



## Envelhecimento fora de tempo

Joana Campos, Cristina Faria, António Domingues

Serviço de Pediatria, Hospital São Teotónio de Viseu, EPE.

### Resumo

A síndrome de Hutchinson-Gilford ou progeria é uma patologia extremamente rara de envelhecimento prematuro, caracterizada por atraso de crescimento e alterações degenerativas precoces a nível cutâneo, músculo-esquelético e sistema cardiovascular.

Descreve-se um caso de progeria ou síndrome de Hutchinson-Gilford numa menina de três anos e seis meses que iniciou a apresentação clínica por má evolução estaturoponderal e alterações cutâneas e que posteriormente foi desenvolvendo, com carácter progressivo, as manifestações mais comuns da síndrome.

**Palavras-chave:** Síndrome de Hutchinson-Gilford; progeria; atraso de crescimento; alopecia.

*Acta Pediatr Port* 2006;37(6):223-5

### Aging out of time

#### Abstract

Hutchinson-Gilford syndrome or progeria is an extremely rare pathology of premature ageing, characterized by growth retardation and premature degenerative alterations that affect cutaneous, musculoskeletal and cardiovascular systems.

The authors present a case study of a three and a half year old girl with Hutchinson-Gilford syndrome or progeria that began his clinical presentation with poor growth and cutaneous alterations and has developed, progressively, the most common clinical manifestations of the syndrome.

**Key words:** Hutchinson-Gilford syndrome; progeria; growth retardation; alopecia.

*Acta Pediatr Port* 2006;37(6):223-5

### Introdução

A síndrome de Hutchinson-Gilford ou progeria (HGPS) é uma patologia extremamente rara cujo nome deriva do grego e significa envelhecimento prematuro. Foi descrita pela primeira

vez em Inglaterra em 1886 por Jonathan Hutchinson e novamente em 1886 e 1904 por Hastings Gilford<sup>1,4</sup>. A incidência é cerca de um por oito milhões de nados vivos, afectando ambos os sexos (M:F=1,5:1) e todas as raças (97% caucasiana)<sup>3</sup>. Desde a primeira descrição, foram identificados apenas cerca de cem casos no Mundo<sup>1,2</sup>.

Caracteriza-se por atraso de crescimento e alterações degenerativas precoces a nível cutâneo, músculo-esquelético e cardiovascular<sup>4</sup>. Os doentes são habitualmente normais ao nascer, assistindo-se a um desenvolvimento gradual de manifestações típicas que se tornam evidentes a partir do primeiro ou segundo ano de vida. Todos têm aparência física semelhante<sup>3,5</sup>, que consiste em:

- características gerais: baixa estatura, baixo peso para a estatura, ausência de maturação sexual;
- características cutâneas: perda da gordura subcutânea, pele fina, cianose peribucal;
- cabeça: desproporção craniofacial, micrognatia, alopecia, veias do couro cabeludo e olhos proeminentes;
- dentes: atraso da erupção dentária e dentição anormal;
- tronco: tórax piriforme, clavículas curtas e distróficas;
- membros: coxa valga, membros finos, unhas distróficas.

Os sinais radiológicos característicos da doença manifestam-se no primeiro ou segundo ano de vida, envolvendo com mais frequência o crânio (desproporção craniofacial, atraso de encerramento das fontanelas), o tórax (reabsorção das clavículas, tórax piriforme), ossos longos (coxa valga, *genu valgum*, alargamento das metáfises) e falanges (reabsorção distal).

O desenvolvimento psicomotor é adequado (quociente de inteligência normal)<sup>5</sup>.

A etiologia da síndrome (autossómica dominante por neomutação) foi desconhecida até Abril de 2003, altura em que foi identificada uma mutação no gene da lamina A (gene LMNA) como causa da progeria<sup>6,7</sup>. A proteína lamina A é a estrutura de base que mantém a integridade do núcleo e tem sido estudada durante muitos anos. Pensa-se que o defeito na proteína

### Correspondência:

Joana Campos  
Av. Elísio de Moura, nº 317, Entrepiso A  
3030-183 Coimbra  
E-mail: joanacamposc@gmail.com

Recebido: 01.03.2004  
Aceite: 21.12.2006

torna o núcleo instável e que é essa instabilidade celular que provoca o processo de envelhecimento precoce típico da doença. A identificação desta mutação torna possível a realização de um diagnóstico prénatal, impraticável até essa altura. Já é possível em Portugal proceder ao estudo molecular do gene envolvido.

