
Multimed 2022; 26(5): e2521

Septiembre-Octubre

Revisión bibliográfica

Síndrome de Progeria Hutchinson-Gilford

Hutchinson-Gilford Progeria síndrome

Síndrome de Hutchinson-Gilford Progeria

Luis Alberto De Sales-Palestina^{1*}  <https://orcid.org/0000-0003-3940-0426>

Erika Palacios-Rosas¹  <https://orcid.org/0000-0001-8983-5781>

¹ Universidad de las Américas Puebla. San Andrés Cholula, Pue. México.

* Autor de correspondencia: luis.desalespa@udlap.mx

RESUMEN

El Síndrome de Progeria de Hutchinson- Gilford es una enfermedad que se caracteriza por el envejecimiento prematuro en niños, debido a una mutación en el gen de Lámina tipo A involucrado en la mitosis celular. En el presente trabajo, con el objetivo de dar difusión al conocimiento de esta enfermedad, se señalan los procesos involucrados en su desarrollo, así como los avances científicos y el alcance de nuevas ventanas terapéuticas. La revisión se realizó consultando artículos en español e inglés empleando los motores de búsqueda Pubmed y Google Académico. La actualización del personal de salud sobre las enfermedades genéticas congénitas es de vital importancia para mejorar su detección, atención y manejo.

Palabras clave: Enfermedades genéticas congénitas; Progeria; Envejecimiento prematuro; Lámina tipo A.



ABSTRACT

Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome is a disease characterized by premature aging in children, due to a mutation in the Lamina type A, gene involved in cellular mitosis. In the present work, with the aim of spreading the knowledge of this disease, the processes involved in its development, the scientific advances, and the scope of new therapeutic treatments were summarized. The review was carried out by consulting articles in Spanish and English using the Pubmed and Google Academic search engines. The updating of health personnel on congenital genetic diseases is of vital importance to improve their detection, care and management.

Keywords: Congenital genetic diseases; Progeria; Premature aging; Lamin type A.

RESUMO

A Síndrome de Hutchinson-Gilford Progeria é uma doença caracterizada pelo envelhecimento prematuro em crianças, devido a uma mutação no gene lamina tipo A envolvido na mitose celular. No presente trabalho, como objetivo de divulgar o conhecimento desta doença, são indicados os processos envolvidos no seu desenvolvimento, bem como os avanços científicos e o âmbito de novas janelas terapêuticas. A análise foi realizada através da consulta de artigos em espanhol e inglês utilizando os motores de busca pubmed e Google Scholar. A atualização do pessoal de saúde sobre doenças genéticas congênitas é de importância vital para melhorar a sua detecção, cuidados e gestão.

Palabras-chave: Doenças genéticas congênitas; Progeria; Envelhecimento prematuro; Lamina tipo A.

Recibido: 15/9/2021

Aprobado: 20/8/2022



Introducción

El Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) es un padecimiento que se caracteriza principalmente por manifestaciones clínicas relacionadas con envejecimiento prematuro y acelerado en niños. Se encuentra clasificada dentro del grupo de Progerias causadas por mutaciones del gen LMA, y se distingue de otras principalmente por la edad de aparición de los primeros signos y síntomas. En el caso del HGPS se considera de manifestación temprana.⁽¹⁾ Las laminopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas con un trasfondo molecular basado en mutaciones del gen LMA ubicado en la posición 1q22, que codifica para las proteínas Lámina A, Lámina B y Lámina C, que son los componentes principales de los filamentos intermedios nucleares y cuya función es mantener la morfología nuclear en la célula.⁽²⁾ Las interacciones entre Lámina A/C forman una red, que al asociarse una proteína transmembranal llamada Emerina, forman un complejo que se asocia directamente a filamentos de actina citoplasmática, involucrándolo directamente en procesos de localización y migración nuclear.⁽³⁾ El propósito de este trabajo es difundir el conocimiento de esta enfermedad, se señalan los procesos involucrados en su desarrollo, así como los avances científicos y el alcance de nuevas ventanas terapéuticas.

Desarrollo

Se realizó una búsqueda de artículos científicos, libros y capítulos de libros en español e inglés empleando los motores de búsqueda Pubmed y Google Académico con los descriptores “Progeria Hutchinson-Gilford” AND “Síndrome” OR “Enfermedad”, con el intervalo de tiempo 2005-2022, eliminando artículos incompletos o repetidos.

