

8. Araujo-Castro M, Paja Fano M, González Boillos M, Pla Peris B, Pascual-Corrales E, García Cano AM, et al. Adrenal venous sampling in primary aldosteronism: Experience of a Spanish multicentric study (Results from the SPAIN-ALDO Register). *Endocrine*. 2022.
9. Parra Ramírez P, Martín Rojas-Marcos P, Cuesta Hernández M, Ruiz-Sánchez JG, Lamas Oliveira C, Hanzu FA, et al. First survey on the diagnosis and treatment of primary aldosteronism by Spanish Endocrinology and Nutrition specialists. *Endocrinol diabetes y Nutr*. 2022.
10. Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, Buffolo F, Satoh F, Sechi LA, et al. Renal damage in primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2020;38:3–12.

Jorge Gabriel Ruiz-Sánchez* y Diego Meneses

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gajo_saru@hotmail.com
(J.G. Ruiz-Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2023.02.004>
2530-0164/

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Werner como encrucijada entre lipodistrofia, cambios esclerodérmicos y úlceras tórpidas en miembros inferiores



Werner syndrome as a crossroads between lipodystrophy, escleroderma-like changes and torpid ulcers in lower limbs

El síndrome de Werner (SW) o progeria del adulto es un trastorno hereditario autosómico recesivo con envejecimiento prematuro a partir de la segunda década. Su incidencia es inferior a 1/10⁶ nacimientos, aunque probablemente esté infradiagnosticado¹. La descripción original fue en 1904, pero su base molecular no fue establecida hasta 1996². Está causado por mutaciones en el gen *WRN* o *RECQL2*, que codifica una ADN helicasa. Esta enzima es clave en los procesos de reparación de ADN y en el mantenimiento de la integridad de los telómeros, por lo que su deficiencia causa inestabilidad genómica, riesgo de neoplasias y senescencia celular². Sus principales manifestaciones clínicas son la ausencia de estirón puberal con talla baja, pelo ralo con encanecimiento temprano, cambios cutáneos, sarcopenia, osteoporosis y alteraciones del metabolismo de la glucosa y lipídico con ateromatosis acelerada³. En el 97% de los pacientes se encuentran mutaciones bialélicas en el gen *WRN*. Los casos diagnosticados clínicamente en los que no se encuentran mutaciones en *WRN* se denominan SW atípico y en una proporción significativa de estos se identifican mutaciones en el gen *LMNA*, con síntomas más prematuros y progresión más rápida³.

Presentamos un caso de SW diagnosticado tras una orientación integradora y el uso de técnicas de secuenciación genética masiva.

Mujer de 55 años que consultó por úlceras dolorosas en ambos pies. No había fumado nunca y estaba diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 desde los 29 años, con necesidad temprana de insulina y pioglitazona, alcanzándose un control adecuado (HbA1c alrededor de 7%). Se había operado de cataratas bilaterales a los 50 años. Su talla era 147 cm, el peso 46 kg y presentaba aumento de adiposidad abdominal (perímetro 94 cm) con marcada disminución del panículo graso en extremidades. El pelo en cuero cabelludo

era escaso y había encanecido a partir de los 20 años. La piel en manos y pies era gruesa y dura, con adelgazamiento de los tejidos subyacentes, por lo que se había sospechado esclerodermia. No presentaba fenómeno de Raynaud y la capilaroscopia en los pliegues ungueales mostró aisladas dilataciones y ramificaciones capilares. Las úlceras se iniciaron cinco años antes, precedidas de hiperqueratosis, y su evolución era muy tórpida, con dificultad para la cicatrización y frecuente sobreinfección. Las más profundas se localizaban tanto en pulpejos y dorsos del primer y segundo dedos de ambos pies, alguna de ellas profunda con exposición ósea; también se habían desarrollado úlceras sobre las cabezas de los metatarsianos del primero y quinto dedos y en caras laterales de los pies. Además, presentaba *hallux valgus* y dedos en garra. La sensibilidad en miembros inferiores y los pulsos periféricos distales eran normales, con índice tobillo-brazo indeterminado por rigidez arterial. Las presiones transcutáneas de oxígeno (TcPO₂) en pies eran 8 y 2 mmHg. Su colesterol total era 227 mg/dl y los triglicéridos 289 mg/dl. Las radiografías de manos y pies detectaron osteoporosis y calcificaciones vasculares y subcutáneas y en la ecografía hepática se observó estatois. Las investigaciones complementarias descartaron afectación del tubo digestivo, cardiológica, pulmonar o renal y las pruebas de autoinmunidad fueron negativas. Tampoco existían signos de nefropatía o retinopatía diabéticas. Junto con el tratamiento intensivo de las úlceras (curas frecuentes, medidas de descarga y antibióticos), se inició tratamiento con bosentan (125 mg/12 h) sin mejoría significativa. El dolor asociado y la necesidad de reposo funcional habían obligado al uso de silla de ruedas.

