



Sara Cristina Videira Antunes França

## Laminopatias: da fisiopatologia à terapêutica

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Cláudia Margarida Gonçalves Cavadas e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Sara Cristina Videira Antunes França

# Laminopatias: da fisiopatologia à terapêutica

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pela Professora Doutora Cláudia Margarida Gonçalves Cavadas e apresentada à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **Agradecimentos**

*A realização desta monografia só foi possível graças ao apoio incondicional de determinadas pessoas e às quais faço questão de agradecer.*

*Agradeço aos meus pais e irmã pelos incentivos dados e pelas palavras de encorajamento. Por terem sido capazes de entender os artigos espalhados pela sala, a rapidez com que as refeições eram feitas, a falta de tempo para as tarefas domésticas, a necessidade de ter 5 minutos de sossego e relaxamento entre as horas dedicadas à procura, leitura e interpretação de artigos que terminou com as jornadas passadas em frente ao computador escrevendo a presente monografia.*

*À minha orientadora, que me permitiu desenvolver um tema pelo qual sempre senti um certo fascínio e me soube transmitir qual o melhor caminho a seguir. Muito obrigada pelas orientações dadas, pelas dicas e conselhos, e pelo simples facto de entender a dificuldade que pode ser a concretização de um primeiro trabalho desta amplitude. Agradeço também o apoio e as palavras de ânimo bem como a disponibilidade para toda e qualquer troca de opinião no decorrer deste período.*

*Aos meus amigos, que souberam aceitar um: “Não posso, estou a trabalhar na monografia!”. Obrigada por terem estado sempre presentes com palavras carinhosas cheias de humor e que possibilitaram que os momentos de descontração tivessem os seus encantos.*

*Por último aos investigadores e cientistas, pela sua incansável pesquisa nesta área. Sem eles e sem o conhecimento que durante vários anos têm lutado para conseguir esta monografia não seria possível. Um sincero agradecimento por me terem dado a oportunidade de entender em toda a sua magnitude o interesse que este assunto desperta.*

*Embora não seja um agradecimento, gostaria de expressar o meu desejo de que todos os doentes que sofrem de doenças raras assim como as suas famílias, continuem a ter a força e a coragem necessária para encararem a vida com alegria e esperança.*

## Índice

Agradecimentos.....	1
Índice.....	2
Lista de Abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	5
1. Introdução.....	6
2. Fisiopatologia das Laminopatias.....	7
2.1. Envelope Nuclear e lâminas nucleares.....	7
2.2. O gene LMNA.....	9
2.3. Definição de Laminopatias.....	12
<b>2.3.1. Distrofias musculares</b> .....	13
2.3.1.1. Distrofia muscular Emery-Dreifuss (EDMD).....	14
<b>2.3.2. Neuropatias</b> .....	16
2.3.2.1. Leucodistrofia autossômica dominante do adulto (ADLD).....	17
<b>2.3.3. Lipodistrofias</b> .....	18
2.3.3.1. Lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (FPLD2).....	19
<b>2.3.4. Síndromes de envelhecimento prematuro</b> .....	21
2.3.4.1. Síndrome Progeróide de Hutchinson – Gilford (HGPS).....	21
<b>2.3.5. Síndromes overlapping</b> .....	28
2.3.5.1. Anomalia Pelger-Huet (PHA).....	28
3. Limitações e Perspetivas futuras.....	29
4. Conclusão.....	31
5. Bibliografia.....	32
6. Anexos.....	36

## **Lista de Abreviaturas**

ADLD - *Adult-onset Autosomal Dominant Leukodystrophy* (Leucodistrofia autossômica dominante do adulto)

CPN - Complexo poro nuclear

DR - Doença Rara

EURORDIS - European Organisation for Rare Diseases

EDMD - *Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy* (Distrofia muscular Emery-Dreifuss)

FI - Filamentos Intermediários

FPLD2 - *Familial Partial Lipodystrophy of the Dunnigan type* (Lipodistrofia parcial familiar tipo 2)

FTIs - Inibidores da farnesiltransferase

HGPS - *Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome* (Síndrome Progeróide de Hutchinson – Gilford)

MNI - Membrana Nuclear Interna

MNE - Membrana Nuclear Externa

NLS - Sinal de Localização Nuclear

PHA - *Peger - Huet Anomaly* (Anomalia Pelger-Huet)

PRF - *Progeria Research Foundation*

RER - Reticulo Endoplasmático Rugoso

## **Resumo**

Desde a sua descoberta em 1913, o envelope nuclear tem sido alvo de grande interesse por parte dos investigadores. Um dos seus constituintes, a lâmina nuclear, tem ganho especial destaque pelo facto de estar implicada no desenvolvimento de doenças raras genéticas designadas por laminopatias. A lâmina nuclear é uma estrutura complexa com diversas funções, nomeadamente, funções mecânicas e de suporte, participa na estabilização e organização da cromatina, na replicação do DNA, processamento de RNA e na regulação da expressão de genes. Esta multiplicidade de funções mostram que ligeiras alterações genéticas podem ter grande impacto, como ocorre nas laminopatias.

Neste trabalho descrevemos a fisiopatologia e clínica de algumas laminopatias, nomeadamente da Distrofia Muscular Emery-Dreifuss (DMED), a Lipodistrofia Parcial Familiar, a Leucodistrofia Autossómica-Dominante do adulto, e as síndromes progeróides.

**Palavras-Chave:** Envelope Nuclear, Gene LMNA, Lâminas A/C, Laminopatias, Fisiopatologia.

## **Abstract**

Since its discovery in 1913, the nuclear envelope has been the target of great interest from researches. One of its constituents, the nuclear lamina, has gained special attention by being involved in the development of genetic rare diseases called laminopathies. The nuclear lamina is a complex structure with multiple functions such as mechanical support, participation on the stabilization and organization of chromatin, DNA replication, RNA processing and regulation of gene expression. This multiplicity of functions shows that small genetic changes can have a big impact as it occurs in laminopathies.

In this work we describe the pathophysiology and clinical of some laminopathies, including the Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy (DMED), Familial Partial Lipodystrophy (FPL), Adult Onset Autosomal Dominant Leukodystrophy and progeroid syndromes.

**Key words:** Nuclear Envelope, LMNA gene, Lamin A/C, Laminopathies, Physiopathology.

## **I. Introdução**

Atualmente não existe uma definição única e amplamente aceita para doença rara (DR). Algumas definições têm em conta a gravidade da doença, o facto de serem fatais, a existência de tratamentos alternativos adequados disponíveis, ou o número de pessoas que vivem com a doença, sendo esta última a definição mais usual<sup>1,2</sup>. Nos Estados Unidos a definição de DR baseia-se unicamente na prevalência, ou seja, é qualquer doença que afete menos de 1 em cada 1 500 indivíduos. Já no Japão, a definição legal embora assente também na prevalência engloba uma população maior, 1 em cada 2 500 pessoas<sup>3</sup>. Na Europa, de acordo com o regulamento da Comissão Europeia sobre medicamentos órfãos o conceito de doença rara (DR) encontra-se definido como sendo, a doença que afeta menos de 5 em cada 10 000 indivíduos, ou seja 1 por cada 2 000 indivíduos<sup>4,5</sup>.

Apesar de não se conhecer o número exato, considera-se que existam entre 6 000 a 8 000 doenças raras e que só na Europa cerca de 30 milhões de pessoas possuam algum tipo de DR, o que significa que cerca de 6 a 8 % da população europeia sofre de alguma entidade clínica rara<sup>5</sup>. Segundo a Organização Europeia de Doenças Raras EURORDIS, estima-se que 80% dos casos possuam origem genética identificada. As restantes poderão ter na sua origem infeções virais ou bacterianas, alergias, ou causas degenerativas e proliferativas<sup>6</sup>.

Das inúmeras doenças raras existentes esta monografia tem como foco dar a conhecer as Laminopatias.

## **2. Fisiopatologia das Laminopatias**

### *2.1. Envelope Nuclear e lâminas nucleares*

O núcleo encontra-se separado do citoplasma através de uma membrana lipoproteica dupla, designada por envelope nuclear. O envelope nuclear é composto por três elementos: a membrana nuclear interna (MNI) e externa (MNE) separadas por um espaço perinuclear, um conjunto de poros nucleares que permitem a comunicação com o meio citoplasmático, e a lâmina nuclear<sup>7</sup>.

