

## Síndrome de Werner. Manifestaciones clínico radiológicas. A propósito de dos nuevos casos

M. A. de Gregorio\* / J. L. Villavieja\* / I. Ariño\* / E. García\* /  
P. López\*\* / F. Carapeto\*\*\*

### RESUMEN

Se presentan dos casos de Síndrome de Werner con manifestaciones clínico-radiológicas típicas. Se comentan fundamentalmente los aspectos radiológicos y criterios diagnósticos.

6) catarata bilateral; 7) hipogonadismo; 8) diabetes insulino dependiente; 9) arterioesclerosis precoz, difusa e importante; 10) osteoporosis de las extremidades; 11) calcificaciones de tejidos blandos en particular de tendones aquileos; 12) consanguinidad.

Además de los criterios expuestos, se han descrito otros síntomas en los

pacientes afectados de Síndrome de Werner como pueden ser: la mayor incidencia de neoplasias<sup>5-7</sup> y cardiopatía por calcificación de la válvula aórtica o mitral<sup>8</sup>.

Presentamos dos enfermos afectados de Síndrome de Werner, valorando especialmente los aspectos radiológicos.

### Introducción

Otto Werner describió en 1904<sup>1</sup>, el síndrome que lleva su nombre, al observar asociación de cataratas con esclerodermia en un mismo paciente. Posteriormente, se han ido agregando síntomas al cuadro inicial. Oppenheimer y Kugel en 1934<sup>2</sup>, describieron un acelerado envejecimiento asociado a la enfermedad. En 1945 Tannahuser<sup>3</sup>, estableció los doce criterios que todavía hoy, perfilan el diagnóstico de este síndrome, que se transmite genéticamente según patrón autosómico recesivo<sup>3-5</sup> y se caracteriza por: 1) pequeña talla; 2) canicie con alopecia precoz; 3) hipotricosis axilar y pubiana; 4) zonas de pigmentación escleroatrófica en miembros inferiores; 5) úlceras de repetición de evolución tórpida en tobillos y en pies;

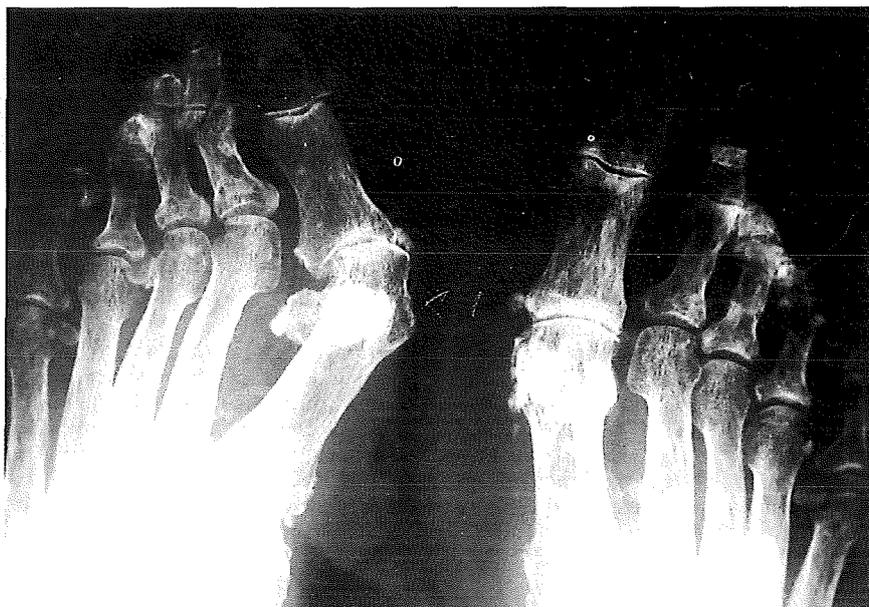


Fig. 1.—(V.Q.) Radiografía dorsoplantar de ambos pies (detalle fotográfico). Marcado hallux valgus, con luxación sesamoidea. Osteoporosis. Calcificaciones vasculares y de partes blandas.

