

Pacientų, sergančių Vernerio sindromu, odos opų chirurginis gydymas: literatūros apžvalga

Viltė Radavičiūtė

Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania
El. paštas vilte.radaviciute@mf.stud.vu.lt

Santrauka. *Įvadas.* Vernerio sindromas – retas autosominiu recesyviniu būdu paveldimas sutrikimas, pasižymintis ankstyvo senėjimo fenotipais, tarp kurių – konservatyviajam gydymui atsparios odos opos. *Tikslas* – apžvelgti mokslinėje literatūroje publikuotus pacientų, sergančių Vernerio sindromu, odos opų chirurginio gydymo atvejus. *Metodai.* Mokslinių straipsnių ieškota publikacijų duomenų bazėse *Google Scholar*, *PubMed* ir *DeepDyve*, taikant reikšminį žodį „ulcer“ (liet. opa) ir žodžių junginį „Werner’s syndrome“ (liet. Vernerio sindromas). Remiantis įtraukimo ir atmetimo kriterijais, į apžvalgą įtraukta 16 mokslinių publikacijų. *Rezultatai.* Priklausomai nuo opų lokalizacijų ir jų pobūdžio, atskiriems pacientams, sergantiems Vernerio sindromu, taikomos įvairios chirurginės opų gydymo galimybės. Operacijų rezultatai taip pat skirtingi (opos iš dalies ar visiškai išgydytos, neišgydytos ar pasikartojančios). *Išvados.* Atliekant odos transplantaciją, opos dažniau sugyja ne iki galo arba laikinai. Dėl šios priežasties gali būti taikomos papildomos gydymo galimybės, tokios kaip vakuuminė neigiamo slėgio terapija, kaulo viršutinio sluoksnio pašalinimas arba įgręžimas Kiršnerio vielomis. Kitais transplantatais (pavyzdžiui, naudojama dirbtinė oda) pacientų, sergančių Vernerio sindromu, odos opos išgydomos patikimiau, ypač didžiųjų sąnarių srityse. Vis dėlto, prieš pasirenkant chirurginį gydymą, būtina kritiškai įvertinti kiekvieną konkretų atvejį, nes pacientams, kuriems diagnozuotas Vernerio sindromas, būdingas skirtingas audinių kraujotakos, raumenų atrofijos laipsnis, skiriasi ir bendroji būklė.

Reikšminiai žodžiai: Vernerio sindromas, opos, chirurgija.

Surgical Treatment of Skin Ulcers in Patients with Werner’s Syndrome: A Literature Overview

Abstract. *Introduction.* Werner’s syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterised by premature ageing phenotypes, including skin ulcers resistant to conservative treatment. *Purpose.* To review the cases of surgical treatment of skin ulcers in patients with Werner’s syndrome published in the scientific literature. *Methods.* Scientific articles were searched using Google Scholar, PubMed and DeepDyve databases, applying the keyword “ulcer” and the word combination “Werner’s syndrome”. Based on the inclusion and exclusion criteria, 16 scientific publications were included in the review. *Results.* Depending on the location and nature of the ulcers in patients with Werner’s syndrome, different surgical options are available, with different surgical outcomes, such as partial or complete ulcer healing, non-healing or recurrence. *Conclusions.* In skin grafting, ulcers are more likely to heal incompletely or temporarily. Therefore additional treatment options can be used such as vacuum negative pressure therapy, Kirschner wires or removal of the upper layer of bone. Other grafts, such as artificial skin, are more reliable, especially in large joint areas. However, a critical assessment of each individual case is necessary before choosing surgical treatment, as these patients have different degrees of tissue blood flow, muscle atrophy and general condition.

Keywords: Werner’s syndrome, ulcer, surgery.

Įvadas

Vernerio sindromas – retas autosominiu recesyviniu būdu paveldimas sutrikimas, pasireiškiantis pasibaigus brendimo laikotarpiui. Klinikinės sindromo charakteristikos: ankstyvo senėjimo fenotipai, akivaizdūs esant 30–40 m., įskaitant žilimą, plaukų slinkimą, veido raukšlėjimąsi, odos ir raumenų atrofiją, jaunatvinę kataraktą, priešlaikinę aterosklerozę. Taip pat būdingas aukštas, kimus balsas, žemas ūgis, snapo formos nosis, polinkis į insulinui atsparų diabetą, navikų susidarymą ir kt. [1–4]. Patologijos dažnis – 1 atvejis iš 380 000–1 000 000

Received: 2024-03-18. Accepted: 2024-04-20.