Epidemiología



El Síndrome de Progeria Hutchinson-Gilford es un trastorno pediátrico genético extremadamente raro descrito en 1886 por Hutchinson, quien hizo énfasis en la característica de envejecimiento prematuro. En 1904 Gilford acuña el término Progeria derivado de la palabra griega "gerios" que significa viejo y en 1972 DeBusk nombró a esta enfermedad como "Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford".⁽⁴⁾ Esta enfermedad tiene una incidencia de 1 en cada 8 millones de recién nacidos, con un predominio masculino en una relación de 1.5:1.⁽⁵⁾ El patrón de herencia es incierto, ya que no solamente la enfermedad se presenta en la expresión autosómica dominante sino también recesiva. Además, se ha observado un mayor número de casos reportados en la población caucásica que representa el 97% de los casos.⁽⁶⁾ La tasa de envejecimiento se acelera hasta siete veces más de lo normal, por lo que la esperanza de vida es aproximadamente de 13.4 años, con un rango de entre 7 a 27 años.⁽⁷⁾

Etiología

Se ha descrito un conjunto de mutaciones para gen LMA, que se asocian a dos grandes grupos de enfermedades; por un lado, tenemos Laminopatías primarias, relacionadas con mutaciones en Lámina A y Laminopatías secundarias, asociadas a mutaciones en Lámina B o a proteínas de unión a Láminas como Emerina.⁽⁸⁾ Esto genera una amplia gama de características fenotípicas de la enfermedad, que van desde padecimientos musculares, lipodistrofias, neuropatías e incluso Progerias.^(8,9)

El gen LMA codifica para cuatro tipos de Láminas (A, C, A10 Y C2) mediante empalme alternativo. En un proceso normal se describe que las Láminas A y C son iguales hasta el residuo 574. La Lámina C se sintetizará con 5 residuos C-terminales únicos, mientras que la Lámina A recibirá modificaciones post-traduccionales, de esta manera se forma una pre-Lámina A. Dichas modificaciones consisten en la reducción de 646 a 664 residuos mediante un proceso de prenilación de un motivo –CAAX, posteriormente se escinden tres residuos y se carboximetila la cisteína terminal. Todo este proceso se culmina con la acción de la proteasa Zmpste24, que escinde 15 residuos C-terminales, dando paso así a una Lámina A madura que tiene asociación con la membrana nuclear.⁽¹⁰⁾ En el proceso de

Progeria, por medio de la mutación en el gen, la sustitución ocurre en una sola base nitrogenada dentro del exón 11, lo que provoca la delección de 50 aminoácidos en extremo C-terminal, esto hace que sí se una a cubierta nuclear, pero no contiene sitio de unión de la enzima endonucleasa Zmpste24, esto produce una proteína anormal a la que se conoce como Progerina.⁽¹¹⁾

Fisiopatología

La Progerina se ve implicada en varios procesos fisiopatológicos, inicialmente forma modificaciones en la morfología nuclear, lo que produce un empaquetamiento irregular de la cromatina y aberraciones en poro nuclear, esto hace que se observen núcleos más grandes y amorfos y como consecuencia una disminución de los mecanismos de reparación de ADN. Además, el engrosamiento de la lámina nuclear genera mala comunicación citoplasmática, esto se afecta en cada división celular y genera un mayor ambiente citotóxico para la célula.⁽¹²⁾

La falta de mecanismos de reparación del ADN, y al aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) por desregulación de genes antioxidantes debido principalmente por cambios epigenéticos en el complejo NURD (Nucleosome Remodeling Deacetylase), complejo reparador de DNA y regulador de la metilación de Histona 3;⁽¹³⁾ los efectos de la acumulación de Progerina son diversos, ya que esta modula la función de los telómeros e induce la señalización DDR (DNA Damage Response) de los telómeros mediante la activación de las vías p53 y Rb.⁽¹⁴⁾

Durante la división celular se contribuye a la rigidez nuclear mediante la generación de múltiples defectos en la segregación cromosómica y a un reensamblaje inadecuado de las láminas, sumado a ello el desplazamiento de la proteína de centrómero F (CENP-F), lo que desencadena senescencia prematura de la célula. Con cada división celular crece esta rigidez nuclear, lo que forma alta tensión en tejidos con alta movilidad mecánica, como huesos y músculos y genera una mayor destrucción celular debido al constante movimiento.⁽¹⁵⁾ El efecto más notorio de la acumulación de Progerina es la sobreexpresión de Telomerasa, enzima sustancial en el acortamiento de los telómeros en cada ciclo

celular, dicho acortamiento se asocia al proceso natural de envejecimiento, por lo tanto, al encontrarse en concentraciones celulares elevadas genera el signo evidente de envejecimiento prematuro. Conjuntamente, los cambios en la organización de las láminas pueden afectar también directamente la tasa de atrición de los telómeros y conducir a una senescencia replicativa acelerada y fenotipos progeroides.⁽¹⁶⁾

