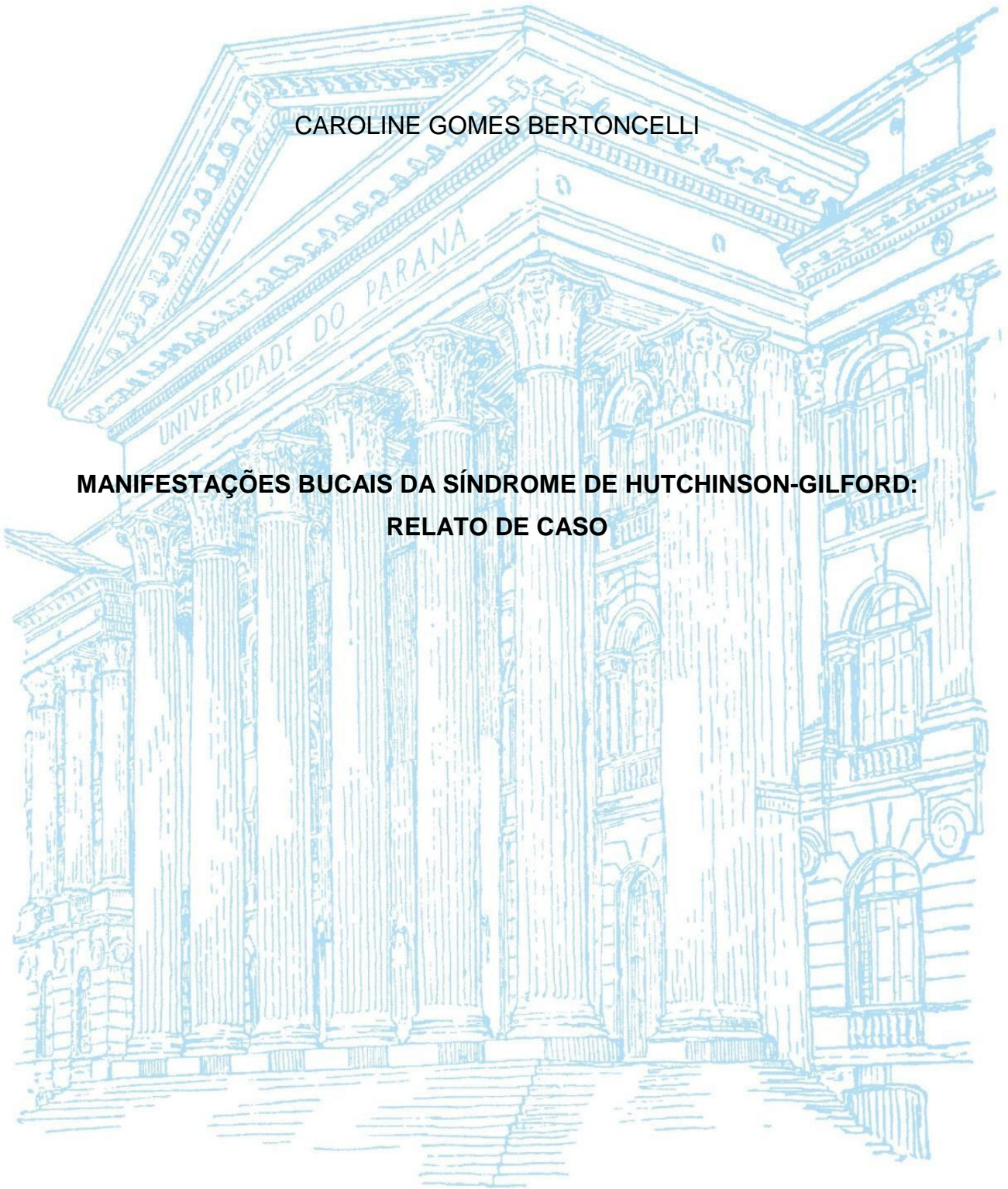


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAROLINE GOMES BERTONCELLI

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD:
RELATO DE CASO**



CURITIBA

2016

CAROLINE GOMES BERTONCELLI

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD:
RELATO DE CASO**

Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Especialista, Curso de Especialização em Odontopediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Prof. Dr. Fabian Calixto Fraiz.

CURITIBA

2016

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por me propiciar o privilégio de estudar. Por ser a fortaleza que me sustenta e guia meu caminho.

Ao meu namorado Paulo Ricardo, que além de companheiro, é meu parceiro de estudos desde a graduação.

Agradeço à minha irmã Letícia, que sempre me incentivou com cartas que traziam a frase: “boa monografia, mana!”.

Aos meus pais, Dilseli e Jorge, que me deram a vida e me educaram com o objetivo de motivar a realização dos meus sonhos.

Agradeço aos meus amigos e colegas de trabalho, que entenderam e apoiaram minhas decisões.

Aos colegas da turma, a boa relação com todos nos assegurou ainda melhor aprendizado e troca de experiências.

E finalmente, agradeço imensamente aos que me lideraram durante o período de curso, aqueles que são exemplos de excelentes profissionais, os mestres *Luciana Reichert Assunção Zanon*, *Juliana Feltrin*, *Fabian Fraiz* e *José Vitor Menezes*.

RESUMO

A Síndrome de Hutchinson-Gilford, também conhecida como Progeria, descrita pela primeira vez há 130 anos, é caracterizada pelo envelhecimento acelerado de crianças e tem início nos primeiros meses de vida. O objetivo desse trabalho foi discutir as características da síndrome Progeria, com ênfase naquelas de importância para a odontologia. Foi realizada uma revisão de literatura e apresentado um caso clínico em uma criança de seis anos e onze meses, do sexo feminino. O início do aparecimento dos sinais clínicos da doença ocorreu aos seis meses de idade. Principais achados clínicos foram: desproporção craniofacial, micrognatismo, atraso na erupção dentária, retenção de decíduos prolongada, apinhamento dental, alopecia, vasos da cabeça proeminentes e pele atrófica. Ainda não há cura para a Progeria, mas existem medicamentos capazes de minimizar os efeitos que a doença causa ao organismo e prolongar o tempo de vida. Por ser uma condição genética raríssima e pouco relatada, as manifestações necessitam ser reconhecidas precocemente para conduta terapêutica adequada e proporcão de melhor qualidade de vida aos pacientes através do apoio de uma equipe multidisciplinar.

Palavras-chave: Progeria. Envelhecimento Precoce. Micrognatismo

ABSTRACT

The Hutchinson-Gilford syndrome, known as Progeria first described 130 years ago, it is characterized by accelerated aging in children and begins early in life. The aim of this study was to discuss the characteristics of Progeria Syndrome, with emphasis on those of importance to dentistry. A literature review and presentation of a case in a child of six years eleven months was held, female, starting from the onset of clinical signs of the disease at six months of age. Key findings: craniofacial disproportion, micrognathia, delayed tooth eruption, deciduous prolonged retention, dental crowding, alopecia, prominent head of vessels and atrophic skin. There is no cure for Progeria, but there are drugs that can minimize the effects that the disease causes the body and prolong life. As a rare and little reported genetic condition, manifestations need to be recognized early for proper treatment and proportion of better quality of life for patients through the support of a multidisciplinary team.