Copyright © 2024 Viltė Radavičiūtė. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

gimimų, kiek daugiau atvejų nustatoma Japonijoje ir Sardinijoje (Italija) dėl dažnesnių giminingų santuokų [5]. Vidutinė šia liga sergančių pacientų gyvenimo trukmė pasaulyje auga – prieš daugiau negu dešimtmetį siekė 47–54 m. [6], šiuo metu – 59 m. [7].

Apie 40 proc. pacientų, sergančių Vernerio sindromu, turi lėtinių odos opų. Jos dažniausiai išsivysto distalinėse kojų dalyse [5]. Tikėtina, kad opų formavimąsi lemia sumažėjusios fibroblastų proliferacinės galimybės [8], būdingos Vernerio sindromu sergantiems pacientams, taip pat didesnis svoris, tenkantis raumenų masę prarandančioms distalinėms galūnėms, poodinė kalcifikacija, kaulų ir sąnarių deformacijos, lokalsios pėdų hiperkeratozės, poodžio riebalų trūkumas [9, 10].

Opos neretai atsparios konservatyviajam gydymui, o chirurginis gydymas taip pat gali būti nesėkmingas dėl Vernerio sindromo ypatumų, tokių kaip ilgesnis žaizdų gijimas, sukietėjusi, atrofiška oda ir ateroskleroziniai pokyčiai [11].

Toliau pateikiama mokslinėje literatūroje aprašytų odos opų chirurginio gydymo, taikomo Vernerio sindromu sergantiems pacientams, atvejų apžvalga.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Apžvelgiamos mokslinės publikacijos, rastos žiniatinklio paieškos sistemose *Google Scholar*, *PubMed* ir *Deep-Dyve*, pritaikius reikšminį žodį „ulcer“ ir žodžių junginį „Werner’s syndrome“.

Mokslinės publikacijos atrinktos atsižvelgiant į šiuos kriterijus: straipsnis parašytas anglų kalba, prieinamas visas publikacijos tekstas, pateikiami klinikiniai Vernerio sindromu sergančių pacientų, kuriems taikytas chirurginis odos opų gydymas, atvejai ir nurodyti gydymo rezultatai.

Rezultatai

Informacija apie operacijas, taikytas gydant odos opas pacientams, sergantiems Vernerio sindromu, pateikiama 1 lentelėje.

1 lentelė. Pacientų, sergančių Vernerio sindromu, odos opų chirurginio gydymo būdai ir rezultatai

Publika-cija	Operacijos vieta	Lopas	Odos donorinė vieta	Opos išgijimas	Lopo kartojimas
[12]	Pėda dorsaliai	Oda <i>Pinch</i> technika	NA	Neišgijo	–
[13]	Ties Achilo sausgyslėmis, pėdos išorinis kraštas, kulkšnys, padas ties kulnu	Skelta oda	Šlaunis	Dalinis arba neišgijo	Papildomai skelta oda; išgijo, išskyrus pade
[14]	Kulkšnys	Oda	Šlaunis	Pasikartojo	NA
[15]	Kulnai, pėda dorsaliai	Oda	NA	Neišgijo	Oda <i>Pinch</i> technika; išgijo iš dalies
[16]	Blauzda distaliai	Skelta oda	Šlaunis	Pasikartojo	–
[17]	Vidinė kulkšnis	Oda	NA	Išgijo	–
[18]	Ties Achilo sausgysle, kulkšnys	Oda	NA	Neišgijo	NA
[19]	Ties Achilo sausgysle, pėda dorsaliai	Oda	Kirkšnis	Išgijo	–
[20]	Kulnas	Ypač plona skelta oda	Šlaunis	Išgijo	–

