

Aysen Akhundova<sup>1</sup>, Sezin Canbek<sup>2</sup>, Duygu Yamen<sup>3</sup>, Cem Leblebici<sup>4</sup>, Ayşe Esra Koku Aksu<sup>5</sup>

DOI: 10.17942/sted.1478196

Geliş/Received: 03.05.2024

Kabul/Accepted: 13.12.2024

### Özet

Werner sendromu (WS), hızlandırılmış yaşlanmayı düşündüren klinik özellikler sergileyen nadir bir genetik hastalıktır. İlk olarak 1904'te Alman tıp öğrencisi Otto Werner tarafından tanımlanmıştır. Nadir ve otozomal resesif bir erken yaşlanma bozukluğu olan WS, boy kısalması, alopesi, iki taraflı katarakt, cilt ülserleri, diyabet, osteoporoz, arterioskleroz ve kromozomal instabilite gibi yaşlanmayla ilişkili hastalıkların erken başlangıcıyla karakterizedir.

Bu makalede, erken yaşlanma, büyüme gelişme geriliği belirtileri taşıyan ve Werner Sendromu tanısı konulan 45 yaşındaki kadın olgu ele alınmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** WRN; homozigot; erken yaşlanma

### Abstract

Werner syndrome (WS) is a rare genetic disease that exhibits clinical features suggestive of accelerated aging. It was first described by German medical student Otto Werner in 1904. WS, a rare and autosomal recessive disorder of premature aging, is characterized by the early onset of aging-associated diseases such as height loss, alopecia, bilateral cataracts, skin ulcers, diabetes, osteoporosis, arteriosclerosis, and chromosomal instability. In this article, a 45-year-old female case with symptoms of premature aging, growth and developmental delay, and diagnosed with Werner syndrome is discussed.

**Keywords:** WRN; homozygous; premature aging

<sup>1</sup> Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü (Orcid no: 0009-0007-8003-4049)

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı (Orcid no: 0000-0001-9516-0047)

<sup>3</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği (Orcid no: 0000-0003-4072-1374)

<sup>4</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği (Orcid no: 0000-0003-4964-1741)

<sup>5</sup> Yrd. Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği (Orcid no: 0000-0002-3457-1958)

## Giriş

Werner Sendromu, erken yaşlanmayla tutarlı bir dizi özellik ile karakterize edilen nadir otozomal resesif bir hastalıktır (1). Bu, hastaların genellikle ergenlik çağına ulaşana kadar normal şekilde geliştiği, yetişkinlerde başlayan birkaç erken yaşlanma sendromundan biridir. Çoğunlukla geriye dönük olarak fark edilen ilk işaret, büyüme atağının olmaması ve yetişkinlerde nispeten kısa boydur. Yaşamın üçüncü on yılının başlarından itibaren hastalarda cilt atrofisi, deri altı yağ kaybı, saçlarda erken beyazlaşma ve saç dökülmesini içeren yaşlı bir görünüm gelişmeye başlar. Ameliyat gerektiren iki taraflı katarakt, neredeyse tüm vakalarda 20'li yaşların sonlarında veya 30'lu yaşların başlarında görülür (2,3). Buna orta yaşta ortaya çıkan bir dizi yaygın yaşa bağlı hastalık da eşlik eder. Bu bozukluklar arasında tip 2 diyabet, hipogonadizm, osteoporoz, ateroskleroz ve maligniteler yer alır. Çeşitli çalışmalar, WS vakalarının ancak %30-40'ının gonadal atrofiden önce çocuk sahibi olduğunu ve geri kalanında 30'lu yaşlarında erken doğurganlık kaybına uğradığını bildirmektedir (2,4). Aşıl tendonları etrafındaki ve daha az sıklıkla dirseklerdeki yavaşlayan derin ülserasyonlar WS için neredeyse patognomoniktir. Bunlar yaygın deri altı kalsifikasyonlarıyla ilişkilidir ve sıklıkla ayakların veya alt ekstremitelerin amputasyonuna yol açar (2). WS'de sıklıkla görülen diğer özellikler arasında tiz, boğuk bir ses (televonda tanınabilir), karakteristik yüz özellikleri ("sıkışmış" bir yüz görünümü), ince uzuvlar, gövdesel obezite ve düz taban yer almaktadır. En yaygın ölüm nedenleri kanser ve miyokard enfarktüsü olup ortalama yaş 54'tür (3). Bu, 1996'da bildirilen ortalama ölüm yaşından 7 yaş daha büyüktür (5), bu gelişme muhtemelen tıbbi bakımdaki gelişmelere bağlıdır, çünkü katarakt ameliyatı için ortalama yaş (31 yaş) her iki dönemde de benzerdir.