Investigações laboratoriais, nomeadamente estudos metabólicos, endócrinos e imunológicos não revelam alterações, mas o doseamento do ácido hialurónico pode estar aumentado na urina<sup>3,5,9</sup>. Há pelo menos dois estudos que demonstraram um nível de excreção do ácido hialurónico na urina dez a vinte vezes maior nos doentes com HGPS do que no grupo controlo. O ácido hialurónico é um glicosaminoglicano não sulfatado que mantém a integridade e textura do sistema músculo-esquelético, cutâneo e vascular. O facto do ácido hialurónico se encontrar elevado em muito poucas patologias pode ser um dado útil para o diagnóstico de progeria. Contudo, o diagnóstico deve ser baseado em dados clínicos, dada a ausência de um teste laboratorial específico<sup>9</sup>.

A vida média é de 13,4 anos e as complicações cardiovasculares (nomeadamente enfarte do miocárdio e acidentes cerebrovasculares) são a principal causa de morte<sup>2-4,9</sup>.

### RELATO DO CASO

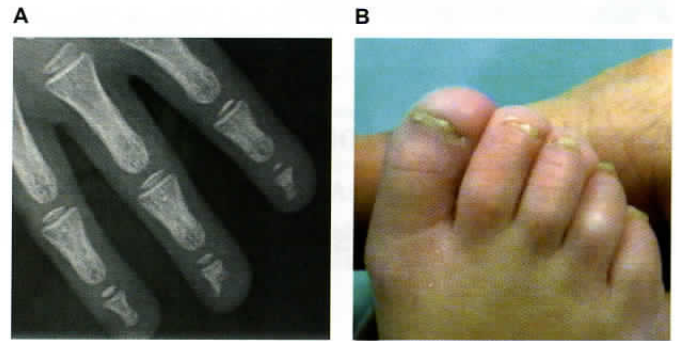
Criança com três anos e seis meses, sexo feminino, filha de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos. Irmão de cinco anos saudável, e sem história familiar de doenças relevantes. Fruto de uma segunda gravidez, vigiada e sem intercorrências. O parto ocorreu às 37 semanas, eutócico e hospitalar. Antropometria ao nascer no percentil 25 e índice de Apgar de 9/10/10 ao primeiro, quinto e décimo minuto, respectivamente.

Internada ao primeiro e quinto mês de vida para esclarecimento de má evolução ponderal. Os exames complementares efectuados foram normais, tendo sido orientada para a consulta externa.

Entre os seis e nove meses, foi descrito panículo adiposo reduzido e pele muito fina. A cromatografia dos aminoácidos e ácidos orgânicos séricos e urinários, provas de função tiroideia e cariótipo realizados nesta altura, revelaram-se normais.

Aos doze meses iniciou queda de cabelo occipito-parietal e aos catorze meses apresentava apenas um tufo de cabelo no *vertex*. O doseamento sérico do zinco, assim como a observação por Dermatologia revelaram-se normais.

Aos dezassete meses, para além de manter a má evolução estaturoponderal, apresentava alopecia total com proeminência das veias do couro cabeludo, desproporção craniofacial, pele muito fina, atraso da erupção dentária, panículo adiposo muito reduzido e unhas distróficas com acrosteólise (Figura 1), concedendo-lhe uma aparência envelhecida (Figura 2A). O desenvolvimento psicomotor era normal. Foi colocada a hipótese de progeria ou síndrome de Hutchinson-Gilford, pelo que se prossegue a investigação. O doseamento urinário de ácido hialurónico foi inconclusivo e o doseamento do coleste-



**Figura 1** – Acro-osteólise das falanges terminais dos dedos das mãos (A) e unhas dos pés distróficas (B).



**Figura 2** – Aspecto da criança aos dezassete meses de idade (A) e aos três anos e meio (B).

rol total, LDL e triglicéridos revelou-se normal, assim como a observação por Oftalmologia e Otorrinolaringologia. A radiografia do crânio mostrou desproporção craniofacial e a radiografia do tórax, clavículas curtas, a favor de progeria. As alterações cutâneas, músculo-esqueléticas e radiológicas, evoluíram com carácter progressivo assim como a evolução estaturoponderal – aos três anos e seis meses apresentava um peso de 7650 gr e uma estatura de 77,5 cm (idade ponderal sete meses, idade estatural quinze meses, respectivamente) (Figura 2B).