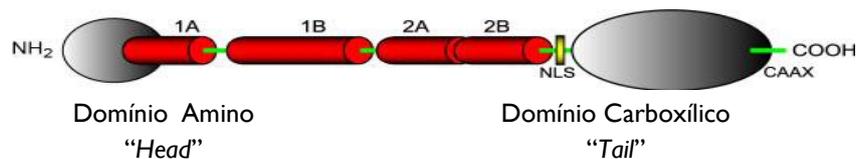
A membrana nuclear interna é contínua e partilha propriedades funcionais e bioquímicas com a membrana do retículo endoplasmático rugoso (RER), estando desta forma igualmente coberta de ribossomas, responsáveis pela síntese proteica. Contrariamente, a MNI é bastante distinta da MNE e do RER, composta por proteínas integrais de membrana, denominadas proteínas transmembranares do envelope nuclear, que atuam como pontos de ancoragem quer para a cromatina quer para a lâmina nuclear. Incorporadas na MNI temos diversas proteínas entre as quais os polipeptídeos associados à lâmina I (LAP1) e 2 (LAP2), MAN1 e emerina, que exercem a sua ação no controlo do ciclo celular, na ligação do núcleo ao citoesqueleto, para além de permitirem a organização e a já referida ancoragem da cromatina<sup>7,8</sup>.

A homeostase celular é diretamente dependente da capacidade de comunicação das células, seja esta comunicação intercelular ou intracelular. Assim, em determinados locais as duas membranas nucleares encontram-se unidas com as suas bicamadas lipídicas fundidas, originando complexos de poros nucleares (CPNs) que são responsáveis por facilitar e regular o intercâmbio de substâncias hidrossolúveis, entre o núcleo e o citoplasma<sup>9</sup>. Os CPNs são relativamente grandes, complexos, e com uma estrutura proteica heterogénea ao serem constituídos por várias cópias de cerca de 30 proteínas diferentes, denominadas de nucleoporinas<sup>10</sup>. Assim, os poros nucleares permitem a passagem de pequenas moléculas, como metabolitos e/ou proteínas com menos de 40 kDa por transporte passivo, enquanto moléculas de tamanhos superiores como RNAm, RNAt, ribossomas, fatores de transcrição e de sinalização requerem transporte activo<sup>8</sup>.

A lâmina nuclear é uma estrutura composta por uma rede de filamentos, imediatamente adjacente à MNI que desempenha uma função estrutural, mantendo a forma e o tamanho do núcleo. Todavia, o papel desempenhado pelas lâminas nucleares não é

meramente estrutural, uma vez que são importantes nos processos de regulação genética, replicação do DNA, *splicing* de RNA, ancoragem de outras proteínas do nucleoplasma, funcionamento e posicionamento dos canais transmembranares e organização da heterocromatina<sup>11</sup>. Além disso, as lâminas A e C influenciam a expressão de certos genes ao se ligarem a fatores de transcrição, interferindo desta forma com certas vias de sinalização celular<sup>12</sup>.

Os filamentos intermediários, do tipo V, que compõem a lâmina nuclear são responsáveis por conferir resistência mecânica e estrutural às células. Estes filamentos proteicos possuem uma estrutura bem definida sendo compostos por : um domínio globular amino terminal (NH<sub>2</sub>-terminal) denominado por “*head domain*”, um domínio central na forma de alfa-hélice denominado de “*rod*” subdividido em quatro domínios com sequências de sete aminoácidos que se repetem, e um domínio globular carboxílico terminal (COOH-terminal) denominado por “*tail domain*” (Figura 1)<sup>7</sup>. A região central “*rod*” é a mais conservada, tendo nas suas margens domínios carboxi e amino-terminais com sequências e tamanho variáveis.



**Figura 1.** Estrutura esquemática representativa das proteínas da lâmina nuclear. Quatro domínios centrais (1 A, 1 B, 2 A, 2B) delimitados por um domínio amino e um domínio carboxílico. No domínio da cauda (“*tail*”) é possível identificar um sinal de localização nuclear (NLS), bem como um motivo CaaX que se encontra ausente na lâmina C, mas presente nas lâminas do tipo A e B<sup>7</sup>.

Imagem adaptada de Broers JL et al., 2006.

A lâmina nuclear no seu todo é composta por três tipos de lâminas: A, B e C. Existem autores que apenas consideram dois tipos de lâminas, lâmina do tipo A e lâmina do tipo B, acabando por considerar a lâmina C como uma lâmina do tipo A, uma vez que o gene que codifica para estas duas lâminas é o mesmo, LMNA.

As lâminas do tipo A, lâmina A e lâmina C possuem 67 e 62 kD respetivamente, são proteínas com grande capacidade de conservação evolutiva e encontram-se presentes em todas as células somáticas diferenciadas<sup>9</sup>. Originam-se através de um mecanismo de processamento alternativo, conhecido como *splicing* alternativo<sup>13</sup>.

As lâminas do tipo B são codificadas por dois genes distintos: o gene LMNB1, que codifica as lâminas do subtipo B1, e o gene LMNB2 que codifica as outras duas isoformas, as lâminas do subtipo B2 e B3. As lâminas B1 e B2 são passíveis de serem encontradas quer em células diferenciadas quer em células não diferenciadas, enquanto a lâmina do subtipo B3 apenas se expressa em espermatozoides e tem na sua origem o processamento alternativo do RNA mensageiro a partir do gene LMNB2 <sup>14</sup>.

## 2.2. O gene LMNA

O gene responsável por codificar tanto a lâmina A como a lâmina C é o gene LMNA, que se encontra localizado no cromossoma 1 (locus 1q-21.2-21.3)<sup>11</sup>. O gene LMNB que codifica para as lâminas do tipo B situa-se num cromossoma distinto, o cromossoma 5.

O gene LMNA é composto por 12 exões, sendo que o exão 1 codifica o domínio globular N-terminal (“*head domain*”), os exões 1 a 6 codificam o domínio central (“*rod domain*”) e os exões 7 a 9 codificam o domínio globular C-terminal. O exão 7 contém ainda os 6 aminoácidos NLS que constituem um marcador fundamental para a importação da proteína para o núcleo através dos CPNs<sup>15</sup>. O exão 11 e 12 codificam especificamente a lâmina A, e o motivo CaaX presente no domínio terminal carboxílico da pré-lâmina A, forma ainda não madura da lâmina A, está codificado no exão 12. O CaaX consiste num conjunto de quatro aminoácidos sendo o primeiro a cisteína, seguida de dois quaisquer aminoácidos alifáticos e por último um aminoácido terminal<sup>8</sup>. Este motivo característico é extremamente importante para processos de pós-tradução, como por exemplo a farnesilação, na qual um grupo isoprenilo é adicionado ao resíduo de cisteína. A prenilação consiste na adição de moléculas de carácter hidrófobo a uma proteína, acabando por facilitar a ligação às membranas plasmáticas e afetando a localização e atividade funcional da própria proteína. De facto, são estas modificações pós-tradução que permitem que a lâmina A se torne madura e corretamente activa<sup>16</sup>. As enzimas responsáveis por esta modificação são três: farnesil transferase, CaaX protease e geranylgeranyl transferase.

As lâminas do tipo B são constitutivamente farnesiladas contrariamente a lâmina A que perde o grupo farnesil assim que é marcada para desempenhar a sua função na lâmina nuclear<sup>17</sup>.

O gene LMNA produz para além da lâmina A e C, outras duas proteínas mais pequenas a A( $\Delta$ )10 e a C2 por processamento alternativo, e expressam-se diferentemente

em termos de desenvolvimento e especificidade tecidual. Devido ao facto das lâminas tipo A apenas se encontrarem expressas em células diferenciadas, considera-se que estas deverão intervir ao nível da expressão distinta de genes<sup>8</sup>. A lâmina A e C embora partilhem os mesmos 566 aminoácidos iniciais, diferem no terminal carboxílico, onde a lâmina A possui 98 aminoácidos únicos e específicos e o motivo CaaX, contrariamente à lâmina C que não possui o motivo CaaX e tem no seu domínio terminal carboxílico um conjunto de seis aminoácidos (VSGSRR)<sup>8</sup>. A explicação deste fenómeno baseia-se no facto do RNA mensageiro que contém a informação genética para a síntese da lâmina C se formar através da transcrição do gene LMNA apenas até ao exão 10. A transcrição até ao exão 12 acontece quando se pretende originar a lâmina A. É esta transcrição diferencial que permite a obtenção de dois RNAm de diferentes tamanhos e consequentemente de duas proteínas diferentes após tradução no ribossoma<sup>18</sup>.

O processo de maturação da lâmina A, B1 e B2 está afetado em diversas patologias associadas a este gene e resulta na formação de lâminas alteradas. A maturação das lâminas é constituída pelos seguintes passos (Figura 2):

- Prenilação: A proteína inicialmente traduzida (pre-lâmina A) deve sofrer o processo de farnesilação, no qual um grupo farnesil (lípidio de 15 carbonos) se liga covalentemente ao grupo tiol do aminoácido de cisteína do segmento CaaX. Esta união ocorre no citoplasma por ação da farnesiltransferase citoplasmática. Este acontecimento é fundamental para dirigir a molécula para o núcleo celular a fim de continuar o seu processo de maturação e se dar o correto posicionamento na lâmina nuclear. O mesmo se sucede com a lâmina B1 e B2 sendo a enzima que atua a geranylgeranyltransferase-I e o grupo adicionado o isoprenóide geranylgeranyl<sup>8</sup>.

