

Síndrome de Werner

Werner Syndrome

Andry Devia-Pardo^{1*} <https://orcid.org/0009-0007-6823-5032>

Ayda Mongui-Fonseca¹ <https://orcid.org/0009-0005-4235-6317>

Lina Marroquín-Bravo¹ <https://orcid.org/0009-0006-1879-092X>

Elisa Ortúzar Menesia¹ <https://orcid.org/0000-0003-1904-8314>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Departamento de Dermatología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: linamariamarroquin88@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Werner es una enfermedad poco frecuente, autosómica recesiva, que se caracteriza por signos de envejecimiento prematuro y tendencia al desarrollo de tumores malignos.

Objetivo: Analizar, con una visión general, los síntomas clínicos y las opciones de tratamiento para el síndrome de Werner, con especial atención en sus manifestaciones y el manejo en las mujeres.

Presentación de caso: Se presentó una mujer de 34 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia mixta, síndrome de ovario poliquístico e infertilidad, quien tuvo múltiples lesiones cutáneas lentiginosas de distribución generalizada, importante fotodaño y lesiones tumorales malignas no melanocíticas; además de hallazgos físicos dismórficos no acordes con su edad. Según la clínica, las pruebas diagnósticas y el estudio multidisciplinario, se propuso el diagnóstico de probable síndrome Werner. Se inició el tratamiento quirúrgico de lesiones cutáneas, con buena respuesta terapéutica.

Conclusiones: El síndrome Werner es un trastorno poco frecuente, pero debilitante, que requiere un enfoque integral y multidisciplinario para su manejo. Si bien los síntomas clínicos pueden resultar difíciles de diagnosticar, debido a su similitud con otras afecciones, la

detección temprana y el tratamiento adecuado pueden mejorar significativamente el pronóstico de las personas afectadas.

Palabras clave: síndrome de Werner; progeria del adulto; tumores malignos.

ABSTRACT

Introduction: Werner syndrome is a rare, autosomal recessive disease characterized by signs of premature aging and a tendency toward the development of malignant tumors.

Objective: To analyze, in an overview, the clinical symptoms and treatment options for Werner syndrome, with special attention to its manifestations and management in women.

Case report: A 34-year-old woman with a history of type 2 diabetes mellitus, mixed dyslipidemia, polycystic ovary syndrome, and infertility presented with multiple lentiginous skin lesions of generalized distribution, significant photodamage, and non-melanocytic malignant tumor lesions; in addition to dysmorphic physical findings inconsistent with her age. Based on the clinical presentation, diagnostic tests, and a multidisciplinary evaluation, a diagnosis of probable Werner syndrome was proposed. Surgical treatment of the skin lesions was initiated, with a good therapeutic response.

Conclusions: Werner syndrome is a rare but debilitating disorder that requires a comprehensive and multidisciplinary approach for management. Although clinical symptoms can be difficult to diagnose due to their similarity to other conditions, early detection and appropriate treatment can significantly improve the prognosis of individuals who suffer from it.

Keywords: Werner syndrome; adult-onset progeria; malignant tumors.

Recibido: 06/05/2025

Aceptado: 15/07/2025

Introducción

El síndrome de Werner (SW) o progeria del adulto, es una enfermedad genética causada por mutaciones en el gen WRN (Werner síndrome, RecQ helicase-like), descrito, inicialmente,

por Carl Wilhelm Otto Werner, en 1904 y se manifiesta clínicamente por envejecimiento acelerado, cataratas juveniles, alteraciones cutáneas esclerodermiformes y complicaciones metabólicas como diabetes mellitus tipo 2.^(1,2)

Su diagnóstico se basa en criterios clínicos, ya que no existen marcadores bioquímicos específicos, aunque el análisis genético confirma mutaciones en WRN.^(3,4) El manejo requiere un enfoque multidisciplinario, encaminado a prevenir complicaciones cardiovasculares y oncológicas, que son las principales causas de mortalidad prematura (mediana de supervivencia: 54 años). El diagnóstico temprano y el seguimiento regular resultan cruciales para controlar las complicaciones y mejorar la calidad de vida.⁽⁵⁾

Este artículo tuvo como objetivo analizar con una visión general los síntomas clínicos y las opciones de tratamiento para el síndrome de Werner, con especial atención a sus manifestaciones y el manejo en las mujeres.

