

OLGU BİLDİRİLERİ

Werner Sendromu (Olgu Raporu)

WERNER'S SYNDROME (CASE REPORT)

Dr.Demet AKSOY, Dr. Fat ma ESKİOĞLU, Dr.Mehmet SAKMAN

SSK Ankara Hastanesi Dermatoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Otozomal resesif, erken yaşlanma sendromu olan Werner sendromu, kısa boy, düşük vücut ağırlığı, kırılmış ve seyrekleşmiş saçlar, skleroderma benzeri deri değişiklikleri, karga burun, ince tiz ses tonu, katarakt, hipogonadizm, diabetes mellitus, erken arteriosklerozis, osteoporozis, bacak ülserleri ve ligament, tendon, subkutan dokunun kalsifikasyonu ile birlikte dir.

Burada nadir görülmesi nedeni ile Werner sendromu olan iki erkek kardeş sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Werner sendromu

T Klin Dermatoloji 1994, 4:172-175

SUMMARY

Werner's syndrome, an autosomal recessive pre-maturing aging syndrome, is associated with short stature; light body weight, gray hair and baldness; scleroderma like skin changes; beak-shaped nose; weak, high-pitched voice; cataract; hipogonadism; diabetes mellitus; early atherosclerosis; osteoporosis; leg ulcers and calcification of ligaments, tendons and subcutaneous tissue.

Here we present in two brothers with Werner's syndrome as it is rarely seen.

Key Words: Werner's syndrome

Turk J Dermatol 1994, 4:172-175

Erişkin progeryası olarak da bilinen Werner sendromu, ilk kez 1904 yılında aynı aileden 4 kişide Werner tarafından tanımlanmıştır. Otozomal resesif geçiş gösteren bu sendrom, her iki cinsde eşit olarak ve tüm ırklarda görülür. Bildirilen olgu sayısı 200 civarındadır (1).

Werner sendromu erken yaşlanma ile karakterize, metabolik ve yapısal anormallikler gösteren bir sendromdur. En önemli bulgular; büyümenin pubertede durması, buna bağlı kısa boy, küçük el ve ayaklar, genellikle 10-20 yaşları arasında oluşan saçlarda kırılma ve dökülme, 20-35 yaşlar arasında gelişebilen posterior ve subkapsüller katarakt, özellikle yüz ve ekstremitelerde skleroderma benzeri deri lezyonlarına bağlı pseudoeksoftalmus, karga burun, dudak ve burun çevresinde radial çizgilenmeler; kasların zayıflaması sonucu iç şeklinde ekstremiteler, kısa ve kalın gövde, vokal kordlardaki atrofik ve fibrotik değişikliklere bağlı ince ve

çatallı ses tonu, belirgin kemik çıkıntıları üzerinde ağırlı kallositeler ve bacak ülserleri (%50), hipogonadizm, sekonder seks karakterlerinde gerilik, %30-60 sıklığında görülen diabetes mellitus (insuline karşı periferik rezistans sıklıdır), generalize erken arteriosklerozis (%20), osteoporozis ve subkutan dokuda, ligamentlerde ve tendonlarda kalsifikasyondur (1-5).

Zeka seviyesi genellikle normal olmakla birlikte mental retardasyon görülebilir (1).

Bu hastalarda malignité insidansı da oldukça yüksektir (%10). Özellikle konnektif doku ve diğer mezanşimal kökenli malignensiler gelişebilir (1,2,4,6).

Eklemlerde hareket kısıtlılığı, parmaklarda fleksural deformiteler ve tırnaklarda distrofik değişiklikler gözlelenebilir (1).

On hastadan yedisinde hiperkolesterolemi (250 mg/dl'den yüksek), ayrıca hiperlipidemli, hiperlipoproteiniemi, hiperürisemi, aminoasitüri, kreatinüri bulunabilir (1.7).

Ölüm genellikle 4 ile 6. dekatta kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, serebrovasküler olaylar ve malignensi nedeniyledir (1,4).

Geliş Tarihi: 15.12.1993

Kabul Tarihi: 14.11.1994

Yazışma Adresi: Dr.Demet AKSOY
Kennedy Caddesi 73/11
Kavaklıdere, ANKARA

OLGU 1

Ş.K. 29 yaşında erkek hasta. Polikliniğimize dirseklerinde, ayak topuklarında ve dış malleoilerde ağrılı kallositeler nedeniyle başvurdu. Hastanın öyküsünden bu şikayetlerinin 12-13 yaşından beri zaman zaman olduğu öğrenildi.