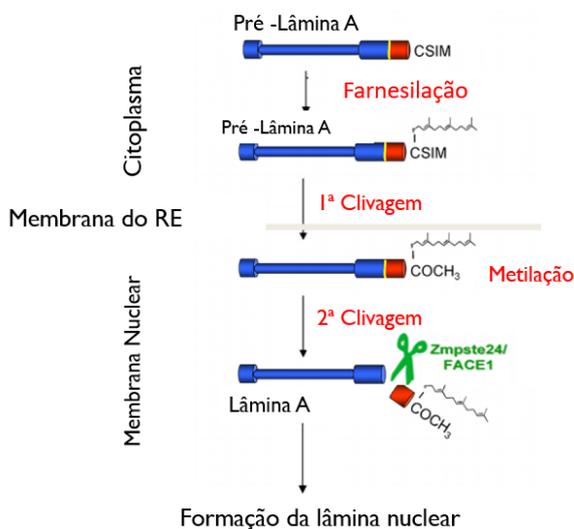
- Clivagem: O grupo dos 3 aminoácidos terminais – aaX são removidos, pela FACE-I ou pela Zmpste24 para a lâmina A no caso de ser em humanos ou ratos, respetivamente. Caso a clivagem seja ao nível das lâminas de tipo B a enzima responsável será a RCEI. Esta etapa realiza-se na membrana do retículo endoplasmático<sup>18</sup>.

- Metilação: A cisteína terminal farnesilada, agora exposta, sofre metilação por ação de uma isoprenilcisteína carboximetiltransferase também localizada no retículo endoplasmático. Para as lâminas do tipo B este revela-se ser o último passo da modificação pós-tradução, ficando com uma farnesilcisteína alfa-metil ester no domínio C-terminal<sup>8</sup>.

- Segunda clivagem: Acontece exclusivamente na pré-lâmina A, onde a FACE1 cliva a pré-lâmina A em dois fragmentos na membrana nuclear. Um dos segmentos consiste nos 15 aminoácidos situados no domínio carboxílico terminal, incluindo a cisteína farnesilada e metilada. O outro segmento corresponde à proteína A madura<sup>8</sup>.

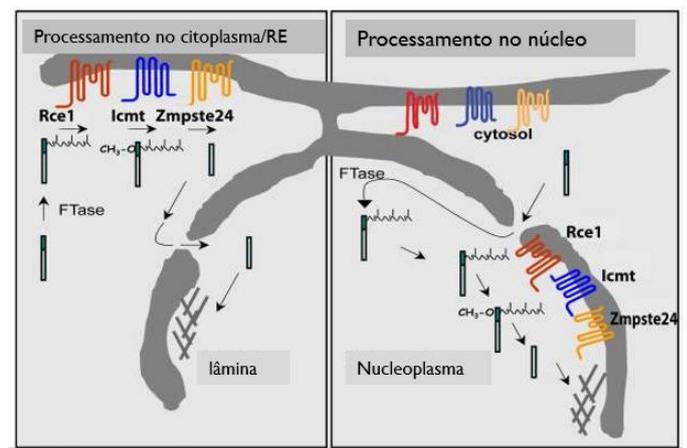
Existem autores que perante as evidências sugerem que as lâminas nucleares são uma exceção ao normal processamento do CaaX das proteínas, ocorrendo todos os processos no núcleo<sup>8,19</sup> (Figura 3).

Todas estas alterações pós-transducionais que convertem a pré-lâmina A em lâmina A, ao aumentarem o carácter hidrofóbico facilitam a fixação desta proteína à membrana nuclear por intermédio de diversas proteínas de união, como por exemplo a emerina<sup>18</sup>.



**Figura 2.** Esquema representativo das várias etapas que constituem o processo de maturação da lâmina A.

*Imagem adaptada de Scaffidi et al., PLoS Biology, 2005.*



**Figura 3.** Dois modelos opostos para a localização do processo de maturação da lâmina A na célula. No citoplasma/RE (à esq.) ao considerar a localização das enzimas (Rce1, Icmt, Zmpste24) na membrana do RE, e no núcleo (à dir.) com a presença de enzimas na MNI.

*Imagem adaptada de Barrowman J. et al., 2008.*

Em 1999, Bonne *et al.*, demonstrou que uma mutação no gene LMNA causa a forma autossômica dominante da distrofia muscular de Emery-Dreifuss, uma patologia hereditária que afeta seletivamente o músculo-esquelético e o coração<sup>13</sup>. Desde daí mais de 450 mutações no mesmo gene foram descritas e implicadas em várias outras doenças, cuja expressão fenotípica é bastante diferente, afetando vários sistemas de órgãos (músculos, tecido adiposo e ósseo, nervos periféricos, entre outros)<sup>11</sup>.

Compreender os efeitos pleiotrópicos das mutações que ocorrem no gene LMNA é muito relevante<sup>13</sup>. Quando uma variação devida a um só gene se traduz não num mas em vários efeitos fenotípicos, diz-se que o gene em questão apresenta um efeito pleiotrópico. A expressão do gene não se encontra restrita a um único tipo de célula ou órgão mas sim a diversas localizações e/ou em diversos momentos do processo de desenvolvimento do organismo, produzindo variados efeitos segundo os contextos de expressão em que se insere<sup>20</sup>. Assim, torna-se possível com um só gene controlar características do fenótipo distintas e que muitas vezes nem se encontram relacionadas.

### 2.3. Definição de Laminopatias

Ao grupo de doenças causadas por mutações nos genes que codificam as proteínas do envelope nuclear dá-se o nome de envelopatias. Mutações ao nível de sete genes poderão estar na origem destas doenças, são eles: EMD, LMNA, FACE-1 (ou ZMPSTE24), LBR, MAN1, LAP2 e AAAS<sup>7</sup>. Surge então o conceito de laminopatias que define o conjunto de doenças genéticas que têm em comum mutações nos genes que codificam as proteínas que compõem e constituem a lâmina nuclear<sup>18</sup>.

As laminopatias podem ser classificadas como primárias ou secundárias consoante os genes onde ocorrem as mutações. Assim, mutações no gene LMNA que conduzam a alterações na funcionalidade das lâminas A ou C são denominadas como laminopatias primárias, enquanto mutações nos genes que codificam para as lâminas do tipo B (LMNBI e LMNB2), para proteínas que intervêm no processo de maturação da pré-lâmina A, como a FACE-1 ou ZMPSTE24, ou para proteínas que se encontram ligadas à lâmina nuclear, como EMD, TMPO, LBR e LEMD3 são denominadas como laminopatias secundárias<sup>7,8</sup>.

Na origem da maioria das laminopatias estão as mutações no gene LMNA<sup>8</sup>. O número de doenças com origem em diferentes mutações do gene LMNA, pelo menos 15 até ao momento, ultrapassa o número de doenças associadas a qualquer outro gene<sup>21</sup>. Estas mutações podem ser mutações *de novo* ou hereditárias, com ganho ou perda de função e com uma severidade de sintomas heterogénea, podendo ir de uma arritmia menor na adolescência a uma condição de pele letal no período neonatal. Contrariamente, as mutações que afetam as lâminas do tipo B têm uma frequência bastante menor, como resultado da grande diversidade de funções não redundantes da lâmina BI na fase inicial do crescimento e desenvolvimento<sup>8</sup>.

O mecanismo patológico que relaciona a perda de função das lâminas A ou C com o aparecimento de determinados fenótipos ainda está por esclarecer. Contudo, colocam-se três hipóteses em estudo: a hipótese estrutural que sugere que a morte celular resulta da perda de integridade estrutural a nível nuclear que faz com que a capacidade de resistência ao stress mecânico deixe de existir; a hipótese da expressão genética que considera que as alterações fenotípicas advêm da interação anormal quer com a cromatina que leva a uma expressão aberrante, quer com fatores de transcrição no processo de síntese proteica, e por último a hipótese de que a presença de lâminas não funcionantes compromete a relação entre o núcleo e o citoesqueleto, crucial para a localização do núcleo dentro da célula<sup>9,11</sup>.

As mutações que afetam o músculo estriado e os nervos periféricos geralmente resultam de alterações nas regiões mais próximas do terminal NH<sub>2</sub>, enquanto as laminopatias associadas a lipodistrofias e síndromes de envelhecimento prematuro tipicamente resultam de mutações nas zonas mais próximas do terminal COOH das proteínas das lâminas<sup>22</sup>.

