

## ***İnatçı Bacak Ülseri Olan Bir Hastada Gecikmiş Tanı: Werner Sendromu***

### ***A Delayed Diagnosis in a Patient with Intractable Leg Ulcer: Werner's Syndrome***

***Ali Murat Ceyhan<sup>1</sup>, Didem Mullaaziz<sup>1</sup>, Mehmet Yıldırım<sup>1</sup>, Mahmut Yener<sup>2</sup>, Vahide Baysal Akkaya<sup>1</sup>***

***<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye***

***<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye***

#### **Özet**

Werner sendromu (WS) skleroderma benzeri deri değişiklikleri, alopesi, bacak ülserleri, kısa boy, katarakt, erken ateroskleroz, osteoporoz, hipogonadizm, diyabetes mellitus ve malinitelere yatkınlıkla karakterize otozomal resesif kalıtım gösteren ve oldukça nadir görülen erken yaşlanma sendromudur. Tipik olarak hayatın üçüncü veya dördüncü dekadında tanınabilmektedir. WS'li hastalar genellikle aterosklerotik komplikasyonlar ve malin tümörler nedeni ile 40-50'li yaşlarda kaybedilmektedir. Bundan dolayı, WS'nin erken tanısı, önemli mortalite ve morbidite nedenleri olan malin tümörler, ateroskleroz, diyabet veya osteoporozun erken evrede tespit edilmesi için ve genetik danışmanlık açısından büyük önem taşımaktadır. Bu makalede, sol ayak bileği arka yüzünde inatçı ülser yakınması ile polikliniğimize başvuran, geç tanı almış 51 yaşındaki WS'li bir erkek olgu sunduk. (*Turk J Dermatol 2010; 4: 101-6*)

**Anahtar kelimeler:** Werner sendromu, bacak ülseri, gecikmiş tanı

**Geliş Tarihi:** 05.11.2009

**Kabul Tarihi:** 17.06.2010

#### **Abstract**

Werner's syndrome (WS) is an extremely rare and autosomal recessive premature aging syndrome characterized by scleroderma-like skin changes, alopecia, leg ulcers, short stature, cataract, early atherosclerosis, osteoporosis, hypogonadism and increased susceptibility to malignancies and diabetes mellitus. It can be typically recognized at the third or fourth decades of life. Patients with WS usually die at the age of 40-50 years due to malignant tumors or atherosclerotic complications. Therefore, early recognition of WS is of great importance for genetic counseling and for the identification of malignant tumors, atherosclerosis, diabetes, or osteoporosis at an early stage, since they are the most important factors causing morbidity and mortality. In this article, we reported a case of belated diagnosis of WS in a 51 years old man who was admitted to our out-patient clinic for a persistent ulcer on the posterior side of the left ankle. (*Turk J Dermatol 2010; 4: 101-6*)

**Key words:** Werner's syndrome, leg ulcer, delayed diagnosis

**Received:** 05.11.2009

**Accepted:** 17.06.2010

## Giriş

Werner sendromu (WS), ilk olarak 1904 yılında Alman oftalmolog Otto Werner tarafından juvenil katarakt, ekstremitelerde pakidermi benzeri değişiklikler, kısa boy, erken yaşlanma bulguları ve genital hipoplazisi olan dört kardeşte tanımlanmıştır. Daha sonra 1934 yılında Oppenheimer ve Kugel bu bulgulara osteoporoz ve hiperglisemi gibi endokrin anomalilerin de eşlik ettiğini rapor etmişlerdir (1). Werner sendromu oldukça nadir olarak görülmektedir. Yıllık insidans milyonda bir civarında olup Japonlarda daha sıktır (2). Tüm dünyadan, 1916-2002 yılları arasında tanımlanan toplam 1300 WS'li olgunun yaklaşık olarak 1000 tanesinin Japon asıllı olduğu bildirilmiştir (1). Otozomal resesif kalıtım göstermektedir ve RecQ- tip DNA helikazı kodlayan WRN geni ve yeni tanımlanan Lamin A/C genindeki mutasyonların patogeneze sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (3, 4). Klinik olarak prematür yaşlanma, skleroderma benzeri deri değişiklikleri, alopesi, bacak ülserleri, kısa boy, katarakt, erken ateroskleroz, osteoporoz, hipogonadizm, diyabetes mellitus ve malinitelere yatkınlıkla karakterizedir (1, 2, 4). WS'li hastalar sıklıkla eşlik eden aterosklerotik komplikasyonlar ve maliniteler nedeni ile dördüncü- beşinci dekatta kaybedilmektedir. Son derece nadir görülmesi ve klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının çeşitliliği nedeni ile çoğu zaman klinisyenin dikkatinden kaçabilmektedir (4).

