

Heike Juch¹, Thomas Dorn¹, Roland Spiegel², Bostjan Pernus³, Stanislaw Buechner³, George M. Martin⁴, Junko Oshima⁴ und Günter Krämer¹

¹Schweizerisches Epilepsiezentrum, Zürich

²Humangenetisches Labor Genetica Zürich

³Dermatologische Klinik des Universitätsspitals Basel

⁴Department of Pathology, University of Washington School of Medicine, Seattle, USA

Zusammenfassung

Das Werner-Syndrom (WS) stellt eine autosomal-rezessive Erkrankung dar, der ein Defekt im DNA-Metabolismus zugrunde liegt. Die Erkrankung ist charakterisiert durch ein Auftreten von Symptomen und Merkmalen, die an einen vorzeitigen Alterungsprozess (Progerie) denken lassen. Neben typischen Veränderungen von Haut und Weichteilgeweben sind Neoplasien häufig. Wir berichten über eine Patientin, die wegen einer symptomatischen Epilepsie nach chirurgischer Entfernung eines Meningeoms zugewiesen wurde und durch einen vorgealterten Aspekt und sklerodermieartige Hautveränderungen auffiel. Über eine Recherche in der OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)-Datenbank konnte die Verdachtsdiagnose eines Werner-Syndroms gestellt und in der Folge durch weiterführende (einschliesslich molekulargenetische) Untersuchungen bestätigt werden. Im Verlauf fanden sich bei der Patientin noch weitere Neoplasien, was typisch für das Werner-Syndrom ist.

Epileptologie 2006; 23: 99 – 101

Schlüsselwörter: Werner-Syndrom, Meningeom, Epilepsie, Neoplasie, Haut, Katarakt

Le syndrome de Werner en tant que cause rare d'un méningiome épiléptogène

Le syndrome de Werner (SW) est une affection autosomique récessive dont l'origine est un défaut dans le métabolisme de l'ADN. La maladie se manifeste par l'apparition de symptômes et de caractéristiques qui font penser à un processus de vieillissement prématuré (progerie). En plus de modifications typiques de la peau et des tissus des parties molles, on observe souvent des néoplasies. Le présent article parle du cas d'une patiente qui avait été orientée vers nos services après l'ablation chirurgicale d'un méningiome et qui avait retenu l'attention à cause de son aspect prématurément vieilli et de modifications cutanées suggérant une sclérodermie. A travers une recherche dans la banque de

données OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), le diagnostic d'un syndrome de Werner a pu être posé comme on l'avait soupçonné et des investigations plus poussées (y compris de génétique moléculaire) ont ensuite permis de le corroborer. D'autres néoplasies ont été dépistées chez la patiente par la suite, ce qui est typique en présence du syndrome de Werner.

Mots-clés : syndrome de Werner, méningiome, néoplasie, peau, cataracte

Werner-Syndrome: a Rare Cause of an Epileptic Meningioma

Werner syndrome (WS) is an autosomal recessive disorder of DNA metabolism (a deficiency in a RecQ helicase/exonuclease protein) characterized by the appearance of signs and symptoms suggestive of premature aging (a "segmental progeroid syndrome"). Beside typical signs of skin and fibroid tissues different tumors are common. We report about a patient being admitted because of a focal symptomatic epilepsy after extirpation of a meningioma. She appeared prematurely aged, her skin was sclerodermalike. Searching in the OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) data base revealed a probable diagnosis of a Werner syndrome, which could be confirmed by extended examinations including molecular-genetic diagnostic. Later on, there were detected other malignomas as it is typical for WS.

Key words: Werner syndrome, meningioma, epilepsy, neoplasm, skin, cataract

Einleitung

Beim Werner-Syndrom (WS) handelt es sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung, der ein Defekt im DNA-Metabolismus (Defekt eines RecQ-Helicase/Exonuclease-Proteins) zugrunde liegt. Die Erkrankung ist charakterisiert durch ein Auftreten von Symptomen und Merkmalen, die an einen vorzeitigen Alterungsprozess (Progerie) denken lassen [1]: Kleinwuchs, sklerodermieartige Hautveränderungen, regional vermindertes Unterhautfettgewebe, Ulzerationen über Knochenvorsprüngen und der Achillessehne, vorzeitiges Ergrauen der Haare sowie Haarausfall, Typ 2 Diabetes, Osteoporose, Weichteilverkalkungen, verschiedene Formen von Arteriosklerose, Hypogonadismus und beidseitiger Katarakt (Symptom höchster Penetranz) [2]. Benigne und maligne Neoplasien sind häufig, insbesondere solche mesenchymaler Gewebe [3]. Seltene Tumore treten überproportional häufig auf [3]. Meningeome wurden bisher in wenigstens 28 Patienten beschrieben, vor allem in Japan [4].

