



e-ISSN: 2594-679X

SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD E SUAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES

Layslly Cristina de Almeida Silva¹
Laís Silva Rios Saad¹
Eduarda Bonatto Volpe¹
Ana Paula Alves Lima¹
Laura Pinoti Laurindo¹
Maria Luísa RibeiroPissolato¹
Maria Eduarda Santos Affi Peixoto¹
Maria Luiza Frares¹
Antônio Sabino Rodrigues Filho¹
Elvis Kuhn Pinheiro¹
Vitória Address Zuchetti Soares¹
Laura Rodrigues de Mello¹ Tiago
Rodrigues Viana²

RESUMO

A mutação responsável pelas manifestações da síndrome de Hutchinson-Gilford, também conhecida como Progeria de Hutchinson-Gilford, está relacionada ao envelhecimento precoce e às complicações cutâneas, cardiovasculares e ósseas, que possuem grande impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes. A presente revisão integrativa de literatura selecionou artigos das bases de dados e portais National Library of Medicine of the United States of America (Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), PubMed Central, e PubMed, utilizando os publicados entre os anos de 2000 e 2020, com textos completos e submissões em português, inglês e espanhol como critérios de seleção. Este estudo evidencia que a síndrome supracitada possui como mecanismo principal o excesso da proteína progerina, que ocasiona um impasse na etapa pós transducional no processamento da pré-lamina A para lâmina A. Outrossim, conclui-se que as manifestações clínicas são marcadas por alterações na pele, sistema esquelético e cardiovascular e, dentre os sinais, os principais foram perda de gordura corporal, retardo no crescimento, rigidez articular, perda de cabelos e aterosclerose generalizada.

Palavras-Chave: Progeria, Senescência Celular, Laminina, Senilidade Prematura.

¹ Discentes de Medicina e Acadêmicos da Liga de Semiologia e Clínica Médica – LASECLIM pelo Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG). Várzea Grande – MT.

² Médico infectologista. Docente do curso de Medicina e Preceptor da Liga de Semiologia e Clínica Médica – LASECLIM pelo Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG). Várzea Grande - MT

ABSTRACT

The genetic mutation responsible for the clinical manifestations of the Hutchinson-Gilford syndrome, also known as Hutchinson-Gilford Progeria, is related to premature aging and to cutaneous, cardiovascular and bone complications. Those changes has an big impact on the life quality of the patients. This study selected articles in the following databases: National Library of Medicine of the United States of America (Medline), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), PubMed Central, e PubMed, using as selection criteria those articles published between the years of 2000 an 2020, with full text available and submissions in portuguese, english and spanish. This research reveals that the main mechanism of the mentioned syndrome is the excess of the progerin protein, that causes a difficulty in the post-transducional step in the process of prelamin A to lamin A. Otherwise, this study concludes that the most seen symptomatology is skin, skeletal and cardiovascular manifestations and, among the symptoms, the fat tissue loss, growth retard, joint rigidity, hair loss and general atherosclerosis are the most common.

Key-Words: Progeria, Cellular Senescence, Laminine, Aging, Premature.

INTRODUÇÃO

A síndrome progeróide de Hutchinson - Gilford (HGPS) pertence a um grupo de doenças genéticas raras e fatais denominadas Síndromes Progeróides, estas são caracterizadas por manifestações fenotípicas de envelhecimento prematuro, embora apresentem natureza distinta quanto às alterações genéticas e clínicas (FRANÇA, S., 2016; GUEDES et al., 2017).

A Síndrome de Hutchinson-Gilford, também denominada como progéria infantil ou clássica, destaca-se nessa categoria como a mais prevalente, acometendo, em média, um a cada 8 mil recém-nascidos. Foi descrita pela primeira vez em 1886, por Jonathan Hutchinson e sequencialmente por Hastings Gilford em 1904. Este último após observar em seus pacientes algumas características de envelhecimento não comuns a idade dos mesmos, denominou a condição de progéria, a partir da conjugação das palavras gregas “pro” e “geras” que juntas significam envelhecimento precoce (FRANÇA, S., 2016; GUEDES et al., 2017).

Os pacientes acometidos pela HGPS apresentam uma taxa de envelhecimento 7 vezes maior que a da população geral e as manifestações clínicas características da doença tornam-se evidentes a partir do primeiro ano de vida da criança. Além disso, observou-se que sua incidência é uniforme em todo o mundo, não apresentando predisposição étnica, geográfica ou de gênero, e que apesar de as crianças portadoras da síndrome nascerem aparentemente saudáveis, estas começam a exibir características de envelhecimento precoce a

partir dos 18-24 meses, sendo a idade média de sobrevivência 13,5 anos e a expectativa de vida situada entre 8 e 21 anos (FRANÇA, S., 2016; SINHA et al., 2014; PROGERIA RESEARCH FOUNDATION, 2010).