Publika-cija	Operacijos vieta	Lopas	Odos donorinė vieta	Opos išgijimas	Lopo kartojimas
[21]	Kulkšnis, pėdos išorinis kraštas, kulnas	Oda	NA	Neišgijo	<i>Integra</i> , ypač plona skelta oda; išgijo
	Kulnas, kulkšnis	<i>Integra</i> , ypač plona skelta oda	Skalpas	Išgijo	–
[22]	Kulkšnis, pėdos išorinis kraštas	Dirbtinė oda, skelta oda	NA	Išgijo	–
[11]	Ties Achilo sausgysle	Lateralinis supramaleolarinis	–	Dalinis	Papildomai skelta oda; išgijo
[23]		Vietinis su maitinamąja kojyte	–	Pasikartojė	Kontralateralinis šlaunies lopas; išgijo
		Kontralateralinis šlaunies	–	Išgijo	–
[24]	Kelis	<i>M. latissimus dorsi</i> miokutaninis	–	Išgijo	–
[25]	Alkūnė dorsaliai	<i>M. flexor carpi ulnaris</i> , skelta oda	NA	Išgijo	–
		<i>R. posterior a. recurrens ulnaris</i> fasciokutaninis, skelta oda	NA	Išgijo	–
[26]		Vietinis adipofascialinis, skelta oda	Dilbis	Išgijo	–
	Lateralinis žasto su maitinamąja kojyte	–	Išgijo	–	

NA – nėra informacijos.

Diskusija

Odos opos, sergant Vernerio sindromu, laikomos vienomis sunkiausiai išgydomų [10]. Jų susidarymą lemia epidermio, dermos ir poodinio audinio atrofija, dažniausiai išsivystanti ties kauliniais iškilimais apatinėse galūnėse distaliai [13]. Neretai paveikiami ir kaulai – gydymą gali sunkinti kai kada opas lydintis osteomielitas [19].

Odos persodinimas, siekiant uždengti opas sergantiesiems Vernerio sindromu, įprastai nėra sėkmingas dėl sausgyslių ir kaulinių struktūrų ekspozicijos ar granuliacinio audinio trūkumo [20]. 7 iš 10 atvejų, pateiktų 1 lentelėje, odos lopais, taikytais pirmosios operacijos metu, nepavyko pasiekti tinkamiausių rezultatų. Pritaikius minėtus transplantatus, net ir jiems prigijus, odos opos gali pasikartoti per du mėnesius [16]. Reikšmingam opų išgijimui teigiamos įtakos gali turėti prieš atliekant odos transplantaciją taikoma vakuuminė neigiamo slėgio terapija [19, 22], kaulo įgrėžimas Kiršnerio vielomis [20] arba kaulo viršutinio sluoksnio pašalinimas [21], siekiant pagerinti granuliacinio audinio formavimąsi.

Tokiose vietose, kaip alkūnė ar kelis, dėl didelės amplitudės lenkimo ir tiesimo judesių bei atviros sąnario ertmės, susidariusios esant opai, rekomenduotina taikyti transplantatą, apimantį ir minkštuosius audinius. Be 1 lentelėje nurodytų transplantatų, Japonijos mokslinėje literatūroje taip pat aptariami tokių lopų, kaip stipininis dilbio ir *Arteria recurrens radialis*, naudojimas alkūnės sričiai. Kelio sričiai taikytini *A. tibialis anterior* ir *Musculus sartorius*, opai kulne uždengti – *M. serratus anterior* [22]. Vis dėlto transplantatai, kuriais aukojamos

didžiosios galūnių arterijos, dažnu atveju Vernerio sindromu sergantiems pacientams nerekomenduojami dėl potencialaus aterosklerozės susidarymo ateityje [23, 25].

Priėmus sprendimą atlikti operaciją vaskuliarizuotu transplantatu, būtinas angiografinis tyrimas, siekiant atmesti didelius aterosklerozinius pokyčius [11]. Vietiniai lopai distalinėse apatinių galūnių dalyse dėl odos pažeidimų, panašių į sklerodermiją, ir prasto aprūpinimo krauju dažnai nepasiteisina [23], nors kraujagyslių pakitimų, kaip teigiama, Vernerio sindromu sergantiems pacientams įprastai atsiranda vėliau negu odos pokyčių [13]. Siekiant padidinti transplantato vaskuliarizaciją ir išvengti vienos didelės operacijos, galima taikyti chirurginio atidėjimo procedūrą. Okazaki ir kt. [11] lateralinio supramaleoliarinio fasciokutaninio lopo perkėlimą šiuo būdu atidėjo dviem savaitėmis. Taip pat, transplantuojant lopa, esant galimybei, rekomenduojama atlikti ne tik kraujagyslių, bet ir nervų anastomozę – taip atkuriami jutimai buvusios opos vietoje [23].

