

Rita da Rocha Lima Macedo

**A Síndrome Progeróide de Hutchinson-Gilford e suas
complicações na Cavidade Oral**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Rita da Rocha Lima Macedo

**A Síndrome Progeróide de Hutchinson-Gilford e suas
complicações na Cavidade Oral**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Rita da Rocha Lima Macedo

**A Síndrome Progeróide de Hutchinson-Gilford e suas
complicações na Cavidade Oral**

Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre
em Medicina Dentária.

(Rita Lima Macedo)

Sumário

A Síndrome Progeróide de Hutchinson-Gilford (HGPS) é uma doença genética muito rara que apresenta uma incidência de 1 por cada 4 a 8 milhões de nascidos-vivos. Caracteriza-se pelo envelhecimento precoce cerca de 7 vezes superior ao normal. É causada por uma alteração genética no gene *LMNA* localizado no cromossoma 1 (um). Os portadores desta doença possuem uma esperança média de vida de 13 anos. Ao nascimento as crianças estão dentro do padrão normal de desenvolvimento, manifestando os primeiros sinais/sintomas ao final do primeiro ano de vida. Nestes pacientes a principal causa de morte é o enfarte agudo do miocárdio.

O diagnóstico é clínico e, até ao momento, não existe um tratamento para a doença. O seu diagnóstico é então importante para que se consiga minimizar os sintomas característicos da doença.

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica sobre a HGPS, em que são abordadas as características, a etiologia, o diagnóstico e a terapêutica desta doença, assim como, as complicações que as crianças apresentam na cavidade oral.

Palavras-chave: síndrome progeria, síndrome progeróide Hutchinson-Gilford, envelhecimento precoce, doença genética, gene *LMNA*

Summary

Hutchinson-Gilford progeroid syndrome is a very rare genetic disorder (HGPS) having an incidence of 1 per 4-8 millions of newborns. It is characterized by premature aging that is 7 times higher than normal. It is caused by a genetic change on the *LMNA* gene located on chromosome 1 (one). Patients have a life span of 13 years. At birth, children have a normal pattern of development, showing the first signs/symptoms at the end of the first year. The main cause of death in these patients is acute myocardial stroke.

Diagnosis is clinical and, so far, there is no treatment for this condition. Diagnosis is important in order to minimize the characteristic symptoms of this syndrome.

This work consists of a bibliographic review about HGPS, where will be discussed the traces, etiology, diagnosis and treatment of this disease, as well as, oral cavity complications for these children.

Keywords: progeria syndrome, Hutchinson-Gilford progeria syndrome, premature aging, genetic disease, *LMNA* gene

Dedicatórias

À minha orientadora, Prof. Doutora Inês Lopes Cardoso, por toda a sua disponibilidade e dedicação na concretização desta tese.

Pela minha educação e construção como Mulher, e pela determinante financeira que me permitiu concluir este curso, um obrigado à minha família, em especial aos meus pais, ao meu irmão Hugo e à minha avó.

À minha imensa família, por se sentirem tão orgulhosos de irem ter uma Médica Dentista na família.

Aos meus colegas de curso, Samuel Andrade, Ana Lúcia Cunha, Ana Henriques, Patrícia Ferreira, José Ares e Sofia Almeida por me terem apoiado incansavelmente nestes longos 5 anos de aprendizagem e dedicação em momentos tão importantes.

Aos meus amigos, pela amizade e por terem acreditado sempre que era capaz de concretizar o meu sonho de ser Médica Dentista.

A uma pessoa muito importante para mim, ao Hugo Brito, por toda a sua persistência, por toda a sinceridade, e por todo o apoio que me deu neste último ano de curso e por nunca me ter deixado desistir do meu sonho.

Muito obrigada!

Índice

Índice de Figuras.....	ix
Índice de Tabelas	x
Siglas e Abreviaturas	xi
I. Introdução.....	1
II. Desenvolvimento	2
1. Materiais e Métodos	2
2. Os diferentes tipos de Progeria	2
3. A Síndrome de Hutchinson-Gilford Progeria	12
i. Definição.....	12
ii. Sinais/Sintomas	13
iii. Complicações na cavidade oral	19
a) Micrognatia/ retrognatia	19
b) Apinhamento dentário	20
c) Atraso e/ou ausência de dentições.....	21
d) Alta incidência de cáries.....	22
e) Falsa fenda palatina	23
f) Anquiloglossia	24
g) Periodontite localizada	25
iv. Etiologia.....	26
a) Mecanismos moleculares das laminopatias	27
b) Aconselhamento genético	30
v. Diagnóstico	31
vi. Terapêutica.....	33
III. Conclusão	38
IV. Bibliografia.....	40

Índice de Figuras

Figura 1 – Fenótipo característico da Anemia de Fanconi.....	3
Figura 2 – Fenótipo característico da Xerodermia Pigmentosa.....	4
Figura 3 – Fenótipo característico da Síndrome de Mulvill-Smith	5
Figura 4 – Fenótipo característico da Síndrome de Werner	6
Figura 5 – Fenótipo característico da Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch.....	6
Figura 6 – Fenótipo característico da Síndrome de Cockayne	7
Figura 7 – Fenótipo característico da Síndrome de Bloom.....	8
Figura 8 – Fenótipo característico da Síndrome de Rothmund-Thomson	8
Figura 9 – Fenótipo característico da Síndrome de Hutchinson-Gilford	9
Figura 10 – Fenótipo característico da Síndrome de Hutchinson-Gilford	9
Figura 11 – Acro-osteólise das falanges distais dos ossos da mão de uma criança com HGPS	15
Figura 12 – Micrognatia numa criança com HGPS	20
Figura 13 – Apinhamento dentário numa criança com HGPS	21
Figura 14 – Aparelho Simoes Network SN2.....	22
Figura 15 – Falsa fenda palatina num paciente com HGPS	23
Figura 16 – Exemplo de anquiloglossia numa criança	24
Figura 17 – Esquema representativo da farnesilação da pré-lamina A pelo processo normal em comparação com a maturação desta proteína na HGPS	29
Figura 18 – Imagens de microscopia de fluorescência de células de indivíduos normais e pacientes com HGPS sem tratamento e sujeitos a tratamento com FTI	35

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Síndromes progeróides e gene(s) envolvido(s)	10
---	----

Siglas e Abreviaturas

ATM – *Ataxia Telangiectasia mutated* (Ataxia Telangiectasia mutada)

ATM – Articulação temporo-mandibular

BLM – *Bloom*

DNA – *Desoxiribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico)

ERCC2 – *Excision Repair, Complementing Defective, in Chinese hamster, 2* (reparação por excisão, defeito de complementação, em hamsters chineses, 2)

ERCC3 – *Excision Repair, Complementing Defective, in Chinese hamster, 3* (reparação por excisão, defeito de complementação, em hamsters chineses, 3)

ERCC6 – *Excision Repair, Complementing Defective, in Chinese hamster, 6* (reparação por excisão, defeito de complementação, em hamsters chineses, 6)

ERCC8 – *Excision Repair, Complementing Defective, in Chinese hamster, 8* (reparação por excisão, defeito de complementação, em hamsters chineses, 8)

FANCB – *Fanconi anemia, complementation group B* (Anemia de Fanconi, grupo de complementação B)

FTI – *Farnesil-Transferase Inhibitor* (inibidor da farnesil-transferase)

GTF2H5 – *General Transcription Factor IIH, Polypeptide 5* (fator de transcrição IIH, polipéptido 5)

HGPS - *Hutchinson-Gilford progeroid syndrome* (síndrome progeróide Hutchinson-Gilford)

LDL – *Low Density Lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade)

LMNA – Lamina A

PS – *Progeroid syndrome* (síndrome progeróide)

RECQ4 – *RECQ Protein-Like 4* (proteína semelhante a *RECQ 4*)

RNA – *Ribonucleic acid* (ácido ribonucleico)

WRN – *Werner*

XPA – *Xeroderma Pigmentosum, Complementation Group A* (Xeroderma Pigmentosum, grupo de complementação A)

XPC – *Xeroderma Pigmentosum, Complementation Group C* (Xeroderma Pigmentosum, grupo de complementação C)

XPB – *Xeroderma Pigmentosum, Complementation Group D* (Xeroderma Pigmentosum, grupo de complementação D)

ZMPSTE24 – *Zinc Metalopeptidase STE24* (metalopectidase de zinco STE24)

I. Introdução

Foi em Inglaterra, em 1886 que Jonathan Hutchinson descreveu pela primeira vez a Progeria e mais tarde, em 1904, foi ratificada por Hastings Gilford dando o nome de Síndrome de Hutchinson-Gilford (Campos *et al.*, 2006).

A seguinte anotação foi registada no jornal St. James Gazette em 1754: "*Em 19 de Março de 1754 morreu, em Glamorganshire, de mera velhice e decomposição da natureza, aos 17 anos e dois meses, Hopkins Hopkins, o pequeno galês, recentemente exibido em Londres. Ele nunca pesou mais de 7,7 kg, e nos últimos três anos, não mais que 5,5 kg.*". Em 1886, Hutchinson descreveu um paciente semelhante. Mais tarde, Gilford estudou esse menino e um outro paciente e denominou a condição de "progeria", que significa envelhecimento prematuro (Jones *et al.*, 2013).

Existem diversas síndromes e outras condições denominadas progeróides que se manifestam com sinais de envelhecimento fora do padrão normal mas com causas genéticas distintas e características particulares que serão brevemente descritas mais à frente.

