



SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD (PROGÉRIA): UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A INFLUÊNCIA GENÉTICA E TRATAMENTO

Dara Rayanne da Silva Guedes¹; Thaynã Crysley Silva Tavares¹; Dáfine de Oliveira Andrade²;
Pablo Grieco Cavalcanti da Silva³; Felipe Barbosa Gomes⁴

1,2,3- Acadêmicos do Curso de Biomedicina - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE CAMPINA GRANDE^{1,2,3}

*4- Professor de Biologia Molecular e Genética do Curso de Biomedicina- FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE
CAMPINA GRANDE, e-mail: dararaymedicina@gmail.com; thaynacrysley@gmail.com; Dafinedoa@gmail.com;
pblgrieco@gmail.com*

INTRODUÇÃO

As síndromes progeroides fazem parte de um grupo de doenças genéticas severas, fatais e raras. Apresentam características peculiares, como as manifestações clínicas fenotípicas de envelhecimento prematuro. O envelhecimento precoce é cerca de 7 vezes superior ao normal (MACEDO, 2015). Este grupo de síndromes inclui doenças que são genética e clinicamente de naturezas distintas, como Síndrome de Louis-Bar, Anemia de Fanconi, Síndrome de Tay-Sachs (Tricotiodistrofia), Xerodermia pigmentosa, Síndrome de Mulvill-Smith, Síndrome de Werner, Síndrome de Wiedemann Rautenstrauch, Síndrome de Cockayne, Síndrome de Bloom, Síndrome de Rothmund-Thomson e Síndrome de Hutchinson-Gilford (MACEDO, 2015). Esta última é o foco da atual pesquisa, chamada popularmente de Progéria clássica, foi descrita pela primeira vez em 1886 pelo Dr. Jonathan Hutchinson e em 1897 por Dr. Hastings Gilford, por isso ela também é conhecida como Síndrome Progéria de Hutchinson-Gilford – HGPS - (MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012). A HGPS apresenta uma incidência de 1 por cada 4 a 8 milhões de nascidos-vivos. Depois de uma intensa pesquisa científica, o gene da HGPS foi descoberto em abril de 2003 por um grupo de pesquisadores através do Consórcio de Genética da Progeria Research Foundation e também por um grupo de pesquisadores franceses. O gene que participa no surgimento da Síndrome é chamado LMNA (“Lamina-A”) e uma mutação de ponto na sequência deste gene é responsável de causar essa síndrome. O gene LMNA normalmente produz uma proteína lamina A, importante para a maioria das células do nosso corpo, encontrada no núcleo da célula e ajuda a manter sua forma e função. Na Progéria, a mutação no gene LMNA faz com que se produza quantidade alta de uma



proteína Lamina A anormal, chamada Progerina. A maioria das células de indivíduos com a síndrome produz essa proteína anormal e quando ficam mais velhos a Progerina acumula-se causando a doença. O organismo dos seres humanos produz progerina, embora em quantidades pequenas em comparação às crianças com Progéria. A descoberta desta proteína chamou atenção para a causa das doenças cardíacas e envelhecimento nas pessoas (MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012).

A descoberta da Progerina, a sua síntese e acumulação como a causa da síndrome de Hutchinson-Gilford, aumentou o interesse na pesquisa para a cura para a doença, não se limitando somente a tratar e controlar os sintomas secundários (GONÇALVES, 2014). A descoberta também proporcionou o entendimento de como as crianças com Progéria envelhecem antes do tempo e facilitou o surgimento de novas terapias eficazes para o tratamento (MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012).

A Síndrome de Hutchinson-Gilford pode ser típica ou clássica. A clássica é causada por uma alteração genética específica em um determinado local no gene LMNA. Portanto, quando se procura apenas a Progéria clássica, testamos uma seção do gene LMNA, e não todo o gene. Há outras doenças genéticas intimamente relacionadas que são chamadas de “laminopatias progeroides” ou “síndromes progeroides”. Essas doenças além de mais raras podem ser mais ou menos graves do que a Progéria clássica e sua identificação decorre de uma análise do gene inteiro (MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012).