Key Works: Progeria. Premature aging. Micrognathism.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	06
2	REVISÃO DE LITERATURA	08
3	APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO	18
4	DISCUSSÃO	31
5	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35
	APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO	36

1 INTRODUÇÃO

Muitas das doenças genéticas são dilemas no âmbito do seu diagnóstico, cura e tratamento. Isso ocorre porque essas alterações tem grande variação na sua magnitude e singularidade. Para reconhecimento e correta terapia é necessário o apoio de uma equipe multidisciplinar, e nessa equipe o cirurgião-dentista deve estar inserido.

Segundo Pinkhan (1996) o dentista ocupa uma posição ímpar para descobrir com antecipação problemas genéticos, pois muitos afetam as estruturas orais de forma única, auxiliando o diagnóstico. Além disso, há síndromes que não têm cura e a manutenção da saúde bucal, prevenção, orientação e tratamento odontológico são de suma importância para o bem estar do paciente.

As doenças genéticas são causadas por mutação, que é o nome dado para o efeito ou ação de mudar, alterar ou transformar algo, uma metamorfose ou evolução. As mutações genéticas podem ser classificadas com relação ao tamanho, qualidade, origem, magnitude do efeito fenotípico, direção e tipo celular. A taxa de mutação da maioria dos genes é de um gameta em cem mil a um gameta em um milhão que supostamente conterà uma mutação em um determinado locus (STANSFIELD, 1985,). As mutações são eventos incomuns que podem afetar alguém em algum momento. Podem ocorrer e serem reparadas pelo próprio DNA e até resultar em síndromes.

A Síndrome de Hutchinson - Gilford Progeria raríssima é conhecida pelo envelhecimento precoce e acelerado de crianças na primeira infância. O termo Progeria deriva do grego “pro” que significa anterior e “geras” que significa envelhecer, ou seja, velhice antecipada. O primeiro caso de Progeria foi relatado por Jonathan Hutchinson, em 1886. E em 1904, Hasting Gilford estudou desenvolvimento e características da síndrome. Entre o final do século XIX até início do século XXI não houve muitos avanços com a síndrome, apenas relatos de caso. Somente em 2003, quando foi descoberto o gene causador é que ocorreu um boom nas pesquisas.

As crianças afetadas por essa síndrome são normais ao nascimento, mas em torno do primeiro ano de vida começam a apresentar insuficiência de crescimento e perda de cabelo. Com o desenvolvimento as características de envelhecimento ficam mais evidentes, como alopecia, diminuição de gordura subcutânea, baixo peso corporal, alargamento de articulações, esclerodermia, cianose, nariz esculpido, micrognatia e atraso na erupção dentária com apinhamento.

Atualmente existe pouco mais de cem pessoas em todo o mundo registradas como portadoras da síndrome de Hutchinson-Gilford, e por trás desses registros existe a Progeria Research Foundation, fundada em 1999 que tem como missão sensibilizar, educar e ajudar as famílias, profissionais médicos, pesquisadores e público em geral sobre a Síndrome de Hutchinson-Gilford Progeria. Além de financiar pesquisa médica e executar programas relacionados com a investigação especificamente destinados a encontrar a causa, tratamentos e cura para esta síndrome.

A finalidade desse trabalho de monografia é fazer uma revisão de literatura, junto a um relato de caso de um paciente portadora da Síndrome de Hutchinson - Gilford, identificando as principais características clínicas e terapêuticas de interesse odontológico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

PROGERIA SEGUNDO PROGERIA RESEARCH FOUNDATION

De acordo com o site www.progeriaesearch.org, o casal, Dr. Leslie Gordon e Dr. Scott Berns, tiveram um filho diagnosticado com a Síndrome de Hutchinson-Gilford e com a escassez de informações sobre a condição, construíram a Progeria Research Foundation, com o amparo de seus amigos e familiares, em 1999. A fundação tem a missão de sensibilizar, educar e ajudar as famílias, profissionais médicos, pesquisadores e público em geral sobre a Síndrome de Hutchinson-Gilford Progeria. Além de financiar pesquisa médica e executar programas relacionados com a investigação especificamente destinados a encontrar a causa, tratamentos e cura para esta síndrome.

A Progeria é uma condição genética rara e fatal que afeta 01 em 20 milhões de pessoas, sem predileção por sexo ou raça. Desde 1999 até junho de 2016, 135 crianças foram registradas na fundação, sendo de 52 países, falando 32 idiomas. Dessas 135 crianças, 106 foram diagnosticadas com Progeria clássica e 29 com laminopatias progeróides. A Progeria clássica produz progerinas e a laminopatia progeróide possui mutação na lâmina A, com ausência de progerina.

A síndrome na sua forma clássica é causada por uma mutação de ponto no gene LMNA. Esse gene produz a proteína lamina A que é um andaime estrutural que mantém o núcleo celular em conjunto. Quando ocorre a mutação no gene, passa a formar da proteína progerina, causando instabilidade na célula, resultando o envelhecimento precoce. Progeria é resultado de uma mutação autossômica dominante esporádica. A chance para nascer uma criança é de 1 em 4.000.000 a 8.000.000, E para casais que já tem um filho portador da síndrome a probabilidade aumenta 2 a 3%, pois o progenitor pode ter pequena porcentagem de células com a mutação.

Para diagnóstico da Progeria, além de um exame clínico médico e análise da história do paciente, é necessário realizar um sequenciamento genético, para identificar a mudança de apenas uma letra em bilhões de letras

que compõe o genoma humano. Isso só foi possível a partir da identificação do gene mutante, ocorrida em 2003.

A Progeria Research Foundation oferece três principais programas que auxiliam no diagnóstico e tratamento, que são teste diagnóstico, oferecendo um diagnóstico científico da síndrome; banco celular e tecidual, que oferta material biológico e genético dos pacientes para pesquisa; e a base de dados, composta por históricos médicos dos portadores, que são examinados para escolha de tratamento e conduta médica.

Atualmente não existe uma cura para a Progeria. Os pacientes utilizam medicamentos para amenizar os efeitos da progerina no organismo. Em 2007, iniciou um ensaio clínico para utilização com inibidores de farnesiltransferase (FTIs), e os resultados, publicados em 2012, mostraram que todas as crianças apresentaram melhora em uma ou mais áreas, incluindo o sistema cardiovascular. Em abril de 2016, um novo ensaio clínico analisa a combinação do Lonafarnib (inibidor de farnesiltransferase) e Everolimus (rapamicina), o ensaio está em andamento e terá duração aproximada de 4 anos. O efeito que a rapamicina tem é de diminuir a quantidade de progerina, melhorar a forma nuclear e aumentar a expectativa de vida das células. A expectativa de vida para essas crianças é de em média 14 anos, segundo o site da fundação, com mortes causadas por doenças cardíacas.

