# SÍNDROME DE WERNER: RELATO DE CASO

WERNER'S SYNDROME: CASE REPORT

SÍNDROME DE WERNER: REPORTE DE UN CASO

Rafaella Baratta Colla*, Ana Claudia Scaraficci*, Eduardo Marques da Silva**, Nilce Barril***

**Resumo**
Introdução: Síndrome de Werner, doença autossômica recessiva, tem como característica o envelhecimento precoce e acelerado. Objetivo: Descrever a evolução clínica favorável da síndrome de Werner em paciente acompanhada periodicamente no ambulatório de geriatria para promover atenção ao processo de envelhecimento por meio de abordagem preventiva e tratamento precoce das alterações que caracterizam a doença. Material e Método: Paciente de 31 anos de idade, sexo feminino, admitida no ambulatório de Aconselhamento Genético de um hospital-escola do noroeste paulista, apresentando baixa estatura, ulcerações, dor em região plantar e dificuldade para deambular, alterações cutâneas pigmentares com fissuras e ressecamento de toda a pele, além de cabelos grisalhos e quebradiços, catarata bilateral, hipotireoidismo e osteoporose. Tinha antecedentes familiares compatíveis com pais consanguíneos, um casal de irmãos hígidos e mãe com histórico de ocorrência de dois abortos espontâneos consecutivos. Apresentava, portanto, critérios diagnósticos para síndrome de Werner. Foi tratada nos ambulatórios de geriatria, endocrinologia, dermatologia, oftalmologia e ortopedia da mesma Instituição. Resultado: O tratamento consistiu na remoção cirúrgica de catarata, uso de levotiroxina 75 mcg/dia e de creme hidratante para pele (ácido salicílico 20% e vaselina sólida 30g), calçado ortopédico para pé neuropático com solado em EVA de média compressão, antiderrapante, confeccionado sob medida. Houve melhora na sintomatologia, especialmente quanto à deambulação com as medidas terapêuticas adotadas. Conclusão: A avaliação interdisciplinar inicial da paciente foi fundamental, pois possibilitou a elaboração precoce do diagnóstico e o acompanhamento no ambulatório de geriatria, promovendo maior atenção ao processo de envelhecimento preconizado por uma abordagem preventiva e tratamento subsequente das alterações que caracterizam a síndrome de Werner.

**Palavras-chave:** Síndrome de Werner. Senilidade prematura. Relato de caso.

**Abstract**
Introduction: Werner syndrome, an autosomal recessive disease, is characterized by premature and accelerated aging. Objective: To describe the favorable clinical evolution of Werner's syndrome in a patient periodically followed in the geriatric outpatient clinic to promote attention to the aging process through a preventive approach and early treatment of the changes that characterize the disease. Material and Method: A 31-year-old female patient, admitted to the Genetic Counseling outpatient clinic of a school hospital in northwestern pigmentary skin changes with cracks and dryness of the entire skin, as well as gray and brittle hair, bilateral cataract, hypothyroidism and osteoporosis. She had a family history compatible with consanguineous parents, a couple of healthy siblings and a mother with a history of two consecutive miscarriages. It therefore presented diagnostic criteria for Werner syndrome. She was treated in geriatric, endocrinology, dermatology, ophthalmology and orthopedics clinics of the same institution. Result: The treatment consisted of surgical removal of cataract, use of levothyroxine 75 mcg/day and moisturizing cream for skin (salicylic acid 20% and solid petroleum jelly 30g), orthopedic footwear for neuropathic foot anti-slip, made to measure. There was improvement in symptomatology, especially regarding ambulation with the therapeutic measures adopted. Conclusion: The initial interdisciplinary evaluation of the patient was fundamental, since it enabled the early preparation of the diagnosis and the follow-up in the geriatric outpatient clinic, promoting greater attention to the aging process recommended by a preventive approach and subsequent treatment of the changes that characterize Werner's syndrome.