\* Servicio de Radiodiagnóstico.

\*\* Servicio de Radioterapia.

\*\*\* Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

## Presentación de casos

### Caso N.º 1

V.Q.G., varón de raza blanca de 46 años de edad. Como antecedentes personales relata en su primera infancia lesiones dérmicas en regiones malares, nariz y piernas de tipo atrófico y teleangiectásico. A los 24 años es intervenido de cataratas bilaterales. A los 30 años es diagnosticado de diabetes, presentando atrofia muscular, cutánea y adiposa, así como canicie y alopecia marcada.

En sus antecedentes familiares existe consanguinidad de primer grado. En el momento de la exploración clínica se constata, paciente de talla 1,76 m con facies de pájaro, canicie intensa, ausencia de vello torácico, púbico y axilar, piel hiperqueratósica y pseudo-eclerodérmica.

Analíticamente se observa una disminución de la eliminación en orina de 17 hidrocorticosteroides (2,87 ng/1) y 17 cetosteroides (6,7 ng/1). Así mismo se constata incremento de los valores de IgG (1800 mg/100 ml) e IgA (247 mg/100 ml). El estudio de cariotipo y cromatina sexual fueron normales.

Radiográficamente, el tórax presenta cambios secundarios a bronquitis crónica. En el esqueleto se observan signos degenerativos de tipo hipertrófico y marcada osteoporosis. Las partes blandas, atróficas, presentan en diversas localizaciones calcificaciones heterotópicas en tejido subcutáneo, así mismo se observaron depósitos cálcicos en elementos ligamentosos, tendinosos y vasculares.

Llama la atención la osteoporosis en ambos pies (Fig. 1) con desviaciones y subluxaciones articulares metatarsofalángicas y reabsorción parcial de las falanges distales. Existen múltiples calcificaciones de tejidos blandos en caras internas de los primeros metatarsianos, destacando la del tendón de Aquiles (Fig. 2) y las cápsulas articulares de ambas rodillas en su cara externa. Así mismo se observan calcificaciones arteriales en muslos.

Predominando de forma llamativa en columna vertebral se observan fenómenos degenerativos hipertróficos, osteofíticos antero marginales en las últimas vertebrales dorsales.

### Caso N.º 2

R.O.O., mujer de raza blanca de 43 años de edad que presenta disminución de las masas musculares en ambas extremidades ya durante su adolescencia. A los 20 años relata dolor en pies, ulceraciones tórpidas y disminución progresiva de la agudeza visual. A los 31 años es intervenida de catarata



Fig. 2.—(V.Q.) Radiografía lateral del tarso (detalle fotográfico). Calcificaciones a nivel de la tuberosidad posterior del calcáneo y de cuboides. Marcada osteoporosis.

