

Olgu sunumu: Werner Sendromu

A case report: Werner's Syndrome

Faruk Kılıncı¹, Alpaslan Kemal Tuzcu¹, Coşkun Beyaz¹, Şadiye Altun Tuzcu²

ÖZET

Werner sendromu (WS) skleroderma benzeri deri değişiklikleri, alopesi, bacak ülserleri, kısa boy, katarakt, erken ateroskleroz, osteoporoz, hipogonadizm, diyabetes mellitus ve malignitelere yatkınlıkla karakterize otozomal resesif kalıtım gösteren ve oldukça nadir görülen erken yaşlanma sendromudur. Tipik olarak hayatın üçüncü veya dördüncü dekadında tanınabilmektedir. WS'li hastalar genellikle aterosklerotik komplikasyonlar ve malign tümörler nedeni ile 40-50'li yaşlarda kaybedilmektedir. Bundan dolayı, WS'nin erken tanısı, önemli mortalite ve morbidite nedenleri olan malign tümörler, ateroskleroz, diyabet veya osteoporozun erken evrede tespit edilmesi için ve genetik danışmanlık açısından büyük önem taşımaktadır. Bu makalede, büyüme gelişme geriliği, erken yaşlanma, erken katarakt, hipergonadotropik hipogonadizm bulgularıyla kliniğimize yatırılan ve werner sendromu tanısı konulan 19 yaşındaki erkek olguyu sunduk.

Anahtar kelimeler: Werner sendromu, erken yaşlanma, hipogonadizm

GİRİŞ

Werner sendromu (WS), ilk olarak 1905 yılında Alman oftalmolog Otto Werner tarafından juvenil katarakt, ekstremitelerde pakidermi benzeri değişiklikler, kısa boy, erken yaşlanma bulguları ve genital hipoplazisi olan dört kardeşte tanımlanmıştır. Daha sonra 1934 yılında Oppenheimer ve Kugel bu bulgulara osteoporoz ve hiperglisemi gibi endokrin anomalilerin de eşlik ettiğini rapor etmişlerdir [1]. Werner sendromu oldukça nadir olarak görülmektedir. Yıllık insidans milyonda bir civarında olup Japonlarda daha sıktır [2]. Tüm dünyadan, 1916-

ABSTRACT

Werner's syndrome (WS) is an extremely rare and autosomal recessive premature aging syndrome characterized by scleroderma-like skin changes, alopecia, leg ulcers, short stature, cataract, early atherosclerosis, osteoporosis, hypogonadism and increased susceptibility to malignancies and diabetes mellitus. It can be typically recognized at the third or fourth decades of life. Patients with WS usually die at the age of 40-50 years due to malignant tumors or atherosclerotic complications. Therefore, early recognition of WS is of great importance for genetic counseling and for the identification of malignant tumors, atherosclerosis, diabetes, or osteoporosis at an early stage, since they are the most important factors causing morbidity and mortality. In this article, growth retardation, premature aging, early cataract, the findings of hypergonadotropic hypogonadism syndrome was hospitalized and diagnosed with werner 19-year-old male patient is presented.

Key words: Werner's syndrome, premature aging, hypogonadism

2002 yılları arasında tanımlanan toplam 1300 WS'li olgunun yaklaşık olarak 1000 tanesinin Japon asıllı olduğu bildirilmiştir [1]. Otozomal resesif kalıtım göstermektedir ve RecQ- tip DNA helikazı kodlayan WRN geni ve yeni tanımlanan Lamin A/C genindeki mutasyonların patogeneze sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Hastalığın görülmesi için hem anne hemde babanın taşıyıcı veya birinin hasta diğerinin taşıyıcı olması gerekir. Bu sebeple hastalık insidansının akraba evliliklerinde ve izole topluluklarda daha yüksek olacağı bilinmektedir. Werner Sendromunda moleküler genetik tanı doğrudan

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
² Özel Memorial Diyarbakır Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Faruk Kılıncı,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Email: dr23938@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 17.11.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 15.01.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