Além do objetivo de encontrar a cura, que a Progeria Research Foundation tem como lema, também promove a Campanha “Encontrar os outros 150”. Segundo a estimativa, ainda existe cerca de 150 – 200 síndromicos que não foram identificados ou registrados na fundação. E eles necessitam ser reconhecidos para receber o tratamento e melhorar sua qualidade de vida.

Por ser raríssima, com baixa incidência no mundo, a Síndrome de Hutchinson-Gilford Progeria ficou atrelada por muitas décadas a relatos de caso isolados. A Progeria Research Foundation na tentativa de concentrar os

relatos e financiar a pesquisa oferece uma alternativa para uma compreensão melhor dessa condição.

Hasty *et al.*(1988) relataram um caso clínico de Progeria que apresentou o primeiro sintoma da síndrome com aproximadamente 6 meses de idade que foi pele atrófica. Com o passar do tempo foram surgindo muitas complicações sistêmicas características de envelhecimento precoce. Com 3 anos paciente apresentava todos os 20 dentes decíduos com 2º molares não irrompidos por completo. Higiene oral insatisfatória com gengivite marginal aos 7 anos. Em radiografias interproximais as câmeras pulpares apareciam obliteradas. Muitos dentes apresentavam recessão gengival e sensibilidade térmica. Também foram observados côndilos mandibulares atróficos. Os autores ainda relataram uma baixa adesão dos pais aos tratamentos propostos.

Ceballos *et al.* (1999) descrevem o caso de um paciente de 2 anos de idade diagnosticado com progeria em acompanhamento por 4 anos. Buscou atendimento médico com queixa de nanismo, baixo peso e dedos pequenos. No exame clínico observou macrocrânio, cabelos finos, sobrancelhas grossas, narinas aladas, micrognatia e lábios finos. Com tórax estreito, espessamento de joelhos, baixo peso e pouca altura, mas com desenvolvimento psicomotor normal. Após quatro anos de acompanhamento, com 6 anos de idade, as manifestações clínicas acentuaram, como alopecia, dentes apinhados, hiperpigmentação de pele, baixa estatura, fraturas ósseas patológicas e episódios de hipertensão e epistaxia. No exame radiográfico, observou osteólise das clavículas e falanges de mãos e pés. Fragmento de costelas com osteoporose generalizada. Na discussão atentam para o precoce diagnóstico visto que a expectativa de vida não passa da segunda década e é necessário diminuir os impactos do envelhecimento precoce.

Eriksson *et al.* (2003) utilizaram linhas celulares de pacientes diagnosticados com síndrome hutchinson-gilford progeria e linhas celulares de seus progenitores, quando disponíveis, concedidas pelo Coriell Cell Repository para sanar dúvidas sobre a hipótese vigente da síndrome ser autossômica dominante e verificar a possibilidade de ser uma herança

autossômica recessiva. Fizeram varredura em todo o genoma em busca de evidencia de homozigose. Foi encontrado mutação num intervalo de 4,82Mb no cromossomo 1q proximal, que leva a uma investigação direto ao gene LMNA, principal constituinte da lâmina interna da membrana nuclear. Em 23 casos de HGPS clássicos, 18 tinham substituição heterozigoto dentro do mesmo códon do exon 11. A partir dos resultados, a HGPS pode ser adicionada à longa lista de distúrbios derivados de mutações no gene LMNA. E será útil para diagnóstico de uma criança antes do fenótipo clínico completo aparecer, diagnostico molecular pré-natal e estudo de recorrente gestação futura. Além de incentivar estudos para verificar associações de mutações somática LMNA com envelhecimento fisiológico.

Csoka *et al.* (2004) publicaram um artigo onde procuraram mutações no gene LMNA em casos atípicos de HPGS e também outros pacientes com envelhecimento prematuro. Para o estudo utilizaram treze linhas celulares de pacientes com progeria atípica ou fenótipo progeróide obtidos no repositório celular Corriel. Extraiu-se DNA genômico de linhas celulares e regiões do gene LMNA foram sequenciados em um prisma usando a amplificação PCR e as mutações foram identificadas utilizando software Sequence Navigator. Mutações também foram identificadas em uma amostra de 100 indivíduos clinicamente normais, a morfologia nuclear foi examinada por microscopia de imunofluorescência. Dos treze indivíduos examinados, três tinham mutações missense em LMNA. Houve variação na severidade das mutações nas três linhas celulares. E nem todos os núcleos eram anormais, assim como a linha celular normal também tinha núcleo anormal. A mutação em T10 é a que contém grande porcentagem de núcleo irregular, e grande porcentagem tinha lobulações na membrana celular, separando a cromatina da lâmina, perturbando a polimerização da lâmina e assim alterando a morfologia celular. As mutações em lâminas podem influenciar na divisão celular, quando a lâmina torna-se despolimerizada durante a mitose, podem modificar interações em vários tipos de tecido e podem afetar a organização da cromatina, que é essencial para preservar informações celulares. Dessa forma os fenótipos diferentes das laminopatias se dão pelas diferentes mutações que existe na estrutura da lâmina. Apesar de atualmente o diagnóstico de a progeria ser

apenas de valor clínico, no futuro as terapias podem depender de uma classificação molecular específica.

Maloney (2009) descreveu manifestações orais da Síndrome de Hutchinson-Gilford, caracterizada por pacientes normais ao nascimento, que em torno do primeiro ano de vida apresentam sinais de envelhecimento acelerado. Progeria ocorre por uma alteração genética no gene LMNA, perturbando a membrana nuclear e alterando a transcrição. Para diagnóstico da síndrome realiza-se teste genético que comprova a mutação. O autor reforça a importância da capacitação de profissionais da saúde para ajudar as famílias desses pacientes, pois elas passam por muitos problemas psicossociais e financeiros pós-diagnóstico. Em uma tabela, são enumeradas as características orais encontradas em paciente com essa síndrome: incisivos permanentes eruptados por lingual/palatina, erupção retardada, dentes com formação anormal, anodontia, hipodontia, alta incidência de cárie, higiene precária, câmaras pulpares estreitas, odontoblastos irregulares, calcificação atrasada de dentes permanentes, atrofia reticular da polpa, calcificação das fibras nervosas, formação radicular incompleta de dentes decíduos. As manifestações craniofaciais são identificadas da seguinte forma: escassez de pelos e cabelos, desproporção craniofacial, olhos proeminentes, boca pequena, língua grande, ausência de gordura corporal, fechamento retardado de suturas. Já as características mandibulares se dão por: micrognatia, hipoplasia mandibular, processo alveolar atrófico, crescimento vertical anterior retardado arco maxilar pequeno, ramo mandibular curto, palato estreito e alto, falta de crescimento vertical do côndilo. Devido a falta de desenvolvimento das estruturas faciais, ocorre atraso na erupção dentária e apinhamento, sendo assim extrações podem se tornar necessárias. Pacientes com Progeria morrem principalmente por anomalias cardiovasculares. Não há uma cura para a síndrome, mas para aliviar sinais e sintomas, o autor orienta que é indicado o uso de aspirina (prevenção de alterações cardíacas), terapia ocupacional (para paciente continuar ativo fisicamente), suplementação alimentar e extração de dentes decíduos (evitar retenções prolongadas). Conclui-se que o dentista precisa assumir liderança na coleta de dados de sintomas orais e

características de cabeça e pescoço, para auxiliar essas pacientes a aliviar sintomas.

