

# DOENÇAS DO ENVELHECIMENTO OU SÍNDROME PROGERÓIDE

## DISEASES OF AGING OR PROGEROID SYNDROME

Marigene de F. Cordeiro de Queiroga<sup>1</sup>  
Email: marigenecordeiro@hotmail.com

**RESUMO:** entre as patologias relacionadas às doenças do envelhecimento, a síndrome de Hutchinson-Gilford, conhecida também como síndrome progeróide se configura como sendo uma doença estritamente genética muito rara, porém fatal, que pode afetar um em cada quatro a oito milhões de nascimentos, em todo o planeta. É uma doença que pode se manifestar em ambos os sexos, independentemente de raça ou situação econômica. Em 1886, o médico inglês Sir. Jonathan Hutchinson, foi o pioneiro a descrever os sinais relacionados a essa patologia. A partir do ano de 1904, outro médico inglês, Hastings Gilford fez uma série de diferentes estudos a respeito do seu desenvolvimento e características. Devido a essas realizações, surgiu a forma mais severa da doença, cuja denominação é conhecida até os dias atuais como Síndrome de Hutchinson-Gilford. Mesmo havendo outros tipos, a síndrome progeróide ou doença de Hutchinson-Gilford, atualmente é a mais comum, considerada como autossômica dominante, o que quer dizer que basta existir uma cópia alterada do gene para causar a doença. Essa patologia é o resultado de uma mutação genética, G608G, no axon 11 do gene LMNA (Lamin A), no cromossomo 1, portanto, se manifesta praticamente sempre em crianças que não apresentam nenhuma história dessa doença na família. Por causa de sua complexidade, continua sendo estudada, podendo-se afirmar que caso a caso surge uma nova esperança à cada etapa, que gradativamente os estudiosos passam a conhecer melhor as manifestações dessa doença. Existem, no entanto, uma série de questões em aberto para novos estudos, o que leva a um entendimento total a respeito dessa patologia, a partir de novas pesquisas no campo da genética, embora seja ainda uma incógnita ainda a ser resolvida.

**Palavras-chave:** Progeróide; Patologia; Síndrome; Autossômica.

**ABSTRACT:** among pathologies related to aging diseases, Hutchinson-Gilford syndrome, also known as progerid syndrome, is a very rare but fatal genetic disease that can affect one in four to eight million births in the entire planet. It is a disease that can manifest itself in both sexes, regardless of race or economic situation. In 1886, the English doctor Sir. Jonathan Hutchinson was the pioneer to describe the signs related to this pathology. From the year 1904, another English physician, Hastings Gilford made a number of different studies regarding its development and characteristics. Because of these achievements, the most severe form of the disease has emerged, the name of which is known today as Hutchinson - Gilford syndrome. Even though there are other types, the progerid syndrome or Hutchinson-Gilford disease is currently the most common, considered as autosomal dominant, which means that it is enough to have an altered copy of the gene to cause the disease. This pathology is the result of a genetic mutation, G608G, in axon 11 of the LMNA gene (Lamina A), on chromosome 1, therefore, it manifests almost always in children who do not present any history of this disease in the family. Because of its complexity, it is still being studied, and it can be affirmed that on a case-by-case basis a new hope emerges at each stage, which gradually learns the manifestations of this disease. There are, however, a number of open questions for new studies, which leads to a complete understanding of this pathology, from new research in the field of genetics, although it is still a mystery to be solved.

---

<sup>1</sup> Marigene de Fátima Cordeiro de Queiroga. Bacharel em Biomedicina pela Faculdade Maurício de Nassau, núcleo de Campina Grande-PB.

Keywords: Progerid; Pathology; Syndrome; Autosomics.

## INTRODUÇÃO

Para maiores informações a respeito da síndrome progeróide ou síndrome de Hutchinson-Gilford, é preciso voltar ao ano de 1886 quando o famoso médico inglês Jonathan Hutchinson descrevia pela primeira vez através de seus estudos, quando fez uma descoberta que, certamente iria revolucionar o campo da genética. Portanto, uma característica relacionada a uma doença cromossômica, a síndrome progeróide e tempos depois, para ser mais preciso, em 1904, foi ratificada por outro médico, também inglês, Hastings Gilford, cujo nome ficou conhecido como Síndrome de Hutchinson-Gilford (CAMPOS *et al.*, 2006).

