

Zespół Wernera – zespół przedwczesnego starzenia imitujący twardzinę ograniczoną

Werner syndrome – a premature aging syndrome that can mimic scleroderma

Adam Reich¹, Monika Heisig², Eugeniusz Baran¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

²Studenckie Koło Naukowe Dermatologii Eksperymentalnej przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 6: 490–494

Streszczenie

Chłopiec 17-letni został skierowany do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu z podejrzeniem twardziny. Pierwsze zmiany skórne w postaci stwardnień skóry pojawiły się na kończynach górnych i dolnych ok. 10 lat wcześniej. W dniu przyjęcia do szpitala kończyny górne i dolne były bardzo cienkie, a pokrywająca je skóra napięta i twarda, z wyraźnym zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej. Na obu kończynach dolnych stwierdzono obecność licznych owrzodzeń. Badanie radiologiczne nadgarstków i stawów skokowych wykazało obniżenie masy kostnej, cechy artropatii i zwapnienia tkanek miękkich. U pacjenta obserwowano także skoliozę, ginekomastię i charakterystyczny, „ptasi” wygląd twarzy. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiperglikemię, nie wykazano obecności krążących przeciwciał przeciwjądrowych. Na podstawie całości obrazu chorobowego u chłopca rozpoznano zespół Wernera.

Słowa kluczowe: zespół Wernera, progeria dorosłych, przedwczesne starzenie, twardzina, owrzodzenie podudzi.

Abstract

A 17-year-old male patient was admitted to our department with a suspected scleroderma. The first skin symptoms appeared on the upper and lower extremities as a hardening of the skin about 10 years earlier. On admission upper and lower extremities were very thin, and the skin on the extremities was hardened with prominent atrophy of subcutaneous tissue. On both lower legs multiple ulcers were present. X-ray examination of the wrists and ankles revealed decreased bone density, signs of arthropathy and soft tissue calcifications. The patient also presented scoliosis, gynecomastia and a very specific, “bird-like” appearance of the face. Laboratory investigations revealed only hyperglycaemia. Circulating antinuclear antibodies were absent. Based on clinical appearance Werner syndrome was diagnosed.

Key words: Werner syndrome, adult progeria, premature aging, scleroderma, leg ulcer.

Wprowadzenie

Zespół Wernera (*progeria adultorum*) (OMIM 277700) jest rzadką chorobą genetyczną, należąca do tzw. zespołów przedwczesnego starzenia się, występującą z częstością 1/1 000 000 mieszkańców [1, 2]. Jedynie w niektórych rejonach świata choroba ta występuje częściej, głównie na Sycylii oraz w Japonii [3, 4]. Mimo swej rzadkości zespół Wernera jest najczęstszym spośród zespołów

przedwczesnego starzenia [1, 4]. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny i jest związana z obecnością mutacji genu WRN kodującego helikazę DNA na chromosomie 8p12-p11.2 [2, 5–8]. W wyniku tej mutacji u osób z zespołem Wernera obserwuje się znacząco przyspieszoną utratę telomerów, co prowadzi do niestabilności genomu oraz objawów przedwczesnego starzenia się, choć dokładny mechanizm tych zaburzeń pozostaje nie-

Adres do korespondencji: dr n. med. Adam Reich, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Chatubińskiego 1, 50-368 Wrocław, tel.: +48 71 784 22 86, faks: +48 71 327 09 42, e-mail: areich@derm.am.wroc.pl

znany [2]. W obecnej pracy prezentujemy przypadek dotyczący 17-letniego chłopca z zespołem Wernera, który był mylnie rozpoznawany jako uogólniona postać twardziny ograniczonej.

Opis przypadku

Chłopiec 17-letni (wzrost 168 cm) został skierowany do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu z podejrzeniem uogólnionej postaci twardziny ograniczonej (*pansclerotic morphea*) celem leczenia licznych owrzodzeń podudzi. Pierwsze zmiany skórne pojawiły się ok. 10 lat przed hospitalizacją i miały postać postępujących stwardnień skóry w obrębie dystalnych części kończyn górnych i dolnych z towarzyszącym zanikiem tkanki podskórnej. Na podstawie wywiadu ustalono także, że od ok. 4 lat u chorego pojawiały się owrzodzenia podudzi wykazujące tendencję do wygajania się latem i pogarszania zimą.