Wir berichten über eine Patientin mit einem Meningeom, bei der ein Werner-Syndrom molekulargenetisch gesichert wurde. Dabei handelt es sich um den ersten molekulargenetisch belegten Fall mit einem Meningeom kaukasischer Rasse. Die Relevanz dieser molekulargenetisch gesicherten Diagnose für die weitere Betreuung und Führung der Patientin wie für Fragen der Alters- und Tumormedizin wird diskutiert.

Fallbericht

Die 45-jährige Patientin wurde dem Epilepsiezentrum im November 2004 zugewiesen wegen fokaler epileptischer Anfälle nach chirurgischer Entfernung eines links parieto-okzipitalen Meningeoms (WHO Grading Typ I). Sie war kleinwüchsig (157 cm), untergewichtig (38 kg, BMI 14), wirkte vorgealtert, hatte sklerodermieartige Hautveränderungen (dünne Haut über atrophischem Unterhautfettgewebe, besonders an Händen und Füßen). Es fand sich eine prominente Verhärtung des Subkutangewebes mit Hyperkeratose am fünften Mittelfusssknochen links, die früher ulzeriert war (**Abbildung 1**).

Eine ähnliche schmerzhafteste Läsion war an der rechten Fußsohle lokalisiert. Darüber hinaus waren bereits früher zwei Hautläsionen entfernt worden, die nach den histologischen Kriterien einem Morbus Bowen entsprachen. Im Sommer 2005 wurden zwei Basaliome diagnostiziert (an der Lippe und am rechten Handgelenk). Die Patientin wurde im Alter von 38 Jahren amenorrhöisch. Hinweise für Konsanguinität gab es nicht. Wir stellten mit Hilfe der OMIM-(Online Mendelian Inheritance in Man)-Datenbank unter Eingabe der Suchbegriffe „meningioma and skin“ den Verdacht auf ein Werner-Syndrom und führten entsprechende weitere Untersuchungen durch. Es konnte so eine Katarakt der

hinteren Pole beider Linsen gesichert werden, passend zu unserer Verdachtsdiagnose. Hinweise für einen Diabetes mellitus oder eine gestörte Glucosetoleranz fanden sich hingegen nicht.

Die Patientin entwickelte im Verlauf nicht-epileptische psychogene Anfälle zusätzlich zu den vorbestehenden fokal-motorischen Anfällen des rechten Armes verbunden mit ichtaler Aphasie. Sie wurde mit verschiedenen antiepileptischen Medikamenten (Valproinsäure, Levetiracetam, Lamotrigin) und psychotherapeutisch behandelt. Die Frequenz der epileptischen Anfälle konnte deutlich reduziert werden, nicht jedoch das Auftreten der nicht-epileptischen Anfälle. Noch vor der molekulargenetischen Sicherung unserer Verdachtsdiagnose fielen im März 2005 eine Thrombo- und Leukozytose sowie atypische Leukozyten im peripheren Blutbild auf. Es kam zu einem weiteren Gewichtsverlust. Bei der wegen der Verdachtsdiagnose eines Werner-Syndroms forcierten Diagnostik wurde eine Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie (CML) diagnostiziert. Eine CML findet sich neben Meningeomen häufig bei Patienten mit WS.

Die molekulargenetische Diagnostik wurde an peripherem venösem Blut durchgeführt und konnte ein Werner-Syndrom bestätigen. Die Patientin erwies sich als heterozygot für zwei Null-Mutationen. Ein Allel zeigte eine Substitution von Thymin zu Cytosin im Basenpaar 1336, eine relativ häufige Mutation beim WS, die zu einem Stop-Kodon für die Aminosäure bei Position 369 führt. Das zweite Allel stellte auch eine Nonsense-Mutation dar: ein Austausch von Cytosin zu Thymin beim Basenpaar 3190, resultierend in einem Stop-Kodon für die Aminosäure an Position 987, was einer Neumutation entspricht. Der Nachweis der Abwesenheit des so genannten WRN-Proteins (Human premature aging protein Werner) durch Western Blot konnte nicht geführt werden, da das Labor nur DNA als Untersuchungsmaterial zu Verfügung hatte.

