



A SÍNDROME DE PROGERIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ian Nunes Montes Silva ¹

Leandro Silva de Araújo²

nunesian99@gmail.com

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Ciências da Saúde

RESUMO

Diversas enfermidades que acometem o ser humano, ainda hoje, não são completamente compreendidas, assim como a Síndrome de Progéria. O objetivo do estudo é pormenorizar esta patologia a partir de uma revisão de literatura. A pesquisa de caráter qualitativo, descritivo foi realizada por meio de uma revisão bibliográfica que utilizou as plataformas de busca SciElo, Google Acadêmico e PubMed. Selecionou-se 10 trabalhos para confecção desta revisão. A síndrome trata-se de uma doença rara, compatível com a vida, porém leva os indivíduos que por ela são acometidos à morte ainda na infância. O desenvolvimento pré e pós-natal é aparentemente normal, e a doença vem a se expressar por volta dos dois anos de idade, por conta de uma falha na tradução de uma proteína que compõe a lâmina nuclear das células. Este trabalho elucida algumas das características a respeito deste distúrbio tão pouco divulgado e conhecido pela população.

PALAVRAS-CHAVES: Progéria; Síndrome de Hutchinson-Gilford; HGPS; Doença genética

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de progéria, é uma doença genética de caráter autossômico dominante, muito rara e fatal que acomete cerca de 1 a cada 4-8 milhões de pessoas. O primeiro relato de pacientes com a síndrome foi registrado no ano de 1886 por Hutchinson, e mais tarde por seu colega Gilford, no ano de 1904, por isto é conhecida também como síndrome de Hutchinson-Gilford ou HGPS (MERIDETH, *et al.* 2012).

Esta síndrome se caracteriza clinicamente, por sua semelhança, em diversos aspectos, com o processo de envelhecimento, fazendo com que as pessoas

¹Graduando do 1º Período do Curso de Medicina, Universidade de Vassouras – UV – Vassouras.;

² Bacharel em Medicina Veterinária – UFV. Doutor em Medicina Veterinária Preventiva – UFV. Professor da Faculdade Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó.

acometidas por ela morram por volta dos 14,6 anos de idade, geralmente em decorrência de problemas cardiovasculares. O peso ao nascer e o desenvolvimento pós-natal geralmente são normais e na maioria das vezes os sinais e sintomas aparecem meses ou até mesmo anos após o nascimento. Embora os sintomas variem com relação a idade de início e gravidade, as pessoas portadoras de HGPS possuem um fenótipo muito semelhante (HARHOURI, *et al.* 2018).

Fisiopatologicamente, a enfermidade se caracteriza por uma mutação no gene que codifica proteínas pertencentes aos filamentos intermediários que constituem dois tipos de lâminas nucleares das células (Lâmina A e C). Este gene pode sofrer diversas variações, o que irá caracterizar as doenças conhecidas como Laminopatias Progeróides, que não necessariamente se caracterizam como HGPS (ULLRICH, *et al.*, 2015).

Atualmente os tratamentos e prognósticos para esta doença são bem escassos, isso se deve ao fato de os estudos serem restritos pelo baixo número de casos da doença em todo o mundo. Até o presente momento só existe um medicamento que se encontra em uso, que se chama FTI (Farnesyl Transferase Inhibitor) e age na síntese de proteína a nível celular (HARHOURI *et al.*, 2018).

Em decorrência da gravidade da doença e da falta de informação a respeito da mesma, o objetivo deste trabalho foi reunir dados sobre a enfermidade e compilá-los de modo a confeccionar uma breve revisão de literatura a seu respeito.

2. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma pesquisa qualitativa, ou seja, aquela que não se preocupa com representatividade numérica, mas, sim, com o aprofundamento da compreensão de um grupo social; de caráter descritivo pois o pretende descrever os fatos e fenômenos de determinada realidade (GERHARDT, SILVEIRA, 2009).

Para isto foi realizada uma pesquisa bibliográfica feita a partir do levantamento de referências teóricas já analisadas, e publicadas em artigos científicos. Realizou-se uma busca utilizando os descritores Progeria e Hutchinson-

Gilford progeria syndrome, nas plataformas SciElo, Google Acadêmico e PubMed por artigos publicados a partir do ano 2000.

Os artigos incluídos nesta pesquisa foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão: abordarem características da enfermidade foco, disponibilidade na íntegra online e publicados na língua portuguesa ou inglesa, dos quais 10 artigos foram eleitos para composição do trabalho.