Acredita-se que a fisiopatologia da Progeria esteja relacionada a uma mutação do gene LMNA, responsável por codificar a lâmina A, também conhecida como laminina A. Tal alteração genética é conhecida como mutação de ponto, sendo que neste caso é responsável pela produção de Progerina, uma proteína nuclear aberrante que está associada à manutenção da forma e função celular. Assim, tal alteração ocasionará o acúmulo anormal desta proteína, que em grandes quantidades, está associada a uma redução da capacidade celular em resistir ao estresse mecânico (FRANÇA, S., 2016).

No entanto, o acúmulo dessa proteína só afeta células de origem mesenquimal e mesodérmica, que se encontra em constante divisão mitótica, caracterizando deste modo a apresentação clínica da doença, que é marcada por alterações na pele, no sistema esquelético e no cardiovascular, sendo os sinais mais prevalentes a perda de gordura corporal, retardo de crescimento, rigidez de articulações, perda de cabelos e aterosclerose generalizada (FRANÇA, S., 2016; GUEDES et al., 2017; PROGERIA RESEARCH FOUNDATION, 2010).

Entretanto não observou-se interferência no funcionamento das células neuronais, que se encontram em estado pós mitótico, de tal modo que os indivíduos com HGPS não apresentam alterações neurológicas, assim o seu desenvolvimento cognitivo e emocional não se encontra afetado (FRANÇA, S., 2016; GUEDES et al., 2017).

Portanto, este estudo possui o intuito de apresentar as implicações genéticas da síndrome de Hutchinson-Gilford, bem como os seus impactos nos diferentes sistemas do organismo.

METODOLOGIA

Este artigo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, seguida de análise qualitativa das principais alterações fenotípicas e genotípicas acerca da Síndrome de Hutchinson-Gilford no período compreendido entre fevereiro a agosto de 2020. Para o levantamento da produção científica, a pesquisa baseou-se nas seguintes bases de dados e portais: National Library of Medicine of the United States of America (Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), PubMed Central, e PubMed. Foram utilizadas as seguintes combinações de descritores do DeCS e MeSH: ``Progeria``, ``Senescência Celular``, ``Laminina`` e ``Senilidade

Prematura'' e seus equivalentes em inglês, ''Progeria'', ''Cellular Senescence'', ''Laminine'' e ''Aging, Premature''.

A lógica booleana foi utilizada a partir do operador *AND* e *AND OR* de modo a assegurar que as palavras-chave correspondessem simultaneamente ao escopo do tema do artigo, resultando nas seguintes combinações: ''Progéria and Senescência Celular'', ''Progéria and Laminina'', ''Progéria and Senilidade Prematura'', ''Progéria and or Senescência celular'', ''Progéria and or Senilidade Prematura'', ''Senescência Celular and Laminina'', ''Senescência Celular and or Senilidade Prematura'', ''Senilidade prematura and Laminina''.

Foram critérios de inclusão textos completos, artigos publicados entre 2000 e 2020 e publicações em outros idiomas como o inglês e espanhol. Foram critérios de exclusão artigos que não permitissem o acesso ao texto completo, publicações anteriores a 2000, assim como o não pertencimento aos critérios de elegibilidade e duplicatas.

A avaliação dos artigos foi realizada com base na leitura dos títulos e resumos dos mesmos a fim de detectar aqueles que pertenciam ao espectro do estudo proposto. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados partindo do critério compatível ao Nível de Evidência e Graus de Recomendação.

RESULTADOS

Na presente pesquisa constatou-se um total de vinte e um artigos, os quais passaram pela leitura criteriosa dos títulos e resumos de modo que sete foram excluídos por repetição nas bases de dados, não fazerem menção ao objeto de estudo no título e/ou resumo e/ou não estarem disponíveis na íntegra. Outrossim, a amostra final dessa revisão foi composta por catorze artigos científicos e publicações em geral, selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão anteriormente apresentados, como segue no Quadro 1.

Quadro 1. Características dos estudos envolvendo as principais alterações genéticas e morfofisiológicas dos portadores da Síndrome de Hutchinson-Gilford no período de 2000 á 2020.