Essa patologia ainda continua sendo motivos de muitas pesquisas no campo da genética para que sejam conhecida as razões que levam a alterações que provocam os sintomas da Progeria. Em vários estudos já realizados, chega-se à conclusão que essa mutação genética parece sempre ocorrer durante a mitose ou nos gametas dos progenitores quando ocorre a fecundação. Em praticamente todos os casos, apenas um par de bases em cerca de 25000 pares de bases de DNA que constituem o gene LMNA sofre essa mutação (ALVES, D. *et alli.* 2014).

Apesar de já se ter descoberto o gene que causa essa disfunção, pesquisas ainda são essenciais para que se possa conhecer melhor sobre a progeróide, porém existem outras possíveis causas para os sintomas e progressão da doença, como: a perda progressiva e acelerada das extremidades dos telômeros que controlam o número de divisões nas células.

Essa perda é verificada tanto no envelhecimento progressivo normal quanto no patológico do indivíduo, ou seja, há um encurtamento do telômero, a cada divisão celular, configurando-se numa espécie de contador do número de divisões celulares que se processam durante a vida. Em todas as células existe, na parte final dos cromossomos, uma substância, telomerase, que impede que o DNA se desgaste quando ocorrem as divisões celulares. Nesse caso específico, as células adultas não produzem a enzima telomerase, que é a responsável por reconstruir o telômero, por isso, sempre que uma célula se divide, o telômero se encurta e assim ocorre o processo normal de envelhecimento.

A helicase, uma enzima muito fundamental para a replicação do DNA, também apresenta uma anomalia. A expectativa de vida dos indivíduos portadores dessa patologia é bastante reduzida

e, fisicamente não se desenvolvem, tampouco chegam à maturação sexual necessária para a reprodução.

O desenvolvimento de uma metodologia para a concretização de uma pesquisa, cuja dissertativa descreve uma temática de cunho científico, se faz necessário buscar informações na literatura que especifica as causas e sintomas relacionadas à temática proposta, cujos estudos se foram realizados por renomados cientistas.

De acordo com Lakatos e Marconi (2003) a metodologia significa a organização de estudo sistemático, cuja intenção é investigar um fato ou um dado científico, ou seja, metodologia é o estudo da organização, dos caminhos a serem percorridos, para a realização de uma pesquisa ou um estudo, ou para se fazer ciência. Etimologicamente falando, significa o estudo dos caminhos e dos instrumentos utilizados para fazer uma pesquisa científica.

## **DISCUSSÃO TEÓRICA**

Dentro das possibilidades atuais encontradas nos estudos genéticos, pode-se afirmar que a síndrome progeróide continua a ser estudada, podendo-se dizer que a partir das pesquisas realizadas pelos geneticistas, pode haver uma fio de esperança para se conhecer as várias faces dessa doença. Isso são questões que ainda necessitam de muitas pesquisas para se chegar à sua total compreensão (SHAH, *et al.*, 2008).

Dentro de uma abordagem científica, é possível dizer que ainda não há um conhecimento muito claro sobre essa patologia. Portanto, a partir de pesquisas realizadas por cientistas franceses e americanos ficou confirmado que a progeróide é uma mutação genética que causa o envelhecimento precoce em crianças. De acordo com um estudo mais aprofundado, é possível que haja uma descoberta para cura dessa doença e ainda a novos indícios sobre as consequências do envelhecimento em pessoas sãs (CAMPOS *et al.*, 2006).

### **Como se desenvolve?**

De acordo com Shah, *et al.* (2008) o gene LMNA codifica as proteínas Prelamina A e Prelamina C, que são muito importantes na estabilização da membrana interior do núcleo das células, sendo a base estrutural que mantém a célula em equilíbrio.

Tais alterações chega a desestabilizar o núcleo das células, alterando a sua forma e sendo particularmente nociva para os tecidos sujeitos a forças físicas, como os tecidos cardiovasculares e os musculares ligados ao esqueleto. Tal transformação causa instabilidade no núcleo, danificando-o. Dessa forma, a regeneração dos tecidos é interrompida, portanto, ocorre a morte prematura das células (WORMAN; COURVALIN, 2004).

Em pesquisas genéticas que vêm sendo realizadas, é possível se chegar a uma conclusão que essa mutação genética ocorre quase sempre durante a mitose, ou nos gametas dos progenitores na altura da fecundação. No geral, em todos os casos, apenas um par de bases azotadas em cerca de 25000 pares que constituem o gene LMNA sofre a mutação (SHAH, *et al.*, 2008).