Bu yazımızda, sol ayak bileği arka yüzünde uzun süredir iyileşmeyen yara yakınması ile polikliniğimize başvuran ve eşlik eden diğer bulgularla birlikte WS tanısı koyduğumuz 51 yaşındaki bir olguyu sunuyoruz.

## Olgu

Elli bir yaşında evli ve dört çocuk sahibi erkek hasta, sol ayak bileği arka yüzünde uzun süredir iyileşmeyen yara



Şekil 1. Hastanın esas başvuru yakınması olan sol ayak bileği arka yüzündeki ülser lezyonunun klinik görünümü

yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın bu yakınmalarının ilk olarak yaklaşık bir yıl önce nohut büyüklüğünde küçük bir yara şeklinde başladığı ve daha sonra zamanla etrafa doğru genişlediği öğrenildi. Ağrı, kaşıntı gibi herhangi bir subjektif yakınma tariflemeyen hasta, lezyon bölgesine herhangi bir travma olmadığını ifade etti. Özgeçmişinde 15 yıl önce her iki göze katarakt operasyonu, iki yıl önce de sol ayak tabanından melanom tanısı ile total eksizyon ve sol inguinal lenf nodu diseksiyonu yapıldığı öğrenildi. Anamnez alma esnasında ileri derecede ses kısıklığı saptanan hasta, bu şikayetin yaklaşık beş yıldır olduğunu belirtti ve sigara kullanma öyküsü tariflemeydi. Anne ve babası arasında akrabalık ilişkisi olmayan ve ailenin tek çocuğu olan hastamızın ailesinde benzer hastalık bulunmadığı öğrenildi. Dermatolojik muayenede sol ayak bileği arka yüzünde (aşil tendonu lokalizasyonu) 3x6 cm ebadında, üzeri sarı fibrin dokusu ile kaplı keskin kenarlı ülser lezyon saptandı (Şekil 1). Başlangıçta hastanın bu lezyonunun, lokalize olduğu bölge nedeni ile kronik tekrarlayan travmaların (ayakkabı vurmaları) neden



Şekil 2. Olgunun tipik yüz görünümü



Şekil 3. El parmaklarında fleksiyon deformitesi ve el tırnaklarındaki distrofik değişiklikler