Autor (ano publicação)	Tipo de estudo/ documento	Resumo dos resultados obtidos
PARDO e CASTILLO (2002)	Revisão bibliográfica	Epidemiologia, diagnóstico, diagnósticos diferenciais e prognósticos da Progeria.
KASHYAP et al. (2014)	Relato de caso	Caso relatado de paciente masculino de 3 anos com crescimento paralisado desde os 6 meses de idade, apresentando sinais compatíveis com o envelhecimento como alopecia, veias visíveis no couro cabeludo e nariz em bico.
RIVERA-TORRES (2013)	Estudo transversal	Disfunção mitocondrial observada em ratos, provocada pela laminina A mutante, contribuindo para o envelhecimento prematuro dos órgãos.
SINHA et al. (2014)	Estudo transversal	Aplicabilidade off label das drogas <i>Lonafarnib</i> , <i>Prevastatina</i> e <i>Zoledronic</i> na prevenção da osteoporose e doenças cardiovasculares dos portadores de Progeria.
LIMA et al. (2011)	Relato de caso	Paciente feminino de 1 ano e 4 meses com alopecia e epiderme atrófica. Clínica e histopatológico compatíveis com Progeria e em acompanhamento multidisciplinar.
MACEDO (2015)	Revisão bibliográfica	Alterações da cavidade oral: Micrognatia, retrognatia,

		apinhamento dentário, falsa fenda palatina, anquiloglossia e periodontite localizada.
WIENER e BROOKS-WILSON (2007)	Estudo transversal	Mutações no gene LMNA e exaustão das células-tronco relacionadas ao padrão de envelhecimento da Síndrome de Hutchinson-Gilford.
SAXENA e KUMAR (2020)	Estudo transversal	Edição gênica por vesículas de células-tronco como farmacoterapia para Progéria.
GONÇALVES (2014)	Revisão bibliográfica	Progressão das alterações e modificações ocasionadas pela Progéria.
GORDON et al. (2003)	Estudo transversal	Diagnóstico, estadiamento, clínica primária e secundária e correlação genótipo-fenótipo.
ZHAO et al. (2020)	Caso-controle	Comparativo da morfofisiologia entre portadores de Progéria e crianças hígdas.
ZHAO et al. (2020)	Caso-controle	Comparativo da morfofisiologia entre portadores de Progéria e crianças hígdas.
GUEDES et al. (2017)	Revisão de literatura	Influência genética (gene LMNA e Progerina) e tratamentos.
FRANÇA (2016)	Revisão bibliográfica	Laminopatias, síndromes do envelhecimento prematuro, distrofias musculares, neuropatias, lipodistrofias e Síndromes overlapping.

MORAN (2014)	Estudo transversal	Mutação no gene LMNA e Laminina A/Progerina. Abordagens terapêuticas em estatinas e bifosfonatos.
THE PROGERIA RESEARCH FOUNDATION (2012)	Manual	Principais alterações cardiovasculares, cutâneas, musculares e genéticas.

DISCUSSÃO

a) Alterações genotípicas

a.1) Teoria das Laminopatias

À Lâmina nuclear se dá o nome da membrana mais interna da carioteca que delimita o conteúdo nuclear. O invólucro nuclear (IN), mais externamente, que delimita o núcleo, é constituído por uma membrana dupla: a Membrana nuclear externa e a Membrana nuclear interna (MNI), sendo essa última intimamente ligada à Lâmina Nuclear. No nucleoplasma, local em que a Lâmina está situada, além do papel de estruturação da MNI, esta laminina também está envolvida nas funções de replicação e reparação do DNA, assim como na transcrição e modificações epigenéticas (BURKE e STEWART, 2006).

As lâminas podem ser classificadas em três categorias: Lâminas do tipo A, Lâminas do tipo B e Lâminas do tipo C, que ainda podem ser subdivididas.

As do tipo A surgem através de codificações do gene LMNA; importante base fisiopatológica das laminopatias, que também pode estar associado à origem das lâminas do tipo C (MOUNKES e STEWART, 2004).

Os diversos tipos de lâminas possuem funções diferentes, que podem ser explicados por alguns mecanismos. Essas diferenças podem residir em termos de expressão, já que a lâmina do tipo C está expressa na maioria dos tipos de células e as Lâminas do tipo A são expressas em diferentes linhagens de células durante a diferenciação celular. As lâminas do tipo A e B

passam pela fase de precursoras, já que, para atingir um grau de maturação passam por uma série de modificações transducionais (BURKE e STEWART, 2006).