Apesar da maioria das laminopatias não estar associada com o cancro, uma extensa variedade de tumores são caracterizados pela diminuição da expressão das lâminas do tipo A<sup>21</sup>. A existência exclusiva deste tipo de lâminas em células diferenciadas, faz surgir a hipótese de que estas atuam como moléculas supressoras de tumor, ao bloquearem a desdiferenciação<sup>21</sup>.

As laminopatias primárias podem ser divididas em quatro grupos com base na especificidade dos tecidos afetados: distrofias musculares, neuropatias, lipodistrofia e síndromes progeróides. Existem autores que consideram que doenças que exibem conjuntamente sintomas de mais do que uma das categorias referidas anteriormente constituem um quinto grupo, sendo denominadas como “*overlapping syndromes*”<sup>7,8</sup> (Anexo I).

### **2.3.1. Distrofias musculares**

O termo distrofia muscular define um conjunto de mais de 30 doenças musculares de origem hereditária e que se caracterizam por causarem fraqueza muscular progressiva e degeneração de músculos esqueléticos. Estas doenças possuem elevada diversidade quanto à ao momento do aparecimento dos primeiros sintomas, bem como quanto à gravidade e padrão de músculos afectados<sup>23</sup>. Alguns tipos de distrofia muscular podem também ter manifestações a nível do coração, ou até mesmo outros órgãos, como cérebro ou estômago, entre outros<sup>24</sup>.

A distrofia muscular pode ser herdada através de três formas<sup>25</sup>:

- Herança autossômica dominante: Quando o indivíduo recebe um gene normal e um gene mutado, seja do pai ou da mãe. Designa-se por dominante, pois apenas é necessário um gene anormal para ocorrer distrofia muscular. Evidentemente, famílias em que um dos progenitores possua o gene mutado dominante, a descendência tem 50% de probabilidade de adquirir também ela o gene mutante dominante e assim, desenvolver distrofia muscular<sup>24,26,27</sup>.
- Herança autossômica recessiva: Ocorre quando ambos os pais possuem o gene com a anomalia genética mas não desenvolveram a perturbação muscular. Neste caso a descendência possui 25% de probabilidade de adquirir distrofia muscular, pois mesmo que possuam um alelo defeituoso, necessitam dos dois alelos defeituosos para desenvolver a doença<sup>24,26,27</sup>.
- Herança recessiva ligada ao cromossoma X: Acontece quando o gene anormal se encontra presente em um dos dois cromossomas X presentes no cariótipo da progenitora. Neste caso, a probabilidade de desenvolver distrofia muscular varia consoante o género. Homens filhos de mães portadoras do gene mutado têm 50% de probabilidade de herdar a doença, enquanto as mulheres filhas de mães portadoras embora possuam 50% de probabilidade de herdar o gene defeituoso, não desenvolvem a doença. Tal facto, deve-se à capacidade do alelo do gene presente no cromossoma X que é herdado do pai progenitor ter a possibilidade de compensar essa perturbação, manifestando-se leves sintomas de distrofia muscular<sup>24,26,27</sup>.

### **2.3.1.1. Distrofia muscular Emery-Dreifuss (EDMD)**

Primeiramente descrita em 1955, a distrofia muscular de Emery-Dreifuss é a laminopatia com maior prevalência, afetando 1 em cada 100 000 nascimentos. É considerada como sendo uma laminopatia prototípica, ocorrendo simultaneamente como laminopatia primária e secundária<sup>8</sup>. Manifesta-se sob as três formas, autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao cromossoma X, sendo a mais frequente a forma autossômica dominante. As mutações no gene codificante da proteína do envelope emerina são responsáveis pela forma de distrofia ligada ao cromossoma X, enquanto as formas de EDMD dominantes, recessivas e algumas das esporádicas resultam de mutações ao nível do gene LMNA. A similaridade nas características clínicas destas três formas, que torna por vezes

difícil de indicar se a doença resultou de mutações que afetam as lâminas A ou C, ou a emerina, reflete a relação funcional bastante próxima que existe entre todas estas proteínas<sup>8</sup>.

#### 2.3.1.1.1. Fisiopatologia e Clínica

A doença de EDMD é caracterizada pela tríade clínica de contracturas articulares que têm início na primeira infância, fraqueza muscular com perda lenta e progressiva do tecido muscular esquelético na cintura escapular e nos músculos distais da perna, e anomalias cardíacas<sup>28</sup>. A atrofia muscular caracteriza-se por uma fraqueza em redor do úmero e fíbula, dos músculos proximais da perna e do braço, associada a contracturas na zona do cotovelo, pescoço e tendões de Aquiles que com o avanço da doença determinam uma redução no movimento articular. Verifica-se também contraturas que conduzem a um pé arqueado, denominado como pé cavo<sup>8</sup>.

Indivíduos com este tipo de distrofia manifestam lesões no músculo cardíaco logo no início da adolescência. Distúrbios no ritmo cardíaco, defeitos na condução auriculoventricular, arritmias e cardiomiopatia dilatada com bloqueio auriculoventricular são algumas perturbações que podem acabar por conduzir a disritmias ventriculares severas, insuficiência cardíaca e até mesmo morte súbita<sup>8,29</sup>. É importante salientar a variabilidade inter e intra familiar relativamente ao aparecimento, progressão e gravidade dos sintomas<sup>28</sup>.

#### 2.3.1.1.2. Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se no reconhecimento da tríade clínica, apesar de em alguns casos os sintomas poderem estar ausentes ou serem difusos. Considerando a componente genética, procede-se à análise da história de família, bem como à realização de testes genéticos moleculares que confirmem mutação no gene EMD ou no gene LMNA. Para as formas ligadas ao cromossoma X, a imunodeteção da emerina em vários tecidos permite revelar a ausência ou redução desta proteína<sup>29</sup>.

Tratando-se de uma doença com perda de massa muscular facilmente se avalia o dano celular através da monitorização dos níveis de creatina cinase, cujos níveis elevados são marcadores de lesão celular. Nesta patologia também está descrito alteração no tamanho das fibras musculares e atrofia nas fibras do tipo-I<sup>8</sup>.

### 2.3.1.1.3. Terapêutica

Não existe um tratamento específico capaz de parar ou reverter a progressão de qualquer tipo de distrofia muscular<sup>30</sup>. Todos os tratamentos existentes pretendem tornar o doente independente durante o maior tempo possível e prevenir as complicações resultantes da fraqueza, diminuição de mobilidade e dificuldades respiratórias e cardíacas. O tratamento consiste na combinação de fisioterapia, medicação e cirurgia<sup>24</sup>.

A fisioterapia tem como objetivo ajudar a prevenir deformidades e melhorar a movimentação, fortalecendo e aumentando a flexibilidade dos músculos<sup>28</sup>. Deve ser iniciada assim que seja feito o diagnóstico a fim de evitar a rigidez da musculatura e articulações que tende a ocorrer com a evolução da doença.

Embora não esteja descrito que mudanças na dieta intervenham na progressão da doença, ao considerar a limitação de mobilidade como resultado da fraqueza muscular, e sendo este um fator predisponente de obesidade e obstipação, uma dieta equilibrada com ingestão de fluidos é recomendada<sup>24</sup>.

O uso de antiarrítmicos, diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina aliado à implementação, quando necessário, de *pacemaker* cardíaco ou desfibrilhador cardioversor implantável, pretende melhorar as complicações cardíacas<sup>28</sup>.

Cirurgias corretivas são geralmente utilizadas para tratar as contracturas e em alguns casos é necessário o uso de órteses, andarilhos ou cadeiras de rodas<sup>27</sup>.

### **2.3.2. Neuropatias**

Neuropatias é o termo geral usado para designar doenças ou problemas no funcionamento dos nervos do sistema nervoso central, periférico ou autônomo. As neuropatias classificam-se em neuropatias motoras, quando afetam os nervos motores que controlam os movimentos voluntários, sensitivas, quando afetam os nervos sensitivos e levam ao comprometimento das sensações de tato, temperatura, dor ou pressão, e autônomas quando estas alterações ocorrem nos nervos do sistema nervoso autônomo<sup>31</sup>. As causas destas doenças são multifatoriais, podendo resultar de complicações de diabetes *mellitus*, alcoolismo, carências vitamínicas, intoxicação por metais pesados como o chumbo ou até mesmo devido ao uso de determinados medicamentos<sup>32</sup>. Certo é que existe também, embora não tão comum, a componente genética como é o caso de doenças como a Doença de Charcot-Marie Tooth ou Leucodistrofia autossômica dominante do adulto.

### **2.3.2.1. Leucodistrofia autossômica dominante do adulto (ADLD)**

As leucodistrofias são caracterizadas pela destruição progressiva da bainha de mielina, existindo mais de 30 tipos de leucodistrofias. A destruição da bainha de mielina compromete a eficácia da transmissão dos impulsos nervosos<sup>33</sup>.