olduğu travmatik ülser veya staz ülseri olabileceğinden şüphelenildi. Ayrıntılı muayene ve anamnez sonucunda hastada bu lokal yakınmanın yanı sıra boy kısalığı (Boy: 151 cm, kilo: 52 kg), sklerodermoid deri değişiklikleri ve yaşına göre daha yaşlı bir görünüm (Şekil 2), el ve ayak parmaklarında fleksiyon kontraktürü, tırnak distrofileri (Şekil 3) tespit edildi ve yirmili yaşlardan itibaren saçlarda seyrelme ve erken beyazlama olduğu öğrenildi. Bu bulgular ses kısıklığı, geçirilmiş melanoma ve erken yaşta katarakt operasyonu öyküsü ile birleştirildiğinde hastada WS'den şüphelenildi ve eşlik edebilecek diğer bulgular açısından ayrıntılı tetkik edilmek üzere hastanın kliniğe yatışı uygun görüldü. Bacaktaki skleroderma benzeri deri lezyonundan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde epidermal atrofi, orta şiddette hiperkeratoz ve kollajen liflerde kalınlaşma ve hyalinizasyon izlendiği rapor edildi. Kemik dansitometresi ve direkt radyografik değerlendirmeler sonucunda kemik yapıda osteoporotik değişiklikler, osteopeni, el parmaklarında hafif şiddette osteoskleroz ve el-ayak grafilerinde yumuşak dokuda vasküler yapılaraya uyan lokalizasyonlarda lineer kalsifikasyonlar tespit edildi. Eşlik edebilecek erken aterosklerotik değişiklikler açısından kardiyoloji bölümü tarafından değerlendirilen hastanın bilateral dorsalis pedis ve tibialis posterior nabızları alındı. Ayrıca EKG ve miyokard perfüzyon sintigrafisi de olağan olarak değerlendirildi. Karotis arter Doppler ultrasonografisinde ise her iki karotiste aterosklerotik plakları izlendi. Ses kısıklığı açısından KBB tarafından değerlendirilen hastada her iki vokal kord ön 1/3'lük kısımda yüzeysel ülserasyon ve minimal kalınlaşma olduğu saptandı ve bunun üzerine yapılan larinks tomografisinde herhangi bir kitle tespit edilmedi. Rutin laboratuvar incelemesinde hemoglobinin: 11.4 g/dl, eritrosit sedimentasyon hızı: 108 mm/saat, açlık kan glukozu: 104 mg/dl, oral glukoz tolerans testinde 2. saat sonundaki kan glukoz değeri 186 mg/dl, CRP: 11.7 mg/dl BUN: 38.3 mg/dl, kreatinin: 1.4 mg/dl, trigliserid: 573 mg/dl, kolesterol: 289 mg/dl, LDL: 139 mg/dl ve glomerüler filtrasyon hızı: 35.9 ml/dk olarak saptandı. Ayrıca antinükleer antikor (ANA), anti-DNA ve anti-Scl-70 otoantikörleri negatif bulundu. Batın USG'de karaciğerde grade 3 hepatosteatoz ve her iki böbrek boyutlarının normale göre küçülmüş olduğu rapor edildi. Sol ayak bileği dorsalindeki ülserle lezyonu için plastik cerrahi birimi ile konsülte edilen hastaya herhangi bir cerrahi müdahale önerilmedi. Bunun üzerine ülserle lezyona lokal yara örtüleri uygulandı ve yara dudakları epitelizeasyonu hızlandırmak için periyodik olarak gümüş nitratla koterize edildi. Genetik danışmanlık eğitimi açısından genetik birimine yönlendirilen hastaya 6 aylık dönemlerde dermatoloji poliklinik kontrolü önerildi.

## Tartışma

Erişkin erken yaşlanma sendromu olarak bilinen WS'ye eşlik eden klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları oldukça çeşitlilik göstermektedir (4). Hayatın ilk on yıllık döneminde bu kişiler normal bir gelişim göstermektedirler. Tipik karakteristik bulgular çoğu zaman 3.-4. dekatta ortaya çıkmaktadır. Sendromun en erken klinik belirtisi büyümede yavaşlama ve boy kısalığıdır (4, 5). Saçlarda seyrelme ve erken grileşme sıklıkla ikinci en erken ortaya çıkan bulgu olup genellikle ikinci dekatta belirginleşmektedir. Subkutan dokuda kayıp ve deride atrofi sonucu oluşan gergin, parlak ve alttaki dokuya sıkıca yapışık skleroderma benzeri deri değişiklikleri, gaga şeklinde burun ve kuş benzeri yüz görünümü WS'nin tipik bulguları arasında yer almaktadır (1, 2, 4, 5). Prematür katarakt, yüksek tonlu, ince ve kısık ses, osteoporoz, hipogonadizm, diyabetes mellitus veya oral glukoz tolerans testinde bozukluk, hiperlipidemi, subkutan doku ve/veya yumuşak dokuda kalsifikasyon, sklerodaktili, el ve ayak parmaklarında fleksiyon kontraktürü, düz tabanlılık, osteoskleroz ve tırnak distrofileri, WS'ye eşlik edebilen diğer bulgular arasında yer almaktadır (1, 2, 4-6). Olgumuzda hipogonadizm, diyabetes mellitus dışındaki tüm bulgular mevcuttu.