Vale ressaltar, no entanto, que ambas as lâminas não existem exclusivamente na lâmina nuclear, mas também podem estar presentes no nucleoplasma. As modificações que podem ocorrer em ambas as lâminas são: farnesilação, clivagem proteolítica e metilesterificação, que tornam- as associadas à MNI, podendo, assim, acarretar em laminopatias (BURKE e STEWART, 2006).

a.2) Laminopatias

As laminopatias são distúrbios humanos causados por alterações nos genes LMNA, LMB1, LMB2, envolvidos no processo de codificação das proteínas envolvidas na lâmina nuclear, ou ainda em proteínas que interagem com os constituintes da lâmina nuclear e também com proteínas que interatuam nas lâminas. O tipo de mutação mais comumente encontrado é a substituição (CZOGALLA et al., 2011).

São mais de 340 mutações envolvidas no grupo das laminopatias e acredita-se que tais processos mutacionais possam estar associados a doenças comuns.

De acordo com o tipo de tecido acometido pelo distúrbio, pode-se classificar as laminopatias, sendo mais comum a que cursa com comprometimento do sistema muscular, causando por exemplo as distrofias musculares. Em segundo lugar encontram-se as lipodistrofias caracterizadas pela distribuição anormal de tecido adiposo.

Outra forma de acometimento das lâminas nucleares é a agressão sistêmica, em vários tecidos corpóreos, o que ocasiona sintomas variados e inespecíficos, cursando, frequentemente com características de envelhecimento precoce, como acontece na Síndrome de Progeria (CZOGALLA et al., 2011).

a.3) Relação LMNA e Progeria

Em estudo realizado por Eriksson (2003) foram identificados 80 genes causadores da Síndrome de Hutchinson- Gilford. Dentre os genes identificados, encontrava-se o LMNA, cujas mutações eram responsáveis por 6 laminopatias conhecidas (ERIKSSON et al., 2003).

Ainda assim, em estudo realizado por Giovannoli (2003), a lâmina A foi encontrada em 10 a 20% dos linfócitos de pacientes com HGPS, já a lâmina C foi encontrada na maioria das células (SANDRE-GIOVANNOLI et al., 2003).

a.4) Mutações

O gene LMNA corresponde a uma proteína composta por aproximadamente 64 aminoácidos com peso molecular de 70 KDa (QI et al., 2013). Supõe-se que a mutação mais comum da síndrome de Progeria clássica corresponde a uma substituição silenciosa de uma base nucleotídica, GGC→GGT, no cordão 608. O processo mutacional que ocorre no gene LMNA, dificulta, ou até mesmo impossibilita, o último passo pós transducional do processamento da pré-lamina A (forma imatura) para a lâmina A (forma madura). A proteína resultante desse processo se dá o nome de Progerina, que é incorporada de forma atípica ao invólucro nuclear (QI et al., 2013).

No desenvolver da doença e com o envelhecimento precoce das crianças, há cada vez mais acúmulo de Progerina, o que nos faz concluir que o principal mecanismo fisiopatológico envolvido na síndrome é o acúmulo dessa proteína e não necessariamente a presença de uma lâmina A mutada (PROKOCIMER et al., 2013).

Na Progeria, os fibroblastos, em especial, desenvolvem alterações nucleares muito típicas da síndrome, o que causa uma fragilidade exacerbada a tensões mecânicas e estressoras. Tal disfunção faz com que esse tipo de célula não possua uma reparação de DNA adequada, que cursa com apoptose e/ou necrose celular. Assim, os pacientes portadores da síndrome possuem uma duração de vida dos fibroblastos reduzida, quando comparada às outras células (PEREIRA et al., 2008).

a.5) Fenótipo celular

Com o crescente acúmulo de progerinas com estrutura e bioquímica alteradas, há a toxicidade demonstrada pela persistência da morfologia nuclear aberrante típica da síndrome pelas células da HGPS. Essas, possuem uma forma e arquitetura nucleares com alterações significativas como, invólucro nuclear lobulado, sendo este a evidencia citológica mais evidente da síndrome. Além disso, essas células possuem lâmina nuclear enrijecida com menor flexibilidade, perda da heterocromatina periférica e aglomeração dos canais de transporte e dos poros nucleares do IN.

Os fibroblastos HGPS, estruturas importantes na gênese da síndrome em questão, desenvolvem alterações morfológicas nucleares muito típicas, que os tornam mais sensíveis a injúrias em geral, porém antes de quaisquer alterações óbvias, os fibroblastos exibem anormalidades nos padrões de modificação das histonas e na expressão dos genes.