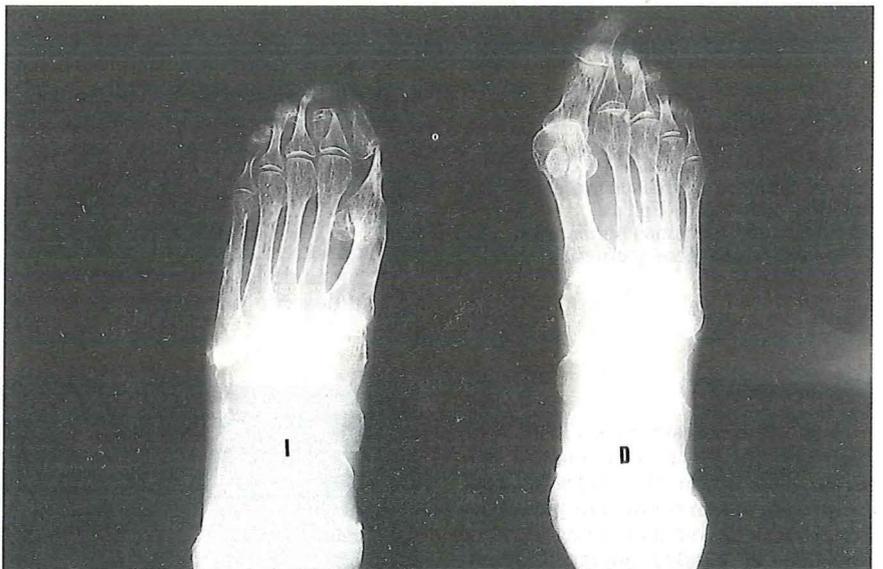


Fig. 3.—(R.O.) Radiografía dorsoplantar de ambos pies. Se observa gran osteoporosis, afinamiento de falanges y metatarsianos. Levantamiento perióstico 5.º metatarsiano por probable fractura patológica.

bilateral y diagnosticada de diabetes, precisando terapéutica insulínica para su control. Desde esta edad presenta aumento de la atrofia en extremidades inferiores, que llega a hacer difícil la deambulación. Su canicie se hace intensa y progresiva.

En los antecedentes familiares existe consanguinidad de primer grado. En el momento de la exploración clínica, se constata paciente de talla 1,47 m, facies de pájaro, pelo ralo y escaso, afaquia bilateral, importante disminu-

ción de masas musculares en extremidades y panículo adiposo conservado en tronco.

Existen lesiones de aspecto acuminado en la cara y zonas con disminución de la pigmentación. En el tronco se observan lesiones maculosas, mientras que la piel de las grandes articulaciones aparece atrófica, brillante y laxa. Analíticamente se observa poliglobulia, hiperglucemia, aumento de los lípidos totales, así como aumento discreto de las IgA (548 ng/100 ml) e



Fig. 4.—(R.O.) Radiografía de ambas manos. Destaca la osteoporosis generalizada, resorción subcondral, signos degenerativos y calcificación capsular en 4.º meta mano izquierda.



Fig. 5.—(R.O.) Detalle radiográfico del codo donde se observa calcificación del tendón del tríceps.

IgM (190 ng/100 ml). El estudio cromosómico y la cromatina sexual fueron normales.

Radiológicamente, las lesiones son características, destacan las alteraciones a nivel de:

**Pies** (Fig. 3) donde se observa pérdida generalizada de la densidad radiológica con disminución de trabéculas, afilamiento de corticales, áreas líticas múltiples en zonas yustarticulares. En pie izquierdo se observa pérdida de substancia con afilamiento distal de

primer metatarsiano y primera falange, con desviación en valgo. Participan de las mismas alteraciones la primera falange del 2.º dedo y en menor proporción el resto. Posición anómala de últimas falanges de 2.º, 3.º dedo. Bilateralmente no se pueden distinguir con precisión las articulaciones de Lisfranc. En 5.º metatarsiano del pie izquierdo, a nivel de tercio medio se aprecia rarefacción trabecular con levantamiento perióstico, por probable fractura patológica. En pie izquierdo

las lesiones son de similares características, variando la localización e intensidad.

Llama la atención la atrofia de tejidos blandos, así como las calcificaciones en partes blandas junto a la base del 5.º metatarsiano y en el maléolo interno.

**Manos** (Fig. 4). Es muy significativa la osteoporosis. Se aprecia acortamiento con irregularidad diafisaria de los 4.º y 5.º metacarpos, irregularidad en el borde radial de las falanges medias sin pérdida de substancia en las láminas perióstica y subperióstica, incremento de tejidos blandos a nivel yustarticular de los últimos cuatro dedos de ambas manos.

No se observan alteraciones subsidiarias de artritis reumatoide. Tan sólo se constata una pequeña calcificación de partes blandas a nivel de la base de la primera falange del 4.º dedo mano derecha. En conjunto la atrofia de tejidos blandos no es tan llamativa como en los pies.