El estudio molecular con secuenciación masiva de 27 genes asociados a lipodistrofias hereditarias identificó una variante rara (c.3711del o p.K1237Nfs*11) en el gen *WRN* en homocigosis, clasificada como patogénica en ClinVar (ID:577673). Sus hijos, hermanos y padres no habían presentado cuadros similares. No se conocía una relación de consanguinidad entre los padres, aunque sus familias eran originales de la misma localidad de la provincia de Ciudad Real.

Aunque en España existen algunas descripciones de pacientes con sospecha de SW, la mayoría son antiguas y previas al descubrimiento de su gen causal. Este es el primer caso en nuestro país con descripción clínica completa y confirmación molecular. La mutación encontrada en el gen

Tabla 1 Criterios diagnósticos del Registro Internacional de síndrome de Werner

	Cumplimiento en nuestra paciente*
I. Síntomas y signos cardinales (con inicio a edad mayor de 10 años):	
1. Cataratas (bilaterales)	+
2. Signos dermatológicos característicos (piel dura y tirante o atrófica, hiperqueratosis, úlceras, alteraciones pigmentarias, atrofia subcutánea regional) y aspecto facial peculiar («cara de pájaro»)	+
3. Estatura baja	+
4. Padres consanguíneos o hermano afectado	?
5. Encanecimiento prematuro y pelo en cabeza fino y escaso	+
II. Otros síntomas y signos:	
1. Diabetes mellitus	+
2. Hipogonadismo (escaso desarrollo de caracteres sexuales secundarios, disminución de la fertilidad, atrofia testicular u ovárica)	?
3. Osteoporosis	+
4. Osteoesclerosis de falanges distales	-
5. Calcificaciones de tejidos blandos	+
6. Evidencia de aterosclerosis prematura (p. ej. infarto de miocardio)	-
7. Tumores mesenquimales, raros o múltiples	-
8. Cambios en la voz (voz aguda, chillona o ronca)	+
9. Pies planos	-

Diagnóstico definido: todos los signos cardinales y dos de los adicionales.

Diagnóstico probable: los tres primeros signos cardinales y dos de los adicionales.

Diagnóstico posible: cataratas o signos dermatológicos con cuatro de los signos adicionales.

Diagnóstico excluido: inicio de los síntomas y signos antes de la adolescencia (excepto la estatura baja).

* (+): sí; (-): no; (?): dudoso

Fuente: Tsuge et al.².

WRN, aunque ha sido descrita como patogénica, es muy infrecuente a nivel mundial⁴. Por otra parte, su hallazgo en homocigosis ha permitido revelar la existencia de algún grado de consanguinidad en sus padres, desconocida previamente.

A pesar del cuadro clínico típico de SW en esta paciente, que cumplía los criterios para su diagnóstico (tabla 1), es destacable el retraso de más de 25 años desde su inicio hasta su reconocimiento. Uno de los aspectos más orientadores fue su aspecto físico general, con lipodistrofia regional (lipoatrofia severa de extremidades y obesidad troncal). Se conocen una veintena de síndromes progeroides con diferentes mecanismos moleculares, en los que, junto con el envejecimiento prematuro, se asocian a diferentes patrones de lipodistrofia⁵ y un depósito ectópico de lípidos que favorece el desarrollo de resistencia insulínica, diabetes tipo 2, hígado graso y dislipemia aterogénica^{6,7}. Nuestra paciente presentaba esta constelación metabólica, aunque el control de su glucemia era adecuado y no presentaba signos de microangiopatía diabética. Estas complicaciones metabólicas contribuyen, junto con el riesgo elevado de tumores malignos, a la mortalidad prematura de los pacientes con SW por ateromatosis acelerada.

También eran llamativos los signos esclerodermiformes. A diferencia de la esclerodermia, no presentaba fenómeno de Raynaud, el patrón de la capilaroscopia era atípico, el cribado de autoanticuerpos negativo y no existía evidencia de compromiso de órganos internos. La distribución de la esclerodermia era también muy característica del SW.

Independientemente de lo anterior, puede ser difícil el diagnóstico diferencial con la esclerosis sistémica⁸.

Sin embargo, su principal morbilidad han sido las úlceras de evolución tórpida, con limitación severa en su calidad de vida y autonomía funcional. La patogenia de estas úlceras es más compleja y multifactorial que la del pie diabético simple⁹. Además de los mecanismos vasculares o la neuropatía, no determinantes en nuestro caso, la disfunción de la transcripción génica y la senescencia celular dificultan la reparación tisular. En una revisión extensa sobre las úlceras en los pacientes con SW se destacan su frecuencia (más del 40%), las callosidades como pródrómo, su carácter refractario y la necesidad frecuente de procedimientos quirúrgicos¹⁰.

En conclusión, las manifestaciones del SW son multisistémicas e inespecíficas, lo que retrasa su diagnóstico y el manejo correctos. Sin embargo, su conocimiento facilita la sospecha diagnóstica y las pruebas moleculares que permiten su confirmación. A pesar de la ausencia de un tratamiento específico, es fundamental su identificación para un seguimiento y el asesoramiento genético apropiados.

Responsabilidades éticas

La paciente otorgó su consentimiento informado por escrito, tanto para el estudio molecular como para la toma de imágenes clínicas. El Comité de Ética de Investigación Clínica no planteó objeciones para esta publicación.