A expressão de 361 genes demonstrou estar sobre-regulada para fatores de transcrição,

para proteínas da matriz extracelular e para proteínas implicadas na aterosclerose, enquanto que para proteínas envolvidas na replicação do DNA e para a remodelação da cromatina em heterocromatina e eucromatina estava sub-regulada (SCHREIBER e KENNEDY, 2013).

a.6) Regulação do ciclo nuclear

A proliferação e diferenciação celular, ou seja, o ciclo celular, permite que a vida exista. Nesse ciclo, em uma fisiologia saudável, uma célula indiferenciada sofre 3 eventos: a duplicação do DNA (intérfase), a segregação dos cromossomos durante a mitose e a citocinese (fase mitótica), gerando células filhas idênticas.

Na expressão e acúmulo de progerinas, acontece a indução de alterações a nível do ciclo celular. À medida que a expressão da Progerina ganha proporções significativas, os pontos chaves de regulação do ciclo celular citados acima, ficam afetados.

Na fase mitótica geram-se atrasos na citocinese, nos cromossomos anormais e na binucleação e durante a interfase a fase G1 é mais extensa. Desse modo, as células envolvidas na HGPS abandonam o ciclo celular e começam um processo apoptótico.

a.7) Aberrações teloméricas e cromossômicas

Telômeros são as extremidades dos cromossomos. Essas estruturas correspondem à sequência de DNA repetidas e pouco reativas, impedindo que as extremidades de diferentes cromossomos estabeleçam interações entre si, conferindo, assim, a estabilidade genômica.

Na síndrome em questão, dois fatores estão relacionados com a instabilidade dos telômeros: a perda de expressão da lâmina A e o aumento da expressão da Progerina. Essa instabilidade leva a uma diminuição no tamanho dos telômeros e localização incorreta dos mesmos. Desse modo, há formação do fenótipo telomérico disfuncional característico dos fibroblastos da síndrome, comprometendo a integridade da célula (PEREIRA et al., 2008; SCHREIBER e KENNEDY, 2013; ARANCIO et al., 2014).

Uma vez que o desgaste e a disfunção dos telômeros, estão associados a doenças cardiovasculares em indivíduos saudáveis, é possível que também estejam implicados na doença cardiovascular aterosclerótica descrita na HGPS. Além disso, os telômeros disfuncionais ativam os fatores p53, o qual faz com que os telômeros encurtados suprimam a indução de tumores, contribuindo possivelmente para a raridade da expressão do cancro na síndrome, apesar da instabilidade genômica (PEREIRA et al., 2008).

a.8) Modificações nas histonas são um tipo de proteína encontradas nos cromossomos que se ligam ao DNA e ajudam a dar a forma cromossomal e também auxiliam no controle da atividade gênica.

Nas células mutadas na HGPS, a lâmina A disfuncional, surge uma série de alterações epigenéticas severas, tal como alterações nas modificações covalentes das histonas, que afetam a transição entre eucromatina e heterocromatina assim como, a sua localização espacial. Desta maneira, as alterações epigenéticas nas células na HGPS contribuem no seu conjunto de alterações padrão de expressão dos genes e todo o metabolismo celular, conduzindo em última instância para a expressão sistêmica da síndrome (PEREIRA et al., 2008; ZHAO et al., 2020).

b) Alterações fenotípicas

b.1) Alterações cardiovasculares

Ainda há poucos estudos que estabeleçam definitivamente quais são as alterações funcionais e estruturais cardiovasculares presentes em pacientes com Síndrome de Hutchinson-Gilford. Porém, sabe-se que há indícios de alterações moleculares que podem cursar com distúrbios no ritmo sinusal, além de distúrbios de função e anatomia, dos portadores de Progeria.

Diante de tal fato, estudos comparativos, buscam determinar as anormalidades cardiovasculares de pacientes que apresentam a Síndrome de Hutchinson-Gilford em diversos exames como ultrassonografia e eletrocardiograma (ZHAO et al., 2020).

Um estudo, realizado por Zhao (2020) contou com 7 crianças portadoras de SHGPS, 21 crianças saudáveis e 14 voluntários saudáveis mais velhos, entre os anos de 2014 e 2016 no Departamento de Pediatria Hospitalar do Hospital Xijing e buscou comparar resultados entre os voluntários para determinar de maneira mais clara quais alterações estão presentes comumente em pacientes com Progeria (ZHAO et al., 2020).

Dessa forma, dados ecocardiográficos apresentam a presença de calcificação na válvula aórtica, associada a estenose aórtica grave, septo intraventricular notável e hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) em um dos pacientes portadores de Progeria; outra criança SHGPS apresentou função diastólica do VE anormal (GONÇALVES, 2014).

