas, cuya afectación principal reside en el ectodermo. A veces el trastorno es tan acentuado que se afectan dos hojas embrionarias, fundamentalmente aquellas porciones del mesodermo o endodermo que se halla en contacto más íntimo con la hoja ectodérmica.

En general, si la penetración genética no es muy grande, las alteraciones se reducen a la piel y glándulas sebáceas; por el contrario, si es más profunda se afec-

ta la notocorda, creando un cuadro de manifestaciones múltiples dispersas y complejas en el neuroeje y en la piel.

A la inversa, alteraciones profundas en el mesodermo son la consecuencia de repercusiones sobre el ectodermo.

En general se admiten cuatro grandes grupos:

Displasias ectodermales con manifestaciones cutáneas.

Displasias ectodermales con manifestaciones neurales.

Displasias ectodermales mixtas.

Displasias ectodermales con repercusión en otra hoja blastodérmica.

En todas ellas predominan las lesiones atróficas o hipertróficas, aunque existen algunos casos con manifestaciones dobles.

Al grupo de las displasias ectodermales cutáneas pertenecen fundamentalmente la anhidrosis con hipotricosis y anodoncia, descrito por Tendlau y Weech²³. Dos variantes son: el cuadro descrito por François, al que se asocia el enanismo, y el síndrome recogido por Mac Kay¹⁶, en el que falta la anhidrosis.

El grupo de las neuroectodermidisplasias se caracterizan, o por la hiperplasia, como en el caso de la facomatosis o por la atrofia.

El síndrome de Werner estaría encuadrado dentro de las ectodermidisplasias con repercusiones sobre otra hoja blastodérmica²⁴.

El tipo de lesión que predomina en el Werner es la atrofia, aunque en los casos completos existen hipertrofias localizadas en las plantas de los pies.

La forma de transmisión hereditaria es discutible para algunos, mientras que otros la consideran como dato indispensable para su diagnóstico²⁷.

No es raro que en la misma familia, por vía directa o colateral, existan lesiones en el ectodermo.

Las semejanzas con el síndrome de Werner pueden ser originadas, ya sea por lesiones cutáneas, o bien por las alteraciones del cristalino. Como es lógico la

mayor confusión se plantea con las otras ectodermodisplasias, fundamentalmente con la displasia ectodermal anhidrótica de Weech, en cuyo cuadro coinciden la hipotricosis, oligodoncia o anodoncia, anhidrosis con atrofia de las glándulas sebáceas, lagrimales y mamarias, ageusia, anosmia y oligofrenia. Muy afín a este cuadro, se halla el tipo hiperhidrótico de Mac Kay. Estas dos entidades se diferencian del Werner porque ninguna tiene cataratas, trastornos endocrinos vasculares ni geriátricos.

En el apartado de las progerias, la que mayor parecido tiene con el Werner es el síndrome de Hutchinson-Gilford¹¹, que se caracteriza por ser un trastorno heredo-familiar del conectivo, con afectación de la piel, catarata bilateral y progeria que es el rasgo distintivo de esta afección.

Los trastornos cutáneos se localizan en la cara, donde alternan zonas telangiectásicas con las pigmentadas y acrómicas. Faltan las úlceras, y presentan como datos comunes con el síndrome de Werner los trastornos vasculares y endocrinos. El enanismo y el discreto descenso del nivel intelectual son dos condiciones más del síndrome.

En el cuadro anterior hemos señalado que las telangiectasias y las zonas pigmentadas y despigmentadas, eran los componentes esenciales. A su vez, las telangiectasias, pigmentaciones y atrofia son 3 de los elementos que constituyen las poiquilodermias.

Indudablemente, de todas las poiquilodermias, la que mayor parecido puede tener con el síndrome de Werner es la dermatitis crónica atrofiante de Pick-Herxhimer¹⁰, cuyos hechos esenciales residen en la atrofia cutánea, fundamentalmente de las porciones distales de las extremidades, eritema, visibilidad anormal de la red venosa y a veces anhidrosis, esclerodermatitis en los pies y bandeletas fibrosas antecubitales.