### Discussão

O caso relatado corresponde à evolução habitual da HGPS. Tal como descrito na literatura,<sup>3,4</sup> a doente foi considerada uma criança normal ao nascer, não apresentando problemas pré ou pós-natais. As primeiras manifestações da síndrome são habitualmente o atraso de crescimento, dado que as alterações degenerativas, nomeadamente a nível cutâneo, músculo-esquelético e cardiovascular são mais tardias (entre o primeiro e segundo ano de vida), o que foi notório no caso relatado, uma vez que nos primeiros 11 meses de vida a criança apresentava apenas uma má evolução estaturoponderal com panículo adiposo reduzido, não sendo ainda descritas outras alterações típicas da doença, nomeadamente degenerativas. Só aos doze meses inicia queda progressiva de cabelo, que motiva a realização de exames complementares de diagnóstico, excluindo outras patologias. O diagnóstico da síndrome é essencialmente clínico, uma vez que, laboratorialmente não

há testes específicos da doença. Embora não seja patognomônico, o doseamento do ácido hialurônico na urina pode estar aumentado, corroborando o diagnóstico. Problemas com a colheita da amostra, método e local da realização da análise, poderão explicar os resultados não conclusivos no caso relatado.

O diagnóstico diferencial de progeria é feito com alguns síndromes, entre os quais, a Wiedemann-Rautenstrauch, Cockayne, Rothmund-Thomson, De Barsey e Werner<sup>3,5,8,10-12</sup>.

A normalidade do exame oftalmológico, confirmando a inexistência de cataratas, excluiu a grande maioria destes síndromes, nomeadamente, Cockayne, Rothmund-Thomson, De Barsey e Werner. A ausência de manifestações clínicas no período neonatal, permitiu o diagnóstico diferencial com a síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch.

Actualmente não há cura ou tratamento específico para a doença. A arteriosclerose pode ocorrer precocemente e é independente do regime alimentar utilizado. Contudo, como existe concomitantemente hiperlipidémia, hipercolesterolémia e aumentos nos níveis de pré-B e B lipoproteínas, os doentes podem beneficiar de uma dieta com gorduras poli insaturadas. A possibilidade de terapia genética dirigida é, actualmente, objecto de múltiplas investigações, ainda sem resultados conclusivos. A criança relatada neste caso clínico tem actualmente 3 anos e 6 meses, apresenta uma idade ponderal de sete meses e estatural de quinze meses. O desenvolvimento psicomotor é adequado à idade. Actualmente, os pais planeiam uma nova gravidez, tendo sido referenciados a uma consulta de aconselhamento genético.

## Referências

1. Progeriaresearch.org (homepage on the Internet). The Progeria Research Foundation (updated 2006 July 5; cited 2006 August 20). Acessível em: <http://www.progeriaresearch.org>
2. Rodríguez JI, Alonso PP, Funes R, Rodríguez JP. Letal neonatal Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Am J Med Genet* 1999;82:242-8.
3. Sarkar PK, Shinton RA. Hutchinson-Guilford progeria syndrome. *Postgrad Med J* 2001;77:312-7.
4. Mallory SB, Krafchik BR. Hutchinson-Gilford syndrome. *Pediatr Dermatol* 1990;7:317-9.
5. Badame AJ. Progeria. *Arch Dermatol* 1989;125:540-4.
6. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I, et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003;300:2055. Epub 2003 Apr 17.
8. Erdem N, Gunes AT, Avct O, Osma E. A case of Hutchinson-Gilford Progeria syndrome mimicking scleredema in early infancy. *Dermatology* 1994;188:318-21.
9. Stables GI, Morley WN. Hutchinson-Gilford syndrome. *J R Soc Med* 1994;87:243-4.
10. Gillar PJ, Kaye CI, McCourt JW. Progressive early dermatologic changes in Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. *Pediatr Dermatol* 1991;8:199-206.
11. Lê DL, Hoeffel CC, Nguyen QK, Nguyen HN. La progeria de Gilford. Une observation. *Ann Med Interne* 1999;150:512-8.
12. Jansen T, Romiti R. Progeria Infantum (Hutchinson-Gilford syndrome) associated with scleroderma-like lesions and acro-osteolysis: A Case Report and brief review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2000;17:282-5.