Além dessas alterações específicas, pacientes com Progeria, quando comparados com crianças de idades pareadas saudáveis, apresentaram um diâmetro sistólico final do VE, volume diastólico final, volume sistólico final e massa menores significativamente. Já o diâmetro diastólico final do VE não exibiu diferenças. Essas anormalidades que causam prejuízo cardiovascular grave aos portadores de Síndrome de Hutchinson-Gilford, podem, em geral, cursar com possíveis complicações que podem levar ao óbito. As análises de tensão tridimensionais não exibiram distúrbios quando comparados os resultados de crianças saudáveis, com SHGPS e voluntários mais velhos. Não houve diferenças nas torções ou torção sistólica do VE. Contudo, a análise da falta de sincronia do VE mostrou um pico do ventrículo esquerdo menor em pacientes portadores de Progeria que em crianças hípidas e voluntários mais velhos saudáveis; já o tempo médio de pico do ventrículo esquerdo era menor em crianças saudáveis.

Por fim, ainda foi observado anormalidades vasculares cervicais em mais da metade dos pacientes portadores de Síndrome de Hutchinson-Gilford, do estudo, e lesões que se agravaram com o passar do tempo. Também, obteve-se como resultado a presença de manifestações típicas de placas ateroscleróticas e a artéria carótida curva em dois voluntários com Síndrome de Hutchinson-Gilford. Alterações essas, que foram comumente encontradas nos voluntários mais velhos e três pacientes com artérias finas. Tais alterações não estavam presentes em nenhuma das crianças voluntárias saudáveis.

Diante de tais dados exibidos por meio de estudos comparativos, é possível verificar que as anormalidades cardiovasculares presentes em crianças portadoras de Síndrome de Hutchinson-Gilford, apesar do envelhecimento precoce, não são comuns entre pessoas mais velhas. Tais anormalidades, agravam-se com o passar do tempo, evidenciando o prognóstico ruim da Progeria.

Outros achados cardiovasculares, como: cavidade do VE menor, elasticidade arterial diminuída, rigidez arterial aumentada, enrijecimento vascular acelerado, velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral prejudicada, fibrose vascular e o infarto agudo do miocárdio são fatores de risco para as principais complicações e causas de morte prematura nesta síndrome progeróide (ZHAO et al., 2020; GONÇALVES, 2014).

Logo, é possível por meio desta revisão refletir sobre o panorama geral dos pacientes que apresentam a Progeria e concluir quais são as principais e mais comuns alterações cardiovasculares (ZHAO et al., 2020).

b.2) Alterações cutâneas

A grande maioria dos indivíduos com HGPS nasce sem alterações cutâneas, mas as mesmas tendem a ser melhor percebidas por volta do primeiro ano de vida e muitas vezes são as primeiras características que indicam a síndrome.

Nessa fase o ganho de peso e o crescimento diminuem, há perda de tecido adiposo progressivamente, a pele passa a ser esclerodérmica e há início de alopecia, de modo que, com a evolução da doença, os portadores da síndrome apresentam a pele mais firme, com áreas mais rígidas, fibróticas e edemaciadas, com protuberâncias presentes no abdômen, glúteos, genitália e membros inferiores (PROGERIA RESEARCH FOUNDATION, 2010; GONÇALVES, 2014).

Essas alterações regridem até por volta dos 2 anos de idade, quando a pele passa a ser fina, seca e atrófica. Também apresentam uma variação de marcas hipopigmentadas nos locais de regressão e aparecimento de manchas hiperpigmentadas em todo corpo 16 (PROGERIA RESEARCH FOUNDATION, 2010; GONÇALVES, 2014; LIMA et al., 2011).

Há também a lipodistrofia, que se inicia por volta dos 3 meses de maneira silenciosa até os 4 anos de idade. Em que há da perda de tecido adiposo dos membros inferiores, tórax, crânio e face, que seria necessário para o desenvolvimento saudável dessa criança, da mesma forma que certas regiões do corpo, como o fígado, se tornam depósitos de gordura, mesmo que não seja natural desse local.

Devido a essa deposição de gordura apenas na região abdominal, esses indivíduos possuem um tronco de característica piriforme.

Outra consequência é a depleção de tecido adiposo intra-orbital levando a uma aparência de proeminência dos olhos (GONÇALVES, 2014; LIMA et al., 2011).

A doença também causa alteração na parede dos vasos, tornando-os mais endurecidos, tanto que um dos sintomas iniciais é a visibilidade da veia que atravessa a ponte nasal.