Özgeçmişinden; 10 yaşına kadar akranlarıyla aynı büyüme ve gelişme gösterdiği, daha sonra boyunun, el ve ayaklarının büyümesinin durduğu, ilkokulu 9 yılda bıraktığı, yazabildiği ancak okuyamadığı, 18-20 yaşında saçlarının kırılaştığı ve daha sonra dökülmeye başladığını öğrenildi.

Soygeçmişinde anne, babasının sağ ve sağlıklı, kardeş çocukları olduğu, 4 kardeşinden sadece bir erkek kardeşinin daha kendisi gibi kısa boylu olduğu öğrenildi.

Sistemik muayenesinde yaşına göre daha yaşlı gösterdiği, boyunun 147 cm, kilosunun 48 kg, gövdesinin kalın ve gelişmiş, ekstremitelerin ise ince, el ve ayakların küçük, penis (0,5 cm) ve testisin hipoplazik olduğu görüldü (Şekil 1).

Dermatolojik muayenesinde; saçların kırılaştığı ve seyrekleşmiş, kaşlar ve kirpiklerin ince ve az sayıda,



Şekil 1. 1. olgumuzun genel görünümü.

Turk J Dermatol 1994, 4



Şekil 2. 1. olgumuzun yüz lezyonlarının görünümü. Kırılaştığı ve seyrekleşmiş saçlar, ince ve az sayıda kaşlar ve kirpikler, sakal bıyık kıllanması yok. Burun karga burun görünümünde.



Şekil 3. 1. Olgumuzun polikliniğe başvurma nedeni sol dirsekteki ağrılı kallosite.

sakal, bıyık, aksilla, gövde ve pubik kınanmasının olmadığı, yüz derisinin sklerotik olmasına bağlı burnun karga burnu görünümünde, burun ve ağız çevresinde radial çizgilenmelerin olduğu saptandı (Şekil 2). Özellikle ön kollar ve bacaklarda daha fazla olmak üzere ekstremitelerde derilerinin sklerotik, kemik çıkıntılarının belirgin olduğu, diz, dirsek ve malleollar çevresinde kallositelerin varlığı gözlemlendi.

Sol dirsekte kenarları deskuame, ortası kurutlu eritemli kallosite (Şekil 3), el parmaklarında fleksiyon deformitesi, el ve ayak tırnaklarında distrofi (Şekil 4), yüz ve vücutta yer yer poikilodermik görünüm dikkat çekiciydi.

Tam kan, sedim., üre, keratinin, ürik asit, bilirubin, kan protein ve elektrolitleri, alkalen fosfat, FSH, LH, PRL, testesteron, periferik yayma gibi laboratuvar tetkiklerinde ve EKG'sinde patolojik bulgu saptanmadı.

Tirold sintigrafisi, tüm batın ve pelvik USG normal olarak değerlendirildi.

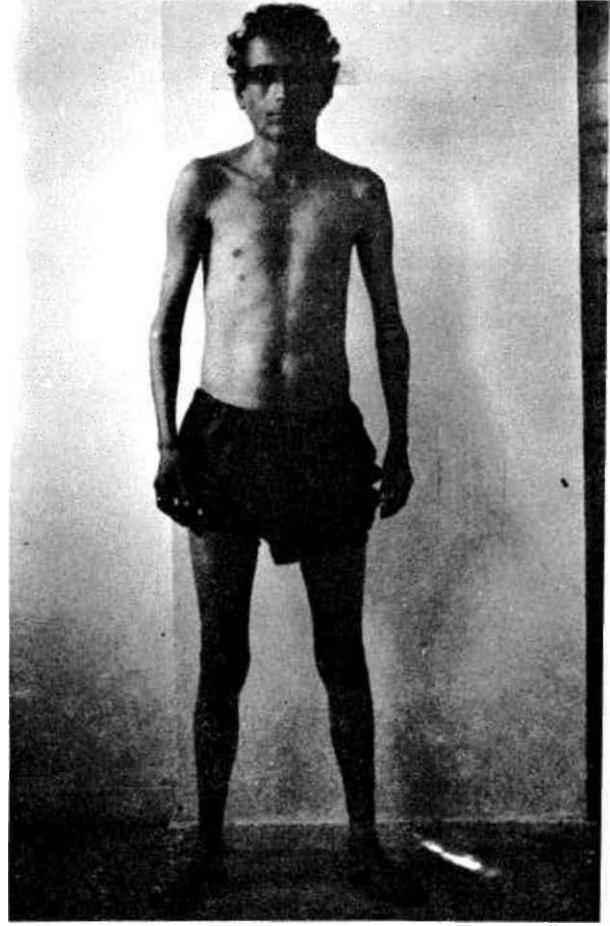
AKŞ tekrarlayan ölçümlerde 193 ile 323 mg/dl arasında bulundu, İdrarda ise glukoz ++++ idi. Kolesterol 278 mg/dl, trigliserid 228 mg/dl, SGPT 66 U/l, SGOT 42 U/l olarak bulundu.