WS'de hastalık seyri esnasında ortaya çıkabilen ve hastaların çoğunda ölüm nedeni olabilen bir diğer önemli bulgu ise prematür ateroskleroz ve buna bağlı gelişen komplikasyonlardır (miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, serebral infarkt) (1, 2, 4). Olgumuzda geçirilmiş aterosklerotik hastalık öyküsü yok idi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi ve elektrokardiyografik değerlendirmede de patolojik bulguya rastlanmadı. Ancak direkt grafide periferik arter traseleri boyunca lineer kalsifiye aterosklerotik plakları ile uyumlu sklerotik görünümün ve karotis arter Doppler ultrasonografisinde her iki karotiste de yaygın aterosklerotik plaklarının izlenmesi, aterosklerotik sürece yatkınlığın gösterilmesi açısından önemli bir bulgu idi.

Werner sendromlu hastalarda bir diğer sık ölüm nedeni eşlik eden maliniteler olup hastaların %5.6-25'inde görülebildiği bildirilmiştir (7). Epitelial kanser ve mezenşimal sarkom insidansı normal popülasyona kıyasla WS'de on kat daha fazladır (1). WS'de malinite gelişme riskinin normal popülasyona göre neden daha yüksek olduğu tam olarak bilinmemektedir (7). Normal yaşlanma sürecinde gözlenen hiperplazi ve dejeneratif değişikliklere benzer şekilde, WS'de daha erken ortaya çıkan hücresel düzeydeki bu değişiklikler, malinite gelişimini kolaylaştıran faktörler olarak suçlanmaktadır. Ayrıca WS'de, kromozomal instabilite ve kromozomal yeniden düzenlemelerin (rearrangement) yanı sıra, DNA replikasyon sürecindeki defekt ve doğal öldürücü hücre aktivitesindeki azalmanın da

nite gelişimine katkı sağladığı ileri sürülmektedir (1, 7, 8). Tiroid kanseri, melanoma, osteosarkoma, meninjiom, yumuşak doku sarkomları ve hematolojik maliniteler WS ile birlikteliği en sık rapor edilen maliniteler arasında yer almaktadır (1, 9). İlginç olarak, WS'de eşlik eden bu malinitelerin genellikle sıra dışı bir yerleşim gösterdiği ve klasik melanomanın aksine, solar maruziyetle ilişkisiz olarak akral ve/veya mukozal yerleşimli melanomaların sık gözlemlendiği rapor edilmiştir (4). Bizim olgumuzda da solar maruziyetle ilişkisiz olarak ayak tabanı yerleşimli melanoma öyküsünün olması WS tanısını destekleyen bir diğer bulgu idi.

Werner sendromu kronik bacak ülserlerinin oldukça nadir bir sebebidir (10). Yamamoto ve ark. (1) 1916-2002 yılları arasında Medline ve Japon veri tabanlarını kullanarak taradıkları 411 WS'li olgunun 189'unda (%46) inatçı ülserlerin eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Oldukça zor iyileşen bu ülserler sıklıkla ayak bileği, aşil tendonu, topuk, başparmak ve ayağın dorsal yüzeyinde yerleşim göstermektedir (1, 10). Subkutan atrofi, yetersiz perfüzyon, bozulmuş fibroblastik aktivite, ayak anatomik yapısındaki bozulma, ateroskleroz ve diyabetes mellitus ülser patogenezinde rol oynadığı öne sürülen faktörler arasında yer almaktadır (10). Şimdiye kadar WS tanısı geciken hastamızda, ayak