El resto de las poiquilodermias afines

al Werner merecen menos atención, tal como la poiquilodermia atrofiante de Lutz y la poiquilodermia congénita de Cole, etcétera.

No pertenecientes a las anomalías congénitas se halla la catarata dermatógena, descrita por Andogsky¹ en 1906, con el nombre de neurodermitis con catarata o catarata dermatógena, caracterizada por eccema pertinaz y posteriormente catarata bilateral. No es raro encontrar en estos casos antecedentes de asma o alergia en varios miembros de la familia.

Finalmente, la que no debe ser olvidada, es la esclerodermia²⁶. Fácil de distinguir del Werner por la adherencia de la piel y la ausencia de catarata, dos signos que en sí, son suficientes para diferenciar el cuadro.

Nosotros trataremos de describir un caso de síndrome de Werner incompleto (ausencia de lesiones hipertróficas en los pies y úlceras), que presenta varias particularidades dignas de ser comentadas, así como el posible mecanismo de su producción.

Enferma M. L. R., de 54 años, viuda.

A los 34 años, coincidiendo con un choque psíquico (muerte del marido), le desapareció el ciclo menstrual y comenzó a notar que las extremidades distales de los dedos de ambas manos se le quedaban frías y cianóticas (en algunas ocasiones presentaba auténticas crisis de Raynaud).

Alternativamente tenía panadizos, que daban lugar al desprendimiento de las uñas.

La sucesiva repetición de las supuraciones originó el acorramiento de los dedos hasta llegar al desprendimiento de las últimas falanges.

Coincidiendo con el cuadro anterior, la voz progresivamente se transformó en aguda, débil e ininteligible.

En la cara, la mandíbula lentamente fue haciéndose puntiaguda y empequeñeciéndose.

La retracción de la piel en las proximidades de la boca y ojos trajo como consecuencia la imposibilidad para abrir la boca y elevar los párpados.

Desde que comenzó la enfermedad fue perdiendo vista paulatinamente.

Todas las transformaciones sufridas han dado lugar a una acentuada delgadez.

En los antecedentes personales y familiares no existe ningún dato de interés.

La exploración física demuestra una mujer extraordinariamente delgada y envejecida (figuras 1 y 2).

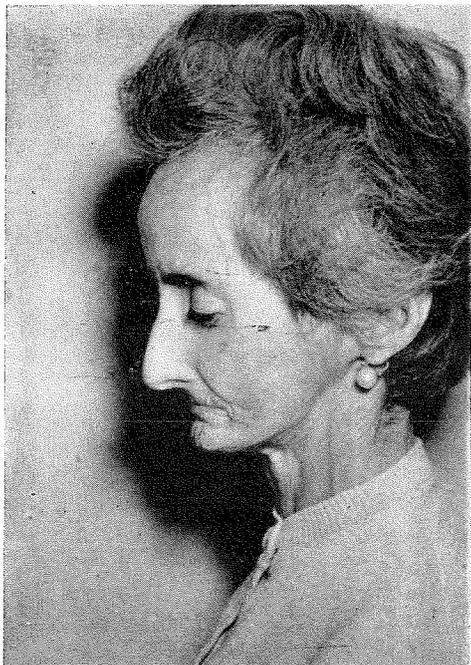


Fig. 1

El cabello es escaso, quebradizo, canoso y se desprende con facilidad.

La cara es pequeña. La frente muy prominente, resaltando sobre el resto de la facies.

La mandíbula se encuentra disminuída de tamaño, afilada y delgada.

La piel de la cara es atrófica, y se desprende de los planos profundos con facilidad, sin embargo, en las proximidades de la boca y párpados se halla muy retraída y tensa, impidiendo la apertura completa de la boca y los párpados.