Diskussion

Bei unserer Patientin führte die genaue Aufarbeitung der Anamnese und eine sorgfältige Befunderhe-



Abbildung 1: Verhärtung des subkutanen Gewebes mit Hyperkeratose am fünften Mittelfusssknochen links

bung im Rahmen einer epileptologischen Beurteilung bei symptomatischer Epilepsie nach einer Meningeom-Entfernung zur Diagnose eines Werner-Syndroms, das letztlich der Epilepsie beziehungsweise dem Meningeom zugrundeliegt. Dieses Syndrom wird das weitere Schicksal der Patientin mehr determinieren als das Auftreten epileptischer Anfälle. Seine Kenntnis ist in der ärztlichen Betreuung für die Deutung allfälliger weiterer Beschwerden und Symptome von grosser Bedeutung und lässt dann sicher früher an eine Tumorerkrankung denken, als dies bei einem Patienten ohne dieses Syndrom der Fall wäre. Das heisst, dass die oft einen Phänotyp dominierenden und auch die Lebensqualität eines Patienten einschränkenden epileptischen Anfälle nicht den Blick auf die oft komplexe Ätiopathogenese dieses Symptoms verschliessen sollten.

So sollten (epileptogene) Meningeome bei relativ jungen Patienten mit vorgealtertem Aspekt an ein Werner-Syndrom denken lassen. Finden sich dann bei der weiterführenden Diagnostik, insbesondere der augenärztlichen, zusätzliche Hinweise für ein Werner-Syndrom (i.e. eine Katarakt), ist die molekulargenetische Untersuchung zur definitiven Klärung der Diagnose anzustreben. Aufgrund des autosomal-rezessiven Erbganges dürften sich hieraus vor allem bei Familien mit Konsanguinität Implikationen für die genetische Beratung ergeben.

Die Assoziation eines Meningeoms mit einem Progerie-Syndrom ist naheliegend, jedoch kann der zugrundeliegende Pathomechanismus gegenwärtig nur erahnt werden. Die prototypische genetische Aberration in Meningeomen ist eine Inaktivierung des NF2 Tumor Suppressor-Gens auf Chromosom 22, es ist für 60% der sporadischen Meningeome verantwortlich [5]. NF2 kann als „Gate-keeper“-Lokus betrachtet werden, es hat wahrscheinlich eine direkte Funktion bei der Modulation des Wachstums und des Absterbens von Zellen [6]. Daneben wurden bis anhin eine Vielzahl von anderen chromosomalen Defekten in Meningeomen nachgewiesen, aber eine Deletion oder Inaktivierung der Region 8p, in der das Werner-Helicase-Gen lokalisiert ist, wurde unseres Wissens bisher bei Meningeomen noch nicht beschrieben. Es wurden aber in Meningeomen chromosomale Instabilitäten beschrieben, die auf genetisch bedingte Veränderungen in Proteinen zurückgeführt wurden, die als „caretaker of genome“ bezeichnet werden. Die RecQ-Typ Helicase, das Gen-Produkt des Werner-Syndrom-Gens, kann auch als „caretaker of genome“ betrachtet werden, da sie die generelle Stabilität des Genoms moduliert und so indirekt Wachstum und Tod von Zellen steuert [7]. Eine Instabilität des Genoms ist beim WS gut dokumentiert [1,7].

Hieraus wird deutlich, dass die genaue Abklärung und langjährige multidisziplinäre Beobachtung von Patienten mit derartigen Syndromen dazu beitragen können, Prozesse wie Tumorgenese und (Neuro-)Degeneration genauer zu verstehen, um in der Zukunft besser als gegenwärtig therapeutisch in diese Prozesse eingreifen zu können.

Referenzen

1. Martin GM. Genetic modulation of senescent phenotypes in *Homo sapiens*. *Cell* 2005; 120: 523-532
2. 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
3. Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, Sugano H. Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 239-246
4. Nakamura Y, Shimizu T, Ohigashi Y et al. Meningioma arising in Werner syndrome confirmed by mutation analysis. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 503-506
5. van Tilborg AA, Al Allak B, Velthuizen SC et al. Chromosomal instability in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 312-322
6. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386: 761, 763
7. Hickson ID. RecQ helicases: caretakers of the genome. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 169-178

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Heike Juch
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 6111
Fax 0041 44 387 6397
heike.juch@swissep.ch