**Codos** (Fig. 5). La osteoporosis es menos significativa así como la atrofia de partes blandas. Se observa osteofitosis de ambas apófisis coronoides y llamativas calcificaciones ligamentarias de la inserción del tríceps.

Se observa microcefalia con intensa hiperostosis frontal interna y calcificación de la habénula.

En este caso se hizo biopsia de piel y tejido celular subcutáneo, obteniéndose como resultado un epitelio hiperqueratósico, con atrofia del resto de los estratos epidérmicos.

En revisiones posteriores se apreció en conjunto una acentuación progresiva de los signos radiológicos mencionados, fundamentalmente la osteoporosis.

En extremidades los cambios radiológicos han sido más notables, apareciendo nuevas calcificaciones tendinosas en ambos codos, e incrementándose la atrofia ósea en manos y en pies, con reabsorción ósea en zonas distales de metatarsianos y falanges de ambos pies.

## Discusión

Siguiendo los criterios de Thanhauser<sup>3</sup>, nuestros dos pacientes pueden quedar completamente encuadrados dentro del Síndrome de Werner (Tabla I). Los dos presentan una disminución del vello corporal con canicie precoz, alteraciones visuales de tipo catarata desde su juventud y diabetes que obliga a instaurar terapéutica con aporte exógeno de insulina.

La piel en ambos es ligeramente atrófica, con teleangiectasias, zonas

**Tabla I. LOS CRITERIOS DE THANNHAUSER Y SU CORRELATO EN LOS DOS CASOS QUE SE PRESENTAN**

	Caso 1 (V.Q.)	Caso 2 (R.O.)
	Sexo V Edad 46	Sexo H Edad 43
1. Pequeña talla	-	+
2. Alopecia-canicie precoz	+	+
3. Hiporicosis	+	+
4. Pigmentación anómala	+	+
5. Ulceras de repetición	+	+
6. Catarata bilateral	+	+
7. Hipogonadismo	+	+
8. Diabetes insulino dependiente	+	+
9. Arteriosclerosis	+	+
10. Osteoporosis	+	+
11. Calcificación tejidos blandos	+	+
12. Consanguinidad	+	+

de pigmentación anómala y ulceraciones, especialmente en los maléolos.

La arteriosclerosis no ha sido demostrada pero existen antecedentes familiares directos de isquemia de miembros inferiores y coronariopatía en temprana edad. Solamente se ha podido comprobar una tasa elevada de lípidos totales séricos en el caso n.º 2, 823 mg % (límite superior normal 750 mg %).

La consanguinidad es también dato presente en ambos pacientes. Nos sor-

prende la talla del varón (caso n.º 1) con 1,76 m, que está por encima de la descrita para estos pacientes<sup>3, 9, 10</sup>.

Desde el punto de vista clínico existe un grupo de enfermedades que presentan cierta similitud: Síndrome de Werner, Síndrome de Rothmund y progeria<sup>3, 11</sup>, de tal forma que hay autores<sup>12-14</sup>, que establecen sus diferencias exclusivamente en el momento de la aparición de la enfermedad. Se admite que el Síndrome de Werner se manifiesta en el período pospuberal<sup>3, 10</sup>,

mientras que el Síndrome de Rothmund y la progeria son prepuberales<sup>3, 10, 14, 15</sup>.

En general no sólo las entidades anteriormente citadas pueden hacer complejo el diagnóstico diferencial del Síndrome de Werner desde el punto de vista clínico, sino también la diabetes, la escleroderma<sup>6</sup>, el hiperparatiroidismo, el envejecimiento anormal y la distrofia miotónica de Steinert de transmisión Mendeliana dominante. Con respecto a las tres primeras, las diferencias pueden extraerse de las múltiples manifestaciones clínicas. En cuanto al envejecimiento anómalo, no debemos olvidar que el Síndrome de Werner no es un proceso de senescencia normal sino que se trata de un trastorno hereditario autosómico recesivo<sup>3-5, 15, 17</sup>.