W dniu przyjęcia stwierdzono obecność rozległego owrzodzenia o nieregularnym kształcie zlokalizowanego w obrębie kostki przyśrodkowej kończyny dolnej lewej (ryc. 1. A). Towarzystwo mu liczne, drobniejsze owrzodzenia na obu podudziach (ryc. 1. B). Skóra w obrębie dystalnych części kończyn górnych i dolnych była stwardniała, ze znaczną atrofią tkanki podskórnej oraz mięśni (ryc. 1. B). Palce dłoni ustawione były w przykurczu, a nad stawami międzypaliczkowymi palców dłoni i stóp obecna była hiperkeratoza (ryc. 1. C i D). Ponadto u pacjenta stwierdzono znaczny skoliozę, ginekomastię (ryc. 1. E) oraz charakterystyczny, „ptasi” wygląd twarzy (ryc. 2.). Badanie radiologiczne nadgarstków i stawów skokowych wykazało zmniejszoną gęstość tkanki kostnej, ślady zmian zwyrodnieniowych oraz zwapnienia w obrębie tkanek miękkich. Chłopiec skarżył się także na zmniejszoną tolerancję wysiłku fizycznego, która zaczęła się pojawiać ok. 2 lata wcześniej.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiperglikemię, pozostałe wyniki badań były prawidłowe. Nie stwierdzono także obecności krążących przeciwciał przeciwjądrowych. Na podstawie całości obrazu chorobowego u pacjenta rozpoznano zespół Wernera.

Omówienie

Zespół Wernera jest interdyscyplinarną jednostką chorobową, jednakże często jako pierwsze zostają rozpoznane objawy skórne. Ważną cechą zespołu Wernera jest z reguły brak objawów choroby w pierwszej dekadzie życia, zazwyczaj początek przypada na połowę drugiej dekady [1]. Pozwala to różnicować zespół Wernera z pozostałymi zespołami przedwczesnego starzenia, w których pierwsze objawy pojawiają się wcześniej.

Typowe dla zespołu Wernera objawy skórne to ogniska twardzinopodobne – stwardnienia i ścieńczenia skóry z towarzyszącym zanikiem tkanki podskórnej. W miej-

scach wyniosłości kostnych (dłonie, stopy, kolana) występuje hiperkeratoza. Pierwsze zmiany skórne najczęściej pojawiają się na podudziach i stopach. Z tego powodu niejednokrotnie początkową, mylnie stawianą diagnozą jest twardzina [1].

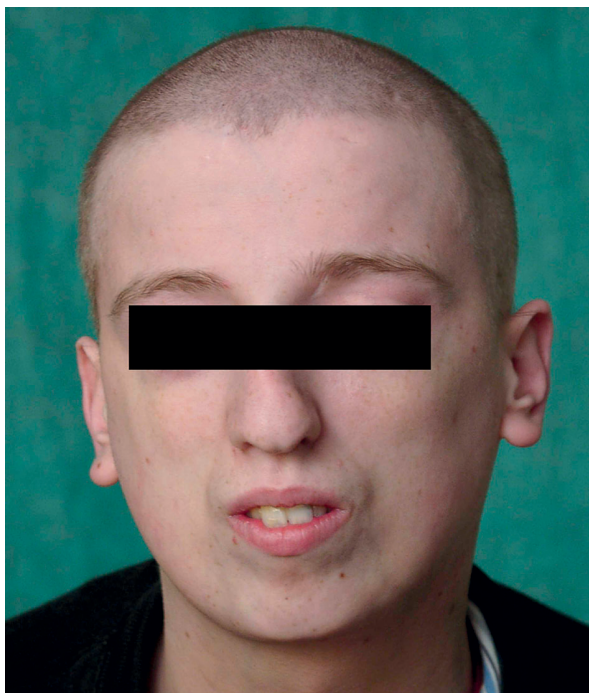
Do chwili obecnej nie ustalono, czy objawy zespołu Wernera rzeczywiście oznaczają przyspieszony proces starzenia czy tylko go przypominają. U chorych występują co prawda niektóre typowe objawy starzenia, takie jak: siwienie, utrata włosów, zaćma (zwłaszcza podtorebkowa tylna), osteoporoza, miażdżyca czy cukrzyca typu 2, jednak nie stwierdza się u nich chociażby otępienia starczego czy choroby Alzheimera. Ponadto przebieg niektórych schorzeń nie odpowiada całkowicie przebiegowi obserwowanemu w naturalnym procesie starzenia. Przykładowo osteoporoza najczęściej lokalizuje się w kościach długich kończyn dolnych, natomiast znacznie rzadziej w kręgosłupie, gdzie często jest stwierdzana w przebiegu typowego procesie starzenia [9]. Charakterystyczną cechą omawianego zespołu jest także istotnie częstsze występowanie nowotworów, ale wywodzą się one głównie z tkanek mezenchymalnych, a nie z komórek nabłonkowych jak u osób w wieku podeszłym [10]. Przyczyny wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworów należy upatrywać w niestabilności genomu spowodowanej leżącą u podłoża schorzenia mutacją genu helikazy DNA [1, 5–8]. Typowymi nowotworami dla zespołu Wernera są mięsaki, rozrosty układu krwionośnego oraz nowotwory skóry [1, 10, 11]. Niejednokrotnie są to nowotwory mnogie, w tym także rzadko występujące [10]. W zespole Wernera występują także inne objawy niezwiązane z procesem starzenia, takie jak: owrzodzenia, zmiany w strunach głosowych (wysoki głos), uboga mimika oraz zwapnienia tkanek miękkich [12–14].