Nesta revisão de literatura será abordada a Síndrome Progeróide de Hutchinson-Gilford que é a Progeria mais comum sendo como todos os outros tipos uma doença genética rara com manifestação na infância. Embora estas crianças não possuam atrasos mentais apresentam características graves bem definidas, a partir de um ano de idade, como problemas de atraso no crescimento, perda de cabelo, características faciais típicas, olhos proeminentes, gordura subcutânea diminuída e restrita mobilidade articular (Sermidi *et al.*, 2011).

Ao longo da tese pretende-se focar quais as características desta síndrome, a sua etiologia, o seu diagnóstico diferencial através da exclusão das restantes síndromes progeróides, a sua terapêutica, e ainda a complicações que esta doença apresenta na cavidade oral das crianças.

II. Desenvolvimento

1. Materiais e Métodos

A revisão foi realizada no período de Fevereiro de 2015 a Julho de 2015 recorrendo a livros da biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e a pesquisa de artigos nos motores de busca: Pubmed, b-On, ScienceDirect, e sciELO. Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *progeria syndrome*, *Hutchinson-Gilford progeria syndrome*, *premature aging*, *genetic disease*, *LMNA gene*.

Não foi usado nenhum limite temporal e foram seleccionados os idiomas de português, inglês e espanhol.

2. Os diferentes tipos de Progeria

As síndromes progeróides (PS) são um grupo severo, fatal e raro de doenças genéticas caracterizadas por manifestações clínicas fenotípicas de envelhecimento prematuro. Este grupo de síndromes inclui doenças que são geneticamente e clinicamente heterogéneas, como:

- Síndrome de Louis-Bar (Sinha *et al.*, 2014) também designada “Ataxia-Telangiectasia”. É como uma doença hereditária com comprometimento do sistema nervoso e imunitário das crianças, em que os principais sintomas são movimentos descoordenados e vasos sanguíneos dilatados (Manual Merkel)
- Anemia de Fanconi (Sinha *et al.*, 2014). Doença genética rara e heterogénea caracterizada pela falência da medula óssea (Zen *et al.*, 2011) (Figura 1).



Figura 1 – Fenótipo característico da Anemia de Fanconi

Imagem disponível em <<http://emedicine.medscape.com/article/960401-overview>>.

[Consultado em 16/07/2015].

- Síndrome de Tay também denominada de “Tricotiodistrofia”. É uma doença com herança autossômica recessiva cujos traços fenotípicos são baixa estatura, atrasos mentais, defeitos oculares (Sinha *et al.*, 2014) e deficiência de enxofre no cabelo e nas unhas, o que faz com que estes fiquem quebradiços (Instituto de Biociências).
- Xerodermia pigmentosa (Sinha *et al.*, 2014). Doença autossômica recessiva rara, na qual o paciente apresenta extrema sensibilidade à radiação ultravioleta, devido à falha nos mecanismos de excisão e reparação do DNA (Oliveira *et al.*, 2003) (Figura 2).



Figura 2 – Fenótipo característico da Xerodermia Pigmentosa

(Imagem disponível em <<http://www.tuasaude.com/xeroderma-pigmentoso/>>.

[Consultado em 16/07/2015]).

- Síndrome de Mulvill-Smith (Pardo e Castillo, 2002). Ocorre atraso do crescimento intra-uterino, sendo que depois do nascimento as crianças apresentam baixa estatura, microcefalia, hipodontia, braquidactilia, surdez neurossensorial, e atraso mental. Ocorre esporadicamente (Pardo e Castillo, 2002) (Figura 3).



Figura 3 – Fenótipo característico da Síndrome de Mulvill-Smith

(Imagem disponível em <<http://jmg.bmj.com/content/36/2/175.full>>. [Consultado em 16/07/2015]).

- Síndrome de Werner. Doença autossômica recessiva, conhecida como “progeria dos adultos” pois as primeiras manifestações da doença ocorrem entre os 15 e 30 anos de vida, pelo desenvolvimento de cataratas, aterosclerose e osteoporose (Sinha *et al.*, 2014) (Figura 4).



Figura 4 – Fenótipo característico da Síndrome de Werner

(Imagem disponível em <<http://envelhecimento93.blogspot.pt/2011/07/sindrome-de-werner.html>>. [Consultado em 16/07/2015]).

- Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch (Pardo e Castillo, 2002). Doença autossómica recessiva designada de “progeria neo-natal” pois o fenótipo manifesta-se desde o nascimento. Durante a gestação há atraso do crescimento intra-uterino e pequena quantidade de líquido amniótico. A esperança média de vida é de 7 meses (Pardo e Castillo, 2002) (Figura 5).



Figura 5 – Fenótipo característico da Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch

(Imagem disponível em <https://www.studyblue.com/notes/note/n/smiths/deck/13180801>). [Consultado em 16/07/2015]).

- Síndrome de Cockayne (Sinha *et al.*, 2014). Indivíduos afetados apresentam sensibilidade cutânea à luz, defeitos oculares, baixa estatura, orelhas grandes, extremidades largas e mãos e pés grandes (Pardo e Castillo, 2002) (Figura 6).



Figura 6 – Fenótipo característico da Síndrome de Cockayne
(Imagem disponível em <http://sindromede.net/cockayne/>). [Consultado em 16/07/2015]).

- Síndrome Bloom (Sinha *et al.*, 2014). Doença autossômica recessiva. Os pacientes apresentam leve deficiência intelectual, ausência de incisivos laterais superiores, hipoplasia do nervo ótico, orelhas proeminentes, diminuição de tecido adiposo e telangiectasia na face em forma de borboleta (Jones *et al.*, 2013) (Figura 7).



Figura 7 – Fenótipo característico da Síndrome de Bloom

(Imagem disponível em <<http://www.hxbenefit.com/bloom-syndrome.htm>>.

[Consultado em 16/07/2015]).

- Síndrome de Rothmund-Thomson (Sinha *et al.*, 2014). Doença autossômica recessiva que apresenta como sintomas presença de placas reticulares na pele, glaucoma, nariz em sela, distúrbio no crescimento do cabelo, unhas e dentes (Romanini *et al.*, 2005). Surge entre os 3 e 6 meses de idade (Agarwal *et al.*, 2010) (Figura 8).



Figura 8 – Fenótipo característico da Síndrome de Rothmund-Thomson

(Imagem disponível em <<https://www.pinterest.com/pin/35888128257966804/>>.

[Consultado em 16/07/2015]).

- Síndrome de Hutchinson- Gilford que será descrita detalhadamente ao longo deste trabalho (Figura 9).



Figura 9 – Fenótipo característico da Síndrome de Hutchinson-Gilford

(Imagem disponível em <<http://medicaltreasure.com/progeria-facts-to-know/>>.

[Consultado em 16/07/2015]).



Figura 10 – Fenótipo característico da Síndrome de Hutchinson-Gilford

(Imagem disponível em <<http://www.newsmax.com/TheWire/sam-berns-progeria-aging-disease/2014/01/13/id/546793/>>. Consultado em [16/07/2015]).

Tabela 1 – Síndromes progeróides e gene(s) envolvido(s)

Síndrome Progeróide	Gene(s) envolvido(s)
Síndrome de Louis-Bar	<i>ATM</i>
Anemia de Fanconi	<i>FANCB</i>
Síndrome de Tay	<i>ERCC2</i> <i>ERCC3</i> <i>GTF2H5</i>
Xerodermia pigmentosa	<i>XPA</i> <i>XPC</i> <i>XPB</i>
Síndrome de Mulvill-Smith	<i>BLM</i>
Síndrome de Werner	<i>WRN</i>
Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch	Desconhecido
Síndrome de Cockayne	<i>ERCC6</i> <i>ERCC8</i>
Síndrome de Bloom	<i>BLM</i>
Síndrome de Rothmund-Thomson	<i>RECQ4</i>
Síndrome de Hutchinson- Gilford	<i>LMNA</i> <i>ZMPSTE24</i>

(Jones *et al.*, 2013; Sinha *et al.*, 2014).

Assim, de entre as síndromes progeróides, a clássica e a mais extensivamente estudada é a síndrome de Hutchinson-Gilford (Sinha *et al.*, 2014).

Os sinais clínicos comuns às várias síndromes progeróides passam pelo atraso no crescimento, pele atrofica, alopecia, lipodistrofia, osteólise, uma grande suscetibilidade

para desenvolvimento de tumores malignos e, um aspeto de relevância da HGPS é a manutenção das capacidades cognitivas (Sinha *et al.*, 2014).

Há algumas formas atípicas da HGPS, também chamadas de não-clássicas, em que o atraso no crescimento é menor, o cabelo do couro cabeludo cai lentamente, a progressão da lipodistrofia ocorre devagar, a osteólise é mais visível com exceção do rosto e, conseqüentemente há uma maior sobrevivência até à idade adulta (Sinha *et al.*, 2014).

3. A Síndrome de Hutchinson-Gilford Progeria

i. Definição

A HGPS é uma doença genética extremamente rara que acelera cerca de 7 vezes o processo de envelhecimento em crianças com esta síndrome (Sermidi *et al.*, 2011), ou seja, uma criança com 6 anos de idade apresenta aparência de uma pessoa de 42 anos.

O processo de envelhecimento é caracterizado por alterações nas funções orgânicas e mentais devido aos efeitos da idade sobre o organismo, havendo uma diminuição da capacidade do organismo manter o equilíbrio homeostático e todas as funções fisiológicas. Isto é, um organismo quando submetido a condições de stress físico, emocional, entre outros, pode apresentar dificuldades em manter a homeostasia e assim manifestar sobrecarga funcional, que pode resultar em processos patológicos, pois existe comprometimento dos sistemas endócrino, nervoso e imunológico (Cancela, 2007).