A leucodistrofia autossômica dominante do adulto resulta da duplicação heterozigótica de um conjunto de genes localizado em 5q23.2<sup>34</sup>, que determina uma duplicação do gene que codifica para a lâmina BI, ou seja uma cópia extra do mesmo gene, e consequentemente uma sobreexpressão da lâmina BI. Em casos mais raros, o excesso da expressão desta lâmina poderá resultar da deleção do gene promotor da LMNBI<sup>35,36</sup>. Trata-se da primeira doença associada a mutações no gene codificante para a lâmina BI<sup>37</sup>.

#### *2.3.2.1.1. Fisiopatologia e Clínica*

A leucodistrofia autossômica dominante do adulto é uma patologia neurológica progressiva que compromete a mielinização dos neurónios do sistema nervoso central. A manifestação primária dos sintomas ocorre entre a quarta e a quinta década de vida, sendo estes bastante similares aos sintomas da esclerose múltipla<sup>8</sup>. O mecanismo patogénico pelo qual o aumento de expressão da lâmina BI influencia e determina a desmielinização dos nervos do sistema nervoso central ainda não se encontra bem elucidada<sup>38</sup>. As manifestações iniciais são autonómicas, seguindo-se sinais piramidais, disfunção cerebelar e ataxia. Como manifestações autonómicas, incluem-se disfunção da bexiga e disfunção erétil, obstipação, hipotensão ortostática e dificuldades na deglutição, entre outras. Os sinais piramidais, por norma mais proeminentes nas extremidades inferiores, podem incluir clónus, paralisia epástica associada à fraqueza, hipertonia, reflexos bruscos e profundos, e sinais de babinski bilaterais. Os sinais de disfunção cerebelar envolvem dismetria, disdiadococinesia, nistagmo e tremores de acção<sup>36</sup>. Com o curso da doença tanto pode ocorrer a perda da capacidade de andar e diminuição da qualidade de vida, como a sobrevivência durante várias décadas após o início da manifestação dos primeiros sintomas.

#### *2.3.2.1.2. Diagnóstico*

O diagnóstico da leucodistrofia autossômica dominante do adulto deve ter em conta o fenótipo semelhante à esclerose múltipla crónica progressiva. Como tal exames patológicos revelam que a diferença entre estas duas doenças reside na falta de astrogliose,

que se define como sendo um aumento do número (hiperplasia) e volume (hipertrofia) dos astrócitos após lesão, e na preservação dos oligodendrócitos na presença de desmielinização subtotal<sup>8</sup>. Verificam-se algumas alterações comuns nesses indivíduos passíveis de serem observadas quando se utiliza o método imagem de difusão por ressonância magnética (IRM). O recurso a IRM permite diferenciar o diagnóstico de ADLD em relação à esclerose múltipla, que possui lesões multifocais especialmente na área periventricular, tronco cerebral, cerebelo e espinhal medula<sup>36</sup>.

Considerando a componente genética, é fundamental a realização de testes genéticos moleculares para além da análise clínica do indivíduo e do recurso a IRM. O aconselhamento e acompanhamento genético da restante família é também importante<sup>36</sup>.

#### **2.3.2.1.3. Terapêutica**

Não existindo cura para esta doença, o tratamento destina-se apenas a providenciar melhor conforto para os indivíduos.

Desta forma, poderá ser necessário administrar espasmolíticos numa urgência urinária, sildenafil para a disfunção erétil, laxantes associados a uma dieta rica em fibra e líquidos para atenuar a obstipação, ou mineralocorticóides e vasoconstritores para evitar eventos hipotensivos. A monitorização de infeções deve ser feita com todo o cuidado, e a toma de antipiréticos é aconselhada, pois os sintomas tendem a agravar significativamente na presença de febre<sup>36</sup>.

Existem vários métodos de fisioterapia, através da prática de exercícios de reabilitação e aparelhos específicos que são de extrema utilidade para corrigir ou atenuar os problemas motores, fortalecendo a autonomia do doente<sup>36</sup>.

#### **2.3.3. Lipodistrofias**

As lipodistrofias são um grupo raro e heterogéneo de doenças caracterizadas por uma deposição ectópica da gordura corporal. Encontram-se fortemente associadas com alterações metabólicas, exibindo um padrão semelhante ao observado no “síndrome metabólico”, ou seja, aumento dos triglicerídeos e colesterol, diabetes e, em alguns casos, osteoporose, entre outras<sup>39</sup>. As causas da lipodistrofia são multifatoriais, podendo ser de origem genética, ser uma consequência da toma de medicamentos antirretrovirais usados no tratamento do vírus da imunodeficiência humana, ser de origem infecciosa ou mesmo até ser

devido às injeções locais repetidas de insulina no tratamento da diabetes, conduzindo a uma lipodistrofia leve<sup>40</sup>. Geralmente são classificadas como congénitas ou adquiridas e como generalizadas ou parciais, com base no início da doença e extensão das manifestações sintomáticas, respectivamente<sup>41</sup>. Assim, são congénitas quando se manifestam antes do nascimento ou posteriormente no primeiro mês de vida, e adquiridas quando resultam da influência dos fatores do meio envolvente. Evidentemente, fala-se em lipodistrofia generalizada quando todo o organismo se encontra afetado e lipodistrofia parcial quando as manifestações estão restringidas a determinadas zonas do corpo humano<sup>39</sup>.

### **2.3.3.1. Lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (FPLD2)**

De entre as lipodistrofias da forma familiar os principais subtipos são a lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (FPLD2), comumente intitulada como tipo Dunnigan, e a síndrome de Berardinelli-Seip<sup>42</sup>. A FPLD2 é uma doença autossómica dominante com origem numa mutação heterozigótica *missense* no gene LMNA, localizado no cromossoma 1q21-22, que afeta igualmente ambos os sexos. Embora a mutação mais comum seja no exão 8, ao nível do codão 482, onde a alteração origina a substituição da arginina por um aminoácido neutro, outras mutações nos codões 465 e 486 do exão 8 e nos codões 582, 583 e 584 do exão 11 já foram também descritas<sup>42</sup>. Estas mutações atingem o domínio globular terminal carboxílico, denominado como domínio C-terminal<sup>12</sup>.

#### **2.3.3.1.1. Fisiopatologia e Clínica**

A lâmina A pode ligar-se a diversos fatores de transcrição que são responsáveis pela regulação da expressão genética, entre eles o SREBP1c, envolvido na diferenciação de adipócitos<sup>42</sup>. As proteínas de ligação a um elemento regulador de esterol-1 (SREBP1c) regulam a lipogénese de *novo* através do controlo transcripcional. Isto acontece porque a SREBP, proteína que se encontra ligada ao retículo endoplasmático, sofre uma quebra proteolítica e é transportada para o núcleo. Já no núcleo liga-se a sequências específicas de DNA, os elementos reguladores de esterol, designados por SERs, localizados nas regiões de controlo dos genes responsáveis por codificar as enzimas necessárias à lipogénese<sup>43</sup>. A perda de tecido adiposo na FPLD2 poderá em parte resultar da reduzida ligação da lâmina A com do SREBP1c<sup>44</sup>.

Clinicamente, a característica principal da FPLD2 é a perda gradual de tecido adiposo subcutâneo em certas regiões do corpo que se manifesta durante a puberdade ou após esta.

Observa-se, então a perda de tecido adiposo subcutâneo no tronco e membros superiores e inferiores, nomeadamente, pernas e nádegas, associada a uma acumulação de tecido adiposo nas costas e na zona intra-abdominal, bem como na cara, queixo e pescoço, conferindo muitas vezes um rosto com um aspeto semelhante ao que ocorre na síndrome de Cushing<sup>7,8,42,45</sup>. Salienta-se que os adipócitos presentes na medula óssea e na zona intramuscular permanecem preservados.<sup>8</sup> Indivíduos portadores desta doença manifestam resistência à insulina bem como todas as complicações que daí podem surgir, tais como, diabetes, dislipidémia com um decréscimo marcado das lipoproteínas de alta densidade (HDL), hipertensão, pancreatites agudas e esteatose hepática<sup>7,9</sup>. Todas estas condições contribuem para o risco cardiovascular aumentado. Estão descritos outros sinais clínicos tais como acantose nigricans, caracterizada por hiperqueratose e hiperpigmentação, hiperandrogenismo expresso por hirsutismo e irregularidades no ciclo menstrual, sendo frequente a associação à síndrome dos ovários poliquísticos<sup>42,45</sup>. A severidade dos sintomas pode ser maior nas mulheres<sup>12</sup>.