WRN geninin sekanslanması ile yapılmaktadır. Ne var ki, hastalığın son derece nadir olmasından dolayı mutasyon taramaları akademik değer taşıyan deneysel amaçlı genetik testlerdir. Ancak ileriye dönük taşıyıcılar için doğrudan mutasyon analizi imkanını sağlayabileceğinden tanı konmuş ailelerde, hem anne hem de baba tarafından, ulaşılabilen tüm birinci ve ikinci derece akrabaları içeren bir DNA bankası oluşturulması önerilebilir [3]. Klinik olarak prematür yaşlanma, skleroderma benzeri deri değişiklikleri, alopesi, bacak ülserleri, kısa boy, katarakt, erken ateroskleroz, osteoporoz, hipogonadizm, diyabetes mellitus ve malignitelere yatkınlıkla karakterizedir [1,2,3]. WS'li hastalar sıklıkla eşlik eden aterosklerotik komplikasyonlar ve maligniteler nedeni ile dördüncü-beşinci dekatta kaybedilmektedir. Son derece nadir görülmesi ve klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının çeşitliliği nedeni ile çoğu zaman klinisyenin dikkatinden kaçabilmektedir [3]. Hastalığın çocukluk döneminden beri bariz temel bulgusu büyüme geriliği ve kısa boyluluktur. Ancak adolesan dönemden sonra tabloya kas-iskelet bozuklukları (özellikle üst ekstremitelerde kas atrofisi, osteoporoz ve postür bozukluğu), saçların beyazlaşması ve erken dökülmesi, ciltte kırışıklıklar ve yaygın atrofi, ortalama 20 yaşlarında oluşan bilateral katarakt, ateroskleroz ve tip 2 diyabet gibi bulgular ve bunlara bağlı komplikasyonlar eklenir. Bu nitelikleriyle Werner sendromu konjenital bir hastalık olmakla beraber, aile bir genetik uzmanına danışılmadığı sürece hastalara pediatrik dönemde tanı konulması hemen hemen mümkün olmayan bir hastalıktır [3].

Yazımızda, büyüme gelişme geriliği, erken yaşlanma belirtileri ve hipogonadizm yakınmaları ile polikliniğimize başvuran ve eşlik eden diğer bulgularla birlikte WS tanısı koyduğumuz 19 yaşındaki bir olguyu sunuyoruz.

OLGU

Ondokuz yaşında büyüme gelişme geriliği etyolojisi ile kliniğimize yatırıldı. Hastada halsizlik, kilo kaybı ve vücuttaki kıllarında ve saçlarında beyazlaşma şikayetleri mevcut idi (Şekil 1). Yapılan tetkiklerde olguda hipergonadotropik hipogonadizm ile uyumlu hormon profili saptandı. Kemik survey ve el bilek grafisi çekildi. Hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. Sonuç normal olarak geldi. Nörologların önerisiyle çekilen beyin MRG da bilateral optik sinir kılıfı etrafında sıvı artışı ve bilateral kaudat nükleusta ve globus palliduslarda T1A sekansta hiperintens öncelikle kalsifikasyon ile uyumlu olduğu düşünülen sinyal artışları izlendi. Ayrıntılı muayene ve anamnez sonucunda hastada boy kısalığı (Boy: 155 cm, kilo: 51 kg), sklerodermoid deri değişiklikleri ve yaşına göre daha yaşlı bir görünüm, el ve ayak parmaklarında fleksiyon kontraktürü, tırnak distrofileri tespit edildi ve onbeşli yaşlardan itibaren saçlarda seyrelme ve erken beyazlama olduğu öğrenildi. Cilt değişiklikleri açısından dermatoloji konsültasyonu istendi. (Şekil 3,4) Ayrıca antinükleer antikor (ANA), anti-DNA ve anti-Sc1-70 otoantikorları negatif bulundu. Kemik dansitometresi ve direkt radyografik değerlendirmeler sonucunda kemik yapıda osteopenik değişiklikler, el parmaklarında hafif şiddette osteoskleroz ve el-ayak grafilerinde yumuşak dokuda vasküler yapılar uyan lokalizasyonlarda lineer kalsifikasyonlar tespit edildi. Mitral odakta üfürüm saptanan hastada transtorasik ekokardiografi istendi. 1. derece den triküspit yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon (PAPs: 30 mmHg) saptandı. Olgudan Göz konsültasyonu istendi. Katarakt başlangıcı tespit edildi. Olguda; erken yaşlanma bulguları, osteopeni, hipergonadotropik hipogonadizm, juvenil katarakt, sklerodermoid deri değişiklikleri, tırnak distrofileri ve kısa boy gibi bulgu ve semptomlara dayanarak Werner sendromu tanısı konuldu.