Paruošus opos vietą operacijai, žaizdą galima padengti dirbtine oda [21, 22], pavyzdžiui, *Integra*. Tam reikia dviejų operacijų: pirmoji skirta *Integrai* implantuoti, antroji – ją pakeitusiai neodermai uždengti autologine oda. Yeongas ir Yangas [21] šias procedūras atliko trijų savaičių skirtumu, odos transplantato donorine vieta pasirinkę skalpo odą. Transplantatai gerai prigijo, opos nepasikartojo. Esant nedidelėms ar tunelinėms opoms, pažeidžiančioms gilesnes struktūras, yra galimybė šias opas užpildyti skystesne dirbtine odos matrica [27].

Transplantatų donorinės vietos dažniausiai sėkmingai prigija per įprastą gijimo laiką [13, 14, 23]. Vis dėlto Salinasas Velasco ir bendraautorai [26], panaudoję adipofascialinį lopa, nurodė recipientinės ir donorinės vietų, t. y. atitinkamai alkūnės ir dilbio odos, deskvamaciją, keratozę ir atsiradusius įtrūkimus. Alkūnės sąnario judesių amplitudė, operavus šiuo ir kitų tipų ne odos lopais alkūnės srityje, nesumažėjo [25, 26].

Mokslinėje literatūroje aprašytas atvejis, kai pacientui, sergančiam Vernerio sindromu, opa susiformavo nugarinėje dilbio dalyje, atlikus rezekcinį ir radioterapinį sarkomos gydymą. Taikytas pilvo lopus ant maitinamosios kojos, kuris neprigijo [28]. Navikas (pavyzdžiui, sarkomatoidinė karcinoma) gali vystytis ir būdingesnėse Vernerio sindromu sergančių pacientų negyjančių opų vietose, pavyzdžiui, kulno srityje [29]. Taigi visada svarbu atmesti onkologinę diagnozę, kad nebūtų uždelstas radikalusis gydymas.

Lėtinės odos opos, skirtingai negu miokardo infarktas ir vėžys, nėra vienos iš dažniausių pacientų, sergančių Vernerio sindromu, mirties priežasčių [5], tačiau pacientus svarbu kasmet tirti dėl šių opų arba dėl skausmingų nuospaudų, kurios yra opų prodromas [22]. Susiformavusios lėtinės odos opos gali sukelti rimtų komplikacijų, tokių kaip osteomielitas ar kita infekcija [30]. Taip pat jos gali būti pirštų ar galūnių amputacijos [21, 31, 32], Achilo sausgyslės rezekcijos [33] ar simpatinių ganglijų blokados dėl stipraus opų sukeliama skausmo priežastis [22, 34].

Opų gydymas turėtų būti orientuotas į odos vientisumo, suteikiančio galimybę toleruoti didesnio laipsnio spaudimą toje srityje, užtikrinimą. Kartu tai galimybė pacientams, kurie Vernerio sindromu serga būdami darbingo amžiaus, realizuoti platesnį gyvenimo veiklų spektrą [13, 16].

Išvados

Lėtinės odos opos dažnos Vernerio sindromu sergantiems asmenims. Skausmas, neefektyvus šių opų konservatyvusis gydymas ir potencialios jų keliamos komplikacijos gali reikšmingai paveikti pacientų gyvenimo kokybę, todėl labai svarbi nuospaudų prevencija ir tinkamas susidariusių opų gydymas. Gydant odos opas pacientams, sergantiems Vernerio sindromu, gali būti taikomos įvairios operacijos.

Taikant odos transplantatus, opos dažniau sugyja ne iki galo arba laikinai, todėl reikalingas ilgalaikis vis pasikartojančių opų gydymas. Žaizdos paruošimas operacijai, papildomai taikant vakuuminę neigiamo slėgio terapiją ar tikslingą kaulo ties opa pažeidimą, potencialiai ženkliai pagerina opos išgijimo rezultatus.