Uma doença é considerada rara quando têm uma prevalência inferior a 5 em cada 10 000 pessoas (Direção Geral de Saúde, 2008). Há uma estimativa de existência de cerca de 200 a 250 crianças no mundo com Progeria (Progeria Research Foundation). Segundo Sinha *et al.* (2014), existem atualmente cerca de 114 crianças em 39 países em que foi diagnosticada esta doença.

Esta doença apresenta uma incidência de 1 caso entre 4 a 8 milhões de nascidos-vivos (Domingo *et al.*, 2009) e 97% são de raça caucasiana (Gonzalez-Quereda *et al.*, 2011). Segundo Altamirano *et al.* (2014) existe um ligeiro predomínio do sexo feminino em relação ao masculino numa proporção de 1,5:1. No entanto, de acordo com a *Progeria Research Foundation*, afeta ambos os sexos de igual modo não havendo diferenças entre as raças.

A esperança média de vida é de 13 anos de idade, variando entre os 7 e os 27 anos (Altamirano *et al.*, 2014). De acordo com Sermidi *et al.* (2011) a esperança de vida para o sexo feminino é de 14 anos e para o masculino de 16 anos.

ii. Sinais/Sintomas

O fenótipo principal diz respeito a alterações do crescimento da criança, o esqueleto, a gordura corporal, a pele, o cabelo e o sistema cardiovascular. As crianças apresentam-se normais à nascença, sendo por volta do um ano de idade que começam a surgir as primeiras manifestações como pele esclerodérmica, que se caracteriza pelo espessamento da pele devido à excessiva deposição de fibras de colagénio, tornando-a dura e rígida (Scleroderma Foundation, 2010). Em segundo lugar, ocorre perda de gordura subcutânea e alopecia tornando-se visíveis as veias proeminentes do couro cabeludo (Gonzalez-Quereda *et al.*, 2011).

As principais características fenotípicas são a baixa estatura, baixo peso, olhos proeminentes, micrognatia em relação ao tamanho da cabeça, dentição anormal com apinhamentos e atrasada, articulações proeminentes (Pardo e Castillo, 2002), orelhas com ausência de lóbulos, lábios finos, nariz fino, rigidez articular generalizada, ausência de desenvolvimento das características sexuais secundárias (Gonzalez-Quereda *et al.*, 2011), voz aguda, clavículas distróficas (Sinha *et al.*, 2014).

Os sinais radiológicos característicos manifestam-se entre o primeiro e o segundo ano de vida, como:

- Desproporção craniofacial e atraso do encerramento das fontanelas (Campos, 2011);
- Malformação da mandíbula: esta apresenta-se pequena com um ângulo obtuso grande demais para o seu formato (Progeria Research Foundation, 2012);
- Osteólise dos ossos o que compromete a clavícula, as costelas e as falanges distais (Campos, 2011) e osteoporose (Pardo e Castillo, 2002);

- Ossos longos originando coxa valga e alargamento das metáfises (Campos, 2011) e corticais delgadas (Pardo e Castillo, 2002);
- Adelgaçamento e afunilamento das costelas (Progeria Research Foundation, 2012);
- Tórax com uma configuração piramidal (Progeria Research Foundation, 2012);
- Necrose avascular na cabeça do fémur (Pardo e Castillo, 2002);
- Displasia acetabular que leva à subluxação do quadril e resulta na perda do movimento da articulação (Progeria Research Foundation, 2012);
- Cabeça do úmero distal aumentada (Progeria Research Foundation, 2012);
- Pouca nitidez da metáfise/epífise femoral distal e da metáfise/epífise tibial proximal (Progeria Research Foundation, 2012);
- Difícil cicatrização de fraturas ósseas (Pardo e Castillo, 2002).

A acro-osteólise, caracterizada pela reabsorção do osso na falange distal, pode ser encontrada nos recém-nascidos, sendo mais tarde observada em todas as crianças. Tem tendência a se tornar mais grave com a idade. Esta alteração não está presente em todos os dedos, sendo que externamente, as pontas dos dedos se tornam bulbosas; não há sequências de dor associadas à acrosclerose (Progeria Research Foundation, 2012).

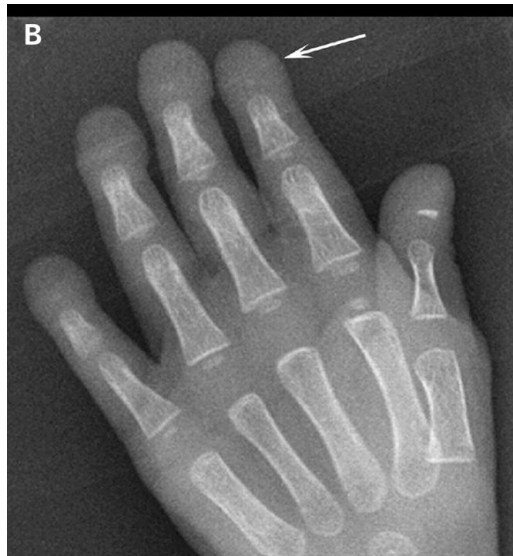


Figura 11 – Acro-osteólise das falanges distais dos ossos da mão de uma criança com HGPS

(Imagem disponível em

<http://hmg.oxfordjournals.org/content/15/16/2509/F2.expansion.html>). [Consultado a 27/07/2015]).

As crianças com HGPS desenvolvem contraturas das articulações e deformações ósseas desde muito cedo na infância. Esses comprometimentos são progressivos e prejudicam a sua capacidade de realizar atividades do dia-a-dia e de participar integralmente das atividades típicas de crianças da sua idade. A velocidade e o grau do avanço da doença é muito variável. Dores no quadril e nos pés são características comuns em crianças com HGPS mas podem também estar presentes noutras zonas. A dor no quadril pode ser repentina ou ter início insidioso e pode estar associada a trauma ou não. Pode ser um sintoma de grave problema ósseo e deve ser sempre avaliada por um clínico (Progeria Research Foundation, 2012).

Os sinais histopatológicos incluem alterações na pele com:

- Áreas de pele normal alternadas com áreas de pele esclerodérmica (Pardo e Castillo, 2002);
- Áreas onde há desorganização das fibras de colagénio e áreas hialinizadas (Pardo e Castillo, 2002);

- Perda de tecido adiposo subcutâneo (Pardo e Castillo, 2002).

As características das vias respiratórias típicas de crianças com HGPS incluem o seguinte:

- Hipoplasia mandibular (Progeria Research Foundation, 2012);
- Micrognatía e/ou retrognatía (Progeria Research Foundation, 2012);
- Limitação na abertura de boca (Progeria Research Foundation, 2012);
- Dentição anormal, com apinhamentos e erupção retardada (Progeria Research Foundation, 2012);
- Palato ogival (Progeria Research Foundation, 2012);
- Diminuição da flexibilidade do pescoço e articulações temporomandibulares (Progeria Research Foundation, 2012);
- Nariz estreito e narinas pequenas (Progeria Research Foundation, 2012).

Crianças com esta patologia não sofrem da doença de Alzheimer, nem de cataratas, nem de cancros típicos do envelhecimento. Órgãos como o fígado, rins, pulmões, sistema digestivo, medula óssea e cérebro não são afetados pela doença (Hennekam, 2006).

A nível cardiovascular existe a formação de placas de ateroma presentes em todos os vasos, principalmente nas artérias coronárias, na aorta e nas mesentéricas. (Pardo e Castillo, 2002). Todas as crianças que apresentam esta doença sofrem então de problemas cardiovasculares como enfarte agudo do miocárdio resultante de arteriosclerose (Lima *et al.*, 2011) e acidente vascular cerebral (Gonzalez-Quereda *et al.*, 2011). Estes são a principal causa de morte (em 75% dos casos) dos pacientes com HGPS.

Foi feito um estudo com um grupo de crianças, para avaliar os tipos de alterações que ocorrem nos vasos sanguíneos da cabeça e pescoço com o aumento da idade. A alteração mais frequente é o estreitamento do maior vaso sanguíneo presente na região do pescoço, a artéria carótida. O fluxo sanguíneo é bloqueado pelo estreitamento ou constrição dos vasos sanguíneos ou por coágulos sanguíneos. Gradualmente, o fluxo sanguíneo dirigido ao cérebro torna-se lento, o que aumenta a probabilidade de formação de trombos, podendo levar a derrames e acidentes isquémicos transitórios. Numa tentativa de compensar o bloqueio formam-se vasos sanguíneos colaterais para ajudar no fluxo sanguíneo e para tentar fornecer oxigénio às áreas do cérebro que antes eram servidas pelas artérias que foram estreitadas. No entanto, estes novos vasos sanguíneos são mais frágeis e de menor calibre do que os normais. Esta situação leva frequentemente a dores de cabeça, fraqueza muscular, paralisia num dos lados do corpo e/ou convulsões (Progeria Research Foundation, 2012).

Apesar de as veias periféricas poderem parecer proeminentes devido à escassez de gordura subcutânea, os vasos são tipicamente menos elásticos e é mais difícil de os encontrar do que possa parecer (Progeria Research Foundation, 2012).

Achados clínicos mostram que as crianças apresentam tempo de protrombina prolongado e contagem de plaquetas elevado que não são observados no normal envelhecimento fisiológico (Sinha *et al.*, 2014). Análises bioquímicas mostram resultados normais exceto níveis plasmáticos elevados de LDL e colesterol, e aumento da excreção urinária de ácido hialurónico (Sinha *et al.*, 2014).