Saigal *et al.*, (2012) fez uma revisão de literatura sobre a Síndrome de Hutchinson-Gilford abordando a história da doença, epidemiologia, patogenicidade, manifestações orais, fatores histopatológicos, diagnóstico e prognóstico. O primeiro caso de Progeria foi relatado em 1886 e a incidência é de 1 em cada 8 milhões de nascimentos. A Progeria pode estar ligada a mutação na lâmina A ou a mutação em uma única letra do DNA de herança genética. Os portadores da síndrome apresentam micrognatia com desproporção craniofacial. A erupção dentária é retardada, portanto a extração de decíduos é recomendada. Os molares decíduos podem ter raízes malformadas ou incompletas. Pode ocorrer anodontia, hipodontia ou hipoplasia de esmalte. A taxa de mortalidade está especialmente associada a doenças cardiovasculares. Ao final da revisão conclui-se que não há nenhuma cura para a síndrome. Para tentar reverter as estruturas celulares anormais provenientes da Progeria utilizam-se os medicamentos FTIs (inibidores da farnesiltransferase).

Nogueira *et al.* (2012) relataram um caso de uma criança, do sexo feminino, com idade de 05 anos e 10 meses, brasileira com Síndrome de Hutchinson - Gilford. Destacaram aspectos gerais e aspectos craniofaciais importantes aos cirurgiões bucomaxilofaciais e mostraram uma discussão com sete relatos de casos de casos clínicos presentes na literatura. De forma geral, os pacientes com a síndrome apresentam manifestações dentais (incisivos laterais localizados palatino/lingual erupção atrasada, formação anormal, anodontia, hipodontia, alta incidência de cárie, má higiene, raízes incompletas de molares), manifestações faciais (falta de cílios, calvície, crânio desproporcional, nariz em bico, boca pequena) e manifestações mandibulares (micrognatia, mandíbula hipoplásica, ramos de mandíbula curto). Realizaram procedimentos odontológicos como profilaxia, aplicação tópica de flúor, remoção de dentes, restaurações e remoção de tártaro. Fizeram radiografias panorâmicas para controle. Além de instruir os responsáveis sobre a importância da saúde bucal e higiene. Pode-se concluir que nem todas as

características da doença estão presentes em todos os pacientes e que todos os cirurgiões-dentistas devem saber identificar e notificar a Fundação de Pesquisa da Progeria para auxiliar no desenvolvimento de uma forma de tratamento ou cura para a síndrome.

Ullrich *et al.* (2012) analisou exames de imagem como tomografias computadorizadas, radiografias de cabeça e pescoço e ressonâncias magnética de pacientes portadores da HGPS com intuito de estabelecer características em comum. Utilizaram dados da Fundação de Pesquisa da Progeria, analisando pelo menos um exame de imagem de cada paciente. Os exames foram examinados duas vezes por um neurorradiologista e um neurologista. No total foram analisados 98 exames de 25 pacientes. Foram vistos anormalidades no couro cabeludo, crânio, osso facial e órbita, ramo mandibular mais curto em 83% dos casos, 50% dos pacientes com arco zigomático mais fino e dentição desorganizada. A glândula parótida foi proeminente em todos os casos e 86% apresentaram hipotireoidismo.

Em 2014, o primeiro relatório sobre movimentação ortodôntica e características microbiológicas de pacientes com HGPS foi publicado (REICHERT *et al.*, 2014). Com nove anos de idade as principais queixas da paciente eram a erupção atrasada do dente 11 e dentes 31 e 41 com mobilidade. Tinha 106 cm de altura e 12,6 kg. Apresentava mutação no gene LMNA, com todas as características progeroides, exceto alopecia. Usava apenas inibidores de refluxo gástrico. Aos três meses de idade fez avanço cirúrgico de mandíbula, passou por consultas odontológicas de exame, sem realizar nenhum procedimento clínico.. Apresentava boca pequena com apinhamento dentário anterior superior e inferior. Com desenvolvimento do dente 11 atrasado. Higiene oral pobre e baixa incidência de cárie. Com doença periodontal nos dentes antero-inferiores e molares superiores. Agenesia dos 35 e 45, erupção ectópica dos 33 e 43. Exame de cefalometria mostrou base craniana, maxila, mandíbula e ramo mandibular extremamente curtos.. Antes de iniciar o tratamento ortodôntico foram realizados exodontia dos 53, 63, 73, 83, 31 e 41, raspagem radicular, alisamento radicular e profilaxia. Usou-se um aparelho multibracket para fechar espaço antero- inferior, com o objetivo de

melhorar a oclusão e a higiene. Infelizmente o tratamento precisou ser interrompido devido a uma infecção gravíssima por *Candida Albicans* no esôfago, que levou o paciente a hospitalização por vários meses. Foi realizado exame histológico em três dentes extraídos da paciente. O dente 53 apresentou ligamento periodontal, dentina e cimento normais com reabsorção radicular. O dente 31 apresentou ligamento periodontal normal e reabsorções laterais pequenas. Já o 41, também com ligamento periodontal normal, não apresentou reabsorções radiculares, mas apresentou focos de calcificação pulpar.. Como conclusão, frente a todas as características do paciente com HGPS, os autores destacam a importância do cuidado oral especiais, para reduzir patologias orais e proporcionar melhor qualidade de vida.

Chatzisyrou e Hoetkooper (2014) mostram alterações que ocorrem no gene LMNA, formador de lâmina C e lâmina A. Essa última quando mutada resulta na proteína progerina, responsável pela causa da síndrome de Hutchinson- Gilford. O gene LMNA contém 12 éxons, para formar a lâmina C a leitura é feita de 1 a 10 exons, e para formar a lâmina A éxons de 1 a 12, que passa por quatro etapas de maturação pós-traducionais. A maioria dos pacientes com HGPS tem uma substituição do nucleotídeo, que provoca a remoção de outros 150 nucleotídeos, formando a proteína progerina, que ancora de forma anormal na membrana nuclear levando ao envelhecimento prematuro.

Foi relatado por Deepadarshan *et al.* (2015) um raro caso da síndrome Huntchinson-Gilford, de um paciente com 21 anos, quando a expectativa de vida dessa síndrome é de 13. Pigmentação de face foi observado em paciente do sexo masculino desde os seis meses de idade. A erupção dentária iniciou-se apenas com dois anos de vida e foi constatado atraso no desenvolvimento físico sem alteração cognitiva. Na idade adulta, apresentava face semelhante à ave, olhos proeminentes, crânio grande, micrognatia, bochechas fundas e pigmentação de pele. Diferente da maioria dos casos relatados na literatura não apresentava perda de pelos e cabelos. Tinha 94 cm de altura, com unhas fracas e finas, pele espessa, juntas largas, perda de gordura e atrofia muscular. Exame oftalmológico normal, exame radiográfico de extremidades, crânio e

tórax normais. Eletrocardiograma com falha no ventrículo esquerdo. Como conclusão, os autores relatam que a síndrome é muito rara, com menos de cem casos relatados em todo o mundo, com a maioria com sobrevivência depois da segunda década.