Presentación de caso

Se presentó una paciente femenina de 34 años, procedente de La Habana, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 (tratada con metformina), dislipidemia mixta, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad y nódulo tiroideo resecado. Fue remitida a dermatología por lesiones lentiginosas generalizadas y fotodaño progresivo desde la adolescencia.

En el examen físico se dieron los siguientes resultados:

- Antropometría: talla 1,40 m (percentil < 3) y peso 38 kg (IMC 19 kg/m²).
- Piel (fig. 1): fototipo III (Fitzpatrick), poiquilodermia (telangiectasias, atrofia, discromía), piel inelástica y tensa. Múltiples máculas hiperpigmentadas (1-5 mm) en número de centenas, con distribución generalizada, polimorfas, de tamaño variable, bordes bien definidos, algunas de ellas con contorno sobreelevado en áreas fotoexpuestas (en región centrofacial, malar, V del escote, áreas de extensión de los miembros superiores y dorso de las manos).
- Tumores cutáneos: carcinoma basocelular en mejilla derecha (confirmado por dermatoscopia e histopatología) y queratosis actínicas en las extremidades superiores.
- Anejos: canicie parcial desde los 20 años.



Fig. 1 - Múltiples lesiones lentiginosas generalizadas, fotodaño en las áreas fotoexpuestas.

En el rostro, sobre la región malar derecha y la zona preauricular izquierda, se observan lesiones tipo placa de 1 x 1 cm de diámetro de bordes bien delimitados, superficie lisa, brillante, perlada, con telangiectasias, a las que se les realiza dermatoscopia (fig. 2) y se identifican en los cambios compatibles con el carcinoma basocelular, que fueron corroborados posteriormente por el estudio histopatológico.

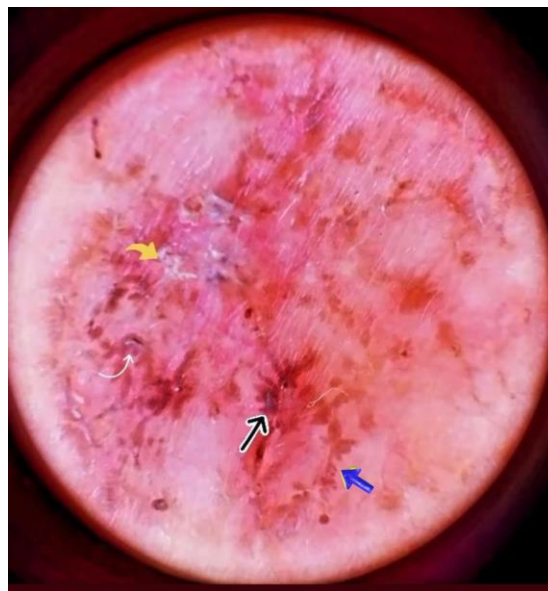


Fig. 2 - Dermatoscopía de lesión tumoral en la mejilla derecha: flecha blanca estructura nido ovoide azul grisáceo; flecha azul: hojas de arce; flecha negra: ruedas de carro; flecha amarilla: crisálides y telangiectasias, compatible con el carcinoma basocelular.

En las extremidades superiores se observan múltiples lesiones de tipo pápulas y placas queratósicas, amarillentas, de tamaño variable que al tacto son ásperas, compatibles con queratosis actínicas. En los anejos, aparece una canicie parcial, iniciada en la segunda década de su vida, para lo cual usa tinte estético.