Werner Sendromu tanısını kolaylaştırmak için klinik kriterler kullanılabilir. Bunlar Werner Sendromu Uluslararası Kayıtlarında ayrıntılı olarak açıklanmıştır (1). Başlıca belirtiler arasında iki taraflı katarakt (WS vakalarının %99'unda mevcuttur), saçların erken beyazlaması ve/veya incilmesi (%100), karakteristik dermatolojik değişiklikler (%96) ve boy kısalığı (%95) yer alır. Etkilenen bireylerin %91'inden fazlasında dört ana belirti de vardır (3).

## Olgu

Kırk beş yaşında erken yaşlanma, büyüme geriliği belirtileri ile polikliniğimize başvuran hastanın kaşlarında ve saçlarında beyazlama, seyrelme, dişlerin öne doğru gelmesi (Şekil 1), kilo kaybı, el ve ayaklarındaki değişiklikler (Şekil 2,3,4) ve ayak mantarı gibi şikayetleri vardı. Hastanın şikayetleri otuz yaşında başlamıştı. Hasta 151 cm boyunda ve 45 kg ağırlığında idi. Hasta ilk okul mezunuydu ve zekası normaldi. Hastanın anne ve babası arasında akrabalık olduğu öğrenildi. İki tane erkek kardeşi vardı. Kardeşlerinin evli oldukları, eşleri ile aralarında akrabalık olmadığı ve birinin 2 kız çocuğu, diğerinin ise bir erkek çocuğu olduğu öğrenildi (Şekil 5).

Hastanın özgeçmişinde 2017 yılında her iki gözden katarakt ameliyatı yapılmıştı. Mart 2021'de yaklaşık dört yıldır olan sol ayak 1. parmak altında ve sağ ayak 5. parmak dorsumunda hiperkerotatik zeminde erode alanların izlendiği plaklardan, 1-Kallus, 2-Verrü, 3-Kornukutaneum zeminde SCC ön tanısıyla biyopsi alınmasına karar verildi. Lokal anestetik madde ile subkutanöz lokal anestezi yapıldı. 4 mm biyopsi kalem ile punch biyopsi alındı. 2022 yılında sağ ve sol ayakta hem korn hem de kallus mevcut olduğundan dolayı önerilerde bulunuldu. Hiperkerotatik olduğu için üre ve salisilik asit içeren pomad verildi. 1 ay sonra poliklinik kontrolüne yönlendirildi. Hastanın fenotipi Rothmund-Thomson ile uyumlu bulunarak 20% vazelin salisile verildi. 2024 yılının Şubat ayında hasta ortopediye yönlendirildi. Hastanın yapılan biyopsilerinde epidermiste kalınlaşmış keratin tabakası izlendi.

Hasta dermatoloji bölümü tarafından tıbbi genetik bölümüne yönlendirildi. Tıbbi genetik bölümünde değerlendirilen hastaya Tüm Ekzom Dizileme analizi yapıldı. Sonuç olarak, hastanın WRN geninde NM\_000553.4: c. 3460-2A > G splice acceptor varyantı homozigot olarak gözlemlendi. Varyant (nonsense, frameshift, splice site  $\pm 1$ , 2) RNA degradasyonuna yol açabilmekte olup; protein oluşumunu veya fonksiyonunu engelleyebilmektedir (PVS1). Varyant toplumsal veri bankalarında (ESP, 1000G, GnomAD) görülmediğinden NOVEL olma şüphesi taşıdığına, aile segregasyon çalışması ve de novo durumunun kontrol edilmesi önerilmektedir (PM2). Ancak hastamızın anne ve babası öldüğü için aile segregasyon çalışması yapılamadı.

Varyant, ACMG kanıtları ile değerlendirildiğinde "Muhtemel patojenik" olarak sınıflandırılmakta olup; genin OMIM veri tabanında otozomal resesif kalıtılan "Werner syndrome" fenotipi

ile hastanın klinik bilgileri kısmi olarak uyumlu bulundu. Bu varyant oluşturulan "grn\_path", "grn\_hom", "Werner syndrome" ve "cataract-ME" virtual panelleri kapsamında saptandı.