**Keywords**: Werner syndrome. Premature senility. Case report.

**Resumen**
Introducción: El síndrome de Werner, una enfermedad autosómica recesiva, se caracteriza por un envejecimiento prematuro y acelerado. Objetivo: Describir la evolución clínica favorable del síndrome de Werner en un paciente en seguimiento periódico en la consulta externa de geriatría para promover la atención al proceso de envejecimiento a través de un abordaje

*Acadêmicos do quarto ano do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.
**Médico pela Faculdade de Medicina de Catanduva. Residência em Clínica Médica no Hospital do Servidor Público Estadual São Paulo. Residência em Geriatria no Hospital das Clínicas FMUSP. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Geriatria. Docente da disciplina de geriatria do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.
***Doutora em Ciências biológicas, área de concentração em genética, pela Universidade Estadual Paulista - UNESP de São José do Rio Preto. Docente das disciplinas de genética e bioquímica do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: medicinanilce@gmail.com

preventivo y tratamiento temprano de las alteraciones que caracterizan la enfermedad. Material y Método: Paciente femenina de 31 años ingresada en el ambulatorio de Consejo Genético de un hospital universitario del noroeste de São Paulo, con baja estatura, ulceraciones, dolor en la región plantar y dificultad para caminar, cambios en la piel pigmentada con fisuras y sequedad de toda la piel, así como canas y cabello quebradizo, cataratas bilaterales, hipotiroidismo y osteoporosis. Tenía antecedentes familiares compatibles con padres consanguíneos, un par de hermanos sanos y una madre con antecedentes de dos abortos espontáneos consecutivos. Por lo tanto, presentó los criterios diagnósticos para el síndrome de Werner. Fue atendida en las consultas externas de geriatría, endocrinología, dermatología, oftalmología y ortopedia de la misma institución. Resultado: El tratamiento consistió en extracción quirúrgica de catarata, uso de levotiroxina 75 mcg/día y crema hidratante para la piel (20% ácido salicílico y 30g de vaselina sólida), calzado ortopédico para pie neuropático de media compresión, suela de EVA antideslizante, a la medida. Hubo una mejoría de los síntomas, especialmente en la deambulación con las medidas terapéuticas adoptadas. Conclusión: La evaluación interdisciplinaria inicial del paciente fue fundamental, ya que permitió el diagnóstico precoz y el seguimiento en el ambulatorio de geriatría, promoviendo una mayor atención al proceso de envejecimiento recomendado por un abordaje preventivo y posterior tratamiento de las alteraciones que caracterizan al síndrome de Werner.

**Palabras clave:** Síndrome de Werner. Senilidad prematura. Reporte de un caso.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Werner (SW, MIM#277700) é uma doença autossômica recessiva rara caracterizada por envelhecimento precoce e acelerado. Foi descrita pela primeira vez na Alemanha em 1904 por Otto Werner, que identificou em mais de um membro de uma mesma família sintomas de catarata e esclerodermia associados ao envelhecimento precoce[1-3].

A incidência é de uma em 20.000-40.000 no Japão e uma em 200.000 nos EUA[4]. De acordo com pesquisa epidemiológica nacional japonesa sobre a SW[5], pessoas de ascendência japonesa são responsáveis por 75% dos pacientes com essa síndrome. Não foram encontradas, na literatura consultada, estimativas de prevalência da SW no Brasil.

Pessoas afetadas apresentam diversos sintomas e doenças relacionados ao envelhecimento como osteoporose, hipotireoidismo, catarata bilateral, cabelos grisalhos, calvície precoce, diabetes melito, hipogonadismo, perda de gordura subcutânea, hipoplasia muscular, alterações cutâneas, voz aguda e dislipidemia[3,6,7]. A cronologia das manifestações é semelhante entre caucasianos e japoneses afetados. A maioria dos sinais e sintomas aparece após os 20 anos de idade e o diagnóstico é realizado por volta dos 30 anos. A morte geralmente ocorre antes dos 55 anos de idade em consequência de neoplasias malignas, seguidas por doenças vasculares ateroscleróticas como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral[1,6,8,9].

Tendo em vista o curso e prognóstico desfavoráveis da doença, o diagnóstico precoce contribui para uma melhor qualidade de vida do paciente. O presente artigo tem por objetivo relatar os resultados da abordagem interdisciplinar em paciente afetada pela SW em atendimento no hospital-escola de um município do noroeste paulista.

## MÉTODO

Paciente de 31 anos de idade, do sexo feminino, branca, admitida no ambulatório de Aconselhamento Genético de hospital-escola no noroeste paulista e deste encaminhada para os ambulatórios de geriatria, endocrinologia, oftalmologia, dermatologia e ortopedia da mesma instituição.