Para análise de dados optou-se por uma análise de conteúdo temático-categorial, que trata-se de um método de “gavetas” que permitem a classificação dos elementos de significação constitutivos da mensagem (OLIVEIRA, 2008). A determinação das unidades de registro foi realizada por temas relevantes ao entendimento da doença.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 FISIOPATOGENIA

A nível celular, a Síndrome de progéria se caracteriza por uma falha na codificação de um gene específico, que é responsável por sintetizar as proteínas dos filamentos intermediários, componentes estruturais da lâmina nuclear. A lâmina nuclear é um componente estrutural da célula localizado entre a membrana interna do envelope nuclear e a cromatina. Ela possui diversas funções celulares, incluindo a participação na mitose, criação e manutenção da integridade estrutural do arcabouço nuclear, replicação do DNA, transcrição de RNA, organização do núcleo e apoptose (HARHOURI *et al.*, 2018).

A falha que desencadeia a síndrome ocorre por conta da deleção de 50 aminoácidos durante a síntese das proteínas dos filamentos intermediários, porém, essa deleção não afeta a capacidade da proteína de se localizar no núcleo da célula, nem de se ligar a proteínas normais da lâmina, isso ocorre em decorrência de os componentes necessários para esta interação não serem excluídos. Tal situação faz com que haja um acúmulo de proteínas mutantes (chamadas de Progerina) na lâmina nuclear das células (GORDON *et al.*, 2014).



Em condições naturais, a lâmina nuclear é sintetizada a partir de um precursor, a pré-lâmina A, que posteriormente vai passar por uma série de processos pós-traducionais, que incluem a farnesilação (adição de três grupos isoprenos à cisteína do grupo carboxil terminal catalisada pela enzima farnesiltransferase), clivagem dos últimos 3 aminoácidos e proteólise de 18 aminoácidos onde o grupo que sofreu farnesilação está incluso, para finalmente produzir a lâmina na sua forma funcional (KIERAN, 2015).

Pacientes portadores da síndrome de progéria, em virtude da deleção citada, apresentam esta proteína precursora mutante, fazendo com que a mesma apresente erros nos processos pós-traducionais para gerar a lâmina nuclear normal e funcional. Uma dessas imprecisões consiste na exclusão do local de clivagem que normalmente seria utilizado, como consequência desse processo, é produzida uma proteína que permanece farnesilada e que irá se manter ancorada na membrana nuclear interna (HARHOURI *et al.*, 2018).

O acúmulo da progerina na lâmina nuclear causa múltiplos efeitos tóxicos às células, com efeitos dramáticos na estrutura e função do envelope nuclear, fibroblastos primários com proliferação reduzida e envelhecimento prematuro, disfunção mitocondrial, perda de heterocromatina periférica e mecanismos de reparo de DNA prejudicados. É provável, também, que o nível de acúmulo dessa proteína determine a gravidade da doença, uma vez que, em estudos realizados com camundongos, observou-se que os animais que possuíam a progerina desenvolvem os sintomas, entretanto, a retirada das lâminas nucleares por completo impedia a manifestação da doença (ULLRICH *et al.*, 2015).

Outro estudo aponta a presença da progerina mesmo em pessoas normais, porém com idade avançada, o que nos permite afirmar que esta proteína está associada ao processo normal de envelhecimento, logo podemos dizer que a síndrome de progéria se trata de um processo de envelhecimento prematuro (HARHOURI *et al.*, 2018).

3.2 SINAIS CLÍNICOS

3.2.1 ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS

Alterações de natureza dermatológica geralmente são os primeiros sinais aparentes de HGPS, se manifestando em diferentes idades e podendo variar conforme gravidade de cada sinal dermatológico. Embora tenha nascido com cabelos, os cabelos cranianos são perdidos ao longo dos primeiros anos, com preservação dos cabelos sobre as áreas do vértice por mais tempo, não possuem sobrancelhas e seus cílios são raros. Vascularização superficial proeminente que se manifesta como veias aparentes principalmente no couro cabeludo, mas também é comum ao longo do corpo. Hipo e/ou hiperpigmentação em áreas de alterações esclerodérmicas. Ao redor dos olhos, a pele enrijecida, juntamente com a diminuição de gorduras pode aumentar o risco de ressecamento da retina (ULLRICH *et al.*, 2015).

3.2.2 FALHA NO AMADURECIMENTO

Aparentemente, as crianças portadoras de HGPS possuem um desenvolvimento fetal e pós-natal normal, porém, já nos primeiros anos de vida elas começam a desenvolver falhas no crescimento, que caracterizam lipoatrofia generalizada (diminuição ou perda do tecido adiposo subcutâneo) que culminam em veias proeminentes na região do crânio, pescoço e tronco, e em características clínicas como resistência à insulina, sensibilidade a baixas temperaturas e desconforto nos pés que são resultados da falta de gordura subcutânea. Nos primeiros anos de manifestação dos sintomas o peso de um portador de HGPS cai para um terço do peso ao nascer e chega ao final da vida pesando aproximadamente 14 Kg e medindo 1 metro de altura (HENNENKAM *et al.*, 2006).