#### 2.3.3.1.2. Diagnóstico

Os doentes com FPLD2 possuem uma aparência física bastante semelhante a indivíduos com síndrome metabólico e/ou diabetes tipo 2, sendo necessário proceder a um exame clínico cuidadoso que permita diferenciar esta das demais possibilidades. A perda de tecido adiposo conduz muitas vezes a um aspeto musculado o que aumenta o grau de dificuldade de diagnóstico, sobretudo nos homens, pois hábitos de musculação são frequentes neste género. Por este motivo, o diagnóstico em homens é frequentemente associado com o diagnóstico de um familiar feminino com a mesma condição<sup>39</sup>.

Embora a lipodistrofia seja acompanhada de sinais característicos, nem todos os doentes os exibem, tornando-se útil a complementação com teste clínicos laboratoriais, como por exemplo, avaliação da glicemia, avaliação dos níveis de triglicédeos, avaliação da função hepática, entre outros<sup>39,46</sup>.

A distinção entre os quatro tipos mais comuns de lipodistrofia é essencial para melhor compreender a evolução da doença<sup>39</sup>. Para confirmação deverá proceder-se à realização de testes genéticos moleculares que revelem a presença da mutação no gene LMNA<sup>46</sup>.

É de ressaltar a importância do diagnóstico precoce a fim de minimizar a expressão das complicações metabólicas associadas. Tendo em consideração o fenótipo misto deste tipo de perturbações é aconselhado a realização de exames cardíacos com o objetivo de despistar eventuais anomalias na condução cardíaca que possam constituir uma ameaça à sobrevivência<sup>45</sup>.

#### **2.3.3.1.3. Terapêutica**

Até ao momento não se conhece nenhuma terapêutica que seja capaz de reverter a lipodistrofia. A terapêutica é direcionada para a prevenção e correção das anomalias metabólicas características desta doença<sup>42</sup>. Assim, fármacos antidiabéticos, como a metformina ou sulfonilureias, ou antilipidêmicos, como fibratos ou estatinas, associados a uma dieta equilibrada e a um estilo de vida saudável são frequentemente indicados<sup>45</sup>. Têm sido efetuados estudos bastante promissores que se baseiam na reposição subcutânea de leptina. Os ensaios com a administração de metionil-leptina humana recombinante a indivíduos com FPLD registam uma melhoria da resistência à insulina e dos valores de triglicéridos. De uma forma geral verificou-se uma melhoria no quadro da diabetes bem como a nível das complicações hepáticas<sup>47,48</sup>. A leptina recombinante encontra-se disponível para utilização no Japão. Em 2013, a FDA recomendou o uso de leptina no tratamento de doentes pediátricos e adultos com lipodistrofia generalizada. De acordo com a EMDAC as formas parciais de lipodistrofia não devem recorrer à terapêutica com metionil-leptina, no entanto, aguarda-se a posição oficial da FDA<sup>49</sup>.

#### **2.3.4. Síndromes de envelhecimento prematuro**

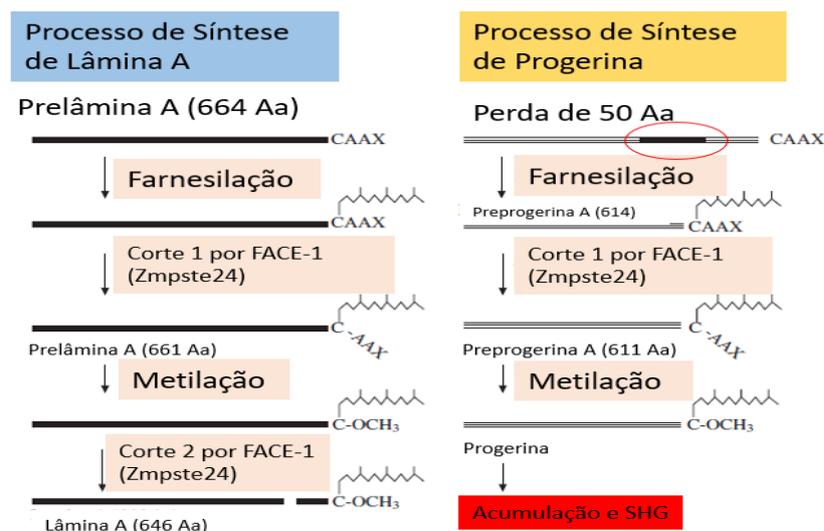
As síndromes progeróides caracterizam-se pelo aparecimento precoce, nos primeiros anos de vida ou adolescência, de manifestações fenotípicas do envelhecimento. A par destas manifestações, a longevidade dos indivíduos está seriamente diminuída. Estas síndromes são frequentemente designadas por segmentares pois exibem apenas partes concretas, ou seja segmentos, do processo de envelhecimento, mas nunca assumem a totalidade deste processo<sup>18</sup>.

##### **2.3.4.1. Síndrome Progeróide de Hutchinson – Gilford (HGPS)**

A síndrome progeróide de Hutchinson - Gilford (HGPS) é também denominada como progeria infantil ou clássica, termo esse que surge da junção dos sufixos gregos “*pro*” e

“geras” que significa “precoce” e “velho”, respectivamente<sup>50</sup>. Descrita primeiramente em 1886, por Jonathan Hutchinson e posteriormente em 1904 por Hastings Gilford<sup>18,50</sup>, é uma doença genética autossômica dominante extremamente rara e fatal, com um fenótipo bem característico e dramático<sup>8</sup>. Estima-se que afete 1 em cada 8 mil recém-nascidos<sup>51</sup>, e que pelo menos 90% dos casos resultam de uma mutação *de novo*, onde uma base nucleotídica no exão II do gene LMNA é substituída<sup>8</sup>.

A base nucleotídica referida anteriormente é a citosina, que é substituída por uma timina na terceira posição do codão 608, e que apesar de não levar à mudança do aminoácido codificado (G608G), ativa um local de corte que origina a perda de uma região da molécula de RNAm<sup>18</sup>. Forma-se então uma proteína, lâmina A  $\Delta$  50, que embora não possua os 50 aminoácidos na região terminal carboxilica, possui o motivo CAAX, também ele codificado pelo exão II, mas que não sofre nenhuma alteração. Desta forma, esta proteína ainda que mais curta sofre todos os processos pós-traducionais de farnesilação e metilação semelhantes aos que a pré- lâmina A sofre antes da sua maturação. A ausência dos 50 aminoácidos, remove o local de reconhecimento da endoprotease FACE-1 ou ZMPSTE24, o que faz com que o segmento de 15 aminoácidos terminais não possa ser cortado, obtendo-se desta forma uma proteína anormal que permanece farnesilada, que se denomina progerina (Figura 4). A importância deste corte é evidente através de ensaios que revelam que mutações ao nível da ZMPSTE24 causam uma forma severa da doença de Displasia Mandibulo-acral, cujo fenótipo é bastante semelhante à SHG<sup>52</sup>.



**Figura 4.** Ilustração comparativa entre o processo de maturação normal da lâmina A (coluna da esquerda) e o processo de maturação anormal da lâmina A (coluna da direita) que sinaliza a perda dos 50 aminoácidos e, conseqüentemente, a formação e acumulação de progerina.

Imagem adaptada de Crespo Santiago et al., 2007.

A retenção do terminal carboxílico farnesilado leva a que a progerina fique permanentemente ancorada na membrana nuclear e que a sua libertação deixe de ser possível. Facilmente ocorre a dimerização com a lâmina A madura, que já não se encontra farnesilada, e forma-se um complexo multiproteico. Daí resulta numa disrupção dominante negativa da estrutura que suporta o núcleo e da heterocromatina adjacente, conduzindo às características nucleares frequentemente observáveis nos estudos quer das culturas celulares, quer em modelos animais e humanos<sup>53</sup>. A maioria das investigações em células humanas para o estudo de HGPS são realizadas em fibroblastos<sup>18</sup>.

#### 2.3.4.1.1. Fisiopatologia e Clínica

A acumulação de progerina é a base da fisiopatologia de HGPS, uma vez que a acumulação desta proteína anormal altera a estrutura do envelope nuclear, e naturalmente compromete a função nuclear<sup>18</sup>. Eriksson *et al.*, sugere que esta acumulação poderia causar uma redução da resistência do envelope nuclear às diferentes forças de tensão que se exercem constantemente sobre esta estrutura, ou seja, diminuir a capacidade da célula ao *stress* mecânico<sup>54</sup>. Esta condição explicaria o facto de os neurónios, enquanto células pós mitóticas não sofrerem alterações, enquanto os tecidos que possuem células em constante divisão mitótica, como a pele, fibras musculares e vasos sanguíneos são os mais afectados<sup>18</sup>.

Atualmente, tem sido demonstrado que as células dos indivíduos com HGPS possuem um genoma mais instável, verificando-se maiores danos sobre o DNA e uma diminuição da eficácia da maquinaria responsável pelos processos de reparação de DNA<sup>18</sup>. Ou seja, em adição à fragilidade mecânica esta mutação tem o potencial de afetar outros processos vitais, tais como a transcrição de genes, replicação de DNA e divisão celular<sup>52</sup>. Observam-se alterações nos mecanismos de reparação do DNA, com acumulação de ruturas das cadeias do DNA e ativação de p53<sup>7,18</sup>.