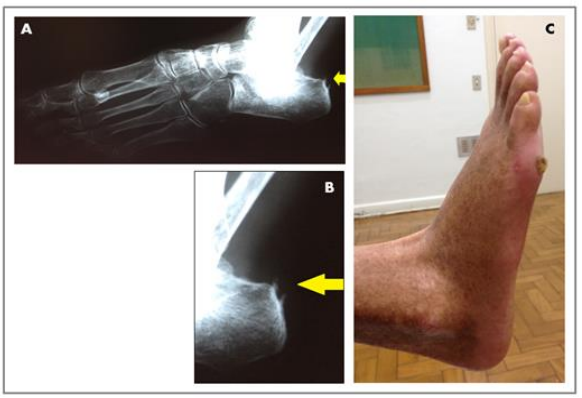
A paciente apresentava baixa estatura, dor intensa em região plantar com dificuldade para deambular, alterações cutâneas pigmentares com fissuras e ressecamento da pele por todo corpo além de cabelos grisalhos e quebradiços desde os 25 anos. Aos 20 anos foi diagnosticada com catarata bilateral e em seguida submetida à cirurgia para correção. Com 28 anos foi realizado diagnóstico de hipotireoidismo e iniciado tratamento com levotiroxina 50mcg/dia. Nos últimos dois anos surgiram ulcerações plantares, em região do calcâneo e porção distal do 1º e 5º metatarso. Antecedentes familiares compatíveis com pais consanguíneos, primos em primeiro grau, um casal de irmãos hígidos e mãe com histórico de ocorrência de dois abortos espontâneos consecutivos.

Ao exame físico apresentava fácies envelhecida, cabelos castanhos ralos e quebradiços entremeados de cabelos grisalhos, voz aguda e infantilizada. Pele atrófica hiperpigmentada com redução acentuada de tecido subcutâneo principalmente em membros superiores e inferiores (Figuras 1 e 2). Membros afilados, pés planos com ulcerações em regiões de pressão (calcâneo e região distal do 1º e 5º metatarso bilateralmente) (Figura 3). Peso de 23,4 kg, altura de 1,36 cm com IMC de 12,7. Estadiamento Puberal de Tanner P2 M2.

**Figura 1**- Observam-se fácies envelhecida e angulada (*Birdfacies*) e cabelo ralo e hipopigmentado

**Figura 2** – Observam-se baixa estatura, escassez de gordura subcutânea e hipoplasia muscular

**Figura 3 -** A – Radiografia do pé com calcificação de calcâneo (seta); B - Calcificação de Calcâneo (em aumento - seta); C - Pele atrófica, alterações pigmentares e ulceração em região plantar




Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP sob nº 818.058 de 03/10/2014 e, previamente autorizado pela paciente mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## RESULTADOS

Os resultados dos exames bioquímicos realizados encontram-se apresentados na Tabela 1. A radiografia dos pés mostrou calcificação de calcâneo e a ultrassonografia, entesopatia posterior de calcâneo. A Densitometria óssea evidenciou T-*score* femoral de -3,2 DP e T-*score* lombar de -1,6 DP compatível com osteoporose. A ultrassonografia pélvica mostrou útero reduzido. Radiografia de tórax, ultrassonografia de abdome, tomografia computadorizada de crânio e mamografia normais.

A paciente, atualmente encontra-se em uso de levotiroxina 75 mcg/dia, creme hidratante para pele (ácido salicílico 20% e vaselina sólida 30g) e calçado ortopédico para pé neuropático com solado em EVA de média compressão e antiderrapante, confeccionado sob medida. As medidas terapêuticas adotadas resultaram em melhora na sintomatologia especialmente no que se refere à deambulação.

Avaliações periódicas são realizadas no ambulatório de geriatria para realização de exames preventivos de acordo com a sintomatologia clínica prevista para a SW.

**Tabela 1** - Exames bioquímicos

| | Valores Obtidos | Valores de Referência |
|---|---|---|
| Glicemia de Jejum | 98 mg/dl | 70 a 99mg/dl |
| Hemoglobina Glicosilada | 6 % | 4 a 6% |
| Teste de Tolerância à glicose | | |
| - Jejum | 92 mg/dl | <100 mg/dl |
| - Após 2h 75 g de glicose | 110 mg/dl | <140 mg/dl |
| Triglicérides | 160 mg/dl | < 150mg/dl |
| Colesterol Total | 214 mg/dl | < 200 mg/dl |
| Colesterol LDL | 113 mg/dl | < 130 mg/dl |
| Colesterol HDL | 69 mg/dl | > 60 mg/dl |
| TSH | ,95 uUI/ml | 0,40 a 4,2 uUI/ml |
| T3 Livre | 1,10 ng/dl | 0,70 a 2,04ng/dl |
| T4 Livre | 0,79 ng/dl | 0,61 a 1,48 ng/dl |
| FSH | 14,29 mUI/ml | 2,50 a 10,20 mUI/ml |
| LH | 3,91 mUI/ml | 1,90 a 12,50 mUI/ml |
| Estradiol | 42 pg/ml | 1,30 a 266 pg/ml |
| Prolactina | 9,40 ng/ml | 2,10 a 17,70 ng/ml |
| Anti-Scl-70 | Não reagente | Não reagente |