De entre las manifestaciones radiológicas sobresalen por su frecuencia e importancia, la osteoporosis y las calcificaciones en sus diversas ubicaciones, que junto con el resto de datos semiológicos pueden ser comunes a un amplio grupo de entidades (Tabla II).

La osteoporosis es precoz y generalizada y constituye, junto con la afectación degenerativa prematura un rasgo inespecífico pero raramente ausente en las radiografías de columna vertebral de estos pacientes.

A la atrofia de partes blandas se añade reabsorción ósea en regiones distales, fundamentalmente en pies. Estos hallazgos también son frecuentes en la diabetes y en la esclerodermia.

**Tabla II. DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES**

	S. Rothmund	Progeria	Sectud normal	Diabetes	Escleroder.	Werner
Transmisión genética	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	No	Componente hereditario	No	Autosómico recesiva
Edad aparición	Prepuber.	Prepuber.	Senil	Joven adulto	Pospuber.	Pospuber.
Tumor asociado	Si	Si	No	No	Si	Si
Calcificación Heterotópica	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Calcificaciones vasculares	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Osteoporosis	Si	Si+++	Si	No	No	Si+++
Retraso en crecimiento	Si	Si	No	No	No	Si
Alteraciones mandibulares	Si	Si+++	No	No	No	No
Huesos del tronco	Normal	Alteracc.*	Normal	Normal	Normal	Normal
Reabsorción falanges dist.	Si	Si	No	No	Si	Si
Signos de osteoartritis	Si	Si	Si	No	Si	Si

\* Tronco estrecho, vértebras ovales, escotadura costal anterior, escoliosis, resorción clavicular, costillas finas, huesos largos con constricción en los segmentos centrales.

Se describen calcificaciones heterotópicas en tejido subcutáneo, sobre todo alrededor de las prominencias óseas, así como calcificaciones tendinosa y vasculares, incluso de las arterias coronarias<sup>8</sup>.

Junto con otros autores<sup>12, 18</sup> hemos observado configuración tosca de los pies, tipo hallux valgus en ambos casos estudiados, si bien en uno de ellos es más marcada que en el otro.

Por todo ello pensamos que para establecer el diagnóstico de Síndrome de Werner es necesario aplicar estrictamente los criterios establecidos por Thannhauser<sup>3, 19</sup>.

Están descritos<sup>5, 6, 9</sup> varios casos de este Síndrome asociados a neoplasias malignas: sarcomas, tumores mediastínicos, epitelomas, adenocarcinomas y hepatomas, por lo que se piensa que existe mayor incidencia de tumores para estos pacientes. En nuestra experiencia los dos casos estudiados no presentaron tumoraciones malignas en su evolución.