Os indivíduos com HGPS têm uma taxa de envelhecimento cerca de 7 vezes superior à taxa de envelhecimento normal<sup>55</sup>, e embora as crianças possam nascer com aparência normal, por volta do primeiro ano de vida começam-se a evidenciar os traços característicos desta doença<sup>7,8,56</sup>. As crianças com HGPS apresentam uma pele esclerodérmica que se caracteriza pelo espessamento da pele devido à excessiva deposição de fibras de colagénio, conferindo um aspeto endurecido, depleção de tecido adiposo subcutâneo, alopecia e vascularização subcutânea realçada. Existem outras características fenotípicas bastante marcantes como os olhos proeminentes, a desproporção craniofacial, o nariz aquilino, a

micrognatia que pode levar à sobreposição dos dentes, a dentição retardada ou mesmo ausente, lábios finos, orelhas com ausência de lóbulos, contracturas musculares e rigidez articular<sup>9,57</sup>. No fundo, observa-se um atraso no crescimento físico, sendo que estes indivíduos tendem a possuir uma estatura baixa e baixo peso, e em alguns casos ausência de maturação sexual<sup>55</sup>.

HGPS induz alterações nos diversos órgãos e sistemas, como a pele, o sistema esquelético e o sistema cardiovascular. De facto, cerca de 90% dos doentes morrem antes de chegarem aos 13 anos de idade, por cardiopatia coronária, aterosclerose e afeções em outros órgãos internos<sup>9</sup>.

É de destacar que os indivíduos com HGPS não apresentam alterações neurológicas, de tal modo que o seu desenvolvimento cognitivo e emocional não se encontra afetado e em nada se correlaciona com o envelhecimento fenotípico presente<sup>18</sup>.

#### *2.3.4.1.2. Diagnóstico*

O melhor diagnóstico é feito através da associação do exame clínico com o teste molecular genético. O teste genético é feito através de uma análise de sangue e o resultado é obtido após 10 dias a 4 semanas, consoante a extensão dos testes genéticos necessários<sup>57</sup>.

O diagnóstico clínico é realizado pela observação dos sinais dos doentes<sup>56</sup> tais como a perda de gordura, artrose, alopecia, os olhos proeminentes, entre os referidos anteriormente.

Tendo em consideração a existência de vários síndromes progeróides com fenótipos similares torna-se necessário proceder a um diagnóstico diferencial que permita excluir os restantes síndromes: síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, síndrome de Cockayne, síndrome de Rothmund-Thomson ou síndrome de Werner<sup>50,55,57</sup>.

Aconselha-se à monitorização anual da função cardíaca através de eletrocardiogramas e ecocardiogramas, bem como a realização de exames laboratoriais para o doseamento de lípidos e da glicose em jejum, e a medição da pressão arterial nos braços e nas pernas tendo em conta as complicações cardíacas associadas<sup>58</sup>.

### 2.3.4.1.3. Terapêutica

O diagnóstico correto deve ser realizado para que o tratamento adequado à doença se inicie o mais rapidamente possível, mesmo sendo tratamentos que apenas têm como objetivo amenizar a sintomatologia, já que até à presente data não existe nenhuma cura.

Algumas estratégias são a administração da coenzima Q10, ácidos gordos, vitamina E e agentes antioxidantes<sup>55</sup> que possuem uma reconhecida capacidade de evitar o stress oxidativo e retardar o envelhecimento celular. Em alguns casos hormonas de crescimento também podem ser indicadas, mas geralmente os resultados não são satisfatórios. Muitos são os indivíduos que recorrem a baixas doses de aspirina para minimizar o risco cardiovascular, funcionando também como analgésico para as dores de cabeça e dores articulares<sup>57,58</sup>. Todos os medicamentos devem ser doseados de acordo com o peso corporal da criança e cuidadosamente ajustados de acordo com a toxicidade e eficácia<sup>58</sup>.

Em 1999 foi criada uma fundação de pesquisa sobre a progeria, PRF (*Progeria Research Foundation*) com o intuito de encontrar a causa e tratamentos para a cura da progeria, apoiando todas os portadores desta doenças assim como as suas famílias. Contudo, foi somente em 2003, com a descoberta do gene LMNA como gene responsável, que novas portas na área da investigação do tratamento foram abertas<sup>54</sup>.

A descoberta de que o fenótipo desta doença resulta da acumulação de progeria, uma proteína que permanece farnesilada no terminal carboxílico, permitiu que investigadores identificassem os inibidores da farnesiltransferase como potenciais agentes terapêuticos. Estes seriam capazes de inibir a formação de progeria ao não permitirem a adição do grupo farnesil, levando a uma diminuição da quantidade desta proteína aberrante, o que se refletiria numa melhoria do estado geral da doença<sup>21,53</sup>.

Foi em maio de 2007 que o hospital em Boston, Boston Children's Hospital, em colaboração com a empresa farmacêutica Schering-Plough e a Fundação de Pesquisa de Progeria, conduziu um ensaio clínico aberto fase II com o uso de lonafarnib no tratamento de progeria. Aproximadamente 29 crianças com HGPS receberam lonafarnib em regime de monoterapia duas vezes por dia em doses entre 115 e 150 mg/m<sup>2</sup> durante dois anos<sup>59</sup>. Até então os inibidores da farnesiltransferase (FTIs) eram usados exclusivamente como agentes antitumorais, o que acabou por ser uma mais-valia, uma vez que ao já terem sido utilizados em ensaios com crianças doentes com cancro, e o facto de não se terem observado efeitos

secundários e toxicidade relevantes permitiu encurtar o tempo, e utilizar rapidamente esta molécula em ensaios clínicos de fase II<sup>60</sup>.

O ensaio onde se usou lonfarnib em monoterapia teve resultados bastante satisfatórios, pois melhorou não só os aspetos cardiovasculares como também algumas das anormalidades ósseas<sup>51</sup>. Experimentações prévias com FTIs em culturas de células já haviam mostrado melhorias na redução da morfologia disforme dos núcleos, e ensaios com modelos de ratos com HGPs também revelaram melhoria a nível do fenótipo, embora sem reversão total dos sintomas. Esta não reversão total poderá resultar da ação da geranilgeranil transferase, que ao não ser inibida pelos FTIs permite que a pré-lâmina A seja convertida em progeria<sup>8,21</sup>.

O desejo de encontrar novas terapêuticas, aliado às vantagens dos regimes de combinação, levou a que fossem realizados estudos onde ao lonfarnib se associaram mais dois fármacos, a pravastatina (inibidor da HMG-CoA redutase) e o zoledronato (bifosfonato). Esta combinação foi capaz de inibir a prenilação, e desta forma, quando usada no tratamento de laminopatias, resulta num aumento de longevidade, redução do *stress* oxidativo e da senescência celular, e melhoria do fenótipo em murganhos<sup>8</sup>. Em 2009, a PRF iniciou assim um novo ensaio clínico. Os primeiros resultados foram um aumento de peso corporal e diminuição da rigidez da artéria carótida. No geral, os indivíduos participantes evidenciaram uma melhoria na densidade óssea, tamanho e propriedades estruturais. Contrariamente ao verificado no regime de monoterapia, a média da velocidade da onda de pulso carotídeo – femoral e a média da ecodensidade da artéria adventícia da carótida não sofreram melhorias. Além disso, a taxa de placas existentes na artéria femoral e na artéria carótida assim como as calcificações extra esqueléticas aumentaram<sup>51</sup>. Com base nos resultados, concluiu-se que o aumento da esperança média de vida se deve sobretudo ao lonafarnib, e que esta associação não acrescenta nenhum benefício adicional, não sendo por isso recomendada como terapêutica<sup>51</sup>.

De acordo com informações prestadas pela PRF, em abril de 2016, começou um novo ensaio clínico na fase I, de dois medicamentos lonafarnib e everolimus, um análogo da paramicina. O presente ensaio tem como objetivo determinar a dose máxima tolerada de everolimus quando co-administrada com lonafarnib. Após essa determinação será então possível avançar para ensaios que avaliem a eficácia da combinação dos dois fármacos<sup>61</sup>.

Alguns autores mencionam a utilização de oligonucleótidos *antisense*, denominados de morfolidos, que contêm a sequência complementar do exão II, como sendo capaz de evitar o corte do RNAm mutado responsável por produzir a progerina, e assim constituir um outro avanço terapêutico. Observou-se que estas moléculas, especificamente marcadas para o local onde ocorre o processamento que origina a mutação, ao serem transferidas para os fibroblastos de doentes com HGPS, restauram o normal processamento e acabam por promover uma redução do RNAm mutado e conseqüentemente, das alterações morfológicas no núcleo celular<sup>18,62</sup>. Existe também a possibilidade de atingir o RNAm mutado, por intermédio de um RNA de interferência, cujos resultados mostram também uma redução a nível da transcrição da progeria com uma melhoria da morfologia nuclear e do potencial mitótico, bem como da senescência dos fibroblastos das pessoas com HGPS<sup>18</sup>.