Şekil 1. Kaşlarda beyazlama, seyrelme ve dişlerin öne doğru gelmesi



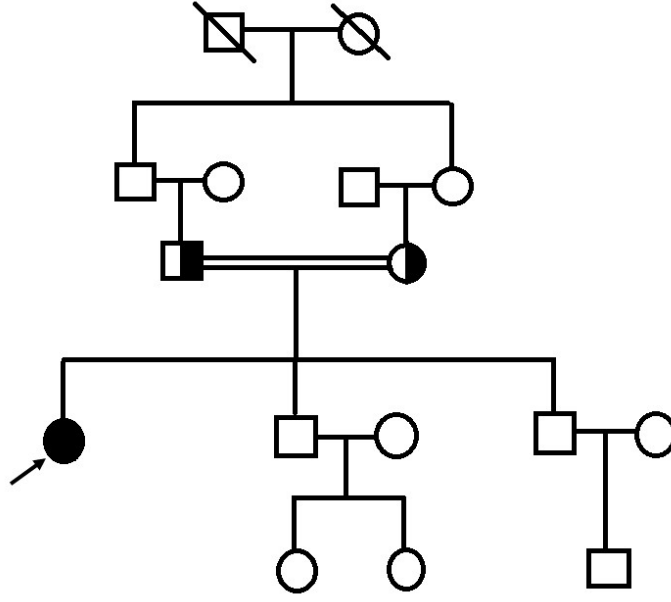
Şekil 2. Ayaklarda çıkıntı oluşumu



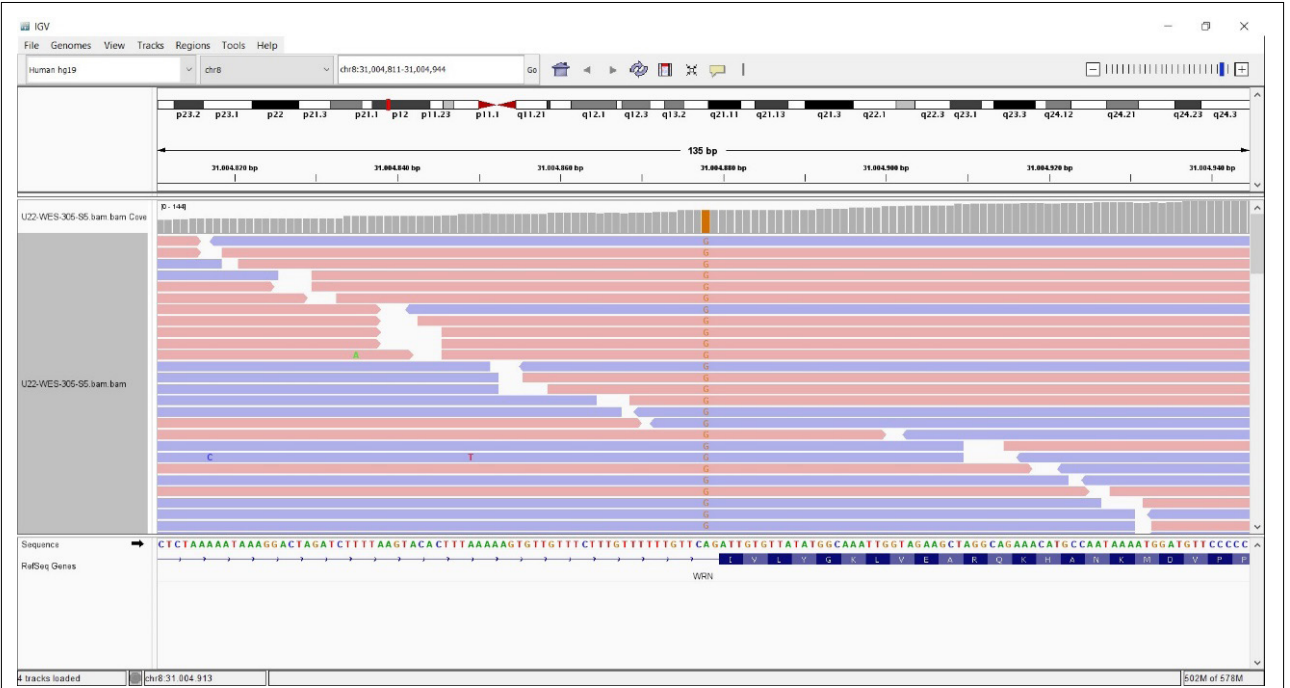
Şekil 3. Ekstremitelerde incelmeye ve çekiç parmak deformitesi



Şekil 4. Tırnak distrofisi



Şekil 5. Hastanın aile ağacı



Şekil 6. IGV'de homozigot mutasyonun görüntüsü

Olguda; erken yaşlanma, büyüme geriliği, sklerodermoid deri değişiklikleri, tırnak distrofileri ve çekiç parmak deformitesi, kısa boy gibi semptomlara dayanarak Werner Sendromu tanısı konuldu.