Com o passar do tempo, essa alteração dos vasos junto a pele - que está ficando mais fina- e a diminuição do tecido adiposo, resultam numa vascularização subcutânea mais visível e mais grosseira que o normal. Já os cabelos, ao nascimento, possuem todas as características normais, tanto em quantidade quanto textura, porém em alguns meses começam a cair progressivamente e ficam mais finos. Normalmente a queda inicia na parte posterior e nas extremidades do couro cabeludo, sendo a parte superior a última a cair. Por fim, permanecem alguns fios finos e ralos ou até mesmo nenhum cabelo. As sobrancelhas e

pelos em geral sofrem do mesmo dano, no máximo ficando alguns pelos claros (PROGERIA RESEARCH FOUNDATION, 2010; GONÇALVES, 2014; LIMA et al., 2011).

Por fim as unhas das mãos e pés passam a ter um formato diferente, são finas e rígidas, podendo chegar ao ponto de rachar, e crescer lentamente, mas em geral isso não acarreta problemas funcionais.

b.3) As alterações ósseas em crianças com Progéria se tornam mais perceptíveis com o avançar da idade e em alguns casos podem ser vistas no momento do nascimento e progredirem ao longo dos anos (GORDON et al., 2013).

A baixa estatura destes indivíduos se deve às inúmeras alterações ósseas encontradas, entre elas, osteólise, defeitos de formação óssea, osteoartrites e enrijecimento de articulações, além disso, a densidade mineral óssea é menor, mas não causa mais fraturas espontâneas do que o esperado em pessoas saudáveis (GONÇALVES, 2014; GORDON et al., 2013).

Para entender mais as alterações ósseas é possível identificá-las de acordo com o local em que estão instaladas. No fêmur são encontradas várias alterações, entre elas encurtamento, displasia do acetábulo e colo alargado que causam instabilidade articular e podem evoluir para subluxação, osteoartrite e coxa valga, em que o paciente se posiciona como se estivesse cavalgando¹⁸.

Nas falanges distais está presente aacro-osteólise, que pode aparecer em recém-nascidos ou até os 5 anos. Porém, independentemente da época do surgimento, essa condição afeta todas as crianças da síndrome.

Essa alteração óssea é associada a pele edemaciada e ruborizada, o que contribui para que as crianças tenham as extremidades dos dedos visivelmente arredondadas.

Na mandíbula ocorre hipoplasia, limitando, o espaço dos dentes e fazendo com que os mesmos sofram apinhamento. Essa distribuição faz com que os dentes sofram com cáries recorrentes, dismorfismo e descoloração (GORDON et al., 2013).

No crânio podem ser observadas várias alterações, entre elas alterações na face, como nariz pontiagudo com ponte nasal estreita, causada por retração dos ossos faciais com a idade e malformação mandibular progressiva com retrognatia e micrognatia. A desproporção facial se torna mais evidente devido ao tamanho normal dos ossos do neurocrânio (GONÇALVES, 2014; GORDON *et al.*, 2013).

A reabsorção clavicular progride lentamente, tornando-as curtas e distróficas que em conjunto com o afinamento das costelas aumenta o estreitamento do tórax e contribui

para que o tórax em pera seja mais perceptível (GORDON et al., 2013).

c) Sistemas não afetados

Apesar das fragilidades decorrentes de tal síndrome, sabe-se que alguns sistemas ou determinados órgãos destes pacientes não são afetados. Dentre esses sistemas ou órgãos têm-se: cérebro, sistema endócrino e imunológico (GONÇALVES, 2014). O cérebro passa a não desenvolver uma verdadeira situação prejudicial em sua funcionalidade. A única ressalva seria um caráter prejudicial do aspecto vascular, uma vez que a proteína mutante acarreta problemas apenas a tecidos de origem mesenquimal e mesodérmica (PROGERIA RESEARCH FOUNDATION, 2010).

Já o sistema endócrino, não sofre modificações suficientes que prejudiquem sua funcionalidade, visto que é apenas observado uma baixa concentração de leptina, o que dificulta sua capacidade de armazenar gorduras e uma certa resistência à insulina em boa parte dos indivíduos. No entanto, o seu funcionamento não é afetado (GONÇALVES, 2014).

Por fim, o sistema imunológico não sofre alterações suficientes e capazes de resultar em um aspecto negativo quanto à função, pois não se observa o desenvolvimento de infecções recorrente, além de se observar um processo de cicatrização, fraturas e cortes normal em indivíduos acometidos (GONÇALVES, 2014).

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que síndrome de Hutchinson-Gilford possui uma fisiopatologia predominantemente de origem genética, sendo seu principal mecanismo fisiopatológico o excesso da proteína Progerina, que é causada pelo processo mutacional que ocorre no gene LMNA, dificultando o último passo pós transducional do processamento da pré-lamina A (forma imatura) para a lâmina A (forma madura).