## DISCUSSÃO

A SW é uma síndrome progeroide também referida como "progeria do adulto", caracterizada molecularmente por mutações no gene WRN localizado no braço curto do cromossomo 8p12 e identificado como uma DNA helicase denominada RecQ. Mutações no gene WRN, detectadas em 90% dos afetados pela SW, determinam instabilidade genética e apoptose atenuada, pois são responsáveis por alterações nos processos de replicação, reparo e transcrição do DNA e manutenção dos telômeros[4,10-12].

Clinicamente, os indivíduos portadores nascem sem sintomatologia; porém, as manifestações se iniciam por volta dos 20 anos de idade, quando pode ser observada baixa estatura seguida de múltiplas alterações que geralmente surgem de forma sequencial: cabelos grisalhos precocemente, alopecia, voz estridente, alterações cutâneas esclerodermiformes, catarata bilateral, diabetes melito tipo 2, úlceras cutâneas, hipogonadismo, hipotiroidismo, osteoporose e dislipidemia. Por volta dos 30 a 40 anos de idade evidencia-se a aparência facial de pássaro *Birdfacies*, caracterizada por fácies angulada e afilamento nasal[1,13-16].

A paciente do caso descrito no presente estudo apresentava catarata bilateral, alterações cutâneas esclerodermiformes, baixa estatura, cabelos grisalhos, osteoporose, hipogonadismo, hipotireoidismo, pés planos, calcificação de tecidos moles e voz estridente.

Os indivíduos afetados desenvolvem frequentemente aterosclerose e predisposição a doenças cardiovascular e cerebrovascular se destacando como principais causas de morte depois das neoplasias[1]. No caso descrito, a paciente apresentava hipertrigliceridemia sem evidência de aterosclerose. As neoplasias são a principal causa de morte em indivíduos com SW, sendo as mais frequentes: neoplasia folicular da tireoide (16,1%), melanoma maligno (13,3%), sarcoma de tecidos moles (10,1%), neoplasias hematológicas/linfoides (9,3%) e osteossarcoma (7,7%)[17].

A osteoporose é comum na síndrome e acomete principalmente ossos longos em membros inferiores, diferente do que acontece em indivíduos mais velhos que têm comprometimento principalmente dos corpos vertebrais. São comuns úlceras cutâneas principalmente ao redor dos tornozelos, tendão de Aquiles e maléolos e, menos frequentemente, nos cotovelos[8,18]. A paciente, cujo caso está sendo relatado, apresentava osteoporose de fêmur, calcificação de tecidos moles (tendão de Aquiles) e úlceras cutâneas na face plantar dos pés. A fertilidade pode estar comprometida nos indivíduos com a síndrome e estar associada à atrofia testicular ou ovariana e hipodesenvolvimento de caracteres sexuais, entretanto há relatos de gestação bem sucedida em pacientes afetadas. Neste relato observou-se que a paciente não apresentava maturação sexual adequada evidenciada pelo estadiamento puberal e o ultrassom transvaginal mostrou útero de característica infantil. Manifestações neurológicas podem ocorrer, mas, na maioria das vezes, estão associadas a doença cerebrovascular e não parece haver relação de suscetibilidade à doença de Alzheimer ou alterações cognitivas[19].

Como diagnóstico diferencial destacam-se a Síndrome de Werner Atípica caracterizada por ausência de mutação no gene WRN e alguns sintomas associados à SW; a síndrome de Hutchinson-Gilfordou progeria que apresenta características clínicas da SW, porém com início dos sintomas no primeiro ano de vida; e a esclerodermia em que as manifestações cutâneas se assemelham às da SW[1,6].

A paciente apresentava, dentre os critérios cardinais: mudanças progeroides do cabelo, catarata, mudanças da pele, úlceras cutâneas intratáveis, calcificação em tecidos moles, *Birdfascies* e voz anormal. Dos outros critérios, apresentava deformação e anormalidades do esqueleto, consanguinidade parental, hipogonadismo, baixa estatura e baixo peso. Assim, contempla os sinais e sintomas cardinais para definição de diagnóstico definitivo para SW.