La nariz es afilada y los pabellones auriculares muy pequeños y atróficos y apergaminados. En conjunto recuerda la cara de máscara.

En el cuello resaltan todos los accidentes anatómicos profundos.

En el tórax y abdomen la caquexia es tan acentuada y las mamas son tan atróficas que hacen resaltar todos los elementos esqueléticos.

La exploración funcional no evidencia ninguna alteración digna de interés.

Las extremidades inferiores son normales, salvo la extraordinaria delgadez.

Las manos son muy pequeñas, presentándose ligeramente semi-flexionadas a nivel de las articulaciones metacarpo-falángicas. Las extremidades de los dedos son extraordinariamente delgadas. Algunos han perdido las uñas y la última falange, y otros terminan en forma de lanza, (figuras 3 y 4). Los dedos están ligeramente cianóticos y fríos. La piel se desprende con facilidad de los órganos profundos, exceptuando la de las extremidades de los dedos. En el resto de las extremidades superiores únicamente resalta la delgadez.

La voz es aguda, monótona y a veces resulta muy difícil comprender las palabras.

La exploración vascular periférica demuestra la existencia de una disminución uniforme del índice oscilométrico en las cuatro extremidades. Los pulsos pedio y radial se perciben dentro de la normalidad, los carotídeos son normales e incluso discretamente aumentados de intensidad.

E.C.G.—Signos de trastornos de repolarización.

La exploración radiológica demuestra una decalcificación ósea generalizada.

El examen de fondo de ojo y la presión en

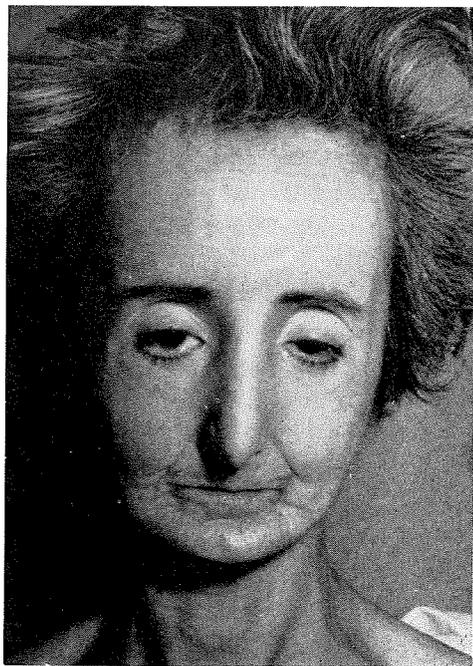


Fig. 2

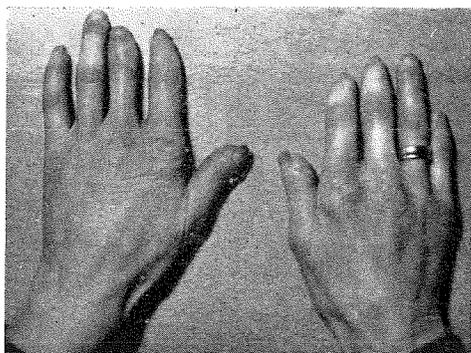


Fig. 3



Fig. 4

la arteria central de la retina son rigurosamente normales.

La exploración del cristalino con la lámpara de hendidura, demuestra la existencia de opacidades subcapsulares de forma cuneiforme y claviforme en ambos ojos

Los datos analíticos que se han obtenido son:

Hemograma y Velocidad de Sedimentación, normal.

Calcio en sangre en las sucesivas determinaciones oscila entre 9,5 y 13,8 mgr. %.

Fósforo 2,9 mgr. %.

Fosfatasa ácida 1,5 U.

Fosfatasa alcalina 6,5 U. Bodansky.

Crioglobulinas negativo.

Colesterina 270 mgr. (Método de Bloor).

Fenómeno L.E. negativo.