Carvalho *et al.* (2016) publicaram o relato de caso de um portador da HGPS. Os autores comentam que até a data da publicação haviam sido identificadas 114 crianças no mundo, entre elas 10 brasileiras. A criança portadora da Síndrome Hutchinson-Gilford nasceu, por parto normal e sem complicações. Com seis meses de idade foi observado alterações de face, perda de cabelo e falha de crescimento e aos 02 anos e 11 meses foi internada para investigação da síndrome. Nessa idade apresentava déficit de altura e peso, cabelos ralos, vasos sanguíneos proeminentes, hipoplasia do terço médio da face, micrognatia, cianose perioral e despigmentação. Com falha nutricional, peso de 8770g e altura de 83 cm, foi realizado aconselhamento nutricional e suplementação de vitaminas A e D três vezes ao dia. O ecocardiograma mostrou refluxo tricúspide, os exames audiométrico e auditivo troncocerebral foram normais. Também foi constatado pés planos e articulações dos joelhos com contratura leve. O cariótipo apresentou-se normal. A partir do diagnóstico a paciente foi registrada na Fundação de Pesquisa da Progeria e participa da pesagem e programa de suplementação. Aos 3 anos de idade um exame de sequenciamento genético confirmou mutação no c1824C éxon 11 no gene LMNA. Aos 6 anos e 6 meses iniciou tratamento com Lonafarnib, além da continuidade da suplementação de vitaminas A e D. Também foi recomendado o uso de protetor solar. Os autores, afirmam que essa síndrome pode não ser reconhecida se médicos não tiverem conhecimento das características. Embora rara, é importante que as manifestações sejam identificadas e o paciente encaminhado a Fundação de Pesquisa Progeria para diagnóstico e tratamento adequado.

Gordon *et al.* (2016) com o objetivo de discutir o processo de seleção da droga candidata para tratamento da progeria, relata que o número de estudos sobre a possível cura da síndrome aumentou significativamente desde a descoberta do gene da mutação. Esse aumento auxilia na descoberta da cura

dessa doença raríssima, mas por outro lado os estudos ficam limitados, porque a quantidade de portadores é muito pequena, cerca de 100 crianças registradas em todo o mundo, possibilitando apenas pequenos ensaios clínicos. O ensaio padrão de primeira linha é a normalização da forma celular, que é afetada nos pacientes sindrômicos, além de identificar a quantidade e localização de progerina. As drogas candidatas são divididas em três grupos: comercialmente disponíveis ou compostos experimentais com tolerabilidade aceitável; análogos clinicamente aceitáveis de compostos que têm demonstrado benefício e compostos com nenhuma experiência/ compostos clínicos em teste. O sucesso com relação ao tratamento se dá pela comunicação entre pesquisadores, médico, paciente e sua família, estudos e interesse de empresas farmacêuticas. As decisões com relação ao tratamento de doenças raras devem ser baseadas em uma visão holística e situacional, e apenas testes em humanos podem dizer sobre segurança e eficácia.

3 APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Paciente L.R.F, sexo feminino, com idade de 06 anos e 11 meses, chegou para consulta odontológica na clínica de especialização em Odontopediatria da Universidade Federal do Paraná em novembro de 2014, encaminhada pelo Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da cidade de Curitiba/PR, onde fazia acompanhamento médico desde o terceiro ano de vida. A mãe e o pai de L.R.F tinham 21 e 23 anos, respectivamente, quando ela nasceu. Segundo a mãe foi uma gestação tranquila e nascimento sem ocorrências anormais. A L.R.F. começou a apresentar os primeiros sinais clínicos da doença com aproximadamente seis meses de idade. Esses sinais foram: falta de crescimento e baixo peso corporal. Com essas características o responsável pela paciente procurou orientação médica e foi diagnosticada como portadora da Síndrome de Hutchinson-Gilford, também conhecida como Progeria. A confirmação da Síndrome de Hutchinson-Gilford se deu pelo resultado do exame genético, que comprovou que houve mutação no exon 11 do gene LMNA C1824C, resultado para Progeria clássica. O gene LMNA fornece instruções para a formação de diferentes lâminas que são proteínas. As principais são chamadas de lâmina A e lâmina C, a principal diferença entre elas é que a A é mais longa. Essas proteínas se encontram na lâmina nuclear e tem função de fortalecer e estabilizar a célula. No caso da Progeria, a mutação substitui um nucleotídeo por outro na posição 1824 nucleotídeos, levando a formação da proteína progerina, com isso a célula se torna instável e apresenta uma grande probabilidade de morrer. Uma mutação de LMNA também leva a outras condições de saúde como: Síndrome de Marrie-Charcot Tooth, Distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia muscular Limb-Girdle e cardiomiopatia familiar dilatada.

Segundo relato médico, aos sete anos de idade a paciente apresentava atrofia de pele, rarefação de pelos e cabelos, proeminência dos vasos do escalpo, desproporção craniofacial, cianose perioral e aumento das articulações. Apresentava também lipodistrofia que é a concentração de gordura na barriga, costas, pescoço e nuca. Os exames de eletrocardiograma e ecocardiograma eram normais

Atualmente está em tratamento no protocolo de estudo da farnesiltransferase, fornecido pela Progéria Research Foundation, desde julho de 2014. Até a primeira consulta odontológica feita na Odontopediatria da Universidade Federal do Paraná, em novembro de 2014, a paciente fazia acompanhamento odontológico no Hospital de Clínicas da UFPR, com procedimentos de controle e prevenção. Sua primeira consulta ao dentista foi com dois anos de idade. Nunca sofreu traumatismo dentário. Não usou chupeta e o uso de mamadeira prolongou-se até quatro anos de idade. Na anamnese apresentava uma dieta pouco cariogênica sem o hábito de comer entre as refeições ou ingerir excesso de alimentos doces ou adoçados. Com relação a higiene bucal, fazia o uso de escova com dentifício fluoretado. Apresentava dificuldade para o uso de fio dental.

Com 07 anos e 01 mês tinha altura aproximada de 98 cm e peso de 10,700kg (Imagem 5). No exame clínico extra-oral, paciente apresentava pescoço fino, com desproporção craniofacial, lábios ressecados devido a pele atrófica, falta de cabelos e pelos, nariz em forma de bico, micrognatia (Imagem, 3, 4a e 4b) e mãos com articulações dilatadas (Imagem 15),. No exame intra-oral: vias aéreas, palato, faringe, língua, assoalho da boca e mucosa das bochechas dentro da normalidade, exceto pelo tecido atrófico. Apresentava gengivite marginal relacionada à presença de biofilme dental. No exame oclusal, foi observado limitada abertura bucal (Imagem 6), com presença de dentes decíduos, exceto segundos molares inferiores 75 e 85 e incisivos inferiores 41, 31 e 32 perdidos por esfoliação natural. Além da cronologia de erupção anormal, também foi verificado apinhamento dental ântero inferior (Imagem 8), ausência de diastemas, classificação II de Baume, . Todos os dentes eruptados estavam hígidos. Foi solicitada uma radiografia panorâmica para análise da dentição e dos germes permanentes.