Şekil 1. Saçlarda erken beyazlaşma ve seyrelme



Şekil 2. Yüz hatlarında incelme, kuş gagası görünümü



Şekil 3. Ekstremitelerde incelme, kıllarda beyazlaşma



Şekil 4. Ekstremitelerde incelme, kıllarda beyazlaşma

TARTIŞMA

Erişkin erken yaşlanma sendromu olarak bilinen WS'ye eşlik eden klinik, radyolojik ve laboratu-

var bulguları oldukça çeşitlilik göstermektedir [3]. Hayatın ilk on yıllık döneminde bu kişiler normal bir gelişim göstermektedirler. Tipik karakteristik bulgular çoğu zaman 3.-4. dekatta ortaya çıkmaktadır. Bizim olguda bulgular erken ortaya çıkmıştır. Sendromun en erken klinik belirtisi büyümede yavaşlama ve boy kısalığıdır [3,4]. Saçlarda seyrelme ve erken beyazlaşma sıklıkla ikinci en erken ortaya çıkan bulgu olup genellikle ikinci dekatta belirginleşmektedir. Subkutan dokuda kayıp ve deride atrofi sonucu oluşan gergin, parlak ve alttaki dokuya sıkıca yapışık skleroderma benzeri deri değişiklikleri, gaga şeklinde burun ve kuş benzeri yüz görünümü WS'nin tipik bulguları arasında yer almaktadır [1,2,3,4]. (Şekil 2) Prematür katarakt, yüksek tonlu, ince ve kısık ses, osteoporoz, hipogonadizm, diyabetes mellitus veya oral glukoz tolerans testinde bozukluk, hiperlipidemi, subkutan doku ve/veya yumuşak dokuda kalsifikasyon, sklerodaktili, el ve ayak parmaklarında fleksiyon kontraktürü, düz tabanlılık, osteoskleroz ve tırnak distrofileri, WS'ye eşlik edebilen diğer bulgular arasında yer almaktadır [1,2,3,5]. Olgumuzda diyabetes mellitus dışındaki tüm bulgular mevcuttu. WS'de malignite gelişme riskinin normal popülasyona göre neden daha yüksek olduğu tam olarak bilinmemektedir [6]. Normal yaşlanma sürecinde gözlenen hiperplazi ve dejeneratif değişikliklere benzer şekilde, WS'de daha erken ortaya çıkan hücresel düzeydeki bu değişiklikler, malignite gelişimini kolaylıkla artıran faktörler olarak suçlanmaktadır. Ayrıca WS'de, kromozomal instabilite ve kromozomal yeniden düzenlemelerin (rearrangement) yanı sıra, DNA replikasyon sürecindeki defekt ve doğal öldürücü hücre aktivitesindeki azalmanın da malignite gelişimine katkı sağladığı ileri sürülmektedir [1,6]. Tiroid kanseri, melanoma, osteosarkoma, meninjiom, yumuşak doku sarkomları ve hematolojik maligniteler WS ile birlikteliği en sık rapor edilen maligniteler arasında yer almaktadır [1,7]. İlginç olarak, WS'de eşlik eden bu malignitelerin genellikle sıra dışı bir yerleşim gösterdiği rapor edilmiştir [3]. WS tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Nakura ve ark. 1994 yılında WS tanı kriterlerini geliştirmişler ve bu kriterleri karşılayıp karşılamama durumuna göre hastaların kesin, muhtemel ve olası WS olarak sınıflandırmışlardır [3]. Buna göre major bulguları ve ilaveten altı minör bulguyu sağlayan olgumuz kesin WS olarak kabul edildi (Tablo 1). Hutchinson Gilford progeria sendromu (HGFS), Rothmund Thom-

son sendromu ve skleroderma ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır. HGPS prematuriteye ve doğumdan sonra kısa sürede hızla yaşlanmaya sebep olan son derece nadir genetik bir hastalıktır. WS'den farklı olarak yaşlanma süreci erken çocukluk döneminden itibaren başlamaktadır ve hastalar genellikle ortalama 13 yaş civarında aterosklerotik, kardiyak ve serebrovasküler komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir. Rothmund–Thomson sendromunda ise poikiloderma (telenjektazi, skarlaşma, irregüler pigmentasyon ve depigmentasyon, atrofi), hiperkeratotik lezyonlar, bül oluşumu, fotosensitivite, juvenil katarakt ve nadiren rastlanan korneal distrofi gibi bulgular gözlemlenmektedir. HGPS'de