Electroforesis, normal.

Curva de Glucemia, de tipo diabético.

El análisis de orina no demostró ningún dato patológico.

Calciuria, normal.

Diuresis, 1.000 c.c. en 24 horas.

Test de Thorn, demostró una baja respuesta en la eliminación de los esteroides urinarios.

Biopsia de la piel (figura 5) (Dr. Herranz). El estudio histológico de la piel, demostró una atrofia con una pigmentación de la basal bastante pronunciada que descansa sobre un dermis carente de papilas y en el que no se distingue separación entre los estratos superficial y profundo. Las fibras colágenas están fuertemente desarrolladas, muestran tendencia a aglomerarse, pero en general mantienen su individualidad. En los cortes solamente se ha visto una glándula sudorípara que está alojada en el plano de unión del dermis con el tejido celular subcutáneo. No se han visto infiltrados inflamatorios y son muy escasos los núcleos de células viejas del conjuntivo. El músculo esquelético es de aspecto normal.

En conjunto el cuadro histológico es el de una atrofia.

Indudablemente se trata de un caso de síndrome de Werner incompleto, por la falta de las lesiones ulcerosas o hipertróficas en los pies.

Lo que fundamentalmente resalta en

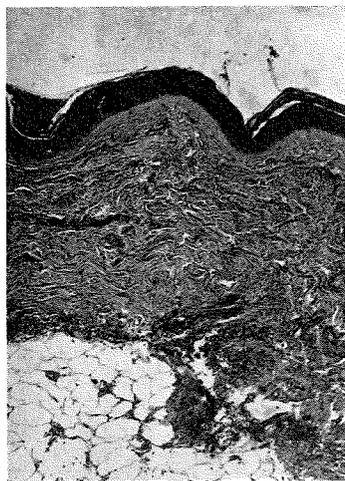


Fig. 5

este caso, es la tremenda alteración de la porción superior del cuerpo y la caquexia que le acompaña.

Otro de los datos de interés, es la ausencia de anomalías análogas en miembros de la familia, esto pueda ser expli-

cado por la falta de parientes próximos.

En un intento de evidenciar la anomalía genética responsable del síndrome expresada en alteraciones de los cromosomas, Fraccaro y Learner separadamente describieron recientemente^{4, 9, 14} sus hallazgos en dos pacientes con esta afección, en los que no pudieron objetivar alteraciones cromosómicas.

En nuestro caso se ha procedido al estudio del cariotipo mediante el cultivo de médula ósea, siguiendo una modificación a la técnica descrita por Sandberg y colabs.²²

El resultado del recuento fue el siguiente:

Cromosomas:	46-45-43
Células:	14- 1- 1
Células contadas: Total:	16

El número modal de cromosomas fue por tanto el de 46, atribuyendo los recuentos anormales a la pérdida de cromosomas por artefactos en la preparación de material.

El análisis de 6 células no demostró alteraciones estructurales en los cromosomas sexuales ni en los autosomas (figs. 6 y 7).

Hasta ahora se ha venido sustentando que el síndrome de Werner sería un trastorno hereditario que se transmitiría recesivamente con mucha o poca penetración genética, según los casos^{25, 3}. Esta alteración genética crearía variaciones en el ectodermo y mesodermo que conduciría a la atrofia de algunas zonas derivadas de estas hojas blastodérmicas.