A Progéria afeta apenas linhagens de células de origem mesenquimal e mesodérmica, porque é nestas que ocorre a produção da proteína anormal, Progerina. Por esta razão e/ou porque certos órgãos são mais resistentes ao efeito prejudicial desta proteína, determinados órgãos têm funcionamento normal em crianças com HGPS (GONÇALVES, 2014). Os portadores desta doença possuem uma expectativa de vida em média de 13 anos. Ao nascer, as crianças apresentam um padrão normal de desenvolvimento, só manifestando os primeiros sinais/sintomas ao final do primeiro ano de vida (MACEDO, 2015).

Diante disso esta pesquisa tem como principal objetivo mostrar a implicação da genética na Síndrome de Hutchinson-Gilford (Progéria), a contribuição das principais terapias no tratamento dessa doença, dando ênfase na terapia gênica por ser uma opção futura de cura, como também esclarecer que algumas terapias melhoram em sua maioria apenas a qualidade de vida dos pacientes.

METODOLOGIA



A pesquisa é de Natureza Básica, Objetivo Descritiva, Abordagem Qualitativa e Tipo Bibliográfica, foram utilizados os sites: BVS(Biblioteca Virtual em Saúde), SciElo, LILACS, PubMed e Google Acadêmico. Os descritores utilizados foram: "Progéria"; "síndrome de Hutchinson-Gilford"; "Terapias". Os critérios de inclusão foram: Estudos em seres humanos; relatos clínicos e de casos; dissertações, monografias, manuais didáticos e artigos. Apenas 8 artigos do total de **3.831** foram escolhidos correspondentes com tema e objetivo da pesquisa; e disponíveis nas bases de dados; em inglês, espanhol e português; no período de 1999-2017.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Progéria é uma doença genética, caracterizada pelo envelhecimento precoce e prematuro em crianças entre os seus primeiros anos e a expectativa de vida é curta. O diagnóstico é essencialmente clínico. A base genética da maioria dos casos da síndrome, é em decorrência de uma mudança de uma base nitrogenada C da glicina (GGC) em T (GGT) no códon 608 (ALTAMIRANO, 2014). Em grande parte dos casos de pessoas portadores desta síndrome são mutações dominantes autossômicas esporádicas, entretanto alguns pesquisadores propuseram quadros de padrões de herança autossômica recessiva, dado o aparecimento de casos em crianças de casais com histórico de consaguinidade. No entanto, a baixa incidência se torna insuficiente para apoiar esta hipótese. Além disso, o padrão autossômico dominante é difícil de ser confirmado quando se considera que a maioria dos pacientes morrem antes de completar a idade reprodutiva (PARDO; CASTILLO, 2002). O quadro a seguir mostra algumas disfunções, patologias, terapias e tratamentos relacionados à Síndrome Progéria de Hutchinson-Gilford (HGFS):

SISTEMAS	DISFUNÇÕES E PATOLOGIAS	TIPOS DE TERAPIAS E TRATAMENTOS POSSÍVEIS	AUTOR(ES)
NERVOSO	Derrames e ataques isquêmicos transitórios (AITS), convulsões.	Terapia medicamentosa: aspirina. O tratamento com ingestão adequada de nutrientes e hidratação: prevenção de sintomas neurológicos. Terapia de suporte: física e ocupacional	(MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012). (SWAHARI e NAKAMURA, 2016)
VISUAL	Ausência de cílios e sobranceiras, fotofobia, lacrimejamento, olhos ligeiramente abertos ao dormir, hipermetropia.	Lágrimas artificiais, pomadas lubrificantes de olhos, óculos, fita de pele (fechar suavemente pálpebras).	(MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012).
TEGUMENTAR	O enrijecimento e ressecamento da pele, alopecia parcial ou total, anormalidades das unhas.	Produtos de limpeza suaves e cremes comerciais, mas a alopecia e as anormalidades das unhas não têm nenhum tratamento.	(MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012).