Transplantatai, apimantys ne tik odą, arba dirbtinės odos transplantatai suteikia patikimesnių rezultatų, ypač opoms esant didžiųjų sąnarių srityse. Vis tik prieš pasirenkant chirurginį gydymą būtina kritiškai

įvertinti kiekvieną konkretų atvejį, atsižvelgiant į neretai prastą Vernerio sindromu sergančių pacientų audinių kraujotaką, raumenų, kuriuos būtų galima transplantuoti, atrofiją ir galinčią blogėti bendrąją asmens būklę, atliekant ilgas operacijas.

Literatūra

1. Keen A, Hassan I. Werner's syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78(3): 380–381. DOI: 10.4103/0378-6323.95469.
2. Kitagawa Y, Amemiya A, Ogata H, Koshizaka M, Shoji M, Maezawa Y, Akita S, Mitsukawa N, Yokote K. Quality of life in Werner syndrome and associated subjective foot/ankle symptoms: a cross-sectional survey. *Geriatr Gerontol Int* 2023; 23(3): 188–193.
3. Miteva L, Kadurina M, Etugov D. Probable Werner's syndrome. *Int J Dermatol* 2005; 44(12): 1060–1063. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2005.02558.x.
4. National Center for Biotechnology Information (US). Genes and disease [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 1998–. Werner syndrome. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22252/>>.
5. Oshima J, Martin GM, Hisama FM. Werner Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
6. Kawai T, Nozato Y, Kamide K, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Tatara Y, Takemura Y, Yamamoto K, Takeya Y, Sugimoto K, Kusakabe N, Yasuda O, Ohishi M, Rakugi H. Case report of a long-surviving Werner syndrome patient with severe aortic valve stenosis. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(1): 174–175.
7. Rocha M, Chicharo AT, Teixeira V. Adult progeria: a new mutation in the WRN gene. *BMJ Case Rep* 2022; 15(11): e252646. DOI: 10.1136/bcr-2022-252646.
8. Faragher RG, Kill IR, Hunter JA, Pope FM, Tannock C, Shall S. The gene responsible for Werner syndrome may be a cell division “counting” gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(24): 12030–12034.
9. Motegi SI, Takemoto M, Taniguchi T, Kubota Y, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 7. Skin ulcer associated with Werner syndrome: dermatological treatment. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21(2): 160–162. DOI: 10.1111/ggi.14077.
10. Goto M, Ishikawa Y, Sugimoto M, Furuichi Y. Werner syndrome: a changing pattern of clinical manifestations in Japan (1917–2008). *Biosci Trends* 2013; 7(1): 13–22.
11. Okazaki M, Ueda K, Kuriki K. Lateral supramalleolar flap for heel coverage in a patient with Werner's syndrome. *Ann Plast Surg* 1998; 41(3): 307–310.
12. Tanenbaum MH. Werner's syndrome. Progeria of the adult. *Arch Intern Med* 1965; 116(4): 499–504.
13. Bingham HG, Anderson PC. Coverage of cutaneous ulcers in Werner's syndrome. *Acta Derm Venereol* 1970; 50(3): 237–239.
14. Cerimele D, Cottoni F, Scappaticci S, Rabbiosi G, Borroni G, Sanna E, Zei G, Fraccaro M. High prevalence of Werner's syndrome in Sardinia. Description of six patients and estimate of the gene frequency. *Hum Genet* 1982; 62(1): 25–30. DOI: 10.1007/BF00295600.
15. Wollina U, Gruner M, Koch A, Köstler E, Hubl W, Hanson NB, Oshima J. Topical PDGF-BB results in limited healing in a patient with Werner's syndrome and chronic leg ulcers. *J Wound Care* 2004; 13(10): 415–416.
16. Fumo G, Pau M, Patta F, Aste N, Atzori L. Leg ulcer in Werner syndrome (adult progeria): a case report. *Dermatol Online J* 2013; 19(3): 6.
17. Handargal N, Muralidharan J, Sharma PP, Narayanswamy M, Prabhu S, Priyashree R, Jagadeesha SG. Adult progeria: Werner syndrome. *J Assoc Physicians India* 2016; 64(4): 93–94.
18. Bilgiç Ö. Do you know this syndrome? Werner syndrome. *An Bras Dermatol* 2017; 92(2): 271–272. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20174640.
19. Kinoshita D, Kato H, Kaneko H, Ishikawa T, Teramoto N, Tsukagoshi A, Maeda Y, Minamizuka T, Hayashi A, Shoji M, Sawada D, Funayama S, Koshizaka M, Ogata H, Kubota Y, Mitsukawa N, Takemoto M, Yokote K, Maezawa Y.