**Tablo 1.** Werner sendromu tanı kriterleri ve olgumuzda eşlik eden bulgular

Werner sendromu tanı kriterleri	Olgumuzdaki bulgular
<b><i>Major bulgu ve semptomlar (10 yaş üzerinde başlangıç gösteren)</i></b>	
Katarakt [bilateral]	+
Karakteristik dermatopatolojik bulgular ve karakteristik yüz görünümü [Kuş benzeri yüz görünümü]	+
Kısa boy	+
Saçlarda erken grileşme ve seyrelme	+
[Anne ve baba arasında kan bağı bulunması veya hastalığın kardeşleri de etkilemiş olması]	-
[Yirmidört saatlik idrarda pozitif hyalüranik asit testi]	Çalışılmadı
<b><i>Diğer bulgular ve semptomlar</i></b>	
Tip 2 diyabetes mellitus	-
Hipogonadizm	-
Osteoporoz	+
El ve/veya ayak parmaklarında distal falanks'da osteoskleroz (Direkt grafi)	+
Yumuşak doku kalsifikasyonu	+
Prematür ateroskleroz (miyokard infarktüsü, vs.)	-
Neoplazmlar: mezenşimal (sarkoma vs.),	+
Anormal ses (yüksek tonlu tiz ses, veya kısık, boğuk ses)	+
Düz tabanlık	+
<b><i>Kesin tanı</i></b>	
Tüm major bulgular ve minör bulgulardan 2'si	
<b><i>Muhtemel tanı</i></b>	
İlk üç major bulgu ve minör bulgulardan 2'si	
<b><i>Olası Tanı</i></b>	
Katarakt yada dermatolojik değişikliklere ilaveten 4 minör bulgu	
<b><i>Tanının dışlanması</i></b>	
Bulgu ve semptomların adolosan dönemden önce başlangıç göstermesi (Boy kısalığı hariç)	

bileği arka yüzünde (aşıl tendon lokalizasyonu) yerleşim gösteren ve uzun süredir iyileşmeyen ülsere lezyon, lokalize olduğu bölge itibarı ile WS'de gözlenen ülseler ile uyumlu idi. Ayrıca, polikliniğimize esas başvuru yakınması olan ülsere lezyon, WS tanısının konulmasına olanak sağlayan ilk bulgu idi.

WS tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Nakura ve ark. 1994 yılında WS tanı kriterlerini geliştirmişler ve bu kriterleri karşılayıp karşılamama durumuna göre hastalığı kesin, muhtemel ve olası WS olarak sınıflandırmışlardır (4). Buna göre major bulguları ve ilaveten altı minör bulguyu sağlayan olgumuz kesin WS olarak kabul edildi (Tablo 1).

Hutchinson Gilford progeria sendromu (HGPS), Rothmund Thomson sendromu ve skleroderma ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır. HGPS pre-maturiteye ve doğumdan sonra kısa sürede hızla yaşlanmaya sebep olan son derece nadir genetik bir hastalıktır. WS'den farklı olarak yaşlanma süreci erken çocukluk döneminden itibaren başlamaktadır ve hastalar genellikle ortalama 13 yaş civarında atreosklerotik, kardiyak ve serebrovasküler komplikasyonlar nedeni ile kaybedilmektedir. Rothmund-Thomson sendromunda ise poikiloderma (telenjektazi, skarlaşma, irregüler pigmentasyon ve depigmentasyon, atrofi), hiperkeratotik lezyonlar, bül oluşumu, fotosensitivite, juvenil zonular katarakt ve nadiren rastlanan korneal distrofi gibi bulgular gözlemlenmektedir. HGPS'de olduğu gibi bulgular WS'ye kıyasla daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (5, 11, 12). Sklerodermada izlenen Raynaud fenomeni, otoantikör pozitifliği, disfaji, gastrointestinal ve pulmoner sistem tutulumu WS'de görülmemektedir, telenjektazi ve dijital ülseler ise oldukça nadirdir (11, 12).