Na radiografia panorâmica (Imagem 1) realizada em novembro de 2014 foi observada a presença de dentes decíduos, inclusive dos 75 e 85 que estavam inclusos, sem exposição bucal. Percebia-se uma evidente falta de espaço, com apinhamento nos germes dos dentes permanentes. Ausência dos dentes 71, 81 e 82 por esfoliação.



Imagem 1: radiografia panorâmica realizada em 07/11/2014.

Na segunda radiografia panorâmica (Imagem 2) feita em novembro de 2015, identificou-se erupção dos 75, 85, 41, 42, 11 e 21 e presença de todos os germes dos dentes permanentes, com exceção de terceiros molares.



Imagem 2: radiografia panorâmica realizada em 11/11/2015.

No período de dezembro de 2014 até junho de 2016 foram realizadas consultas de prevenção e controle, com procedimento de profilaxia, aplicação tópica flúor gel e verniz fluoretado e orientações com relação à higiene bucal para reforçar a importância da manutenção da saúde. O quadro gengival melhorou e ampliou-se o uso de fio dental. Foi necessário extrair dois dentes: Elemento 54 que apresentou rizólize e mobilidade (imagem 16), sendo que seu

sucessor com dente permanente irrompeu logo após a extração do decíduo, a paciente tinha 8 anos e 2 meses (Imagem 14). E com 8 anos e cinco meses o elemento 52 foi extraído, com muita mobilidade e com padrão de reabsorção da raiz irregular, com falta de espaço para seu sucessor irromper (Imagem 17). Os dentes 51 e 61 esfoliaram fisiologicamente e os dentes 11 e 21 irromperam. Foi diagnóstica alteração de desenvolvimento do esmalte nos dentes 11 e 21 (Imagem 12).

A mãe da criança autorizou através de termo de consentimento (apêndice 1) a utilização de imagens para ilustrar melhor as características da paciente.

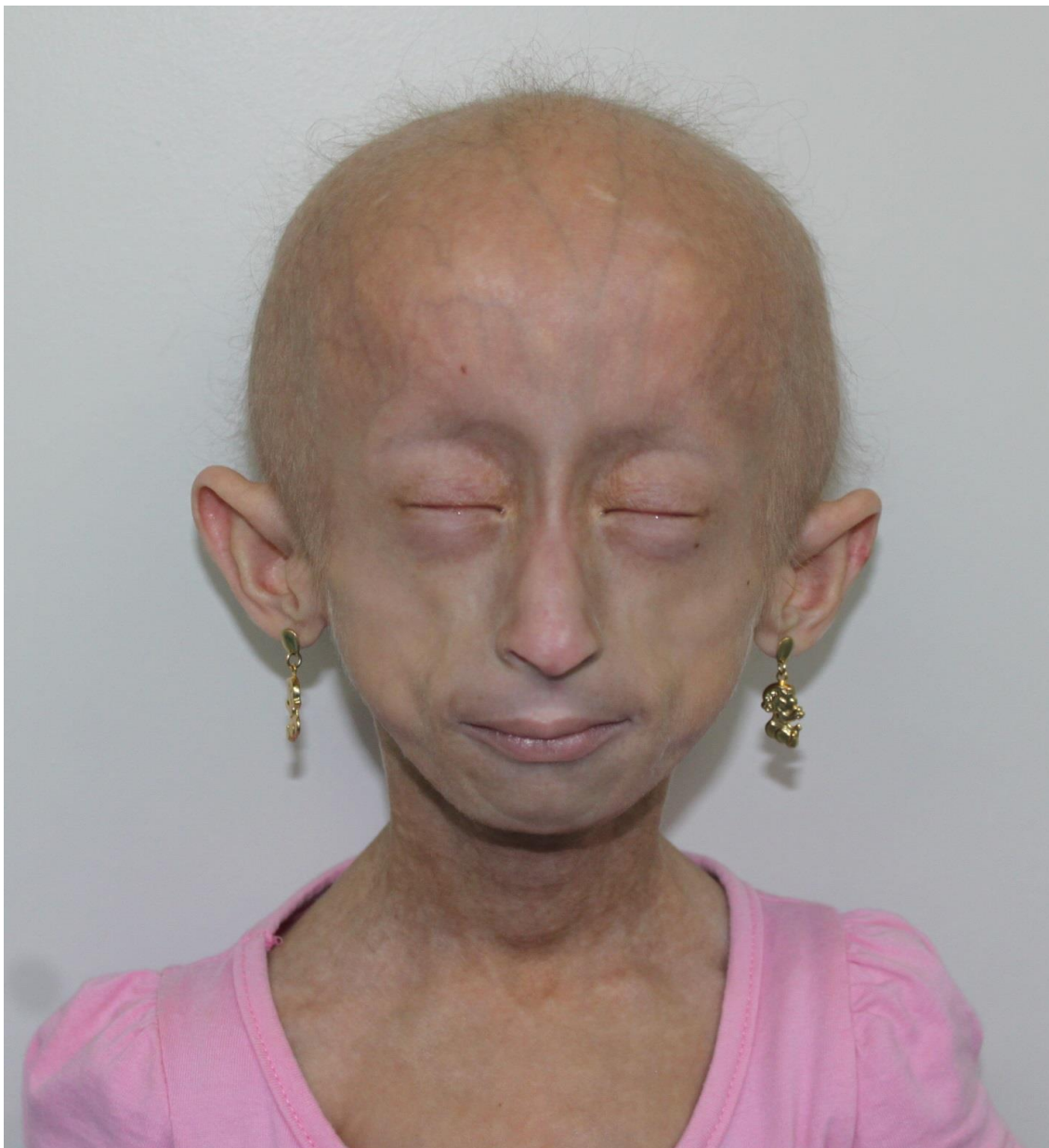


Imagem 3: Paciente com 07 anos e 1 mês de idade. Observa-se alopecia, desproporção craniofacial, pele atrófica, vasos sanguíneos da cabeça proeminentes.



Imagem 4 a e b: Nariz em forma de bico. Micrognatia.



Imagem 5: Com 7 anos e 1 mês, medindo aproximadamente 98cm com peso de 10,700kg.



Imagem 6: 7 anos e 1 mês de idade. Abertura bucal limitada, pele labial esclerodérmica.



Imagem 7: 7 anos e 1 mês de idade. Ausência de apinhamento anterior superior. Desgaste incisal dos incisivos centrais.



Imagem 8: 7 anos e 1 mês de idade. Ausência dos elementos 75, 85, 72, 71 e 81. Apinhamento região 82 e 83. Dente 41 irrompido. Dente 42 irrompendo por lingual.



Imagem 9: 7 anos e 11 meses. Ausência dos 51, 61 e 62. Dentes 11 e 21 irrompidos. Gingivite região do 52 e 53. Ausência do 22 por falta de espaço.



Imagem 10: Ausência dos 31 e 32 por falta de espaço.