3.2.3 CARACTERÍSTICAS CRANIOFACIAIS

As características craniofaciais típicas incluem desproporção craniofacial, crânio estreito, olhos proeminentes, ponte nasal estreita com ponta nasal larga, face



média e inferior desproporcionalmente pequena, falta de gordura facial e veias proeminentes do couro cabeludo. (Artigo 2) A escassez de gordura no couro cabeludo leva a um afinamento da calvária, manchas no crânio, marcações vasculares proeminentes, fechamento tardio dos fontículos anterior e posterior, suturas sagitais, escamosas e lambdoideas alargadas, desproporção craniofacial, com cabeças maiores com relação a face. Com relação a mandíbula, possuem ramos curtos, fossas glenóides rasas e achatamento dos côndilos mandibulares, bem como o conhecido palato em forma de V e dentição desorganizada, acarretando com isso uma abertura oral limitada (ULLRICH *et al.*, 2015).

3.2.4 MANIFESTAÇÕES CEREBROVASCULARES

As doenças cerebrovasculares como o acidente vascular cerebral (AVC) são responsáveis pela morte de mais de 10% dos portadores de HGPS. Os AVCs e os ataques isquêmicos geralmente são acompanhados por paralisia de um lado do corpo, dores de cabeça, fraqueza muscular e convulsões. Quando estas manifestações aparecem, provavelmente já ocorreram uma série de infartos “silenciosos” (sem sintomas clínicos dramáticos), que com o tempo podem levar a sinais neurológicos. Curiosamente, as manifestações cerebrovasculares observadas em crianças HGPS são distintas daquelas observadas em pacientes com envelhecimento natural, sendo que estes apresentam maior percentual de aneurismas, o que não é comum em pacientes com HGPS e também não apresentam deterioração cognitiva (ULLRICH *et al.*, 2015).

3.2.5 ANORMALIDADES ÓSSEAS E CARTILAGINOSAS

Esta doença afeta a matriz extracelular dos tecidos ósseos e cartilagosos, causando problemas nas articulações e na estrutura dos ossos. O desenvolvimento da estrutura e densidade óssea apresentam uma displasia que não se baseia na desnutrição. Um impacto importante dessa displasia se apresenta no quadril, que pode resultar em luxação frequente e incapacidade de suportar peso. A parte

superior do tórax se estreita gradualmente com o aumento da osteólise das clavículas e das costelas superiores, o que causa ombros estreitos característicos. Contraturas articulares, devido a alterações ligamentares e cutâneas, limitam a amplitude de movimento (HENNENKAM *et al.*, 2006).

3.2.6 FUNCIONAMENTO SISTÊMICO NORMAL

Geralmente, o funcionamento dos sistemas renal, hepático, neurológico, gastrointestinal e imunológico permanece inalterado. Acredita-se que isso se deve ao fato de as células desses sistemas terem uma menor expressão da progerina (ULLRICH *et al.*, 2015).

3.3 DIAGNÓSTICO

A HGPS faz parte de um grupo de doenças caracterizado como laminopatias progeróides, que são caracterizadas por falhas na codificação do gene LMNA. Estas doenças podem ser facilmente confundidas com o HGPS típico, como por exemplo a Acrogeria, Seip, síndrome de Cockayne, Síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Hallermann-Streif, Displasia mandibuloacral, Síndrome progeróide neonatal entre outras síndromes (ULLRICH, *et al.* 2015).

Comumente, o diagnóstico de HGPS é feito através das características clínicas do paciente, considerando todos os sinais fenotípicos, porém, existe a análise de mutação direcionada que pode ser usada para identificar mutações no gene LMNA associado a HGPS. A análise de toda a região de codificação pode ser usada para diferenciar a doença tradicional de outras síndromes progeróides. Já a gravidade da doença, acredita-se que está associada ao nível de progerina que se acumula nos tecidos (SARKAR, *et al.* 2000).

3.4 TRATAMENTO

Até o momento existe apenas um tratamento disponível para uso em humanos, que são os Inibidores de farnesiltransferase. A HGPS é causada por



mutações no gene LMNA, gerando uma proteína permanentemente farnesilada, chamada progerina. Os inibidores da proteína farnesiltransferase (FTIs) são pequenas moléculas que se ligam reversivelmente ao local que normalmente iria se ligar à proteína anteriormente citada, com isso impedindo a farnesilação da progerina. Este tratamento possibilita modificações nos fenótipos da doença, incluindo redução de fraturas ósseas, aumento de peso, aumento da expectativa de vida, e patologia vascular melhorada (HARHOURI, *et al.* 2018).