Olgumuzda Nakura ve ark. tarafından hazırlanan kriterlerdeki bulgulardan farklı olarak kompanse kronik böbrek yetmezliği de tespit edildi. Bunun üzerine, WS ve böbrek yetmezliği birlikteliği ile ilgili olarak yapılan literatür taramasında üç adet anektodal vaka raporuna rastlandı (13-15). Kawamura ve ark.(13) WS tanısı aldıktan 19 yıl sonra böbrek yetmezliği gelişen 53 yaşındaki hastanın böbrek biyopsisinde hipertansif glomeruloskleroz tespit etmişler ve renal tutulumun hipertansiyon ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (13). WS ve son dönem böbrek yetmezliği birlikteliği ile ilgili bir diğer rapor ise Nishihara ve ark. (14) tarafından diyabetes mellituslu bir olguda tanımlanmıştır. Bu raporda yazarlar, diyabet mellitus ile ilişkili diğer mikrovasküler komplikasyonların özellikle de retinopatinin olmamasını gerekçe göstererek, renal tutulumun diyabetes mellitus ile ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir. Kocabay ve ark. (15), diyabetes mellitus, hipertansiyon ve altta

yatan başka bir predispozan faktör olmaksızın renal yetmezlik gelişen 29 yaşında WS'li bir olgu tanımlamışlar ve renal tutulumun WS'nin nadir görülen bir bulgusu olabileceği iddiasını ortaya atmışlardır. Bizim olgumuzda da renal yetmezliğe zemin hazırlayan bilinen bir neden, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve başka bir predispozan faktör saptanmadı.

Bu yazımızda, esas başvuru yakınması inatçı bacak ülseleri olan ve şimdiye kadar tanısı konulamamış oldukça nadir görülen bir WS olgusu literatür eşliğinde kapsamlı olarak gözden geçirilmiştir. Beraberinde görülen böbrek yetmezliğinin tesadüfi bir birliktelik mi? yoksa hastalık seyri nadir görülen klinik bir antite mi? sorusunun cevabını vermek hali hazırda zor ve literatür desteğinden yoksundur.

Sonuç olarak oldukça nadir görülen ve klinik, laboratuvar ve radyolojik açıdan farklı özellikler gösterip, çoğu zaman klinisyenin dikkatinden kaçabilen WS'de; hastalık seyri esnasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve özellikle de malinite gelişim riski açısından erken tanı ve takip büyük önem taşımaktadır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Yamamoto K, Imakiire A, Miyagawa N, Kasahara T. A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature. *J Orthop Surg* 2003;11:224-33.
2. Goto M. What can we learn from Werner syndrome? A biased view from a rheumatologist. *Mod Rheumatol* 2002;12:294-9.
3. Jacob KN, Baptista F, dos Santos HG, et al. Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with atypical Werner's syndrome due to heterozygous Arg133Leu lamin A/C mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6699-706.
4. Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, et al. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet* 2008;124:369-77.
5. Leistriz DF, Hanson N, Martin GM, Oshima J. Werner Syndrome Genereviews. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=werner>
6. Shimamoto A, Sugimoto M, Furuichi Y. Molecular biology of Werner syndrome. *Int J Clin Oncol* 2004;9:288-98.
7. Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: Implication for normal ageing. *Mechanisms of ageing and development* 1997;98:239-54.
8. Yamanaka A, Hirai T, Ohtake Y, Kitagawa M. Lung cancer associated with Werner's syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Oncol* 1997;27:415-8.



9. Ozgenc A, Loeb LA. Werner syndrome, aging and cancer. *Genome Dyn* 2006;1:206-17.
10. Yeong EK, Yang CC. Chronic leg ulcers in Werner's syndrome. *Br J Plast Surg* 2004;57:86-8.
11. Yüksel P, Yüksel N, Akbay G, Hasircioğlu F, Karabay Y. Werner sendromu. *T Klin Dermatol* 1998;8:102-5.
12. Bes C, Vardi S, Güven M, Soy M. Werner's syndrome: a quite rare disease for differential diagnosis of scleroderma. *Rheumatol Int* 2010;30:695-8.
13. Kawamura H, Tsuchida H, Maezawa Y, et al. A report of a case with Werner's syndrome suffering from end-stage renal failure. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2003;40:282-6.
14. Nishihara G, Nakamoto M, Yasunaga C, et al. End-stage renal disease in a patient with Werner's syndrome. *Nephron* 1997;76:360.
15. Kocabay G, Ozturk S, Ecdet T. Werner syndrome associated with renal involvement. *Saudi Med J* 2006;2: 1768-9.