Manifestaciones clínicas

Al momento del nacimiento los pacientes presentan estatura y peso normales, aunque pueden llegar a manifestar una expresión fenotípica característica leve. La expresión coleta del fenotipo se observa a partir de los 9 a 12 meses de edad, donde se destacan manifestaciones clínicas como retraso en el crecimiento, alopecia, cianosis circumoral, disminución de rango de movimiento y la aparición característica de venas prominentes en el cuero cabelludo.⁽¹⁷⁾ Con el paso del tiempo se presenta falta de grasa subcutánea, que desencadena alteraciones típicas como zonas de decoloración, pigmentación y áreas tensas lo que provoca imposibilidad de movimiento. Estas características se exacerbaban con el paso del tiempo.⁽¹⁸⁾

Las características de un envejecimiento normal, disminución de la capacidad auditiva y visual, son presentadas en pacientes con progeria, aunado a características más específicas como micrognatia, desproporción craneofacial, y rasgos faciales con ojos prominentes, así como nariz en forma de pico, otorgándoles una morfología corporal progeroide.⁽¹⁹⁾ La suma de estos signos y síntomas hacen que el paciente tenga sea propenso a presentar daño en tejidos mecánicos como hueso y articulaciones, cuya progresión llega a términos de displasias, sumado a una importante desmineralización ósea y provocar un retraso del crecimiento con un peso máximo de 30 kg.^(20, 21) Los pacientes muestran afectación del desarrollo dental como la falta de dientes, y el apilamiento dental, manifestándose como filas dobles de dientes.⁽²²⁾

La causa de muerte más frecuente en estos pacientes es un ataque cardiovascular o accidente cerebrovascular, esto se debe a las alteraciones cardíacas originadas por aterosclerosis severa, que aunque los pacientes no desarrollan hipercolesterolemia, si

presentan una fibrosis remarcada a lo largo de la pared del vaso, que conduce a cambios en el sistema vascular llegando a presentar hipertensión arterial.⁽²³⁾ Por lo anterior, es común el desarrollo de isquemia de miocardio, infarto y accidente cerebrovascular.⁽²⁴⁾

Diagnóstico

Dado la baja incidencia de este padecimiento y la forma en la que se presenta, el diagnóstico es básicamente clínico de acuerdo a los signos y síntomas que presenta el paciente, principalmente por el fenotipo progeroide, por lo tanto, no requiere que se determinen las mutaciones y genes involucrados en el desarrollo de la enfermedad.⁽²⁵⁾ Sin embargo, si es de interés conocer a nivel genético los mecanismos involucrados, se realiza un panel multigenético que incluye análisis de secuencia y análisis de delección, para identificar la mutación involucrada. Actualmente se conocen dos variantes: el genotipo clásico (variante patogénica heterocigota c.1824C> T), y la variante patógena productora de progerina en el exón 11 o el intrón 11 (variante patógena heterocigótica c.1822G> A).⁽²⁶⁾

De igual forma, es importante diferenciar de otros tipos de Progeria o envejecimiento prematuro, donde la diferencia radica en la edad aparición de los síntomas; como en el Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch donde el fenotipo se manifiesta desde el nacimiento, y el Síndrome de Werner donde los síntomas se manifiesta después de la pubertad.⁽²⁷⁻²⁹⁾

Tratamiento

En la actualidad, no se cuenta con un tratamiento curativo de la enfermedad, por lo que los abordajes farmacológicos dependen de ciertos marcadores expresados como la proporción de Progerina, las propiedades mecánicas del núcleo, la tasa de proliferación, la actividad mitocondrial, la evaluación de algunas vías de señalización como diana de rapamicina en células de mamífero (mTor) y quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1), la concentración ROS, entre otras.⁽³⁰⁾ Estos abordajes emplean fármacos como rapamicina, lactonamacrociclica, usada en transplantes para regímenes de inmunosupresión libres de esteroides, zoledronato, bifosfonato, y pravastatina.^(31,32)



Asimismo, se han aprobado terapias para abordar de manera independiente un proceso o vía de señalización, los inhibidores de Histona desacetilasa como tricostatina para tratar el problema de regulación génica,⁽³³⁾ y los inhibidores de la N-acetiltransferasa 10 (NAT10) para disminuir las anormalidades morfológicas y los efectos de proliferación.⁽³⁴⁾