Bibliografía

- Shamanna RA, Croteau DL, Lee J-H, Bohr VA. Recent Advances in Understanding Werner Syndrome. *F1000Research*. 2017;6:1779, <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.12110.1>.
- Tsuge K, Shimamoto A. Research on Werner Syndrome: Trends from Past to Present and Future Prospects. *Genes (Basel)*. 2022;13:1802, <http://dx.doi.org/10.3390/genes13101802>.
- Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJJ. Werner syndrome: Clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev*. 2017;33:105–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.03.002>.
- Yokote K, Chanprasert S, Lee L, Eirich K, Takemoto M, Watanabe A, et al. WRN Mutation Update: Mutation Spectrum. Patient Registries, and Translational Prospects. *Hum Mutat*. 2017;38:7–15, <http://dx.doi.org/10.1002/humu.23128>.
- Araújo-Vilar D, Fernández-Pombo A, Cobelo-Gómez S, Castro AI, Sánchez-Iglesias S. Lipodystrophy-associated progeroid syndromes. *Hormones (Athens)*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-022-00386-7>.
- Li H, Yang M, Shen H, Wang S, Cai H. Severe metabolic disorders coexisting with Werner syndrome: a case report. *Endocr J*. 2021;68:261–7, <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0448>.
- Atallah I, McCormick D, Good J-M, Barigou M, Fraga M, Sempoux C, et al. Partial lipodystrophy, severe dyslipidaemia and insulin resistant diabetes as early signs of Werner syndrome. *J Clin Lipidol*. 2022;16:583–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2022.06.004>.
- Okyar B, Akben S, Torun B, Çetin GY. A rare syndrome mimicking scleroderma; Werner syndrome. *Mod Rheumatol Case Reports*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.10.010>.
- Peng H, Wang J, Liu Y, Yang H, Li L, Ma Y, et al. Case Report: A novel WRN mutation in Werner syndrome patient with diabetic foot disease and myelodysplastic syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:918979, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.918979>.
- Kubota Y, Takemoto M, Taniguchi T, Motegi S-I, Taniguchi A, Nakagami H, et al. Management guideline for Werner syndrome 2020 6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non-surgical and surgical treatment. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21:153–9, <http://dx.doi.org/10.1111/ggi.14096>.

Juan de Dios García Díaz^{a,b,*}, Sandra Coronado Fernández^b, Sara Jiménez^c, José Antonio Rubio^c y Cristina Bohórquez Heras^d

^a Unidad de Genética Clínica y Lípidos, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Unidad de Pie Diabético, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juandedios.garcia@uah.es

(J.D. García Díaz).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2023.02.005>
2530-0164/

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ultra-rapid insulin in mitochondrial diabetes: Two clinical cases



Insulina ultrarrápida en diabetes mitocondrial: dos casos clínicos

Mitochondrial diseases are a group of genetic disorders characterised by defects in oxidative phosphorylation and caused by mutations in genes in the nuclear DNA or mitochondrial DNA. Mitochondrial DNA mutations occur in 1 per 5000 adults and are transmitted through maternal inheritance.¹ Diabetes is the most common endocrinopathy among mitochondrial disorders. Defects in the tricarboxylic acid cycle and electron transport chain lead to reduced oxidative phosphorylation, resulting in inefficient and suboptimal glucose-stimulated insulin secretion.¹ Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS), and maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) are the most common mitochondrial diabetes disorders.² Although the m.3243A>G mtDNA pathogenic variant is more frequently linked to diabetes, other mutations can occur. Mitochondrial diabetes typically affects adults over 35 years, and most patients require insulin treatment a few years after its onset.^{3,4} The severity of diabetes

has been strongly associated with increasing age, consistent with the clinical picture of a progressive disease.⁵ Hearing loss in MIDD frequently precedes the diagnosis of diabetes and tends to develop in early adulthood.^{6,7}

To our knowledge, no studies exist on ultra-rapid insulin therapy in mitochondrial diabetes. Two cases of mitochondrial diabetes under basal-bolus insulin therapy with fast-acting insulin aspart will be discussed.

Patient 1 is a 50-year-old male with a chronic kidney disease known since childhood, and currently undergoing peritoneal dialysis and waiting for a kidney transplant. Notwithstanding occupational noise exposure, bilateral sensorineural hearing loss was identified in childhood. Diabetes was diagnosed during a routine evaluation when he was 30 years old (normal weight, c-peptide level 2.2 ng/mL, and negative beta-cell antibodies), and insulin was started at diagnosis. To determine diabetes aetiology, he was submitted to genetic testing that revealed MT-TL1 mutation, m.3243A>G, 20% heteroplasmy in peripheral blood leucocyte DNA. He was on basal insulin alone for 17 years after his diabetes diagnosis. During this period, sitagliptin 25 mg od was started. However, HbA1c levels started to rise to 7.5–8.0%, and the flash glucose monitoring device Freestyle Libre was employed, showing significant post-prandial hyperglycemia with insulin glargine U-100 9IU/day. He was then started