Kemik yaşı 19 yaş üzeri olarak tesbit edildi. Kemik grafilerinde diffüz osteoporoz gözlemlendi.

Sağ ön koldan alınan punch blospsinin histopatolojik incelenmesinde; atrofik çok katlı yassı epitelle örtülü dokuda epitel altı sahada kollajende kabalaşma, sebace glandların yokluğu, kıl folliküllerinde azlık ve mevcut olanlarda da atrofi saptandı. Subkutan doku izlenemedi. Dahiliye konsültasyonu sonucu İnsülin başlanan hastada, giderek arttırılan insülin dozuna yanıt alınamaması insüline karşı periferik rezistansın olduğu şeklinde değerlendirildi. İndirekt larengoskopsinde; vokal kordların fibrotik ve titreşimlerin zayıf olduğu, göz hastalıkları ile kon-



Şekil 4. 1. olgumuzun ellerinin yakından görünümü. (El parmaklarında fleksiyon deformitesi, el ve ayak tırnaklarında distrofi)



Şekil 5. 2. olgumuzun genel görünümü.

süite edildiğinde ise hastanın her iki gözünde posterior ve subkapsüler katarakt mevcut olduğu, ortopedi konsültasyonunda ayaklarda plantar fleksiyonun azalmış olduğu, aşil tendonunun kalınlaşmış olduğu öğrenildi.

Bu bulgularla olgu Werner sendromu olarak değerlendirildi ve kendisine yapısal olarak benzediğini söylediği kardeşi de incelemeye alındı.

OLGU 2

İ.K. 26 yaşında erkek hasta. Özgeçmişinden; boyunun 13-14 yaşından sonra uzamadığı, ilkokulu 7 yılda bitirdiği öğrenildi.

Sistemik muayenesinde: boyunun 153 cm, ağırlığının 50 kg, gövdesinin gelişmiş, ekstremitelerinin ise ince, el ve ayaklarının küçük, sesinin ince ve tiz, penis ve testislerinin hipoplazik olduğu gözlemlendi (Şekil 5).

Dermatolojik muayenesinde: saçların hafif kırılmış, yüz derisinin özellikle zygomatik kemikler üzerinde sklerotik olmasına bağlı burnun sivrileşmiş, kaşların, kirpiklerin, sakal, bıyık, aksiller, pubis ve gövde kıllanmasının az olduğu, ekstremitelerde derinin sklerotik ve komik çıkıntılarının belirgin olduğu, vücutta yer yer poikilodermik alanların varlığı gözlemlendi.

Tam kan, üre, sedim, kreatinin, ürik asit, t.biluribin; kan proteinleri, alkalın fosfataz, kolesterol, periferik yayma gibi laboratuvar tetkiklerinde ve EKG, troid sintigrafisi, tüm batin ve pelvik USG, göz konsültasyonunda patolojik bulgu saptanmadı.

idrarda +++ glukoz, AKŞ 180/dl, trigliserid 402 mg/dl, SGPT 92 U/L, SGOT 107 U/L, olarak bulundu. Kemik yaşı 18 yaş üzeri olarak tesbit edildi. Kemik grafilerinde hafif derecede osteoporoz gözlemlendi.

Yüz derisinden alınan punch biopsisinin histopatolojik incelenmesinde epidermiste atrofi, dermisde fibroz, elastik liflerde azalma, kalınlaşma ve parçalanma izlendi.

İndirekt larengoskopide kord ve vokallerin fibrotik ve titreşimlerin zayıf olduğu tesbit edildi.

Bu bulgularla 2. olgumuz, ağabeyine göre daha hafif bir formda Werner sendromu olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Werner sendromu, otozomal resessif geçiş gösteren, erken yaşlanma, büyümenin pubertede durması, 30 yaş civarında katarakt, saçlarda erken kırılma ve dökülme, deride skleroderma benzeri lezyonlar, vücut kıllarında incelmeye, zayıf ve tiz bir ses tonu, seksüel impotans, diabetes mellitus ve erken yaygın arteriosklerozla karakterize bir tablodur (1,2).

Werner sendromunda primer defektin konnektif doku metabolizmasındaki bir bozuklukta olduğu düşünülmektedir (1).