SANGUÍNEO: CÉLULAS	Mutação do gene LMNA	Terapia medicamentosa: inibidor de farnesiltransferase-FTI (Lonafarnib), Estatinas (Pravastatina), Bifosfonatos (ácido zoledrômico) e resveratrol. Produção de modelos de cultura animal e celular. Terapia gênica: silenciamento transgênico da mutação (LMNA)	(SWAHARI e NAKAMURA, 2016); (MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012); (GONÇALVES, 2014); (STRANDGREN <i>et al.</i> , 2017).
CIRCULATÓRIO	Doenças cardiovasculares: ataques cardíacos e derrames. Hipertrofia do ventrículo esquerdo, ligeira dilatação da raiz aórtica e discreto prolapso da válvula mitral. Doença arterial coronariana e/ou insuficiência cardíaca aguda, AVC(acidente vascular cerebral) e infarto agudo do miocárdio.	Terapia medicamentosa: aspirina. Outras terapias: atividades físicas, preferência ao ar livre, e natação.	(MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012); (GONÇALVES, 2014); (CEBALLOS; PÉREZ; NÚÑEZ, 1999); (ALTAMIRANO, 2014); (MACEDO, 2015).
ÓSSEO	Modificações ósseas provocadas nas falanges (reabsorções) e outros ossos longos, nos ossos do tórax e ossos do crânio (maxilas e mandíbulas: mordida cruzada e mastigação anterior profunda). Baixa estatura, aumento das proeminências ósseas e limitação dos movimentos.	Terapia ocupacional; Tratamento ortopédico funcional dos maxilares através da reabilitação neuro-oclusal.	(GONÇALVES, 2014); (GARCÍA; RAMÍREZ; DELGADO, 2004); (MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012).

CEBALLOS *et al.* (1999), realizando o acompanhamento de uma criança desde os 2 até 6 anos de idade, mostraram que a progéria, por ser uma doença rara, pode induzir alguns especialistas a estabelecer um diagnóstico errado e conseqüentemente, um tratamento não adequado. Uma alternativa de melhorar a qualidade das terapias, seria a realização de exames físicos e exames radiológicos como complementação para suspeita de dismorfias e outros sinais clínicos, pois a curta expectativa de vida destes pacientes obriga a fazer um rápido diagnóstico para aliviar os distúrbios causadas pela Progéria.

As alterações na pele podem ser a primeira indicação de que há problema numa criança com Progéria. Algumas vezes, as anormalidades da pele podem ser identificadas ao nascer, mas as alterações são percebidas com mais frequência no primeiro ano de vida. (MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012). Em um relato de caso, realizado com uma paciente do sexo feminino, com 1 ano e 4 meses, LIMA *et al.* (2011), mostraram que problemas dermatológicos foram evidenciados, pois desde 6 meses de idade a criança apresentava perda progressiva dos cabelos na região occipital e alteração da coloração da pele na região abdominal. No exame físico geral, a mesma apresentava também baixa estatura e desnutrição, microstomia, lábios finos, alopecia predominante em região



occipital, temporal e frontal, redução dos cílios. No abdome, dorso e região lombar havia placas esclerodermiformes.

Existem mais de 80% de casos de morte das crianças com Progeria devido a complicações cardiovasculares, a grande maioria durante a adolescência (ALTAMIRANO, 2014). Até o momento não existe terapêutica específica disponível e as demais terapias somente são dirigidas às complicações, de maneira a minimizar os sintomas. SWAHARI e NAKAMURA(2016), evidenciaram que os modelos de cultura animal e celular sintetizam esta doença, proporcionando a solução do problema sobre as vias genéticas e celulares que estão implícitos a estas condições humanas e têm também abrangidos possíveis mecanismos por trás do envelhecimento normal.

Os recentes avanços da biologia molecular com o reconhecimento das alterações genéticas podem melhorar o conhecimento do envelhecimento na espécie humana (LIMA *et al.*, 2011). STRANDGREN *et al.* (2017), através do silenciamento da mutação do gene LMNA, comprovaram que a expressão transgênica de progerina provocou a normalização da morfologia óssea e mineralização em 7 semanas. As melhorias incluíram também diminuição da frequência de fraturas de costelas e formação de calos, aumento do número de osteócitos em osso remodelado e dentinogênese normalizada. Houve a comparação do uso de medicamento com resveratrol, o que não apresentou efeitos benéficos globais, foram menos significativos e muito semelhantes aos camundongos tratados apenas com sacarose. Defeitos foram reversíveis após expressão transgênica suprimida e sugerem que os tratamentos dirigidos a progerina dão esperança para a cura dos pacientes que são afetados por Laminopatias Progeroides(STRANDGREN *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