Como características oculares, como estas crianças apresentam pele firme, ausência de gordura subcutânea na zona do globo ocular, ausência de sobrancelhas e cílios escassos, ao dormir os olhos ficam ligeiramente abertos o que leva a uma maior susceptibilidade de infecções e reação de “olho seco” que é frequentemente acompanhada por lacrimejamento (Progeria Research Foundation, 2012).

As crianças com HGPS têm ossos de menores dimensões do que outras crianças da mesma idade, e geralmente possuem densidade mineral ligeiramente mais baixa a baixa-normal tendo em consideração a diferença no tamanho dos ossos. Contudo, como são

menores, os ossos são relativamente mais frágeis do que os das crianças da mesma idade sem patologia. As fraturas espontâneas são raras e quando estas ocorrem, os ossos curam de forma apropriada (Progeria Research Foundation, 2012).

iii. Complicações na cavidade oral

Em qualquer caso, é aconselhável que desde cedo seja estabelecida uma relação de confiança entre o Médico Dentista, as crianças e os pais. É aconselhada a primeira ida ao dentista antes de a criança completar um ano de idade, ou até mesmo quando surgir o primeiro dente, devendo ser mantida uma rotina de visita de duas vezes por ano para consultas de rotina, aplicação de flúor e destartarizações.

Quando crianças com a HGPS se dirigem ao consultório, o Médico Dentista deve ter em consideração as evidências odontológicas como: apinhamento grave da dentição, má oclusão, erupção dentária ectópica, atraso e falha de erupção da dentição decídua e permanente, hipoplasia do esmalte em áreas localizadas principalmente nos incisivos centrais superiores, avaliação de existência de espaço suficiente para a dentição permanente nas arcadas tendo em consideração a discrepância entre o tamanho do dente relativamente à arcada, gengivite e doença periodontal, alta incidência de cáries, anquiloglossia, falsa fenda palatina (Progeria Research Foundation, 2012), músculo mentoniano hipertónico, ossos faciais hipoplásicos (García *et al.*, 2004) e atrofia dos processos alveolares (Reichert *et al.*, 2014).

a) Micrognatia/ retrognatia

Ao nascimento, a mandíbula destas crianças tem forma e tamanho normais, mas torna-se menor depois de 1-2 anos de idade. Isto resulta do fenómeno de osteólise que ocorre no viscerocrânio, mas a osteólise da mandíbula é mais acentuada fazendo com que haja retrognatismo. Tanto o ramo horizontal como o ramo ascendente tornam-se menores com a idade, e há um aumento do ângulo mandibular, muitas vezes até cerca de 150 graus (Hennekam, 2006).

Os ossos da face tornam-se mais pequenos e mais finos com o avançar da idade. Radiologicamente, a osteólise do viscerocrânio é difícil de comprovar, mas a diminuição do tamanho dos ossos faciais com a idade e a osteólise generalizada noutros ossos do corpo fazem com que seja muito provável (Hennekam, 2006).

O tamanho do neurocrânio é, em parte, dependente do crescimento do cérebro e apresenta-se próximo do normal. Isto, juntamente com a diminuição do tamanho dos ossos faciais, faz com que o crânio pareça relativamente grande em comparação com a face (Hennekam, 2006).

Segundo o estudo de Domingo *et al.* (2009) as medições cefalométricas realizadas a 15 crianças com HGPS forneceram uma base para interpretar diversas descobertas odontológicas como: o apinhamento dentário e a má oclusão, ambos associados com a discrepância entre o tamanho e o comprimento da arcada dentária.



Figura 12 – Micrognatía numa criança com HGPS

(Imagem disponível em <<http://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v2/i3/67.htm>>.

[Consultado em 27/07/2015]).

b) Apinhamento dentário

O apinhamento dentário é outra característica muito frequente na HGPS, devido ao tamanho limitado da maxila e da mandíbula (Gorlin e Sedano, 1968).

A micrognatía pode levar à perda tardia dos dentes decíduos, o que pode provocar demasiados dentes na cavidade oral, sendo, por vezes, necessário recorrer a extrações dos dentes decíduos para que os permanentes ocupem o respectivo lugar (Maloney, 2010).



Figura 13 – Apinhamento dentário numa criança com HGPS

(Imagem disponível em <<http://www.alienufotruth.com/the-starchild-human-or-alien/>>. [Consultado em 27/07/2015]).

c) Atraso e/ou ausência de dentições

Nestas crianças, a erupção dos dentes é atrasada. A idade média de erupção do primeiro dente é 14 meses. Os dados sobre a erupção de dentes permanentes são escassos, mas também se apresentam atrasos, variando de 8 a 14 anos (Hennekam, 2006).

A hipodontia, que é considerada uma anomalia dentária em que há ausência congénita de um ou mais dentes, excluindo os terceiros molares, estava presente na maioria dos pacientes com HGPS relatados por Domingo *et al.* (2009). Entre os indivíduos com radiografias disponíveis, 64% apresentavam falta de dentes congénita, afetando maioritariamente os segundos pré-molares permanentes.

Quando existe hipodontia acompanhada de atraso na erupção dos primeiros molares permanentes é muito provável que estejam envolvidos problemas hormonais, como é o caso relatado por Garcia *et al.* (2004). Neste trabalho foram encontradas alterações das hormonas de crescimento e hormonas sexuais.

Quando os incisivos contactam de maneira incorrecta e a dimensão vertical é muito baixa, os dentes posteriores não podem completar a sua erupção. O aparelho mais indicado nestes casos é o Simoes Network SN2 com arco de Scheler. O mecanismo de ação deste aparelho é o seguinte: depois de ser colocado na cavidade oral, o músculo estimulado é o estiloglosso que através de seus receptores no temporal, gera estímulos que provocam o deslizamento da língua para trás e para cima; mais tarde dá-se a rotação da mandíbula e, finalmente, ocorre uma mudança no centro de rotação, graças à ação principal do estiloglosso, de pterigóideo lateral, do digástrico anterior, e do pterigóideo lateral. Este aparelho também é utilizado em situações de mesioclusão, em que a mandíbula é movida para trás por excitação da sincondrose esfeno-occipital, diminuindo o tamanho da articulação temporomandibular (ATM) (Graber *et al.*, 1998).

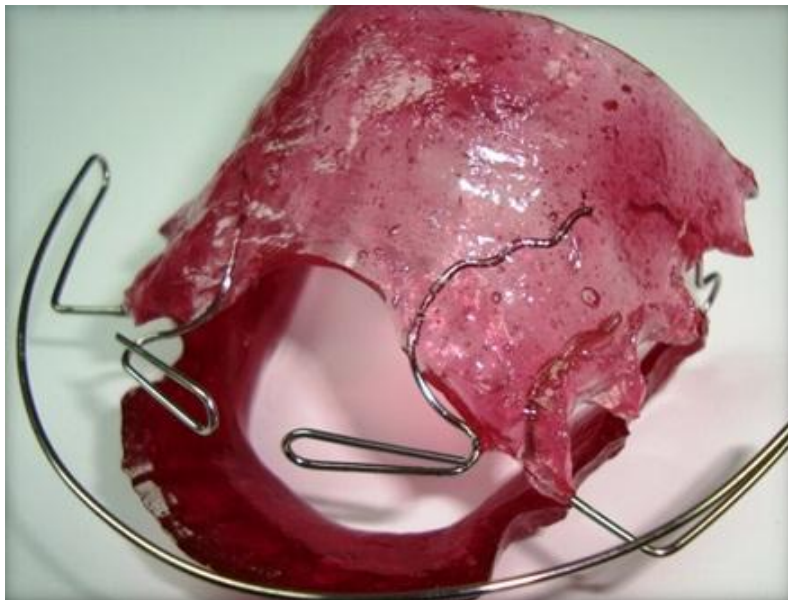


Figura 14 – Aparelho Simoes Network SN2

(Imagem disponível em <http://odontoespacio.net/noticias_detalle.php?cod=157>.

[Consultado em 27/07/2015]).

d) Alta incidência de cáries

O atendimento médico-dentário pode ser dificultado pela limitação de abertura de boca que estas crianças apresentam e por terem uma cavidade oral reduzida (Batstone e MacLeod, 2002). Contudo, isso não explica o número aumentado de cárie dentária

nestas crianças, uma vez que também ocorre em pacientes com uma higiene oral excelente.

Como a incidência de cáries é alta nestes indivíduos, o médico-dentista deve marcar consultas com frequência. Várias terapêuticas podem ser abordadas, com pasta dentífrica com flúor, boas instruções de higiene oral adequada às limitações destas crianças (Maloney, 2010).

Os pacientes que não apresentam alterações significativas nas articulações das mãos podem realizar a higiene oral perfeitamente, mas com supervisão de um adulto. É aconselhada a utilização de uma escova de dentes com uma cabeça pequena devido à pequena cavidade oral e limitada abertura da boca (Alves *et al.*, 2014).

e) Falsa fenda palatina

Várias características dos tecidos moles foram encontradas no estudo de Domingo *et al.* (2009). Abóbadas palatais ogivais eram duas vezes mais prevalentes em crianças com HGPS do que a forma do palato normal. Exceto para o paciente mais jovem, todas as outras crianças com abóbadas palatinas ogivais desenvolveram uma fissura sagital mediana ao longo do palato, sugerindo que a constrição do crescimento da maxila pode ter predisposto para esta alteração dos tecidos moles.