Sobre as manifestações clínicas dessa síndrome, pode-se inferir que há a prevalência de alterações cutâneas, esqueléticas e cardiovasculares, sendo os sinais mais prevalentes demonstrados pela perda de gordura corporal, retardo do crescimento, rigidez de articulações, perda de cabelos e aterosclerose generalizada, conduzindo os portadores da HGPS à redução da expectativa e da qualidade de vida devido as características precoces de senescência.

REFERÊNCIAS

- ARANCIO, W. PIZZOLANTI, G. GENOVESE, S. I. PITRONE, M. GIORDANO, C.
Epigenetic involvement in Hutchinson-Gilford progeria syndrome: a mini-review.
Gerontology. 2014. Vol. 60: 197–203.
- BURKE, B. STEWART, C. L. The laminopathies: the functional architecture of the nucleus
and its contribution to disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 22
September 2006. Vol. 7:369-405.
- CZOGALLA, M. MAGIERA, M. RZEPECKI, R. Laminopathies: the molecular background
of the disease and the prospects for its treatment. *Cell Mol Biol Lett*. March 2011. Vol. 16:
114-48.
- DE SANDRE-GIOVANNOLI, A. BERNARD, R. CAU, P. NAVARRO, C. AMIEL, J.
BOCCACCIO, I. LÉVY, N. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science*. July
2003. Vol. 300: 2055.
- ERIKSSON, M. BROWN, W. T. GORDON, L. B. GLYNN, M. W. SINGER, J. SCOTT, L.
COLLINS, F. S. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford
progeria syndrome. *Nature*. 15 May 2003. Vol. 423: 293–8.
- FRANÇA, S. Laminopatias: da fisiopatologia à terapêutica. Coimbra: 2016.
- GONÇALVES, A. Síndrome de hutchinson-gilfor ou progéria: passado, presente e
abordagens terapêuticas futuras. Portugal: 2014.
- GORDON, L. BROWN, T. COLLINS, S. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Bene
Reviews*. 12 December 2013.



e-ISSN: 2594-679X

GUEDES, D. TAVARES, T. ANDRADE, D. SILVA, P. GOMES, F. Síndrome de hutchinson-gilford (progéria): uma breve revisão bibliográfica sobre a influência genética e tratamento. In: Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde, II., 2017, Campina Grande. Anais... Campina Grande: Realize; 2017. p. 1-6.

LIMA, L. RIBAS, C. PEREIRA, P. SCHETTINI, R. EIRAS, J. Você conhece esta síndrome? In: Anais Brasileiros de Dermatologia, 1., 2011, Rio de Janeiro. Anais... Rio de Janeiro, RJ: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2011.

MOUNKES, L. STEWART, L. Aging and nuclear organization: lamins and progeria. Current Opinion in Cell Biology. June 2004. Col. 16: 322–7.

PEREIRA, S. BOURGEOIS, P. NAVARRO, C. ESTEVES-VIEIRA, V. CAU, P. DE SANDREGIOVANNOLI, A. LÉVY, N. HGPS and related premature aging disorders: from genomic identification to the first therapeutic approaches. Mechanisms of Ageing and Development. Jul- Aug 2008. Vol. 129: 449–59.

PROGERIA RESEARCH FOUNDATION. Manual sobre Progéria: Um guia para famílias e profissionais de saúde que assistem crianças com Progéria. Peabody, MA, 2010.

PROKOCIMER, M. BARKAN, R. GRUENBAUM, Y. Hutchinson-Gilford progeria syndrome through the lens of transcription. Aging Cell. Aug 2013. Vol. 12: 533–43.

QI, C. Y. XIE, X. H. Hutchinson-gilford progeria syndrome and its relevance to cardiovascular diseases and normal aging. Biomedical and Environmental Sciences. May 2013. p. 382-389.

SCHREIBER, K. H. KENNEDY, B. K. When lamins go bad: nuclear structure and disease. Cell. 14 Mar 2013. Vol. 152: 1365–75. SINHA, J. GHOSH, S. RAGHUNATH, M. Progeria: A rare genetic premature ageing disorder. Indian J Med Res. 2014 May; 139(5): 667–674.



e-ISSN: 2594-679X

ZHAO, X. SONG, H. YANG, F. WU, D. GONG, W. ZHANG, Y. SUN, X. ZHENG, M.

Ultrasonic Characteristics of Cardiovascular Changes in Children with Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome: A Comparative Study with Normal Children and Aging People. *BioMed Research International*. 15 Apr 2020; vol. 2020.