### **Sinais e sintomas**

Quanto aos sinais e sintomas relacionados à progeróide, as crianças aparentemente nascem saudáveis e só começam a evidenciar a sintomatologia do envelhecimento prematuro entre os dezoito e os vinte e quatro meses.

Em relação às características mais aparentes, se constata várias anomalias que são perceptíveis nos portadores da síndrome progeróide. São elas: artrose; baixa estatura; cabelo rarefeito ou ausente; clavícula anormal ou ausente; puberdade tardia; pele fina, seca e enrugada; pilosidade corporal reduzida; unhas finas; erupção tardia dos dentes e voz anormal (CAMPOS *et al.*, 2006).

Ainda de acordo com Campos *et al.* (2006) existem outros tipos sintomas recorrentes, que podem ser observados nos indivíduos portadores da patologia de síndrome progeróide. São eles: perda de massa corporal, daí a deficiência de crescimento; doenças cardiovasculares; rigidez nas articulações e aterosclerose generalizada. Esses indivíduos têm uma predisposição genética para doenças cardíacas associadas envelhecimento precoce, no entanto, sintomas característicos de idade avançada como cataratas, Alzheimer, distúrbios senis, não têm sido registrados.

Os traços mais marcante e característicos numa criança com progeróide que sobressaem fisicamente são: alopecia, perda de gordura subcutânea e osteólise; artrose; baixa estatura ou nanismo; dificuldades para se alimentar; face estreita; fenótipo emagrecido; hipoplasia terminal dos dedos; luxação do quadril; micrognatia/retrognatia; mobilidade articular reduzida; sobrancelhas ausentes; fontanela grande; lábios finos e lóbulo do pavilhão auricular pequeno (WORMAN; COURVALIN, 2004).

Outros aspectos de fundamental importância estão relacionados ao diagnóstico da progeria, sendo fundamental dentro dos parâmetros clínicos, realizado em crianças que apresentam sinais iniciais da doença, entre o primeiro e o segundo ano de vida. Não existe ainda um exame específico que constate o diagnóstico de progeria.

Quando observado a partir de um teste genético dos sinais e sintomas relacionados à patologia, somente um teste de sangue pode revelar que a criança tem um baixo nível de colesterol HDL, o chamado colesterol bom, que ajuda a manter as artérias abertas. Tal achado laboratorial não é um diagnóstico por si só, mas uma importante ajuda no suporte ao diagnóstico da progeria e também no direcionamento dos tratamentos paliativos. Atualmente, o diagnóstico definitivo pode ser confirmado através de um teste de DNA (ZEN, P. *et alli.* 2011).

No entanto, um dos sinais comumente encontrados nesses pacientes tem sido o aumento da excreção de ácido hialurônico na urina. Por outro lado, existem determinados sinais radiológicos e histopatológicos que podem determinar a doença. Em nível radiológico, existem alterações como: a osteoporose e a escoliose. Dentro das características histopatológicas se incluem algumas alterações na pele (SHAH, *et al.*, 2008).

Em relação ao tratamento, é possível afirmar que ainda não há a compovação de um tratamento que traga resultados concretos para os pacientes acometidos pela síndrome progeróide, apenas uns poucos tratamentos experimentais. No entanto, para que haja uma redução nos efeitos da doença, podem ser administrados medicamentos que visam minimizar a sintomatologia. Para tal, podem ser administrados complexos vitamínicos; co-enzima Q-10; ácidos gordos; anti-oxidantes; cálcio e nitroglicerina (VARELA, I. *et alli.* 2008).

Um fator relevante que deve ser levado em consideração e diferentemente de outras mutações genéticas, a progeróide não é uma doença familiar. Em vez disso, a mutação do gene tem uma chance de ocorrência que, estabelecem alguns pesquisadores, pode afetar um único espermatozóide ou óvulo, antes da concepção. Nenhum dos pais carrega tal mutação, o acidente genético que acontece na criança é absolutamente inusitado. A síndrome progeróide é considerada uma condição autossômica dominante, o que significa que, uma cópia alterado do gene em cada célula, é suficiente para causar tal desordem (SHAH, *et al.*, 2008).

Nas palavras do cientista Francis Collins, do Instituto de Pesquisas do Genoma Humano nos EUA, as implicações voltadas diretamente à pesquisa para se encontrar uma maneira de manipular o mapa genético vai muito além do envelhecimento precoce em indivíduos jovens, por ser diagnosticados com a síndrome de Hutchinson-Gilford.