olduğu gibi bulgular WS'ye kıyasla daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır [4,8]. Sklerodermada izlenen Raynaud fenomeni, otoantikör pozitifliği, disfaji, gastrointestinal ve pulmoner sistem tutulumu WS'de görülmemektedir, telenjektazi ve dijital ülserler ise oldukça nadirdir [8].

WS tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Nakura ve ark. 1994 yılında WS tanı kriterlerini geliştirmişler ve bu kriterleri karşılayıp karşılamama durumuna göre hastaları kesin, muhtemel ve olası WS olarak sınıflandırmışlardır [3]. Buna göre major bulgulara ve ilaveten altı minör bulguyu sağlayan olgumuz kesin WS olarak kabul edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Werner sendromu tanı kriterleri ve olgumuzda eşlik eden bulgular

Werner sendromu tanı kriterleri	Olgumuzdaki bulgular
Major bulgu ve semptomlar (10 yada üzerinde başlangıç gösteren)	+
Katarakt [bilateral]	+
Karakteristik dermatopatolojik bulgular ve karakteristik yüz görünümü [Kuş benzeri yüz görünümü]	+
Kısa boy	+
Saçlarda erken grileşme ve seyrelme	+
[Anne ve baba arasında kan bağı bulunması veya hastalığın kardeşleri de etkilemiş olması]	Çalışılmadı
[Yirmidört saatlik idrarda pozitif hiyalüronik asit testi]	Çalışılmadı
Diğer bulgular ve semptomlar	
Tip 2 diyabetes mellitus	-
Hipogonadizm	+
Osteoporoz	+
El ve/veya ayak parmaklarında distal falanks'da osteoskleroz (Direkt grafi)	+
Yumuşak doku kalsifikasyonu	+
Prematür ateroskleroz (miyokard infarktüsü, vs.)	-
Neoplazmlar: mezenkimal (sarkoma vs.),	-
Anormal ses (yüksek tonlu tiz ses, veya kısık, boğuk ses)	+
Düz tabanlık	+
Kesin tanı: Tüm major bulgular ve minör bulgulardan 2'si	
Muhtemel tanı: İlk üç major bulgu ve minör bulgulardan 2'si	
Olası Tanı: Katarakt yada dermatolojik değişikliklere ilaveten 4 minör bulgu	
Tanının dışlanması: Bulgu ve semptomların adolosan dönemden önce başlangıç göstermesi (Boy kısalığı hariç)	

Sonuç olarak oldukça nadir görülen klinik, laboratuvar ve radyolojik açıdan farklı özellikler gösterip, çoğu zaman klinisyenin dikkatinden kaçabilen WS'de; hastalık seyri esnasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve özellikle de malignite gelişim riski açısından erken tanı ve takip büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. 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 2003;11:224-233.
2. Goto M. What can we learn from Werner syndrome? A biased view from a rheumatologist. Mod Rheumatol 2002;12:294-299.

3. Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, et al. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet* 2008;124:369-377.
4. Leistriz DF, Hanson N, Martin GM, et al. Werner Syndrome Genereviews. Ulaşılabilir adres: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gen&part=werner>.
5. Shimamoto A, Sugimoto M, Furuichi Y, et al. Molecular biology of Werner syndrome. *Int J Clin Oncol* 2004;9:288-98.
6. Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: Implication for normal ageing. *Mech Ageing Dev* 1997;98:239-254.
7. Ozgenç A, Loeb LA. Werner syndrome, aging and cancer. *Genome Dyn* 2006;1:206-217.
8. Bes C, Vardi S, Güven A, et al. Werner's syndrome: a quite rare disease for differential diagnosis of scleroderma. *Rheumatol Int* 2010;30:695-698.
9. Ceyhan M, Mullaaziz D, Yıldırım M, et al. İnatçı bacak ülseri olan bir hastada gecikmiş tanı: Werner Sendromu. *Turk J Dermatol* 2010;4:101-106.