Imagem 11: Paciente em oclusão.



Imagem 12: Alteração de desenvolvimento do 11 e 21.



Imagem 13: 8 anos e 5 meses. Em oclusão. Dente 42 ocupou espaço mais adequado entre 41 e 83.



Imagem 14: Dente 14 erupcionado. Dente 12 com início de erupção.por palatina.



Imagem 15: Articulações dilatadas.



Imagem 16: Dente 54 com rizólise completa. Dente 14 próximo de erupcionar

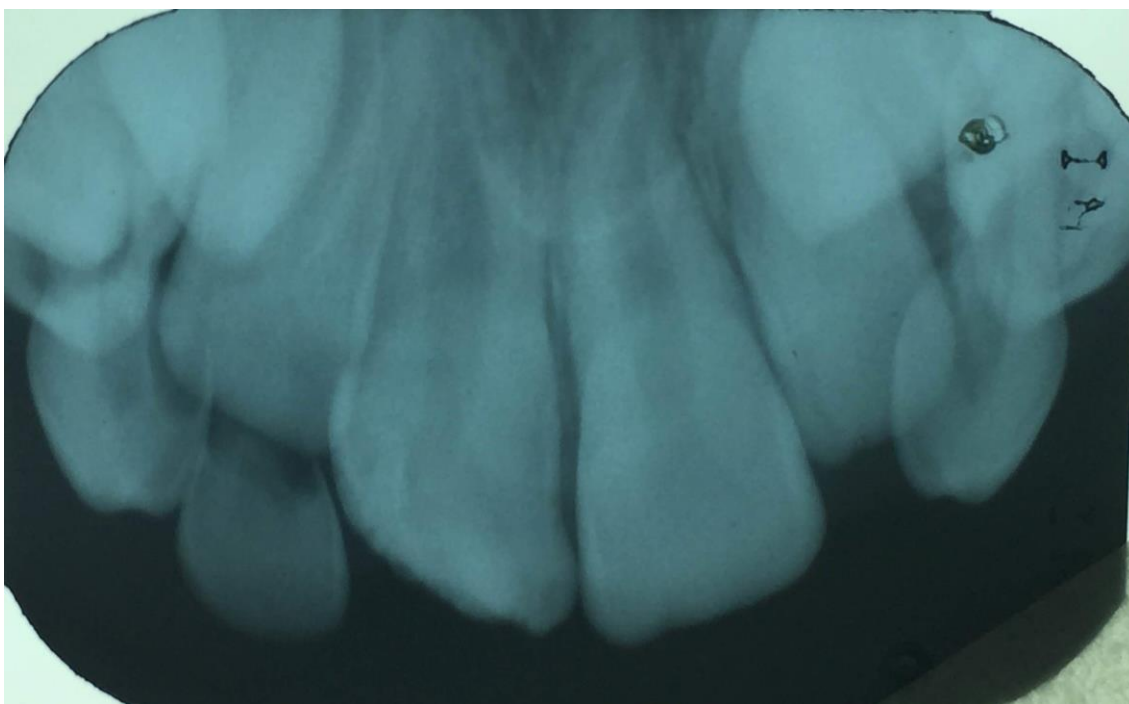


Imagem 17: Dente 52 com padrão de rizólise irregular.

4 DISCUSSÃO

Em comparação com a literatura disponível sobre Síndrome de Hutchinson- Gilford, as características da paciente L.R.F. consentem em sua maioria com os casos relatados.

Com relação ao crescimento e perfil facial os achados são de desproporção craniofacial (MALONEY, 2009; NOGUEIRA, 2012; SAIGAL, 2012; ULLRICH, 2012; DEEPARDASHAN, 2016), micrognatia (CEBALLOS, 1999; MALONEY, 2009; SAIGAL, 2012; NOGUEIRA, 2012; REICHERT, 2014; DEEPARDASHAN, 2016), ramo da mandíbula curto associado a côndilos mandibulares atróficos. (HASTY, 1988; MALONEY, 2009; NOGUEIRA, 2012; ULLRICH, 2012; REICHERT, 2014). Pelo déficit de crescimento e de peso (CEBALLOS, 1999; MALONEY, 2009; NOGUEIRA, 2012; ULLRICH, 2012; REICHERT, 2014), característica relevante para diagnóstico clínico da Progeria, não ocorre desenvolvimento ósseo. Na área odontológica, essa estagnação leva a micrognatia, osso mandibular atrófico, e em alguns casos arco zigomático mais fino (MALONEY, 2009; ULLRICH, 2012).

Uma característica de senescência presente na L.R.F é a perda de cabelos e pelos, relatada pela maioria dos autores (CEBALLOS, 1999; ERIKSSON, 2003; ULLRICH, 2012), quando presentes são escassos e bastante finos. A alopecia não foi descrita por Reichert *et al.* (2014) e Deepardashan *et al.* (2016), pois os pacientes apresentavam uma forma branda da síndrome. Um dos primeiros sinais clínicos relatados pelos familiares é a mudança que ocorre na pele. A derme passa a ficar atrófica, com aspecto de envelhecida (HASTY, 1988; CEBALLOS, 1999; DEEPARDASHAN, 2016) e hiperpigmentada (DEEPARDASHAN, 2016). Os vasos sanguíneos da porção cranial são bem proeminentes (MALONEY, 2009).

Com a falta de desenvolvimento facial, falta de crescimento ósseo da mandíbula e maxila, não há crescimento antero-posterior dessas estruturas, resultando na falta de espaço para os dentes evoluírem normalmente. Dessa forma, gera apinhamento dental nas duas séries de dentes: decídua e mista

(CEBALLOS, 1999; MALONEY, 2009; ULLRICH, 2012; REICHERT, 2014). Nenhum paciente na literatura chegou a ter somente a dentição permanente, devido à falta de progressão.

Outra consequência do desenvolvimento é a erupção retardada dos dentes que acarreta a retenção prolongada dos elementos dentais (ERIKSSON, 2003; NOGUEIRA, 2012; SAIGAL, 2012; DEEPARDASHAN, 2016). Sendo necessária a exodontia de decíduos e muitas vezes com dentes permanentes já erupcionados por lingual/palatina (MALONEY, 2009; NOGUEIRA 2012). A paciente L.R.F. apresentava retardo na erupção dos dentes, limitada abertura bucal, também descrita por Maloney (2009), Nogueira (2012) e Reichert (2014). Dentes 75 e 85 existentes, mas retidos sem exposição bucal que acabaram erupcionando por volta dos 07 anos e 10 meses. Na dentição decídua não apresentou apinhamento antero-superior, somente antero-inferior. Já na dentição mista o apinhamento ocorreu nas duas arcadas. Os elementos 52 e 82 tiveram sua retenção prolongada com a erupção dos seus sucessores ocorrida em uma posição palatina/lingual a eles. O dente 82 esfoliou naturalmente, mas o 52 necessitou exodontia, com um padrão de rizólise bastante irregular. Ao contrário desses dois dentes, ocorreu um fato atípico com a paciente, que foi a erupção do dente 14, precedido de muita mobilidade do 54, exigindo a exodontia. O dente 14 geralmente erupciona em torno dos 11 anos de idade e a paciente tinha 8 anos e 2 meses quando erupcionou.