Para o cientista acima citado, há uma explicação plausível quanto à descoberta das causas desse tipo de envelhecimento precoce, pois pode ajudar os cientistas a entender o que acontece no corpo humano conforme as pessoas ficam mais velhas (VARELA, I. *et alli*. 2008).

Especialista aponta que as atividades como andar, correr e saltar se configuram como uma excelente 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 1200mg por dia.

De acordo com as expectativas clínicas a partir de um acompanhamento de um especialista os pacientes diagnosticados com a síndrome progeróide, vivem em média até os quinze anos para o sexo feminino e dezesseis anos para o sexo masculino. Nesse idade é como se eles aparentassem noventa anos.

### **Outros fatores que podem contribuir para o envelhecimento precoce**

Algumas pessoas podem envelhecer mais rapidamente do que outras, independentemente se é ou não portador de qualquer doença genética que possa levá-lo a isso. Nesse caso é sugerido que deve haver uma predisposição genética que pode influenciar esse processo de envelhecimento, como a cor e a espessura da pele. Para os indivíduos com pele branca, de origem europeia, há uma tendência em apresentar os sinais de envelhecimento mais precocemente do que aqueles indivíduos de pele morena ou negra (LIN; WORMAN, 2009).

Na afirmação de Lin e Worman (2009) os principais fatores que desencadeiam o envelhecimento de determinados indivíduos são os fatores genéticos; o fotoenvelhecimento decorrente da exposição solar e outros fatores como o tabagismo, a exposição às alterações climáticas, as mudanças hormonais e os radicais livres, bem como a falta de uma alimentação adequada.

O processo de envelhecer é regulado por genes que desempenham uma mudança geral na constituição física do indivíduo. Nos seres humanos, esse processo depende também de muitos fatores ambientais e de como conduzir a vida. Os fatores genéticos desempenham um papel fundamental no controle do processo de envelhecimento. As principais razões para que ocorra o envelhecimento está diretamente ligado às alterações (LIN; WORMAN, 2009).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseando-se nos contextos e conceitos, cujos fundamentos defendidos e definidos pelas mais variadas informações contidas na literatura que tratam dos casos de indivíduos portadores da síndrome progeróide, se configura como uma doença muito rara, que está associada a uma vida breve para os seus portadores. Embora seja confirmada as manifestações clínicas da doença a partir do primeiro ano de vida, os pais devem estar atentos às situações de anomalias relacionadas ao crescimento e desenvolvimento, principalmente na diminuição da gordura subcutânea e alopecia.

Por ser muito rara, a síndrome progeróide, o seu diagnóstico é de difícil realização. Por isso é muito importante incentivar as pesquisas nesse campo, principalmente, para que possa haver um aperfeiçoamento para se buscar medicamentos que amenizem os sintomas da síndrome de Hutchinson-Gilford, uma vez que não existe ainda, uma cura definitiva. Alguns trabalhos tem apontado que através de estudos e testes, alguns medicamentos atuaram como inibidores da enzima farnesil-transferase (FTI), sendo esta a principal estratégia utilizada. Até presente momento, o tratamento aplicado está fazendo alguma diferença na sintomatologia apresentada pelo paciente.

Os cientistas têm acreditado que através da terapia genética será possível encontrar a solução em longo prazo para essa patologia. Uma delas é a terapia da teoria do gene mutante: uma das formas de tratamento possível seria inserir o gene que codifica as proteínas nos pacientes com síndrome progeróide, anexando o gene pretendido a um vírus, por exemplo, o da gripe, como um vetor. Outra terapia é a teoria dos telómeros: injetando-se o gene da telomerase diretamente no interior da célula e dando ao paciente uma droga que estimule a produção de telomerase.

Independentemente se o indivíduo é ou não portador da síndrome progeróide, o processo de envelhecer é um fenômeno puramente bioquímica. Na atualidade existem alguns tratamentos com medicamentos e cosméticos podem contribuem para amenizar as sequelas causadas à pele dos portadores da síndrome de Hutchinson-Gilford, embora muito eficazes, é impossível prolongar a vida dessas pessoas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

LAKATOS, E. M. de A.; MARCONI, M. de A. *Fundamentos da metodologia científica*. São Paulo: Atlas, 2003.

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.

SHAH, K.N.; KAISER, H.W. e HANFLAND, J. (2008). Hutchinson-Gilford Progeria e Medicine. *Instant access to the mind of medicine*.

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.

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

WORMAN, H. J.; COURVALIN, J. C. (2004). How do mutations in lamins A and C cause disease? *Journal of Clinical Investigation*, 113(3), pp. 349-351.