Embora não tenha sido possível realizar os exames de biologia molecular, os sinais e sintomas cardinais presentes foram suficientes para definição do diagnóstico definitivo para a SW. Além disso, o diagnóstico molecular realizado através da genotipagem e identificação de mutações no gene WRN é indicado especialmente para os casos em que os pacientes são muito jovens ou apresentam poucas manifestações clínicas da síndrome[14].

## CONCLUSÃO

O acompanhamento clínico dos pacientes afetados pela SW deve ser realizado com vistas à prevenção e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares como diabetes e dislipidemias, catarata, úlceras cutâneas, rastreamento de neoplasias e aconselhamento genético.

## REFERÊNCIAS


1. Jones KL. Smith: padrões reconhecíveis de malformações congênitas. 7ª ed. São Paulo: Dilivros; 2017.
2. Lautrup S, Caponio D, Cheung HH, Piccoli C, Stevnsner T, Chan WY, et al. Studying Werner syndrome to elucidate mechanisms and therapeutics of human aging and agerelated diseases. Biogerontology. 2019; 20(3):255-69.
3. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. Ageing Res Rev. 2017; 33:105-14.
4. Chen CL, Yang JS, Zhang X, Tian T, Zeng R, Zhang GH, et al. A case report of Werner's syndrome with bilateral juvenile cataracts. BMC Ophthalmol. 2018; 18(1):199.
5. Li H, Yang M, Shen H, Wang S, Cai H. Severe metabolic disorders coexisting with Werner syndrome: a case report. Endocr J. 2021; 68(3):261-7.
6. Kaur A, Grover P, Albawaliz A, Chauhan M, Barthel B. Growing old too fast: a rare case of werner syndrome. Cureus. 2019; 11(5):e4743.
7. Lieb S, Blaha-Ostermann S, Kamper E, Rippka J, Schwarz C, Ehrenhöfer-Wölfer K, et al. Werner syndrome helicase is a selective vulnerability of microsatellite instability-high tumor cells. Elife. 2019; 8:e43333.
8. He G, Yan Z, Sun L, Lv Y, Guo W, Gang X, Wang G. Diabetes mellitus coexisted with progeria: a case report of atypical Werner syndrome with novel LMNA mutations and literature review. Endocr J. 2019; 66(11):961-9
9. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. Ageing Res Rev. 2017; 33:105-14.
10. He J, Pan D, Wu P, Tang J. Recurrent skin ulcer cross-repair and sensory reconstruction in a WRN gene mutational patient. An Bras Dermatol. 2018; 93:443-6.
11. Mazzarello V, Ferrari M, Ena P. Werner syndrome: quantitative assessment of skin aging. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2018; 11:397-402.
12. Kusumesh R, Sinha BP, Ambastha A, Thakur SK. Management of cataract in Werner syndrome. Indian J Ophthalmol. 2018; 66(9):1337-39.
13. Bikkul MU, Clements CS, Godwin LS, Goldberg MW, Kill IR, Bridger JM. Farnesyltransferase inhibitor and rapamycin correct aberrant genome organisation and decrease DNA damage respectively, in Hutchinson-Gilford progeria syndrome fibroblasts. Biogerontology. 2018; 19(6):579-602.
14. Akada-Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, Fujimoto M, Irisuna H, Honjo S, et al. A case of Werner syndrome without metabolic abnormality: implications for the early pathophysiology. Geriatr Gerontol Int. 2012; 12(1):140-6.
15. Mazzarello V, Ferrari M, Ena P. Werner syndrome: quantitative assessment of skin aging. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2018; 11:397-402.
16. Shamanna RA, Croteau DL, Lee JH, Bohr VA. Recent advances in understanding Werner syndrome. F1000Res. 2017; 6:1779.
17. Matsumoto N, Ohta Y, Deguchi K, Kishida M, Sato K, Shang J, et al. Characteristic clinical features of werner syndrome with a novel compound heterozygous WRN mutation c.1720+1G>A Plus c.3139-1G>C. Intern Med. 2019; 58(7):1033-6.
18. He J, Pan D, Wu P, Tang J. Recurrent skin ulcer cross-repair and sensory reconstruction in a WRN gene mutational patient. An Bras Dermatol. 2018; 93(3):443-6.
19. Li H, Yang M, Shen H, Wang S, Cai H. Severe metabolic disorders coexisting with Werner syndrome: a case report. Endocr J. 202; 68(3):261-7.


Envio: 11/09/2021
Aceite: 05/02/2022