Figura 15 – Falsa fenda palatina num paciente com HGPS

(Imagem disponível em

https://www.progeriaresearch.org/assets/files/pdf/info_sheets/9_Dental_0410.pdf).

[Consultado em 27/07/2015]).

f) Anquiloglossia

Uma outra descoberta que foi estudada por Domingo *et al.* (2009) foi a presença de anquiloglossia nas crianças com HGPS. Conhecida como língua presa, constitui uma anomalia do desenvolvimento caracterizada por alteração no freio da língua que resulta em limitações dos movimentos desta estrutura, podendo gerar mudanças na fala e deglutição (Melo *et al.*, 2011). Na população em geral, a anquiloglossia pode variar de casos leves com significado limitado até exemplos raros de fusão completa da língua ao fundo da boca (Domingo *et al.*, 2009).

As principais consequências clínicas verificadas são o desenvolvimento de mordida aberta anterior, dificuldade na deglutição e na fala (Ruffoli *et al.*, 2005).

O médico-dentista deve observar sinais como: ápice da língua em forma de coração, pequena abertura da boca durante a fala, dificuldade em fazer determinados movimentos com a língua, mordida aberta anterior. Pode haver histórico de dificuldade na amamentação, imprecisão na articulação da fala e dificuldade de tocar com língua no palato (Lima e Weiler, 2009).

O método cirúrgico indicado para o tratamento da anquiloglossia é a frenectomia, que se resume em cortar o tecido fibroso na submucosa, excisionando-o sem prejuízo do periósteo (Lima e Weiler, 2009).



Figura 16 – Exemplo de anquiloglossia numa criança

(Imagem disponível em <<http://blogkamilagodoy.com.br/lingua-o-que-e-e-como-tratar-a-lingua-presa/>>. [Consultado em 27/07/2015]).

g) Periodontite localizada

Como estas crianças têm apinhamentos dentários severos, ocorre por vezes acumulação de placa bacteriana e tártaro nos dentes levando a que ocorra inflamação gengival e consequentemente periodontite. Como solução para este problema, deve ser realizada uma boa higiene oral diária e profissional de 6 em 6 meses e evitar alimentos com textura caramelizada e com alto teor de açúcares.

iv. Etiologia

A etiologia da síndrome foi descoberta em Abril de 2003, altura em que foi identificada a mutação no gene *LMNA* que codifica a lâmina A, uma das proteínas responsáveis pelo aparecimento de Progeria (Campos, 2006). Esta proteína é responsável pelo empacotamento do DNA e pela organização da superfície do envelope nuclear. O gene *LMNA* foi localizado no cromossoma 1 (*locus* 1q21.1-21.2), sendo constituído por 12 exões e com uma extensão de 25 kb (Lin e Worman, 1993; Wydner *et al.*, 1996).

A HGPS também pode surgir por mutações no gene *ZMPSTE24* que codifica uma metaloproteinase envolvida especificamente no processamento pós-tradução da pré-lamina A para lamina A (Kilic *et al.*, 1999; Hegele, 2003; Young *et al.*, 2006). O gene *ZMPSTE24* foi localizado no cromossoma 1 (*locus* 1p34) (Freije *et al.*, 1999).

O padrão de herança desta síndrome é autossómico dominante quando o gene *LMNA* está envolvido. Com menor frequência, pode também apresentar uma herança autossómica recessiva quando é causada por mutações no gene *ZMPSTE24* (Kilic *et al.*, 1999; Hegele, 2003; Young *et al.*, 2006; Shackleton *et al.*, 2005).

Todos os indivíduos com HGPS têm a patologia por mutação *de novo*, uma vez que os seus progenitores não são afetados.

A mutação mais frequente é p.G608G (GGC>GGT), que provoca um *splicing* aberrante no exão 11 e conseqüente deleção de 50 aminoácidos perto do terminal C da proteína lamina A, onde está presente o segundo local de corte usado durante a maturação proteica, pela proteína *ZMPSTE24* (Sandre-Giovannoli *et al.*, 2003). A perda desta sequência de aminoácidos impede o completo processamento da pré-lamina A, resultando na acumulação da forma farnesilada da lâmina A, também chamada progerina (Sandre-Giovannoli *et al.*, 2003).

Outras mutações *de novo*, também dominantes, no gene *LMNA* foram encontradas, mas com menor frequência: p.E145K (Eriksson *et al.*, 2003), p.G608S (Novelli e d'Apice, 2003), p.S143F (Madej-Pilarczyk *et al.*, 2008), p.R644C (Rankin *et al.*, 2008), p.T10I

(Csoka *et al.*, 2004), p.E138K (Gonzalez-Quereda *et al.*, 2011) e p.E578V (Mazereeuw-Hautier *et al.*, 2007).

Duas outras mutações no terminal C da lamina A (p.R471C e p.R527C) estão associadas com HGPS, mas não parecem afetar o *splicing* ou o processamento da lamina A (Cao *et al.*, 2003).

Foi ainda descrita uma mutação *missense* homozigótica, p.K542N, que leva a HGPS recessiva (Plasilova *et al.*, 2004). Este foi o primeiro caso descrito em que mutações recessivas estão associadas a esta síndrome.

Embora pareça ser muito raro, as mutações na síndrome HGPS parecem ter origem parental (D'Apice *et al.*, 2004).

a) Mecanismos moleculares das laminopatias

A síndrome HGPS pertence a um grupo de patologias designadas laminopatias, que afetam as laminas nucleares, dando origem a vários fenótipos.

Como previamente referido, mutações no gene *LMNA* foram identificadas na maioria dos casos desta síndrome. Este gene codifica a lamina A nuclear, sendo que as isoformas predominantes em células somáticas, lamina A e C, resultam de *splicing* alternativo. Estas isoformas estão na base da organização da face interna do invólucro nuclear (Mazereeuw-Hautier *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2008).

As lâminas são componentes estruturais da lâmina nuclear, uma rede proteica que reveste a membrana nuclear interna e que determina a forma, integridade e tamanho do núcleo. As lâminas desempenham também um papel importante na organização do complexo dos poros nucleares, recrutando outras proteínas como a emerina para o invólucro nuclear.

As lâminas A e C são muito importantes na estabilidade do núcleo e desempenham um papel na regulação da transcrição na resposta a estímulos químicos ou mecânicos. Estas

proteínas são filamentos intermédios, fazendo parte da rede da matriz nuclear (Lammerding *et al.*, 2004; Neveling *et al.*, 2007), e desempenham várias funções nucleares como estabilidade da cromatina e cromossomas, integridade dos telómeros, regulação da transcrição, da replicação do DNA, do controlo ciclo celular e diferenciação celular. Deste modo, alterações nas lâminas podem levar a uma grande variedade de patologias, que afetam o músculo estriado, adipócitos e nervos periféricos, podendo levar ao envelhecimento prematuro típico das laminopatias (Kudlow *et al.*, 2007; Worman e Courvalin, 2004).

É suficiente uma única mutação no gene *LMNA* para o desenvolvimento da síndrome HGPS (Kudlow *et al.*, 2007; Worman e Courvalin, 2004). Em mamíferos, a família das lâminas é constituída pelas lâminas A, B1, B2 e C. A expressão de um único gene leva à formação das laminas A e C, enquanto as B1 e B2 são codificadas por genes diferentes.

A expressão do gene *LMNA* dá origem a um pré-RNA que irá sofrer *splicing* alternativo no exão 11, levando à formação de dois RNAs diferentes que codificam para as laminas A e C. Estas duas lâminas são idênticas nos primeiros 566 aminoácidos. A lamina A possui 664 aminoácidos e tem um terminal C com 98 resíduos. Já a lamina C tem apenas 6 aminoácidos no terminal carboxílico.

A lamina A é normalmente produzida numa forma precursora, pré-lamina A, sofrendo depois modificações pós-tradução para a maturação da proteína. A presença nesta proteína de uma sequência CAAX no terminal C faz com que sofre adição de um grupo farnesilo. Esta modificação não ocorre na lamina C. Depois de farnesilada, a pré-lamina A sofre o corte dos últimos três aminoácidos, sendo posteriormente metilado o terminal C. Para obtenção da lamina A madura, ocorre ainda uma quebra proteolítica interna que remove os últimos 15 aminoácidos.