Klinik bulgular WS tanısının temelini oluşturur. 1994 yılında Nakura ve ark. WS için teşhis kriterleri oluşturmuş ve bireyleri, bu gereksinimleri karşılayıp karşılamadıklarına göre kesin, olası veya

muhtemel WS'ye sahip olarak sınıflandırmıştır (8). OMIM veri tabanındaki bulgulara esasen olgumuz kesin WS olarak kabul edildi (Tablo 1).

### Tartışma

Erken yaşlanma sendromu olarak bilinen Werner Sendromu'nun bulguları farklılık göstermektedir (8). WS hastaları genellikle yaşamın üçüncü on yılına ulaşana kadar normal şekilde gelişir. Genel olarak ilk klinik belirti gençlik yıllarında ergenlik



Tablo 1. Werner sendromu tanı kriterleri ve olgumuzda eşlik eden bulgular	
Kısa boy	+
Tıknaz gövde	+
Erken yaşlanmış yüz	+
Katarakts	+
Retina dejenerasyonu	-
Gagalı burun	-
Erken damar sertliği	-
Osteoporoz	+
İnce uzuvlar	-
Özellikle yüz ve ekstremitelerin distal kısımlarında skleroderma benzeri cilt	+
Deri altı kireçlenme	-
Ülserasyon	+
İnce, seyrek, gri	-
Erken kelleşme	+
Şeker hastalığı	-
Hipogonadizm	+
Yaklaşık % 10 oranında malignite (Özellikle osteosarkom ve menenjiyom)	-

döneminde büyüme atağının olmamasıdır. Hastalar sıklıkla ilkokula başladıklarında ortalama boyda olduklarını ancak liseden mezun olduklarında sınıflarının en kısa boyluları olduklarını hatırlamaktadırlar (4). Bizim olguda belirtiler 30 yaşında ortaya çıkmıştır. Literatüre göre 20'li ve 30'lu yaşlarında hastalarda cilt atrofisi, saç dökülmesi ve saçların beyazlaması görülmeye başlar. Deri altı yağ gövdede birikme eğilimi gösterir ve uzuvlardaki osteoporozla birleştiğinde hastalar tıknaz bir görünüm sergiler. Bazı hastalarda tiz ses ve düztabanlık şikayetleri olabilir. Daha sonra WS hastalarında yaşa bağlı yaygın bozukluklar gelişir. Werner sendromunun özellikleri, özellikle ekstremitelerde skleroderma benzeri cilt değişiklikleri, katarakt, deri altı kalsifikasyon, erken arterioskleroz, diyabet ve yüzün solgun ve erken yaşlanmasıdır. Kısa boy, ince uzuvlar ve tıknaz gövde ile karakteristiktir. Burun gagalıdır (2,9). Olgumuzda gaga görünümlü burundan başka tüm bulgular mevcuttu.

Sonuç olarak nadir görülen, farklı özellikler gösteren Werner Sendromu hastalığının seyri sırasında ortaya çıkabilecek olası sorunlar, özellikle de malignite gelişme riski göz önüne alındığında, erken tanı ve takip çok önemlidir.

İletişim: Aysen Akhundova  
E-Posta: aysen2404@gmail.com

#### Kaynaklar

1. Oshima J, Martin GM, Hisama FM. In: Werner Syndrome. Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. GeneReviews; Seattle (WA); 2014.
2. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, Tanaka Y, Miki T, Yokote K. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. Geriatr Gerontol Int. 2013;13:475–81.
3. Huang S, Lee L, Hanson NB, Lenaerts C, Hoehn H, Poot M, & et al. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. Human mutation. 2006;27(6):558-67.
4. Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: Implications for normal ageing. Mechanisms of Ageing and Development. 1997;98(3):239-54.
5. Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG. Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. Medicine (Baltimore)

- 1966;45:177–221.
6. Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ. Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e59709.
  7. Martin GM, Oshima J, Gray MD, Poot M. What geriatricians should know about the Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:1136–44.
  8. Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, Cheng W, Leistritz DF, Bohr VA. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet* 2008;124:369-377.
  9. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: Clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev*. 2017;33:105–14.