Hattori ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 3 hastadan 2'sinde büyüme hormonu bağlayan proteinlerin seviyesini yüksek bulmuşlar, daha az aktif olduğu düşünülen büyüme hormonunun proteine bağlı şeklinin oranı arttığı için büyümenin yetersiz olduğunu bildirmişlerdir (8).

Goto ve arkadaşları ise Werner sendromuna 8. kromozom üzerindeki markırlardaki mutasyonun neden olduğu ileri sürülmüştür (9).

Kakigi ve arkadaşları Werner sendromluların EEG'lerinin anormal olduğunu, diğer organlarında olduğu gibi beyinlerinde de erken yaşlanmanın söz konusu olduğu göstermişlerdir (10).

Tsuchio ve arkadaşları Werner sendromlularda malignensi riskinin yüksek olduğunu, hatta aynı zamanda osteosarkom, malign melanom, akciğerde leiomyosarkom, gastrik kanser ve troid bezinde papiller karsinoma olan hasta bildirmişlerdir (11).

Ayırıcı tanıda, skleroderma, ektodermal displaziler, myotonik distrofi, lipoartrotik diabet, Rothmund sendromu, cücelik gösteren progerya, Turner sendromu, Hutchinson Gilford progerya, akrodermatitis kronika atrofikans ile yapılmalıdır (1,2).

Tedavisinde: puberte döneminde metil testosteron başlanması normal büyümeyi sağlayabilmektedir. Diğer şikayetlerin tedavisi semptomatiktir (1,2).

Birinci olgumuz: boy kısalığı, düşük kilosu, ince ve tiz ses tonu, gelişmiş gövde ve iğ şeklinde ekstremite-

leri, ufak el ve ayakları, ciltteki yer yer sklerotik değişiklikler, kırılmış ve seyrekleşmiş saçlar, yüzdeki radial çizgilenmelerin oluşturduğu tipik yaşlı görünüm, gaga şeklindeki burun, bilateral katarakt, insüline dirençli diabetes mellitus. hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipogonadizm, sekonder seks karakterlerinde gerilik, yaygın osteoporozis bulguları ile Werner sendromu olarak değerlendirilmiştir.

İkinci olgumuz: ise boy kısalığı, düşük kilosu, gelişmiş gövde ve iğ şeklinde ekstremite, ufak el ve ayakları, ince ve tiz ses tonu, ciltteki yer yer sklerotik değişiklikler, hafif kırılmış saçlar, vücut kıllarında azalma, hipogonadizm, diabetes mellitus, hipertrigliseridemi, hafif osteoporoz, bulguları ile ağabeyine göre daha farklı özellikleri olan bir Werner sendromu olarak değerlendirilmiştir.

İki olgu arasındaki fark: çalışmaların, birden fazla gen lokusunun tutulmuş olabileceği, genetik defektin yanısıra çevre ve heredite gibi pek çok faktörün görünümü ve sendromun değişik özelliklerinin progresini etkileyebileceği görüşü ile açıklanabilir (1).

KAYNAKLAR

1. Leider M, Selmanowitz VJ. Werner's syndrome. In: Dobson R, Demis J, Me Guire J. Clinical dermatology, 14th ed. Philadelphia: Harper and Row Publishers, 1987:1:4-30.
2. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrew's diseases of the skin, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 677.
3. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Disorders of pigmentation, in: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology In general medicine, 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1987: 837.
4. Burton JL. Disorders of connective tissue. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. Textbook of dermatology, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1986: 1812.2414.2441.2625.
5. Lok C, Ruto F, Labeille B, Pietri J, Dennoeux JP. Les ulcères de jambe du syndrome de Werner. J-Mal-Vasc 1991; 16(4):381-2.
6. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T. Werner sendromu. Dermatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1985: 629.
7. Saito Y. Receptor function of low density lipoproteins in Werner's syndrome. Gerontology 1991; 48-55.
8. Hattori N, Hino M, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Kurahachi H. Growth hormone binding protein in Werner's syndrome. Clin Endocrinol Oxf. 1992 Apr; 36(4):351-3.
9. Goto M, Rubenstein M, Weber J, Woods K and Drayna D. Genetic linkage of Werner's syndrome to five markers on chromosome 8. Nature 1992 Feb; 20:735-8.
10. Kakigi R, Endo C, Neshige R, Kohno H, Kuruda Y. Accelerated aging of the brain in Werner's syndrome. Neurology 1992 Apr; 42(4):922-4.
11. Tsuchiya-H, Tomita K, Ohno M, Inaoki M, Kawashima A. Werner's syndrome combined with quintuplicate malignant tumors: a case report and review of literature data. Jpn J Clin Oncol 1991 Apr; 21 (2):135-42.