Na szczególną uwagę zasługują wspomniane trudno gojące się owrzodzenia, które powinny wzbudzać szczególną uwagę lekarzy, zwłaszcza u pacjentów w młodym wieku. Często są one jednym z pierwszych alarmujących objawów, mogących nasunąć podejrzenie choroby podstawowej [15, 16]. Przyczyny owrzodzeń można się doszukiwać w działaniu czynników mechanicznych na atroficzną skórę w połączeniu z przedwcześnie rozwijającą się miażdżycą naczyń i cukrzycą. Warto zaznaczyć, że niegojące się owrzodzenia mogą być miejscem rozwoju nowotworów skóry [1, 15].

Ponadto do typowych cech zespołu należą charakterystyczny, „ptasi” wygląd twarzy (dziobowaty nos, zapadnięte policzki) i niski wzrost [12, 13]. Częste są także zaburzenia endokrynologiczne, a wśród nich wspomniana już cukrzyca, ale również hipogonadyzm, ginekomastia, brak miesiączki, przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników, bezpłodność oraz impotencja [1, 17]. Zaburzony jest także metabolizm wapnia, czego wyrazem są zmiany osteoporozyczne oraz częste zwapnienia tkanek miękkich [18]. Niejednokrotnie występują komplikacje ortopedyczne w postaci płaskostopia, deformacji stawów i kośćca [19].



Ryc. 1. A – nieregularne owrzodzenie zlokalizowane w obrębie kostki przyśrodkowej lewej; B – kończyny dolne z wyraźną atrofią podskórnej tkanki tłuszczowej i licznymi, drobnymi owrzodzeniami na obydwu podudziach; C i D – ustawione w przykurczu palce dłoni z zaznaczoną hiperkeratozą nad stawami międzypaliczkowymi; E – wyraźna skolioza i ginekomastia



Ryc. 2. Charakterystyczny, „ptasi” wygląd twarzy

W piśmiennictwie pojawiają się także doniesienia o objawach neurologicznych, jednak nie są one częste [20]. Zalicza się do nich neuropatie czuciowe, miopatie i nużliwość mięśni [21]. Na uwagę zasługują również zmiany naczyniowe w mózgu (przejęciowe napady niedokrwienne, udary mózgu) będące wyrazem przedwczesnej miażdżycy [20]. Przyspieszony rozwój miażdżycy niesie ze sobą także duże ryzyko niebezpiecznych powikłań sercowo-naczyniowych [7, 22].

Badania laboratoryjne często są mało przydatne w rozpoznawaniu choroby. Może wystąpić podwyższony poziom kwasu hialuronowego w moczu, trójglicerydów we krwi, a parametry metabolizmu glukozy mogą odbiegać od normy [1, 17]. Pomocne natomiast może się okazać badanie radiologiczne kości. W zespole Wernera na skutek zmian osteoporotycznych dochodzi do zmniejszenia gęstości tkanki kostnej. Mogą się pojawić także zmiany zwyrodnieniowe oraz charakterystyczne dla tej choroby zwapnienia tkanek miękkich [1]. Elektrokardiografia i echokardiografia są pomocne przy ocenie pracy i zmian w sercu.