En el sentido opuesto, se encuentran

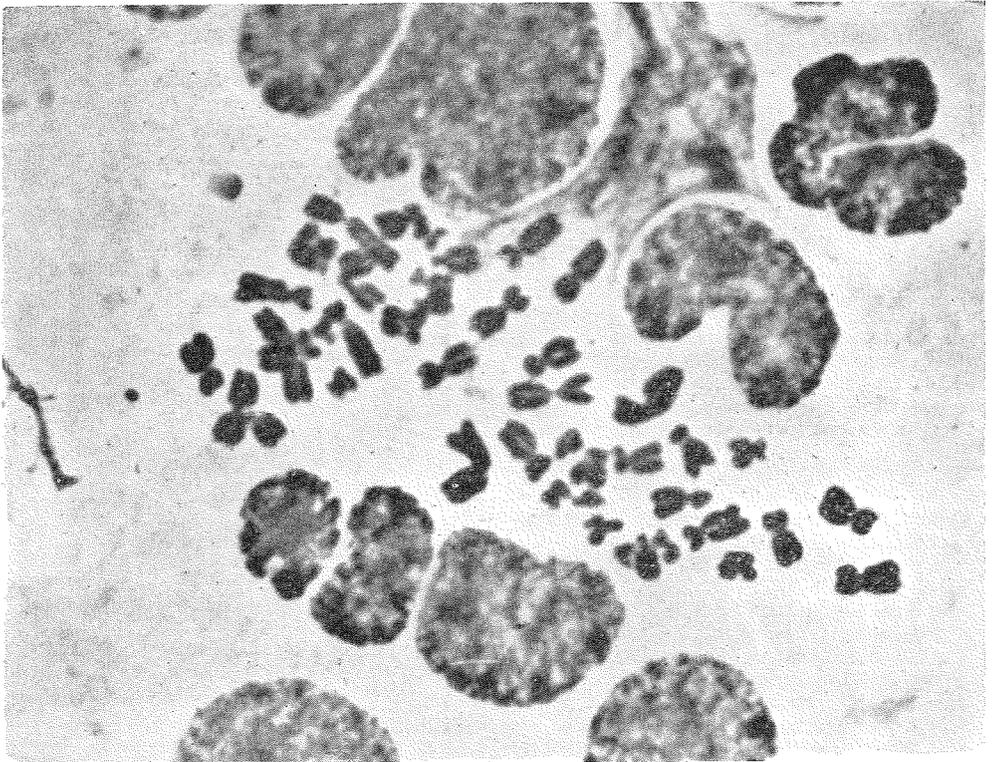


Fig. 6.—Célula metafásica obtenida por cultivo de médula ósea. (Laboratorio de Genética Médica de la Facultad de Medicina del Estudio General de Navarra)