Hallazgos clave en los estudios complementarios:

- Laboratorio:
 - Hemoglobina 114 g/L (valor normal: 116-150 gr/l para mujeres)
 - Triglicéridos elevados 2,92 mmol/l (valor normal: < 1,7 mmol/litro)
- Evaluaciones multidisciplinarias:
 - Cardiología: sin hallazgos de arteriopatía
 - Oftalmología: cataratas seniles bilaterales
 - Genética: ausencia de antecedentes familiares; estudios moleculares no disponibles

Los criterios diagnósticos fueron:

- Cardinales: baja talla, alopecia prematura, patología cutánea, cataratas
- Adicionales: diabetes mellitus, voz aguda, infertilidad

La clínica es compatible con los criterios diagnósticos de un probable síndrome de Werner por la presencia de la baja talla, la *fascie* peculiar, los cambios dismórficos de la piel, la canicie del pelo, el envejecimiento prematuro, las cataratas seniles bilaterales, la voz aguda, los antecedentes de infertilidad y la diabetes mellitus. Se considera un diagnóstico probable por la presencia de los signos cardinales, se exceptúa la consanguinidad y al menos dos signos adicionales.

Una vez valorada en conjunto con las especialidades descritas, la paciente retorna al Servicio de Dermatología y aporta imágenes fotográficas de la evolución cronológica desde los 15 años, que deja en evidencia la senilidad prematura y apoya los criterios clínicos del síndrome de Werner (fig.3).



Fig. 3 - Evolución cronológica: A) 15 años, B) 25 años y C) 34 años.

Se procede en un primer momento a realizar excéresis de las lesiones tumorales en el rostro sin complicaciones con seguimiento cada tres meses en el primer año. Las lesiones de queratosis actínica se trataron con crioterapia; se indicaron cuidados de la piel y fotoprotección con el fin de prevenir el cáncer de piel y, en caso de presentarlo, tratarlo a tiempo.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de este caso y las imágenes asociadas.

Discusión

El SW representa un desafío diagnóstico, debido a su superposición fenotípica con otros trastornos genéticos y enfermedades adquiridas. Este caso ilustra la importancia de un enfoque sistemático, respaldado por la literatura científica, para diferenciar el SW de entidades similares y tratar sus manifestaciones multisistémicas.^(1,3)

Las alteraciones dermatológicas en el SW son cardinales y suelen preceder a otras complicaciones sistémicas. En la paciente, se destacaron:

- Poiquilodermia: la combinación de telangiectasias, atrofia e hiper/hipopigmentación, observadas en áreas fotoexpuestas, coincidió con lo reportado por *Okyar* y otros.⁽¹⁾ Este hallazgo reflejó daño actínico acelerado y disfunción en la reparación del ADN, mecanismos vinculados a mutaciones en WRN que comprometieron la estabilidad genómica.⁽³⁾
- Esclerosis cutánea: la piel tensa y brillante, similar a la esclerodermia, se asoció a fibrosis dérmica por acumulación de colágeno anormal. Sin embargo, a diferencia de la esclerodermia clásica, en el SW la esclerosis predominó en las extremidades y no cursó con anticuerpos específicos.⁽⁶⁾
- Neoplasias cutáneas: la presencia de carcinoma basocelular y queratosis actínicas subrayó la predisposición a tumores no melanocíticos.⁽¹⁾

Estos hallazgos contrastan con otras progerias, como el síndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS), donde las manifestaciones cutáneas son más tempranas (primeros años de vida) e incluyen esclerodermia generalizada sin poiquilodermia.⁽³⁾

El diagnóstico del SW exige excluir entidades con fenotipos superpuestos:

- Síndrome de LEOPARD (*lentiginosis, electrocardiographic abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonic stenosis, genitourinary anomalies, retation of growth y deafness*); aunque comparte lentiginosis múltiple, se distingue por cardiomiopatía hipertrófica, retraso del crecimiento y facies tosca. En este caso, la ausencia de anomalías cardíacas y la distribución generalizada de lesiones (vs. segmentaria en LEOPARD) respaldaron su exclusión.⁽⁷⁾
- Síndrome de Rothmund-Thomson (RTS): caracterizado por poiquilodermia congénita, cataratas juveniles y osteosarcoma. Sin embargo, en el RTS las lesiones cutáneas aparecen en la infancia y no se asocian a esclerosis o envejecimiento acelerado.⁽⁸⁾ Esclerodermia sistémica: a diferencia del SW, presenta fenómeno de

Raynaud, anticuerpos anti-Scl70/anticentrómero y afectación visceral (pulmonar, renal). La ausencia de estos criterios en la paciente descartó esta entidad.⁽⁹⁾

El manejo dermatológico en el SW debe ser proactivo. La crioterapia para queratosis actínicas y la escisión temprana de carcinomas basocelulares, como se realizó en este caso, reducen el riesgo de metástasis. *Takemoto* y otros⁽¹⁰⁾ enfatizan que la fotoprotección rigurosa (FPS 50+, barreras físicas) resulta indispensable, dado el defecto intrínseco a causa de la radiación ultravioleta.

La falta de estudios genéticos moleculares en este caso resulta una barrera común en entornos con recursos limitados. *Oshima* y otros⁽³⁾ señalan que el 95 % de los casos confirmados presentan mutaciones en WRN, lo que refuerza la necesidad de implementar pruebas accesibles para evitar diagnósticos tardíos.

Conclusiones

El síndrome de Werner resulta un trastorno poco frecuente, pero debilitante, que requiere un enfoque integral y multidisciplinario para su manejo. Si bien los síntomas clínicos pueden ser difíciles de diagnosticar debido a su similitud con otras afecciones, la detección temprana y el tratamiento adecuado pueden mejorar significativamente el pronóstico de las personas afectadas.

Referencias bibliográficas

1. Okyar B, Akben S, Torun B, Çetin G. A Rare Syndrome Mimicking Scleroderma: Werner Syndrome. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2023;7(1):315-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/mrcr/rxac077>
2. 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. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0448>

3. Oshima J, Sidorova J, Monnat R. Werner Syndrome: Clinical Features, Pathogenesis and Potential Therapeutic Interventions. *Ageing Res Rev.* 2017;33:105-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.03.00>
4. Orren D, Machwe A. Response to Replication Stress and Maintenance of Genome Stability by WRN, the Werner Syndrome Protein. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8300. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25158300>
5. Kaylan K, Philipson L. Werner Syndrome and Diabetes: Opportunities for Precision Medicine. *Diabetes Care.* 2024;47(5):785-6. DOI: <https://doi.org/10.2337/dci24-0005>
6. Bilgiç Ö. Do You Know This Syndrome? Werner Syndrome. *An Bras Dermatol.* 2017;92(2):271-2. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20174640>
7. Lin Y, Xu X. LEOPARD Syndrome. *Int J Dermatol.* 2024;63(11):1601-2. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.17219>
8. Martins D, Di Lazzaro R, Bertola D, Hoch N. Rothmund-Thomson Syndrome, a Disorder Far from Solved. *Front Aging.* 2023;4:1296409. DOI: <https://doi.org/10.3389/fragi.2023.1296409>
9. Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton C, Saracino A. Systemic Sclerosis in Adults. Part I: Clinical Features and Pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(5):937-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.10.065>
10. Takemoto M, Motegi S, Taniguchi T, Kubota Y, Taniguchi A, Nakagami H, *et al.* Management Guideline for Werner Syndrome 2020. Skin Ulcer Associated with Werner Syndrome: Dermatological Treatment. *Geriatr Gerontol Int.* 2021;21(2):160-2. DOI: <https://doi.org/10.1111/ggi.14077>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.