Nie ma leczenia przyczynowego zespołu Wernera, a postępowanie terapeutyczne ma charakter objawowy. Terapia podstawowych chorób i ich powikłań powinna przebiegać w typowy sposób. Pacjentów, u których zdiagnozowano zespół Wernera, należy poddać szczególnej opiece medycznej ze względu na duże prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy, chorób układu krążenia, a także nowotworów. Konieczna jest współpraca wielu lekarzy

specjalistów i regularna kontrola ogólnego stanu zdrowia, gdyż jedynie takie postępowanie może przedłużyć pacjentom życie [23]. Rokowanie w zespole Wernera nie jest dobre, większość chorych umiera w czwartej lub piątej dekadzie życia na skutek powikłań ze strony układu krążenia lub nowotworów.

Piśmiennictwo

1. Berneburg M. Genodermatoses II. In: Braun-Falco's Dermatology. WHC Burgdorf, G Plewig, HH Wolff, M Landthaler (eds). Springer. Berlin 2009; 760-75.
2. Werner syndrome, WRN. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=277700>. Data ostatniej modyfikacji: 15.01.2010.
3. Goto M, Takeuchi F, Tanimoto K, Miyamoto T. Clinical, demographic, and genetic aspects of the Werner syndrome in Japan. *Adv Exp Med Biol* 1985; 190: 245-61.
4. Masala MV, Scapaticci S, Olivieri C, et al. Epidemiology and clinical aspects of Werner's syndrome in North Sardinia: description of a cluster. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 213-6.
5. Yu CE, Oshima J, Fu YH, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272: 258-62.
6. Lebel M. Werner syndrome: genetic and molecular basis of premature skin disorder. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 857-87.
7. Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, et al. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet* 2008; 124: 369-77.
8. Goto M. Werner's syndrome: from clinics to genetics. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 760-6.
9. Shiraki M, Aoki C, Goto M. Bone and calcium metabolism in Werner's syndrome. *Endocr J* 1998; 45: 505-12.

10. Iguchi H, Takayama M, Kusuki M, et al. A possible case of Werner syndrome presenting with multiple cancers. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; 554: 67-70.
11. Bartal C, Yerushalmi R, Zilberman D, Yermiyahu T. A patient with Werner's syndrome and erythroleukemia: just coincidence? *Leuk Lymphoma* 1996; 21: 509-13.
12. Murata K, Nakashima H. Werner's syndrome: twenty-four cases with a review of the Japanese medical literature. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 303-8.
13. Yamamoto K, Imakiire A, Miyagawa N, Kasahara T. A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2003; 11: 224-33.
14. Kluger N, Bessis D, Uhrhammer N, et al. Werner's syndrome (adult onset progeria). *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134: 140-2.
15. Lok C, Ruto F, Labeille B, et al. Leg ulcers in Werner's syndrome. Report of one case. *J Mal Vasc* 1991; 16: 381-2.
16. Yeong EK, Yang CC. Chronic leg ulcers in Werner's syndrome. *Br J Plast Surg* 2004; 57: 86-8.
17. Zantour B, Messaoud R, Zouali M, et al. Werner's syndrome and endocrine disorders. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 205-9.
18. Leone A, Costantini AM, Brigida R, et al. Soft-tissue mineralization in Werner syndrome. *Skeletal Radiol* 2005; 34: 47-51.
19. Kluger N, Aractingi S, Aboukrat P, et al. Musculoskeletal complications of Werner's syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134: 143-7.
20. Anderson NE, Haas LF. Neurological complications of Werner's syndrome. *J Neurol* 2003; 250: 1174-8.
21. Murata K, Nakashima H. Clinical and metabolic studies on Werner's syndrome: with special reference to disorders of lipid and liver function. *Adv Exp Med Biol* 1985; 190: 285-304.
22. Soto-Figueroa SF, Nussbaum RL, Garcia E. A case of myocardial infarction in a patient with Werner's syndrome. *Tex Heart Inst J* 1984; 11: 80-3.
23. Sogawa M, Kasuya S, Yamamoto K, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with a small aortic annulus in a patient having Werner's syndrome and liver cirrhosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 378-80.