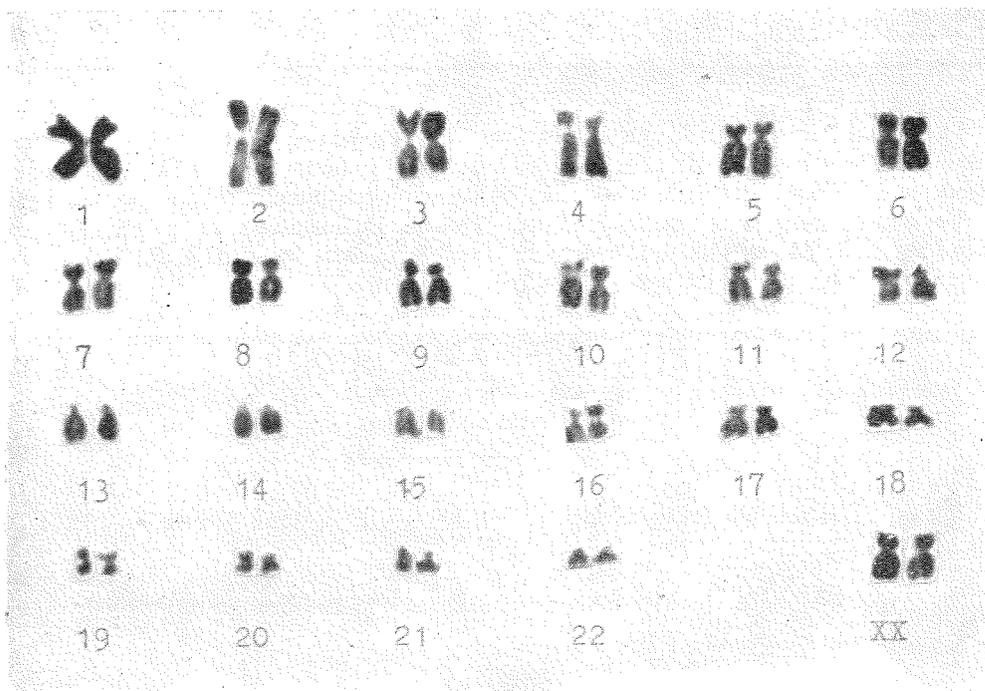


Fig. 7.—Cariotipo normal en el caso de síndrome de Werner que se describe

aquellos²⁰ que se inclinan a pensar, en un síndrome pluriglandular o fundamentalmente hipofisario, que repercutiría de algún modo sobre las hojas meso y ectodérmicas.

La explicación parece un tanto artificiosa, ya que la forma de repercutir el síndrome pluriglandular sobre el organismo total, es conocida de antiguo. En el caso del Werner, resulta difícil el aclarar la alternancia de lesiones atróficas e hipertróficas, a través de un síndrome endocrino.

Además en la mayoría de los casos, no se ha podido demostrar esta deficiencia glandular; si bien los estudios endocrinológicos son incompletos.

En nuestro caso, la particularidad que más nos llama la atención son las profundas lesiones ateroscleróticas, de predominio en la mitad superior del cuerpo recordando vagamente a los síndromes de

Takayasu y Martorell¹⁷, que en el actual caso se descarta por la ausencia de lesiones en el fondo de ojo, el latido perfecto de los vasos, la distribución de la catarata y la curva diabética. Si bien estos signos son suficientes para rechazar un síndrome del arco aórtico, la presencia de alteraciones cutáneas profundas es un hecho más que confirma el síndrome de Werner.

Todos estos datos, nos inducen a pensar en la probable existencia de un mecanismo vascular y que a su través sería el causante de muchas de las alteraciones presentadas.

Es probable que el sistema enzimático, o sistemas, controlados por la anomalía genética produzcan la alteración en el metabolismo de las arterias y de esta forma se origine la arterioesclerosis.

La misma alteración sería la causante de la atrofia ectodérmica y la catarata,

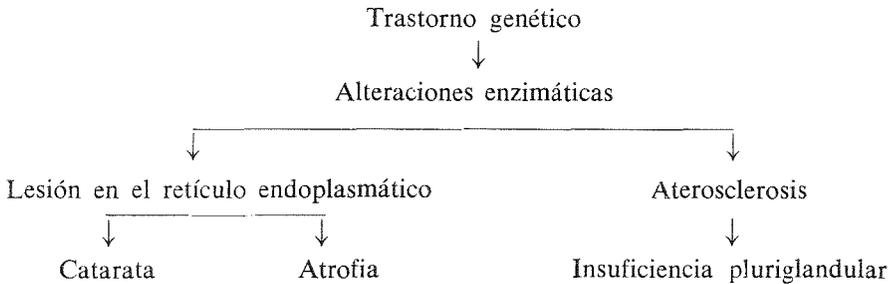
que en resumen, no son nada más que una falta de control genético de los enzimas precisos para la organización de estas estructuras.

La aterosclerosis puede ser la causante del déficit endocrino generalizados desde la hipófisis al testículo u ovario.

En nuestro caso la anomalía genética, debe ser limitada, ya que únicamente se encuentra fenómenos atróficos, faltando

las alteraciones del metabolismo de la queratina que suele existir en los casos completos. Esto podría estar en relación con la penetración genética.

En resumen, en nuestro caso, las alteraciones fundamentales residen en el envejecimiento prematuro que por un lado crearía la aterosclerosis y por otra la atrofia cutánea (cuadro 1).