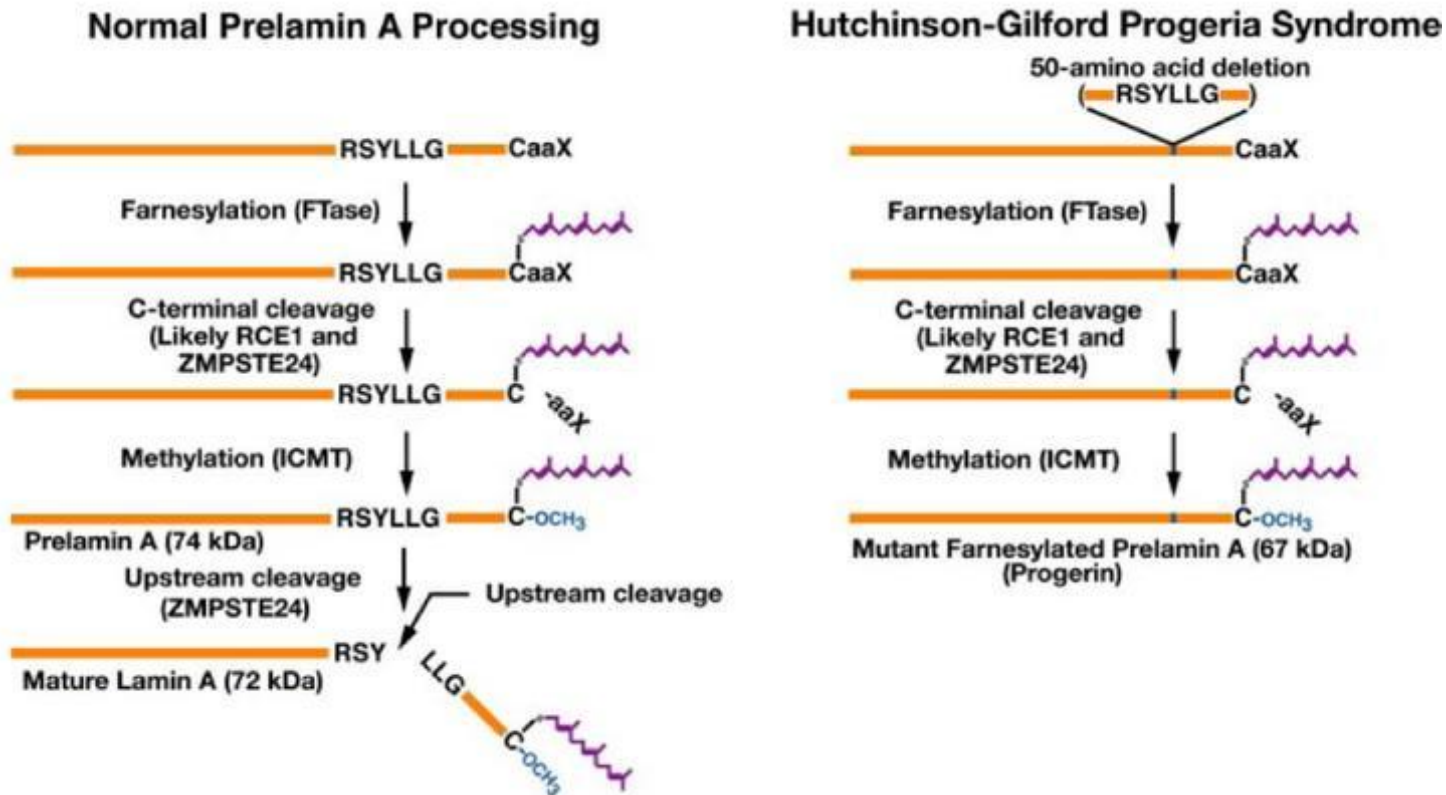


Figura 17 – Esquema representativo da farnesilação da pré-lamina A pelo processo normal em comparação com a maturação desta proteína na HGPS

(Imagem disponível em <<https://prescottgenomics.wikispaces.com/LMNA+Mutations>>. [Consultado em 27/07/2015]).

A proteína alterada presente nos indivíduos com HGPS, a progerina, que resulta da mutação mais frequente (p.G608G), é uma lamina A/C com processamento incompleto. A progerina permanece farnesilada pois ainda possui a sequência CAAX, mas falta-lhe parte do local de clivagem normalmente presente no terminal C. Esta forma alterada da lamina A leva à perda das propriedades mecânicas do invólucro e da matriz nuclear. Células com progerina irão apresentar progressão mitótica atrasada, que explica a deficiência de crescimento e prematuro envelhecimento característicos do fenótipo da síndrome HGPS (Scaffidi e Misteli, 2006; Gordon *et al.*, 2003).

Indivíduos com progerina irão sofrer alterações dos mecanismos nucleares que podem lesar os músculos estriados. Mutações diferentes nas laminas A e C podem causar vários fenótipos patológicos específicos em cada tecido.

b) Aconselhamento genético

Pais que já tiveram uma criança com HGPS possuem uma probabilidade de cerca de 2-3% de voltarem a ter uma criança com esta doença. Isto resulta de uma condição chamada “mosaicismo”, onde pai ou mãe tem a mutação genética da Progeria numa pequena proporção das suas células, mas não a manifestam. Se algum dos gametas dos pais tiver a mutação, então os pais poderão ter outra criança com Progeria. É assim aconselhado a realização de um teste pré-natal para verificar a alteração no gene *LMNA* (Progeria Research Foundation, 2012).

v. Diagnóstico

Uma vez que existem várias síndromes progeróides com fenótipos semelhantes é necessária a realização de um diagnóstico diferencial. Este é feito para exclusão de síndromes, como:

1. A síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch
2. A síndrome de Cockayne
3. A síndrome de Rothmund-Thomson
4. A síndrome de Werner

As síndromes de Cockayne, de Rothmund-Thomson, e de Werner são excluídas sempre que o exame oftalmológico seja normal e não haja presença de cataratas. Sempre que não haja manifestações clínicas no período neonatal pode excluir-se a síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch (Campos *et al.*, 2006).

O melhor diagnóstico da HGPS é feito quando são usados o exame clínico e o teste genético. Quando o médico suspeita que uma criança tem a doença, ele pode consultar um geneticista e/ou conselheiro genético sobre essa possibilidade. O teste genético é feito através de uma pequena amostra de sangue, e o resultado é normalmente fornecido entre 10 dias a 4 semanas, dependendo da extensão dos testes genéticos necessários. Hoje em dia, o teste pode ser realizado sem custos para as famílias (Progeria Research Foundation, 2012).

Investigações laboratoriais para deteção de distúrbios metabólicos, endócrinos e/ou imunológicos não revelam alterações significativas nos pacientes, embora o nível de ácido hialurónico possa estar 10-20 vezes aumentado na urina relativamente a grupos controlo. O ácido hialurónico mantém a integridade e textura do sistema músculo-esquelético, cutâneo e vascular. O facto deste componente se encontrar elevado em

poucas patologias pode ser útil para o diagnóstico de Progeria, sem nunca serem desprezados os dados clínicos do paciente (Campos *et al.*, 2006).

Por outro lado, existem certos sinais radiológicos e histopatológicos já descritos anteriormente que são frequentes na Progeria.

vi. Terapêutica

Até ao momento, não existe cura nem tratamento realmente eficaz para esta doença. No entanto, é importante que um correto diagnóstico seja realizado o mais rápido possível, de modo a melhorar a qualidade de vida destas crianças tentando reduzir a progressão da doença.

Uma vez que estas crianças apresentam um alto risco de ataques cardíacos e derrames, é aconselhada a realização anual de consultas ao cardiologista, doseamento de lípidos e glicose em jejum, medição da pressão arterial nos braços e pernas, eletrocardiogramas e ecocardiogramas (Progeria Research Foundation, 2012).

Para que estas crianças sejam submetidas a exames de diagnóstico ou até mesmo serem a cirurgias têm de ser realizada a sedação ou anestesia geral, no entanto, há maior risco de complicações devido à anatomia irregular das suas vias aéreas, bem como pela possibilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares adversos (Progeria Research Foundation, 2012).

A arteriosclerose pode ocorrer precocemente e é independente do regime alimentar. Contudo, como existe concomitantemente hiperlipidémia, hipercolesterolemia, estas crianças devem possuir uma dieta com gorduras poli-insaturadas (Campos *et al.*, 2006) com o intuito de diminuir os níveis de colesterol plasmáticos.

A maioria dos sintomas nas articulações pode ser tratada com analgésicos comuns, porém, os casos de dores mais significativas devem ser encaminhados para um especialista em ortopedia, devido ao aumento do risco de subluxação do quadril e necrose avascular da cabeça femural (Progeria Research Foundation, 2012).

Alguns dos medicamentos utilizados na atenuação dos sintomas são antioxidantes como a vitamina E e a coenzima Q que poderão atrasar o envelhecimento das células (Sermidi *et al.*, 2011). A morfina ajuda na atenuação das dores. A nitroglicerina pelas suas características vasodilatadoras é utilizada para prevenir complicações cardiovasculares, como a angina de peito (Sermidi *et al.*, 2011).

Uma das possibilidades de tratamento envolve o uso de níveis baixos de hormona de crescimento, mas a substituição hormonal teve efeitos insatisfatórios nestes pacientes (Shah *et al.*, 2008; De Paula Rodrigues *et al.*, 2002).

Uma das estratégias para tratamento dos sintomas desta síndrome é a utilização de inibidores da enzima farnesil-transferase (FTI), como é o caso do medicamento Lonafarnib. Esta classe de medicamentos inibe uma enzima necessária à agregação do grupo farnesil de proteínas. Como muitas proteínas que regulam o crescimento das células cancerígenas requerem farnesilação, os fabricantes de medicamentos têm vindo a desenvolver e testar esses medicamentos para avaliar o seu efeito sobre as células cancerígenas. As células da Progeria não são cancerígenas, mas a progerina é uma proteína que também precisa de ser farnesilada durante a sua maturação, sendo este grupo farnesil retirado para que a proteína possua função. A forma farnesilada da progerina acarreta parte do dano celular observado na Progeria. Os FTIs evitam a adição desse grupo farnesil à progerina e, por isso, foram considerados um possível tratamento para a Progeria. Vários investigadores conseguiram demonstrar o efeito da Lonafarnib utilizando culturas de células e modelos animais com HGPS. Nestas experiências, Fong (2006) foi capaz de reverter as alterações da estrutura nuclear, assim como melhorar a condição cardíaca dos ratos tratados com a FTI quando comparados com ratos não tratados. O fármaco impede que a progerina se una ao núcleo das células e assim permite diminuir os sintomas da Progeria. Ainda no mesmo estudo foi relatado que crianças com HGPS tratadas com FTI duas vezes por dia apresentavam efeitos secundários leves como diarreia e alterações na função hepática, devendo ser cuidadosamente vigiados, ajustando a dose do fármaco no caso de aparecimento de efeitos secundários inesperados (Fong, 2006) (Figura 18).