Case of Werner syndrome with significant improvement of refractory skin ulcer despite fibroblast cellular senescence. *Geriatr Gerontol Int* 2023; 23(3): 239–241. DOI: 10.1111/ggi.14546.

20. Oe K, Miwa M, Sakai Y, Kurosaka M. Novel surgical treatment for refractory heel ulcers in Werner's syndrome. *Case Rep Orthop* 2013; 2013: 287025.

21. Yeong EK, Yang CC. Chronic leg ulcers in Werner's syndrome. *Br J Plast Surg* 2004; 57(1): 86–88.

22. Kubota Y, Takemoto M, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. 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(2): 153–159. DOI: 10.1111/ggi.14096.

23. He J, Wu P, Pan D, Tang J. Recurrent skin ulcer cross-repair and sensory reconstruction in a WRN gene mutational patient. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2018; 93(3): 443–446.

24. Taniguchi Y, Tamaki T. Reconstruction of intractable ulcer of the knee joint in Werner's syndrome with free latissimus dorsi myocutaneous flap. *J Reconstr Microsurg* 1998; 14(8): 555–558. DOI: 10.1055/s-2008-1040775.

25. Koshima I, Shozima M, Soeda S. Repair of elbow defects and the biochemical characteristics of Werner's syndrome. *Ann Plast Surg* 1989; 23(4): 357–362.

26. Salinas Velasco VM, Herrero Fernandez F, García-Morato V, Alonso Martínez S. Coverage of elbow ulcers in a patient with Werner's syndrome. *Ann Plast Surg* 1995; 35(4): 423–428.

27. Campitiello F, Della Corte A, Guerniero R, Pellino G, Canonico S. Efficacy of a new flowable wound matrix in tunneled and cavity ulcers: a preliminary report. *Wounds* 2015; 27(6): 152–157.

28. Kuiper DR, Spauwen PHM, Wobbles T. Radiotherapy-induced complications in a patient with Werner's syndrome and a sarcoma of the forearm. *European Journal of Plastic Surgery* 2003; 26(1): 42–43.

29. Mitamura Y, Azuma S, Matsumoto D, Takada-Watanabe A, Takemoto M, Yokote K, Motoshita J, Oda Y, Furue M, Takeuchi S. Case of sarcomatoid carcinoma occurring in a patient with Werner syndrome. *J Dermatol* 2016; 43(11): 1362–1364. DOI: 10.1111/1346-8138.13399.

30. Taniguchi T, Takemoto M, Kubota Y, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 5. Infection associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21(2): 150–152. DOI: 10.1111/ggi.14073.

31. Ohnishi S, Fujimoto M, Oide T, Nakatani Y, Tsurutani Y, Koshizaka M, Mezawa M, Ishikawa T, Takemoto M, Yokote K. Primary lung cancer associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10(4): 319–323. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2010.00638.x.

32. Peng H, Wang J, Liu Y, Yang H, Li L, Ma Y, Zhuo H, Jiang H. Case report: a novel WRN mutation in Werner syndrome patient with diabetic foot disease and myelodysplastic syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 918979. DOI: 10.3389/fendo.2022.918979.

33. Martin GM, Oshima J, Gray MD, Poot M. What geriatricians should know about the Werner syndrome. *Journal of the American Geriatrics Society* 1999; 47(9): 1136–1144.

34. Tsianakas A, Müller FB, Hunzelmann N, Kuwert C. Werner-Syndrom [Werner's syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(3): 91–94. DOI: 10.1055/s-2007-959294.

35. Salk D. Werner's syndrome: a review of recent research with an analysis of connective tissue metabolism, growth control of cultured cells, and chromosomal aberrations. *Human Genetics* 1982; 62: 1–15.