SUMMARY

Werner's Syndrome Report of a case

A case of Werner's Syndrome in a 54 years old woman is presented.

Authors summarize the pathogenic theories on that disease presented up to date.

The possibility of a genetic anomaly as the

cause of this disorder, probably through an enzymatic alteration, is emphasized.

A chromosomal investigation was carried on this patient, showing a consistently normal female cariotipe with a 46 modal number of the chromosomes.

BIBLIOGRAFÍA

1. ANDOGSKY, N. *Catarata Dermatogenes. Klin. Monatsbl. F. Augenh.* 52: 824, 1914.
2. BAUER, J. M. y J. W. CONN. *Texas State. J. Med.* 49: 882, 1953.
3. BAUER, J. *Constitutional Pathologieschoen.* Springer Verlag, 1936.
4. CONFORT, A. *Lancet.* 7212: 1152, 1961.
5. CURRIER, R. D., R. N. DE JONG y G. G. BOLE. *Neurology.* 4: 818, 1954.
6. DUNCAN, G. C. *Diseases of Metabolism* 3 rd. Ed. 1959. W. B. Saunders Co. Philadelphia.
7. ELLISON, D. J. y D. W. PUGH. *Brit. M. J.* 2: 237, 1955.
8. Enciclopedia Médico Chirurgical. *Dermatologie.* 3: 12, 112.
9. FRACCARO, M., M. G. BOTT y H. T. CALVERT. *Lancet.* 7228: 536, 1962.
10. HERXHEIMER y HARTMANN. "Sur la dermatite chronique atrofiante. *Arch. J. Jerm.* 1902, 61, 57, 255.
11. HUTCHINSON, J. *Med. Chir. Tr., London.* 69: 473, 1886.
12. IRWIN, G. W. y P. B. WARD. *Am. J. Med.* 15: 266, 1953.
13. LANSING, A. I. *Cowdry's Problems of ageing.* 1952.
14. LEARNER, N. *Lancet.* 7228: 536, 1962.
15. LÓPEZ-GARCÍA, E., M. DE MIGUEL y J.

- RAMÍREZ GUEDES. *Rev. Clin. Esp.* 82: 253, 1961.
16. MAC KAY, W. y A. M. DAVIDSON. *Brit. J. Dermat.* 49: 1, 1929.
 17. MARTORELL, F. *Historia del conocimiento de la oclusión de los troncos supraórticos*. Real Academia de Medicina de Barcelona.
 18. OPPENHEIMER, B. S. y V. H. KUGEL. *Tr. A. Am. Physicians.* 49: 358, 1934.
 19. PERLOFF, S. K. *Ann. Int. Med.* 48: 1205, 1958.
 20. PETERSON, R. E., y J. B. WINGAARDEN. *Ann. New. York Acad. Sc.* 61: 297, 1955.
 21. ROTHMUND, A. *Arch. J. Ophth.* 14: 159, 1868. Citado por Oppenheimer y Kugel.
 22. SANDBERG, A. A., C. H. CROSWHITE y E. GORDY. *J.A.M.A.* 74: 223, 1960.
 23. SCHOTT, J. y S. DANN. *New England J. Med.* 240: 641, 1949.
 24. SCHULZ, B. *Methodic d. Med. Erblorasch.* Thieme, edit. Leipzig, 1936.
 25. SCHULZ, B. *Methodic d. Med. Erbforsch.* Thieme, edit. Leipzig, 1936.
 26. TALBOTT, J. H. *Enfermedades del colágeno*. 178, 1957. Edit. Científico-Médica.
 27. THANNHAUSER, S. J. *Ann. Int. Med.* 23: 559, 1945.
 28. WEECH, A. A. *Am. J. Dis. Child.* 37: 766, 1929. Citado por S. K. Perloff.
 29. WERNER, C. W. O. *Über Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie*. 1904. Schmidt Klaunig, Kiel. Citado por Oppenheimer y Kugel.