Figura 18 – Imagens de microscopia de fluorescência de células de indivíduos normais e pacientes com HGPS sem tratamento e sujeitos a tratamento com FTI (Imagem disponível em <<http://vector.childrenshospital.org/2012/09/first-ever-drug-trial-reverses-some-signs-of-aging-in-progeria/>>. [Consultado em 27/07/2015]).

A Pravastatina (marca comercial de Pravacol ou Selectina) é um membro da classe das estatinas. Este medicamento é normalmente utilizado para reduzir os níveis de colesterol e prevenir doenças cardiovasculares. Geralmente, crianças com Progeria não têm níveis de colesterol plasmático altos, mas este fármaco utiliza-se porque inibe a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase) bloqueando a síntese do grupo farnesilo (Varela *et al.*, 2008).

O Ácido Zoledrónico ou zoledronato (vendidos com os nomes comerciais Zometa e Reclast) é um bifosfonato. Este agente é usado para aumentar a densidade óssea de mulheres com osteoporose e evitar fraturas em pessoas que sofrem de alguma forma de cancro. Tem sido utilizado em crianças com uma doença óssea chamada Osteogenesis Imperfecta e para outros problemas ósseos. Crianças com Progeria têm normalmente baixa densidade óssea, sendo o ácido zoledrónico utilizado para auxiliar neste problema. Este medicamento também contribui para impedir a produção do grupo farnesil, que, como descrito atrás, está envolvido na patogénese da progerina (Varela *et al.*, 2008). Para tentar reduzir a osteoporose desenvolvida por estas crianças, podem ser fornecidos suplementos de cálcio (Sermidi *et al.*, 2011).

Actividades como andar, correr e saltar são uma óptima opção para manter a densidade mineral dos ossos, devendo ser incentivadas. Para manter a melhor saúde óssea possível, é importante que a dieta contenha cálcio e vitamina D em doses adequadas. A meta de ingestão de cálcio é de 1000 a 1200 mg por dia. Para facilitar a absorção do cálcio dietético destinado ao crescimento adequado dos ossos, recomenda-se que as crianças ingiram pelo menos 400 UI de vitamina D por dia. Tendo em conta que pode ser difícil a obtenção da vitamina D necessária a partir unicamente dos alimentos ingeridos, é recomendado o complemento de vitamina D (por exemplo, comprimido multivitamínico para crianças) (Progeria Research Foundation, 2012).

Uma dosagem leve de aspirina pode ajudar a prevenir eventos trombóticos, incluindo ataques isquémicos transitórios, derrames cerebrais e ataques cardíacos, por inibição da agregação plaquetária. A dose de aspirina é determinada pelo peso do paciente, devendo ser de 2-3 mg/kg uma vez ao dia ou em dias alternados (Progeria Research Foundation, 2012).

Para fazer com que as dores de cabeça cessem, o tratamento pode incluir repouso num ambiente silencioso e escuro, restrição de alguns agentes causadores tais como certos alimentos e bebidas, falta de sono e jejum. Alimentos e bebidas que contribuem para as dores de cabeça são o chocolate, queijo, nozes, açúcar, cafeína e álcool (Progeria Research Foundation, 2012).

Os exercícios de amplitude do movimento podem produzir algum benefício na preservação da amplitude articular. Os exercícios devem ser feitos várias vezes por semana e os alongamentos devem ser mantidos nas extremidades (Progeria Research Foundation, 2012).

O fortalecimento muscular pode ser benéfico para reforçar os músculos que se opõem às áreas de contraturas mais comuns, tais como o glúteo máximo, quadríceps crural que é responsável pela extensão da perna e flexão da coxa, e o complexo gastrocnémio plantar para ajudar a manter a amplitude articular (Progeria Research Foundation, 2012).

Apesar dos avanços médicos e tecnológicos em cirurgia cardiovascular (como cateterismos e *bypass*), estes não têm contribuído para melhorar a sobrevida destes pacientes, dada a sua elevada tendência para formação de placas ateromatosas (Pardo e Castillo, 2002).

O uso de RNA de interferência ou estratégias *antisense* podem ser úteis para reduzir a produção de progerina em pacientes HGPS, mas há ainda poucos estudos usando estas estratégias (Young *et al.*, 2005; Meta *et al.*, 2006).

Reichert *et al.* (2014) relataram o primeiro caso de terapia ortodôntica num paciente com HGPS. Estes autores não tinham qualquer informação sobre os movimentos de ortodontia nas crianças com esta síndrome. Sabiam que os pacientes sofriam de grandes anomalias ósseas incluindo osteoporose, osteólise, deformidades ósseas, e fracturas espontânea. Estes autores verificaram que o movimento dentário ortodôntico foi determinado pela remodelação coordenada dos tecidos periodontais como uma reação das células do tecido conjuntivo à pressão mecânica do aparelho ortodôntico.

A possibilidade de terapia génica é atualmente, o objetivo de múltiplas investigações, mas ainda sem resultados conclusivos (Campos *et al.*, 2006). Esta terapia consiste na introdução de genes que codificam proteínas envolvidas na síntese da lâmina A sendo o gene alvo introduzido nas células usando um vetor viral. Se a causa da Progeria fosse o encurtamento dos telómeros, o gene codificante da telomerase deveria ser inserido diretamente nas células e o paciente deveria tomar medicamentos que estimulem a produção da telomerase (Sermidi *et al.*, 2011).

III. Conclusão

A síndrome progeróide de Hutchinson-Gilford é uma doença muito rara, associada a uma vida curta para os seus portadores. Embora as manifestações clínicas da doença só surjam a partir do primeiro ano de vida, os pais devem estar atentos a todas as situações de anomalias no crescimento e desenvolvimento das crianças, principalmente na diminuição da gordura subcutânea e alopecia.

A principal causa da morte é o enfarte do miocárdio, sendo por essa razão importante que haja um diagnóstico precoce para que se consiga minimizar os efeitos da doença, através de medicação, hábitos alimentares saudáveis e até mesmo a prática de atividades físicas, atenuando assim a formação de placas de ateroma nos vasos sanguíneos.

A HGPS é causada por uma alteração no gene *LMNA*, localizado no cromossoma 1, que codifica a lamina A. Esta faz parte de uma estrutura importante que mantém o núcleo da célula unido. Qualquer alteração nesta lamina leva à formação da progerina em grandes quantidades, o que leva a instabilidade da lamina nuclear das células.

As características craniofaciais relatadas na literatura destacam a importância de ter cuidados especiais orais desde cedo por um médico-dentista, levando a uma redução de problemas orais e assim uma maior qualidade de vida.

Devido às alterações orais evidenciadas por estas crianças, os pais devem ter em atenção uma visita ao Médico-Dentista de 6 em 6 meses. Mesmo com higiene oral satisfatória estes pacientes possuem um alto índice de cáries dentárias. Por esta razão, devem ser aconselhadas as melhores técnicas de higiene oral, formas de evitar cáries utilizando pastas dentífricas com flúor evitar alimentos com alto teor cariogénico.

Por ser tão rara, esta síndrome apresenta um diagnóstico de difícil realização. É importante o incentivo à pesquisa, e principalmente, para que haja o aperfeiçoamento desta na busca de medicamentos que amenizem os sintomas da síndrome de Hutchinson-Gilford, uma vez que não existe uma cura definida. Nos trabalhos mais recentes, os investigadores têm testado medicamentos que atuam como inibidores da

enzima farnesil-transferase (FTI), sendo esta a principal estratégia utilizada. Até ao momento, o tratamento aplicado é diferente consoante a sintomatologia apresentada pelo paciente.

IV. Bibliografia

Agarwal, U. *et alli.* (2010). Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology*, 76(5), pp. 591.

Altamirano, F. *et alii.* (2014). Progeria: enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca en paciente joven. *Insuficiencia Cardíaca*, 9(4), pp. 198-203.

Alves, D. *et alli.* (2014). Clinical and radiographic features of Hutchinson-Gilford progeria syndrome: A case report. *World Journal Clinical Cases*, 2(3), pp. 67-71.

Campos, J., Faria, C., e Domingues, A. (2006). Envelhecimento fora do tempo. *Acta Pediátrica Portuguesa.*, 37(6), pp. 223-225.

Cancela, D. (2007). *O Processo de Envelhecimento*. O Portal dos Psicólogos, Universidade Lusíada do Porto.

Cão, L. *et alli.* (2003). Senescence, aging and malignant transformation mediated by p53 in mice lacking the Brca1 full-length isoform. *Genes & Development*, 17(2), pp. 201-213.

Csoka, AB. *et alli.* (2004). Novel lamin A/C gene (LMNA) mutations in atypical progeroid syndromes. *Journal of Medical Genetics*, 41(4), pp. 304-8.

D'Apice, MR. *et alli.* (2004). Paternal origin of LMNA mutations in Hutchinson-Gilford progeria. *Clinical Genetics*, 65(1), pp. 52-54.

De Paula Rodrigues, GH. *et alli.* (2002). Severe bone changes in a case of Hutchinson-Gilford syndrome. *Annales de Génétique*, 45(3), pp. 151-155.