El último fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de Progeria es el Lonafarnib, que actúa mediante la prevención de la farnesilación de proteínas, una modificación postraducciona que altera la unión a la membrana; en HPGS actúa directamente sobre la mutación puntual del gen LMA, evitando la formación de Progerina, reduciendo su acumulación y evitado así principalmente la afectación cardiovascular.⁽³⁵⁾

En la actualidad, el desarrollo de tratamientos está enfocado a la terapia génica, silenciando la expresión de Progerina y Lámina A en los genes dañados por medio de micro RNA (miRNA), específicamente hablando el miRNA9, que se encuentra presente en neuronas y cuya característica principal es que tiene dos sitios de unión en el marco abierto de lectura en el gen que codifican las proteínas aberrantes.⁽³⁶⁾ Otro abordaje novedoso, involucra la tecnología de edición de genes CRISP/cas9, dirigiéndose directamente a los lugares de mutación, teniendo efecto en la reparación de ADN dañado y disminuyendo la acumulación de proteínas anormales, los ensayos de este tratamiento en ratones han resultado prometedores mostrando una clara mejoría a nivel celular.⁽¹⁾

Conclusiones

El Síndrome de Progeria de Hutchinson- Gilford, es un padecimiento pediátrico congénito de baja incidencia en el mundo. Su impacto tiene implicaciones personales y sociales, pero sobretodo médicas, al representar un reto para ofrecer opciones terapéuticas novedosas que mejoren la calidad de vida de las personas que lo padecen, para ello el entendimiento de sus mecanismos fisiopatológicos involucrados son de suma importancia en el desarrollo de nuevos tratamientos.

Referencias bibliográficas

1. Santiago Fernández O, Osorio FG, Quesada V, Rodríguez F, Basso S, Maeso D, et al. Development of a CRISPR/Cas9-based therapy for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med.* 2019;25(3):423-6.
2. Rankin J, Ellard S. The laminopathies: A clinical review. *Clin Genet.* 2006;70(4):261–74.
3. Kang S, Yoon MH, Park BJ. Laminopathies; Mutations on single gene and various human genetic diseases. *BMB Rep.* 2018;51(7):327-37.
4. Benedicto I, Dorado B, Andrés V. Molecular and Cellular Mechanisms Driving Cardiovascular Disease in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Lessons Learned from Animal Models. *Cells.* 2021;10: 1157.
5. Panigrahi RG, Panigrahi A, Vijayakumar P, Choudhury P, Bhuyan SK, Bhuyan R, et al. Hutchinson-gilford progeria syndrome: a rare genetic disorder. *Case Rep Dent.* 2013;2013:631378.
6. Schawla GS, Agrawal PM, Dhok A. Progeria: an extremely unusual disorder. *Skeletal Radiol.* 2017;46(8):1149-53.
7. Erdos MR, Cabral WA, Tavarez UL, Cao K, Gvozdenovic Jeremic J, Narisu N, et al. A targeted antisense therapeutic approach for Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Nat Med.* 2021 Mar 1;27(3):536–45.
8. Donnalaja F, Carnevali F, Jacchetti E, Raimondi MT. Lamin A/C Mechanotransduction in Laminopathies. *Cells.* 2020;9(5):1306-39.
9. Atalaia A, Ben Yaou R, Wahbi K, Sandre Giovannoli A. de, Vigouroux C, Bonne G. Laminopathies' Treatments Systematic Review: A Contribution Towards a 'Treatabome. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(3):419-39.
10. Moiseeva O, Lopes Paciencia S, Huot G, Lessard F, Ferbeyre G. Permanent farnesylation of lamin A mutants linked to progeria impairs its phosphorylation at serine 22 during interphase. *Aging (Albany NY).* 2016;8(2):366-81.