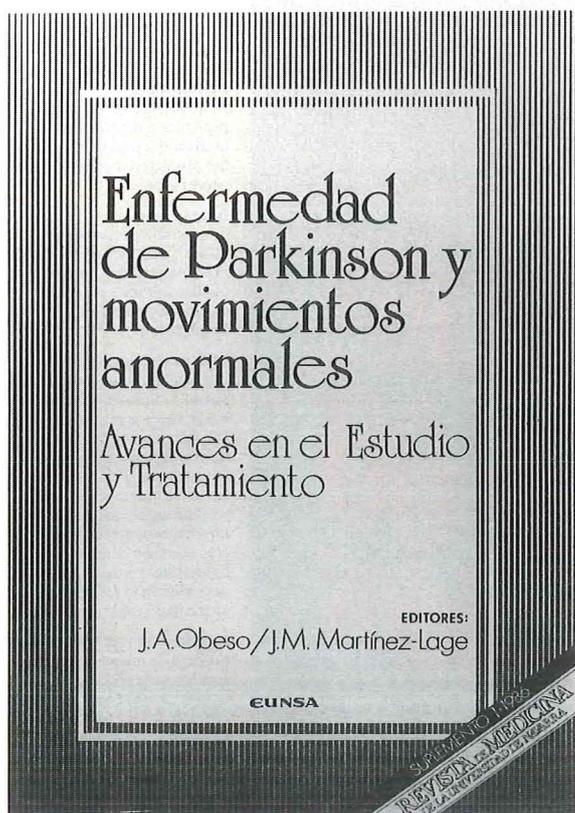
## Bibliografía

1. Werner CO. *Über katarakt in verbindung mit sclerodermie*. Schmidt & Kauning, Kiel (Germany) 1904.
2. Oppenheimer BS y Kugel VH. *Werner's syndrome: A heredo familiar disorder with scleroderma bilateral juvenile cataract, precocious graying of the hair and endocrine stigmatization*. Trns Ass Am Phys 49: 358-359, 1934.
3. Thannhauser SJ. *Werner's Syndrome (progeria of the adult) and Rothmund's syndrome. Two types of closely related heredofamilial atrophic dermatoses with juvenile cataratas and endocrine features a critical study with five new cases*. Ann Int Med 23: 559-626, 1954.
4. Epstein CJ y cols. *Werner's syndrome*. Medicine (Baltimore) 45: 177-221, 1966.
5. Hrabko RP, Milgrom H y Shwartz RA. *Werner's Syndrome with associated malignant neoplasms*. Arch Dermatol 118: 106-108, 1982.
6. Rosen RS, Cimini R y Coblenz D. *Werner's Syndrome*. Br J Radiol 43: 193-198, 1970.
7. Bjornberg A. *Werner's Syndrome and malignancy*. Acta Derm Venereol 56: 149-150, 1976.
8. Jacobson HG, Refkin H y Zucker-Franklin D. *Werner's Syndrome*. Radiology 74: 373-378, 1960.
9. Makao Y y cols. *Síndrome de Werner. Características in vivo e in vitro como modelo de senescencia*. Am J Med (ed esp.) 6: 433-444, 1978.
10. Eauré E y cols. *Un nuevo caso de Síndrome de Werner*. Med Clin 79: 477, 1982.
11. Courel M. *Síndrome de Rothmund-Werner. Exposición de un caso*. Rev Clin Esp 117: 517-520, 1970.
12. Greenfield G. *Diagnóstico radiológico de las enfermedades óseas*. Científico Médica, Barcelona 1972.
13. Edeiken J y Hodes PJ. *Diagnóstico radiológico de las enfermedades de los huesos*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires 1982.
14. Reeder M y Felson B. *Gamuts in radiology*. Audiovisual Radiol., Cincinnati 1975.
15. Ferreras P y Rozman C. *Medicina Interna*. Tomo II, Marín, Barcelona 1978.
16. Betteta L y cols. *Síndrome de Werner. Presentación de un nuevo caso*. Rev Clin Esp 5: 171, 1978.
17. Gómez Orbaneja J. *Dermatología*. Aguilar, Madrid 1976, 2.ª ed.
18. Murray RO y Jacobson HG. *Radiología de los trastornos esqueléticos*. Salvat, Barcelona 1982.
19. Defrense C, Adam C y Saussez-De Temmerman A. *Síndrome de Werner*. Dermatológica 160: 612-614. 1982.