Existem estudos em andamento com foco no desenvolvimento de alternativas para o tratamento desta enfermidade, como aqueles realizados com derivados de estatinas e aminobifosfonatos, compostos que prometem agir inibindo a farnesilação em HGPS e promoveram melhora significativa das anormalidades nucleares, bem como déficits ósseos, peso e tempo de vida. Outro potencial tratamento está relacionado com os inibidores de metilação, este processo é semelhante àquele que utiliza inibidores de farnesilação. Este medicamento modifica a pré-lâmina A após a tradução causando uma melhora na senescência celular de HGPS *in vitro*, e melhorou a doença e a morte precoce em um modelo de camundongo progeróide (ULLRICH, *et al.* 2015).

Além destes estudos, há outras que utilizam terapia com células tronco, terapia gênica e até mesmo resveratrol e rapamicina, que são tratamentos do envelhecimento propriamente dito (HARHOURI, *et al.* 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a elaboração deste trabalho foi possível perceber que os conhecimentos sobre a doença são relativamente recentes e que até 2004 não havia sequer forma de tratamento. A escassez de estudos relacionados à doença possivelmente se deve por conta do baixo número de casos incidentes na população, que variam de 1 a cada 4-8 milhões de pessoas.

Ao observar e comparar algumas características craniofaciais de paciente com HGPS e pessoas com envelhecimento normal, conclui-se que embora esta

síndrome se assemelhe muito com o envelhecimento natural, algumas características nos impedem de afirmar com certeza esta questão.

Por fim, foi possível observar que muitos aspectos, tanto clínicos como fisiológicos, permanecem ainda não elucidados, pois até o momento não se tem informações suficientes para compreender esta síndrome como um todo, porém, a medida que começamos a aprender mais sobre a síndrome, nos aproximamos cada vez mais da possibilidade de influenciar positivamente o atendimento clínico, tratamento e mortalidade de crianças portadoras de HGPS.

REFERÊNCIAS

GERHARDT, T.E., SILVEIRA, D.T. **Métodos de pesquisa**. Universidade Aberta do Brasil – UAB/UFRGS – Curso de Graduação Tecnológica/Planejamento e Gestão para o Desenvolvimento Rural da SEAD/UFRGS. 1. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009.

GORDON, L.B; ROTHMAN, F.G, OTIN, C.L; MISTELI, T, Progeria: A paradigma for Translational Medicine. **Cell**. Cidade, ano 2014, V. 156, n° , p. 400-407, janeiro 2014.

HARHOURI, K; FRANKEL, D; BARTOLI, C; ROLL, P; SANDRE-GIVANNOLI, A; LÉVY, N. An overview of treatment strategies for Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. **Nucleus**, Marseille, ano 18, V. 9, n° , p. , abril 2018.

HENNEKAM, R.C.M, Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Review of the Phenotype. **American journal of Medical Genetics Part A**. Amsterdam, ano 2006, V. , n° , p. , maio 2006.

KIERAN, M.W; GORDON, L.; KLEINMAN, M, New Approaches to Progeria. **American Academy of Pediatrics**. Boston, ano 2015, V. ,n° , p. ,maio 2015.

MERIDETH, M.A; GORDON, L.B; CLAUSS, S; SACHDEV, V; SMITH, A.C.M; PERRY, M.B; BREWER, C.C; ZALEWSKI, C; KIM, J; SOLOMON, B; BROOKS, B.P; GERBER, L.H; TURNER, M.L; DOMINGO, D.L; HART, T.C; GRAF, J; REYNOLDS,J.C; GROPMAN, A; YANOVSKI, J.A; HERMAN, M.G; COLLINS, F.S; NABEL, E.G; CANNON, R.O; GAHL, W.A; INTRONE,W.J, Phenotype and course of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. **The new england journal of medicine**. Cidade, ano 2008, V. , n° , p. 592-604, Fevereiro 2008.



OLIVEIRA, D.C. Análise de conteúdo temático-categorial: uma proposta de sistematização. **Revista de enfermagem**. UERJ, Rio de Janeiro, n° 16(4): 569-76. Out/dez de 2008.

POLLEX, R.L; HEGELE, R.A, Hutchinson-Gilford progéria syndrome. **Clinical Genetics**, London, ano 2004, V. , n° , p., abril 2004.

SARKAR, P.K; SHINTON, R.A, Hutchinson-Gilford progeria syndrome, **postgrad med jornal**, cidade, ano 2001, V. , n° , p. 312-317, junho/agosto 2000.

ULLRICH, N.J; GORDON, L.B. Hutchinson-Gilford progéria syndrome. **Handbook of Clinical Neurology**, cidade, ano 2015, V. 132, n°, p. , mes 2015.