Diante das implicações que essa doença rara apresenta, observou-se que para se obter um tratamento adequado, o conhecimento se faz necessário para que os profissionais de saúde não cometam erros ao tratar os que têm a síndrome. Verificou-se também que as manifestações na pele de crianças acometidas podem ser o primeiro indicativo de diagnóstico, como exemplo a perda de cabelo (alopecia). A principal causa de morte destas crianças está relacionada às complicações cardiovasculares que merecem um acompanhamento mais preciso para minimizar a grande proporção de crianças/adolescentes morrem decorrente disto. A maioria das terapias apresentadas nesse estudo não são específicas, dirigidas apenas às complicações, minimizam os sintomas e contribuem para melhorar a qualidade de vida. Já a terapia gênica seria de extrema importância, pois com os atuais avanços da biologia molecular e identificação das alterações genéticas dos genes pode-se contribuir para o conhecimento do processo de envelhecimento na espécie humana, dando



ênfase da possibilidade de retardar o processo, como ser uma cura das várias doenças raras existentes, porém os modelos de cultura animal e celular podem ser também uma alternativa para conhecer mais sobre essa doença, e sugere-se que sejam feitas pesquisas aprofundadas sobre o tema.

REFERÊNCIAS

ALTAMIRANO, F. *et al.* Progeria: enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca en paciente joven. **Insuficiencia cardíaca**, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 9, n. 4, p. 198-203, Nov. 2014.

CEBALLOS, E. L.; PÉREZ, M. E.; NÚÑEZ, R. A. Progeria. Presentación de 1 caso. **Revista Cubana de Ortopedia e Traumatología**, Matanzas, p.129-31, 1999.

COSTA, Y. A. *et al.* Síndrome de Hutchinson-Gilford: um estudo da literatura. **Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica (EEDIC)**, Quixadá. Anais Quixadá: Centro Universitário Católica de Quixadá, 2015. ISSN: 2446-6042. Disponível em: <http://publicacoesacademicas.fers.edu.br/index.php/eedic/article/view/699/491>. Acesso em: 07 maio. 2017.

GARCÍA, R.; RAMÍREZ, C.; DELGADO, W. Síndrome de Hutchinson Gilford Progeria. Tratamiento de ortopedia funcional de los maxilares a través de la rehabilitación neuro-oclusal. Reporte de un caso. **Ciência Odontológica**, Venezuela, vol. 1, n. 1, p.71-79, jan./jun 2004.

GONÇALVES, A. R. R. **Síndrome de Hutchinson-Gilfordou Progéria: passado, presente e abordagens terapêuticas futuras**. Monografia [Mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Universidade do Algarve - Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2014.

LIMA, L. L.; PEREIRA, P. M. R.; EIRAS, J. C.; RIBAS, C. B. R.; SHETTINI, R. A. Você conhece esta síndrome? **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Manaus, p.165-166, 2011.

MACEDO, R. R. L. **A Síndrome Progeroide de Hutchinson-Gilford e suas complicações na Cavidade Oral**. Dissertação [Mestrado em Medicina Dentária]. Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde, 2015.

MANUAL SOBRE PROGÉRIA, 2012. Disponível em: <http://docplayer.com.br/5145868-Manual-sobre-progeria-um-guia-para-familias-e-profissionais-de-saude-que-assistem-criancas-com-progeria.html>. Acesso em 13/04/2017.

PARDO, R. A.V; CASTILLO, S. T. Progeria. **Revista chilena de pediatria**, Santiago, v. 73, n. 1, p.5-8, 2002.

STRANDGREN, C.; NASSER, H. A.; MCKENNA, T.; KOSKELA, A.; TUUKKANEN, J.; OHLSSON, C.; ROZELL, B.; ERIKSSON, M. A. Transgene silencing of the Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation results in a reversible bone phenotype, whereas resveratrol treatment does not show overall beneficial effects. **The FASEB Journal**, vol. 29, n.8, p.3193-3205, Abril, 2017.

SWAHARI, V.; NAKAMURA, A. Acelerando o relógio: O passado, presente e futuro da progeria. Desenvolvimento, crescimento e diferenciação: A sociedade japonesa de biólogos de desenvolvimento, 2016. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dgd.12251/epdf>. Acesso em: 17 de maio 2017.