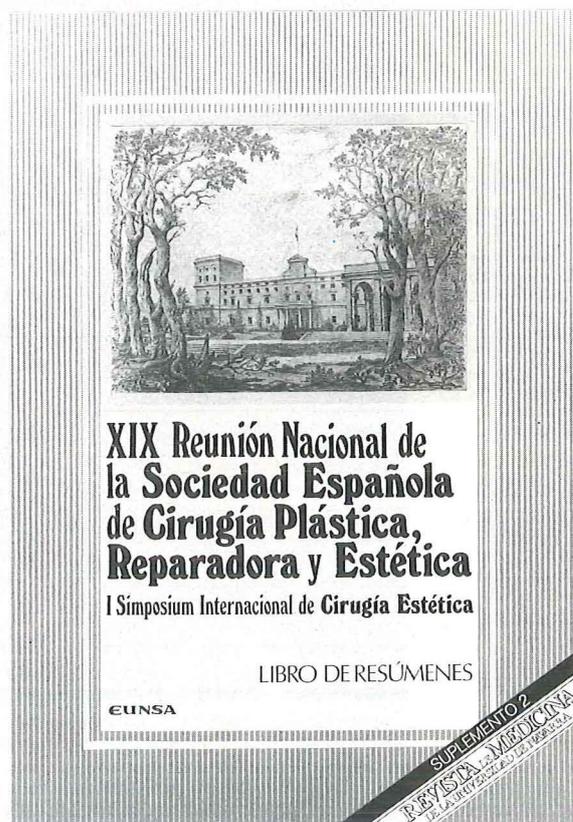
## WERNER'S SYNDROME

### Summary

In this work we present two cases of Werner's Syndrome. Its typical manifestations, the clinical and radiological aspects and diagnostic criteria are mainly commented.