A falta de higiene dos pacientes com Progeria (HASTY, 1988; MALONEY, 2009; NOGUEIRA, 2012) e a alta incidência de cárie (MALONEY, 2009; NOGUEIRA, 2012) não foram observadas na L.R.F. A paciente relatada não apresentou nenhuma lesão de cárie e os responsáveis estavam cientes da valorização da higiene, além de sempre serem lembrados e reforçados da importância. Em algumas consultas, verificamos gengivite marginal pontual a algum elemento dentário, com maior acúmulo de placa pela dificuldade de higienizar, desigual ao caso de Reichert (2014) que observou perda óssea devido a grave doença periodontal. Outro fator que pode ocorrer é a recessão gengival, consequente ao apinhamento dentário (HASTY, 1988). L.R.F. apresentou recessão no dente 41 e desgaste incisal nos dentes decíduos 51 e

61. Maloney (2009), Saigal (2012) e Reichert (2014) citam a possibilidade de ocorrer anodontia, hipodontia ou hipoplasia de esmalte. L.R.F. apresentou todos os germes dos dentes permanentes, sem agenesias e dentes 11 e 21 com defeito de esmalte.

Como explanado por Maloney (2009), o cirurgião-dentista precisa assumir liderança na coleta de dados de todas as características de pacientes portadores da Síndrome de Hutchinson-Gilford Progeria, com a intenção de aliviar as consequências que essa doença acarreta. É preciso realizar uma investigação de dados da história pregressa, história familiar junto ao histórico médico e odontológico. Pois os casos relatados em sua grande parte possuem características semelhantes, porém cada um possui sua peculiaridade, que muitas vezes leva a terapêuticas diferentes. O paciente progeróide requer uma equipe multidisciplinar, que possa apoiar em todas as áreas necessárias e trabalhar em conjunto para o bem-estar, solucionando ou amparando as dificuldades.

A Progeria é um acontecimento raríssimo que ocorre em uma proporção de 4 - 8 milhões de nascimentos. Dessa forma é difícil que todos os profissionais da saúde tenham contato com algum caso, mas todos devem ter conhecimento sobre as características principais para encaminhá-los ao serviço que irá fornecer condições adequadas de tratamento. No caso de Síndrome de Hutchinson-Gilford, deve se entrar em contato com a Progeria Research Foundation para registrar o paciente e assim a fundação poderá proporcionar terapia adequada.

5 CONCLUSÃO

A Síndrome de Hutchinson-Gilford possui inúmeras manifestações orais singulares, e assim requer um cirurgião-dentista presente em uma equipe multidisciplinar de apoio. Nem todas as manifestações orais estão presentes em todo indivíduo com Progeria, algumas exceções ocorrem. Por ser um acometimento raríssimo, ainda há profissionais que não conhecem a síndrome. Mas é necessário e muito importante saber identificar, notificar e encaminhar, com o objetivo maior de dar qualidade de vida a esses pacientes.

REFERÊNCIAS

- Carvalho, V. O. et al. Progeria and the early aging in children: a case report. *Dermatology Online Journal*, v. 22, 2016.
- Ceballos, E. L. et al. Progeria Presentation de 1 caso. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatologia*, v. 13, n. 12, p. 129-131, 1999.
- Chatzisyrou, I. A., Houtkooper, R. H. The two-faced progeria gene and its implications in aging and metabolism. *EMBO reports*, v. 15, n. 5, 2014.
- Csoka, A. B. et al. Novel lamin A/C gene LMNA mutations in atypical progeroid syndromes. *Journal of Medical Genetics*, v. 41, p. 304-308, 2004.
- Deepadarshan, K. et al. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: a rare case report. *Our Dermatol Online*, v. 7(2), p 210-212, 2016.
- Eriksson, M. et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Nature*, v. 423, p. 293-298, 2003.
- Gordon, L. B. et al. The decision-making process and criteria in selecting candidate drugs for progeria clinical trials. *EMBO Molecular Medicine*, v. 8, p. 685–687, 2016.
- Griffiths et al. *Introdução à genética*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- Hasty, M. F. et al. Progeria in a pediatric dental patient. Literature review and case report. *Pediatric Dentistry*, v. 10, n. 4, 1988.
- Maloney, W.J. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Its Presentation in F. Scott Fitzgerald's Short Story 'The Curious Case of Benjamin Button' and Its Oral Manifestations. *Journal of Dental Research*, v. 88, n 10, p. 873-876, 2009
- Moiseeva, O. et al. Permanent farnesylation of lamin A mutants linked to progeria pairs its phosphorylation at serine 22 during interphase. *Aging*, v. 8, n. 2, 2016.
- Nogueira, A. S et al. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS): relevant aspects of a rare syndrome diagnosed in a Brazilian child. *Journal of Oral Diagnosis*, v. 1, n. 2, p. 91-98, 2012.
- Pinkham, J.R. *Odontopediatria: da infância à adolescência*. 2ª ed: Artes Médicas, 1996.
- PROGERIA Research Foundation. Disponível em <<http://www.progeriaresearch.org/index.html>>. Acesso em 28 jul. 2016.
- Reichert, C. et al. Dental and craniofacial characteristics in a patient with Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Journal of Orofacial Orthopedics*, n. 4, p. 251-263. 2014
- Saigal, S., Bhargava, A. Progeria: Pathogenesis and Oral Manifestation- A Review. *Kathmandu University Medical Journal*:37(1):72-6, 2012.
- Stansfield, W. D. *Genética*, 2ª edição. McGraw-Hill, 1985.
- Ullrich, N.J. Craniofacial anomalies in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *American Journal of Neuroradiology*. v. 33, n. 8, p. 1512-8, 2012.

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(a)Sr(a). _____ está sendo consultado no sentido de autorizar a utilização de dados clínicos de seu filho(a) e da documentação radiológica e fotográfica que se encontram em suas fichas de prontuário odontológico, para apresentação do mesmo em trabalho de conclusão de curso da Especialização em Odontopediatria da Universidade Federal do Paraná, em encontros odontológicos científicos e publicação em revista científica como “relato de caso”. Nosso objetivo é discutir as características da patologia em meio científico, em função de suas particularidades, manifestações, metodologia de diagnóstico e tratamento.

A sua autorização é voluntária e a recusa em autorizar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que seu filho(a) será atendido pelos alunos e professores do curso de Odontologia da Universidade Federal do Paraná. Os pesquisadores irão tratar as identidades com padrões profissionais de sigilo. O relato de caso estará à sua disposição quando finalizado. Os nomes ou os materiais que indiquem a participação não serão liberados sem a sua permissão. Os pacientes não serão identificados em nenhuma publicação.

Esse termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao Sr(a).

Eu, _____, portador do documento de identidade _____, fui informado a respeito do objetivo deste estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações. Declaro que autorizo a utilização de dados clínicos do meu filho(a). Recebi uma cópia desse termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Curitiba, 11 de dezembro de 2015.

(nome)

(assinatura)