Direção Geral de Saúde (2008). *Programa Nacional para Doenças Raras*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/555DD3B3-45F0-4F74-B633-28889E721BF1/0/i010420.pdf>>. [Consultado em 08/07/2015].

Domingo, DL. *et alii.* (2009). Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Oral and craniofacial phenotypes. *Oral Diseases*, 15(3), pp. 187-195.

Eriksson, M. *et alii.* (2003). Recurrent *de novo* point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*, 423(6937), pp. 293-298.

Fong, L. (2006). A protein farnesyltransferase inhibitor ameliorates diseases in a mouse model of progeria. *Science*, 311(5767), pp. 1621-1623.

Freije, JM. *et alii.* (1999). Identification and chromosomal location of two human genes encoding enzymes potentially involved in proteolytic maturation of farnesylated proteins. *Genomics*, 58(3), pp. 270-280.

Garcia, R., Ramírez, C., e Delgado, W. (2004). Síndrome de Hutchinson Gilford Progeria. Tratamiento de ortopedia funcional de los maxilares através de la rehabilitación neuro-oclusal. Reporte de un caso. *Ciencia Odontológica*, 1(1), pp. 71-79.

Gonzalez-Quereda, L. *et alii.* (2011). LMNA mutation in progeroid syndrome in association with strokes. *European Journal of Medical Genetics*, 54(6), pp. e576-e579.

Gordon, LB. *et alii.* (2003). Hyaluronan is not elevated in urine or serum in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Human Genetics*, 113(2), pp. 178-187.

Gorlin, RJ., e Sedano, HO. (1968). Progeria Hutchinson-Gilford syndrome. *Modern Medicine*, 46, pp. 62.

Graber, T., Rakosi, T., e Petrovic, A. (1998). Ortopedia Dentofacial con aparatos funcionales. *Harcourt Brace*, 2, pp. 13-74.

Hegele, RA. (2003). Drawing the line in progeria syndrome. *Lancet*, 362(9382), pp. 416-417.

Hennekam, R. (2006). Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome: Review of the Phenotype. *American Journal of Medical Genetics*, 140(23), pp. 2603–2624

Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo. [Em linha]. Disponível em <<http://genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/tricotiodistrofia>>. [Consultado em 12/07/2015].

Jones, K., Jones, M., e Casanelles, M. (2013). Smith’s Recognizable Patterns of Human Malformation. *Elsevier Health Saunders*, 7, pp.188-201.

Kilic, F., Johnson, DA., e Sinensky, M. (1999). Subcellular localization and partial purification of prelamin A endoprotease: an enzyme which catalyzes the conversion of farnesylated prelamin A to mature lamin A. *FEBS Letters.*, 450(1-2), pp. 61-65.

Kudlow, BA., Kennedy, BK., e Monnat, RJ. (2007). Werner and Hutchinson-Gilford progeria syndromes: mechanistic basis of human progeroid diseases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(5), pp. 394-404.

Lammerding, J. *et alli.* (2004) Lamin A/C deficiency cause defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *Journal of Clinical Investigation*, 113(3), pp. 370-378.

Lima, LL. *et alli.* (2011). Do you know this syndrome? Huntchinson-Gilford Syndrome (Progeria). *Anais Brasileiros Dermatologia*, 86(1), pp. 165-166.

Lima, M., e Weiler, R. (2009). Anquiloglossia e frenectomia lingual – relato de caso clínico em adolescente. [Em linha]. Disponível em

<http://www.cepsanny.com.br/pdf/anais2009/04-anquiloglossia_e_fresectomia_lingual_relato_de_caso_clinico_em_adolescente.pdf>. [Consultado em 27/07/2015].

Lin, F., e Worman H.J. (1993). Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *The Journal of Biological Chemistry*, 268(22), pp. 16321-16326.

Madej-Pilarczyk, A. *et alli.* (2008). Progeria caused by a rare LMNA mutation p.S143F associated with mild myopathy and atrial fibrillation, *European Journal Paediatric Neurology*, 12(5), pp. 427-430.

Maloney, W. (2010). The Integral Role of the Dentist in Treating Individuals with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *WebmedCentral*, 1(7), pp. WMC00446.

Manual Merkel, Biblioteca Médica Online. [Em linha]. Disponível em <<http://www.manualmerck.net/?id=194&cn=1647>>. [Consultado em 12/07/2015].

Mazereeuw-Hautier, J. *et alli.* (2007). Hutchinson-Gilford progeria syndrome: clinical findings in three patients carrying the G608G mutation in LMNA and review of the literature. *British Journal of Dermatology*, 156(6), pp. 1308-1314.

Melo, N. *et alli.* (2011). Anquiloglossia: relato de caso. *Revista Sul-Brasileira de Odontologia*, 8(1), pp. 102-107.

Meta, M. *et alli.* (2006). Protein farnesyltransferase inhibitors and progeria. *Trends in Molecular Medicine*, 12(10), pp. 480-487.

Morán, M. (2014). Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford. Causas, investigación y tratamientos farmacológicos. *Educación Química*, 25(4), pp. 432-439.

Neveling, K., Bechtold, A., e Hoehn, H. (2007). Genetic instability syndromes with progeroid features. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 40(5), pp. 339-348.

Novelli, G., e D'Apice, MR. (2003). The strange case of the “lumper” lamin A/C gene and human premature ageing. *Trends in Molecular Medicine*, 9(9), pp. 370-375.

Oliveira, C. *et alli*. (2003). Anestesia em Paciente com Xeroderma Pigmentoso. Relato de Caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 53(1), pp. 46-51.

Pardo, R., e Castillo, S. (2002). Progeria. *Revista Chilena Pediatría*, 73(1), pp. 5-8.

Plasilova, M. *et alli*. (2004). Homozygous missense mutation in the lamin A/C gene causes autosomal recessive Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 41(8), pp. 609-614.

Pollex, RL., e Hegele, RA. (2004). Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Clinical Genetics*, 66(5), pp. 375-381.

Progeria Research Foundation. (2012) *Manual sobre Progeria*. [Em linha]. Disponível em <http://www.progeriaresearch.org/assets/files/pdf/Progeria_Book_r2.pdf>. [Consultado em 02/03/2015].

Progeria Research Foundation. [Em linha]. Disponível em <http://www.progeriaresearch.org/progeria_101.html>. [Consultado em 08/07/2015].

Rankin, J. *et alli*. (2008). Extreme phenotypic diversity and nonpenetrance in families with the LMNA gene mutation R644C. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(12), pp. 1530-1542.

Reichert, C. *et alli*. (2014). Dental and craniofacial characteristics in a patient with Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 75(4), pp. 251–263.

Romanini, JS. *et alii.* (2005). Síndrome de Rothmund Thomson – Relato de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 80(2), pp. S177-188.

Ruffoli, R. *et alii.* (2005). Ankyloglossia: a morphofunctional investigation in children. *Oral Diseases*, 11(3), pp. 170–174.

Sandre-Giovannoli, A. *et alii.* (2003). Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford Progeria. *Science*, 300(5628), pp. 2055.

Scaffidi, P., e Misteli, T. (2006). Lamin A dependent nuclear defects in human aging. *Science*, 312(5776), pp. 1059-1063.

Scleroderma Foundation (2010). *Esclerodermia Localizada*. [Em linha]. Disponível em <http://www.scleroderma.org/site/DocServer/ESCLERODERMIA_LOCALIZADA2010.pdf?docID=343>. [Consultado em 08/07/2015].

Sermidi, B. *et alii.* (2011). Síndrome de Hutchinson-Gilford – Progeria: Aspectos biológicos e vulnerabilidade. *Encontro de Bioética do Paraná*, pp. 285-294.

Shackleton, S. *et alii.* (2005). Compound heterozygous ZMPSTE24 mutations reduce prelamin A processing and result in a severe progeroid phenotype. *Journal of Medical Genetics*, 42(6), pp. e36.

Shah, KN., Kaiser, HW., e Hanfland, J. (2008). Hutchinson-Gilford Progeria e Medicine. *Instant access to the mind of medicine*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.emedicine.com/derm/topic731.htm>>. [Consultado em 18/07/2015].

Sinha, J., Ghosh, S., e Raghunath, M. (2014). Progeria: A rare genetic premature ageing disorder. *The Indian Journal of Medical Research*, 139(5), pp. 667-674.

Varela, I. *et alli.* (2008). Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nature Medicine*, 14(7), pp. 767-772.

Wang, Y. *et alli* (2008). Epidermal Expression of the Truncated Prelamin A Causing Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Effects on Keratinocytes, Hair and Skin. *Human Molecular Genetics*, 17(15), pp. 2357-2369.

Worman, HJ., e Courvalin, JC. (2004). How do mutations in lamins A and C cause disease? *Journal of Clinical Investigation*, 113(3), pp. 349-351.

Wydner, KL. *et alli.* (1996). Chromosomal assignment of human nuclear envelope protein genes LMNA, LMNB1 and LBR by fluorescence in situ hybridization. *Genomics*, 32(3), pp. 474-478.

Young, SG. *et alli.* (2006). Prelamin A Farnesylation and progeroid syndromes. *The Journal of Biological Chemistry*, 281(52), pp. 39741-39745.

Young, SG., Fong, LG., e Michaelis, S. (2005). Prelamin A Zmpste24, misshapen cell nuclei, and progeria – new evidence suggesting that protein farnesylation could be important for disease pathogenesis. *Journal of Lipid Research*, 46(12), pp. 2531-2558.

Zen, P. *et alli.* (2011). Características clínicas de pacientes com anemia de Fanconi. *Revista Paulista de Pediatria*, 29(3), pp. 392-399.