1986. ISBN 84-313-0947-4  
180 págs. 750 ptas. (sin IVA)

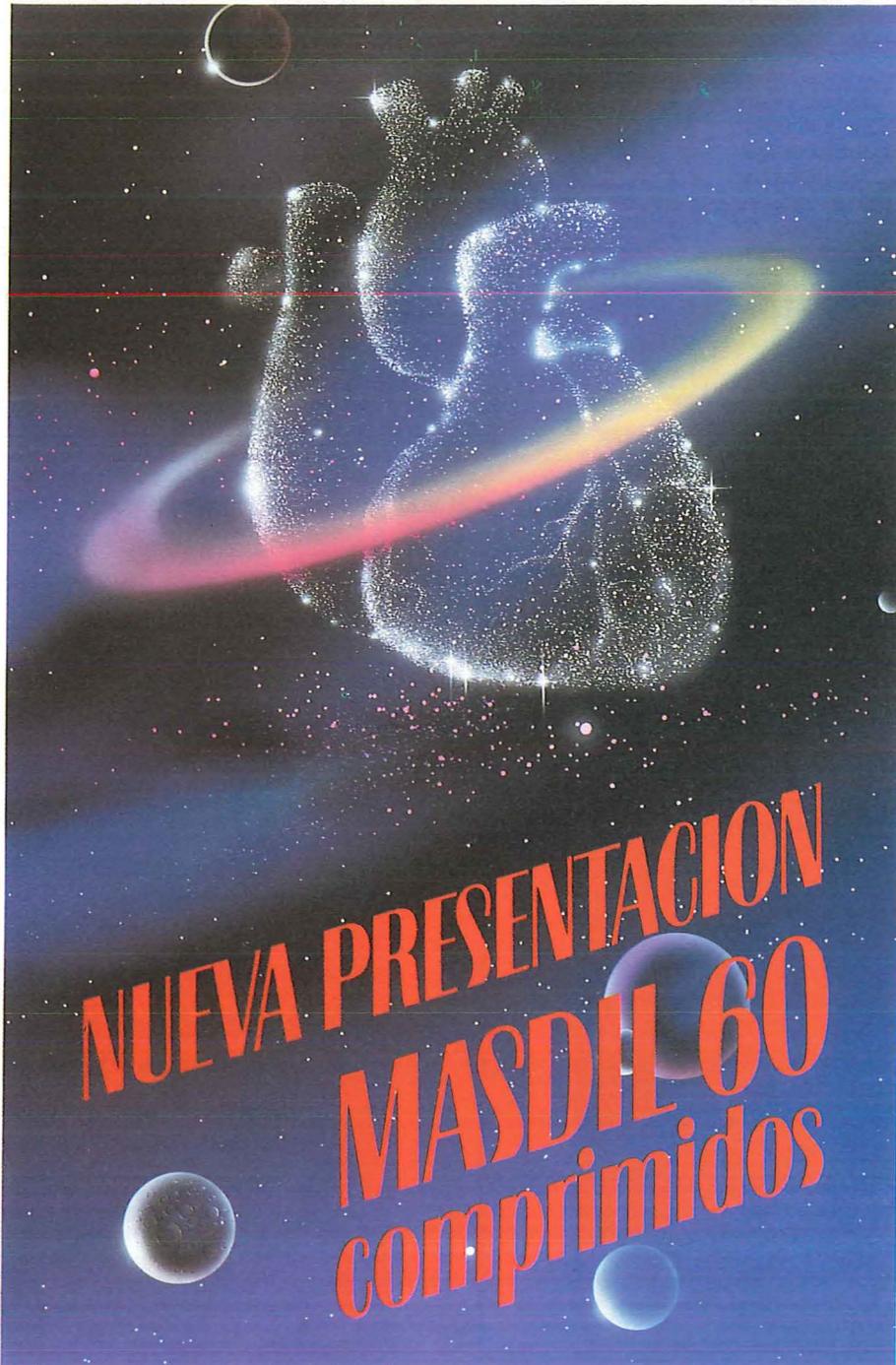


1987. ISBN 84-313-1001-4  
212 págs. 1.249 ptas. (sin IVA)

# MASDIL<sup>®</sup>

Diltiazem ESTEVE

EL ANTAGONISTA DEL CALCIO  
QUE CONJUGA ARMONICAMENTE EFICACIA Y SEGURIDAD



#### Composición

Cada comprimido contiene:  
Diltiazem clorhidrato (D.C.I.)  
60 mg.  
Excipiente, c.s.

#### Propiedades

El Diltiazem, principio activo de MASDIL, es un antagonista de los iones  $Ca^{2+}$  por los canales lentos de la célula muscular lisa. Su acción coronario-dilatadora y disminuidora de las resistencias periféricas hacen de MASDIL una terapia adecuada de las diversas formas clínicas de la cardiopatía isquémica.

#### Indicaciones

Angina de esfuerzo y decúbito. Insuficiencia coronaria. Profilaxis de la cardiopatía isquémica. Tratamiento de las secuelas anginosas postinfarto.

#### Posología

Un comprimido tres veces al día, después de las principales comidas.

#### Contraindicaciones

No se administrará a mujeres gestantes.

#### Precauciones

Se aconseja prudencia en pacientes que presenten bradicardia o trastornos nerviosos severos de la conducción.

#### Interacciones

Se aconseja prudencia al asociarlo con hipotensores y beta-bloqueantes, ya que pueden aumentarse sus efectos (hipotensión, bradicardia).

#### Efectos secundarios

Pueden presentarse discretas pirois y malestar gástrico. Raras veces se registran rubor facial y cefaleas. Se ha informado sobre elevaciones pasajeras de GOT y GPT. Los síntomas mareo, astenia y bradicardia, que pueden raramente aparecer como consecuencia de una hipotensión ortostática, aconsejarán la reducción o interrupción del tratamiento.

#### Intoxicación y su tratamiento

En caso de ingestión masiva accidental se procederá al lavado de estómago y tratamiento sintomático.

#### Presentación

Envase de 30 comprimidos.  
1.827,— ptas. (IVA incl.)  
Envase de 60 comprimidos.  
3.646,— ptas. (IVA incl.)



Laboratorios  
Dr. ESTEVE S.A.

Avda. Virgen de Montserrat, 221- 08026 - Barcelona