11. Gonzalo S, Kreienkamp R, Askjaer P. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Res Rev.* 2017 Jan;33:18-29.
12. Sinha JK, Ghosh S, Raghunath M. Progeria: a rare genetic premature ageing disorder. *Indian J Med Res.* 2014;139(5):667-74.
13. Tae Kang H, Tae Park J, Choi K, Choi HJC, Won Jung C, Ree Kim G, et al. Chemical screening identifies ROCK as a target for recovering mitochondrial function in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Aging Cell.* 2017;16(3):541-50.
14. Gordon LB, Rothman FG, López Otín C, Misteli T. Progeria: a paradigm for translational medicine. *Cell.* 2014 Jan 30;156(3):400-7.
15. Eisch V, Lu X, Gabriel D, Djabali K. Progerin impairs chromosome maintenance by depleting CENP-F from metaphase kinetochores in Hutchinson-Gilford progeria fibroblasts. *Oncotarget.* 2016;7(17):24700 - 18.
16. Ashapkin VV, Kutueva LI, Kurchashova SY, Kireev II. Are There Common Mechanisms Between the Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and Natural Aging? *Front Genet.* 2019 May 15;10:455.
17. Wang S, Yang Z, Xu Z, Chu Y, Liang Y, Wei L, et al. Clinical and genetic features of children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome: a case series and a literature review. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2021;35(6):e387–e91.
18. Rork JF, Huang JT, Gordon LB, Kleinman M, Kieran MW, Liang MG. Initial Cutaneous Manifestations of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(2):196 - 202.
19. Domingo DL, Trujillo MI, Council SE, Merideth MA, Gordon LB, Wu T, et al. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Oral and craniofacial phenotypes. *Oral Dis J.* 2009;15(3):187-95.
20. Samsudin DD, Devaera Y. Laporan kasus: Gizi Buruk Sekunder Akibat Kelainan Genetik: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Maj Kedokt UKI.* 2018;34(2):82–9.

-
21. Kieran MW, Gordon L, Kleinman M. New approaches to Progeria. *Pediatrics*. 2007;120(4):834–41.
 22. Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, Sachdev V, Smith ACM, Perry MB, et al. Phenotype and Course of Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):592-604.
 23. Hamczyk MR, Villa Bellosta R, Gonzalo P, Andrés Manzano MJ, Nogales P, Bentzon JF, et al. Vascular Smooth Muscle–Specific Progerin Expression Accelerates Atherosclerosis and Death in a Mouse Model of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Circulation*. 2018;138(3): 266-82.
 24. Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, Campbell SE, Machan JT, Ullrich NJ. Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(5):1091-7.
 25. Saad Ahmed M, Ikram S, Bibi N, Mir A. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Premature Aging Disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(5):4417–27.
 26. Ullrich NJ, Gordon LB. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:249-64.
 27. Raab CP. Progeria. En: *Manual MSD. Versión para profesionales* [Internet]. [s/l]: [s/n]; 2021. [citado 11/10/2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatr%C3%ADa/trastornos-diversos-en-lactantes-y-ni%C3%B1os/progeria>
 28. Beauregard Lacroix E, Salian S, Kim H, Ehresmann S, D’Amours G, Gauthier J, et al. A variant of neonatal progeroid syndrome, or Wiedemann–Rautenstrauch syndrome, is associated with a nonsense variant in POLR3GL. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(4):461–8.
 29. Acosta Aragón MA, Sierra Zúñiga MF, Sotelo Muñoz NF. Síndrome de Werner: a propósito de un caso probable. *Medicina & Laboratorio*. 2017; 23(9): 485-92.
 30. Blondel S, Jaskowiak AL, Egesipe AL, Le Corf A, Navarro C, Cordette V, et al. Induced Pluripotent Stem Cells Reveal Functional Differences Between Drugs Currently

Investigated in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3(4):510-9.

31. Cubria MB, Suarez S, Masoudi A, Oftadeh R, Kamalopathy P, DuBose A, et al. Evaluation of musculoskeletal phenotype of the G608G progeria mouse model with lonafarnib, pravastatin, and zoledronic acid as treatment groups. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(22):12029.

32. Aboud B. Is Rapamycin an Effective Anti-aging Drug? *Sci J Lander Coll Arts Sci.* 2020;13(2):36-41.

33. Mattioli E, Andrenacci D, Mai A, Valente S, Robijns J, De Vos WH, et al. Statins and Histone Deacetylase Inhibitors Affect Lamin A/C - Histone Deacetylase 2 Interaction in Human Cells. *Front Cell Dev Biol.* 2019 Jan 31;7(6):1-19.

34. Larrieu D, Britton S, Demir M, Rodriguez R, Jackson SP. Chemical inhibition of NAT10 corrects defects of laminopathic cells. *Science.* 2014;344(6183):527-32.

35. Beljanski V. Lonafarnib. *XPharm Compr Pharmacol Ref.* 2021; 2021:1-7.

36. Frankel D, Delecourt V, Harhour K, Sandre Giovannoli A. de, Lévy N, Kaspi E, et al. MicroRNAs in hereditary and sporadic premature aging syndromes and other laminopathies. *Aging Cell.* 2018 Aug;17(4):e12766.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existes conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Erika Palacios-Rosas y Luis Alberto De Sales-Palestina contribuyeron a la conceptualización, diseño y adquisición de información, igualmente en la redacción y revisión del artículo generado siendo un aporte individual de ambos.