Vários estudos são feitos usando murganhos que sejam capazes de simular os fenótipos das diversas laminopatias nos humanos. Num ensaio, utilizaram-se murganhos “knock-out para ZMPSTE24 (ZMPSTE24 -/-) mas LMNA +/-, ou seja, não expressavam a proteína ZMPSTE24 mas, ao serem heterozigóticos para o alelo LMNA expressavam 50% de pré lâmina A farnesilada, sendo denominados como murganhos mistos. As observações retiradas ao comparar murganhos knockout exclusivos (ZMPSTE24 -/-) com os murganhos mistos, revelou que os fibroblastos dos murganhos mistos tinham menos alterações morfológicas no núcleo celular e a quantidade de pré lâmina A farnesilada, ou seja, progeria, também era menor. Estes resultados permitem estabelecer que ao se diminuir a síntese desta proteína, reduzindo a expressão do gene LMNA, os efeitos tóxicos que esta exerce sobre a célula também se desvanecem<sup>18</sup>. Também o estudo de murganhos que só sintetizam a lâmina C (LMNA LCO/LCO) veio pôr em análise a real necessidade da existência da lâmina A nas células, uma vez que estes ratos apresentam um fenótipo normal, sendo sãos e férteis. Os fibroblastos destes animais apresentam anormalidades insignificantes quer na forma quer na mecânica do núcleo<sup>53</sup>. Todos estes dados indicam que nem a pré-lâmina A farnesilada, nem a lâmina A são indispensáveis para a manutenção da estrutura e função nuclear, e como tal criam-se novas vias de investigação que passam pela total inibição da expressão do gene LMNA<sup>18</sup>.

### **2.3.5. Síndromes overlapping**

#### **2.3.5.1. *Anomalia Pelger-Huet (PHA)***

A anomalia Pelger-Huet (PHA) é uma patologia sanguínea, benigna e autossômica dominante, com origem numa mutação que codifica o gene LBR, ou seja o recetor da lâmina B. Desta forma, é considerada como uma laminopatia secundária<sup>7</sup>. Mutações homozigóticas no gene LBR foram identificadas em doentes que apresentam displasia esquelética do tipo Greenberg, sendo esta uma doença letal no útero<sup>7</sup>. A prevalência de PHA não é influenciada pelo género do indivíduo.

##### **2.3.5.1.1. Fisiopatologia e Clínica**

Descrita pela primeira vez em 1928, por Pelger, esta é uma anomalia que envolve a diferenciação terminal de leucócitos, observando-se a segmentação incompleta do núcleo dos granulócitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos)<sup>63</sup>. Estas células conservam as suas funções normais, mantendo as funções enzimáticas e fagocíticas características dos neutrófilos, chegando mesmo a possuir uma taxa de sobrevivência semelhante à dos leucócitos normais. Em 1931 Huet, identificou a doença como sendo de origem hereditária<sup>64</sup>.

Esta patologia é caracterizada por uma forma nuclear e uma organização da cromatina dos granulócitos anormais, motivo pelo qual os indivíduos apresentam neutrófilos hipolobulados com cromatina grosseira<sup>7</sup>.

Os doentes heterozigóticos são clinicamente normais, enquanto os que possuem homozigose normalmente sofrem de formas mais severas, como a displasia esquelética do tipo Greenberg já referida<sup>8,63</sup>.

##### **2.3.5.1.2. Diagnóstico**

O diagnóstico de APH é importante pois permite evitar erros aquando a interpretação do hemograma, pois o facto dos granulócitos maduros não serem hiposegmentados pode gerar confusão com um desvio à esquerda, bastante frequente em infeções bacterianas<sup>63</sup>.

A distinção entre a doença autossômica dominante e a doença adquirida ou pseudo-Pelger-Huet, que pode ser observada em indivíduos portadores de leucemia granulocítica,

doenças mieloproliferativas e algumas infeções, onde as células apresentam núcleos ovais, é recomendada<sup>64</sup>.

#### 2.3.5.1.3. Terapêutica

Considerando a clínica normal do paciente, não é necessário proceder a nenhum tipo de terapêutica, já que estão ausentes quaisquer tipos de sintomas.

### **3. Limitações e Perspetivas futuras**

As laminopatias enquanto doenças raras criam diversos obstáculos na vida dos doentes, sendo a problemática dos medicamentos órfãos uma das principais limitações no que toca à terapêutica. Quando a maioria das terapêuticas instituídas não só no caso das laminopatias referidas, como na globalidade de doenças raras, se baseia no controlo dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida, medicamentos que possam representar a cura constituem uma esperança para todos estes indivíduos. Denominam-se então por medicamentos órfãos os medicamentos destinados ao diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças potencialmente fatais, ou muito graves, ou de perturbações raras. A 16 de dezembro de 1999, o Parlamento Europeu e o Conselho Europeu adotaram o Regulamento (EC) N°141/2000 relativo aos medicamentos órfãos, onde consta: “*Os doentes que sofrem de doenças raras devem ter direito a terapêuticas de qualidade idêntica à das oferecidas aos restantes doentes; importa, portanto, incentivar a indústria farmacêutica a investigar, desenvolver e introduzir no mercado medicamentos adequados. Os incentivos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos existem nos Estados Unidos da América desde 1983 e no Japão desde 1993;*”<sup>65</sup>. A indústria farmacêutica com o objetivo de maximizar os lucros opta por não apostar neste tipo de medicamentos, uma vez que a quantidade de doentes aos quais estes possam ser indicados é reduzida, acabando por o retorno monetário ser muitas vezes inexistente.

Existem também outras limitações como a frequência rara destas doenças que faz com que a amostra quer para estudos quer para ensaios clínicos seja bastante diminuta. A amostra pouco representativa e a variabilidade inter-individual existente inviabilizam as generalizações nas conclusões dos resultados. De facto, identificar quais os parâmetros que devem ser avaliados como capazes de indicar e monitorizar os resultados positivos ou negativos nos ensaios clínicos é de extrema complexidade.

O reduzido número de portadores de doenças raras dificulta o diagnóstico, pois a grande maioria dos médicos não está ciente e não possui os conhecimentos necessários para detetar precocemente a doença. A disparidade de sinais e sintomas, e a dificuldade de conseguir associar tais manifestações às doenças já existentes torna-se assim bastante complicado.

A organização não-governamental EURORDIS, tem contribuindo para a adoção de legislações e regulamentos europeus relativos a medicamentos órfãos, e visa a concretização de planos ou estratégias nacionais para as doenças raras em todos os países da Europa. A aprovação do Programa Nacional para Doenças Raras em 2008, foi bastante importante e tem como objetivos: o estabelecimento de centros de referência de doenças raras; a melhoria do acesso destes doentes a cuidados de saúde adequados; o estreitamento do conhecimento e consciencialização das doenças raras; a cooperação a nível nacional e internacional; a promoção de tratamentos inovadores e o aumento da acessibilidade a medicamentos órfãos<sup>4</sup>. Um importante passo foi a criação de um “Cartão para a Pessoa com Doença Rara” em 2012, que veio facilitar a divulgação da informação clínica para os profissionais de saúde e assegurar o melhor atendimento para o utente, especialmente em casos de emergência médica, onde é crucial o acesso à informação relevante da pessoa com doença rara<sup>66</sup>. O “Programa Nacional de Diagnóstico Precoce” instaurado em 1979, foi desde daí um sucesso, e se no início apenas se realizava o teste da fenilcetonúria, hoje em dia conta com mais 25 testes, entre os quais, hipotiroidismo congénito, tirosinémia, acidúria malónica, entre outras<sup>4</sup>. Esta organização também promove congressos, encontros, palestras e atividades que auxiliem na perceção do conceito de doenças raras, acabando com os estigmas e preconceitos<sup>4</sup>.

#### **4. Conclusão**

Os doentes de doenças raras e as suas famílias enfrentam diariamente vários desafios e limitações, e enormes progressos têm sido feitos com o desenvolvimento de políticas de saúde apropriadas. A cooperação internacional no campo da investigação científica e clínica aliada aos esforços e recursos humanos bem como aos constantes avanços científicos nas mais diversas áreas de genética, engenharia biomédica, biomedicina tem-se mostrado crucial.

Cada vez mais grupos de investigação básica e clínica estão envolvidos no estudo das doenças raras, nomeadamente nas mutações na lâmina ou em genes associados. Estas patologias apresentam fenótipos distintos e já se conhecem alguns dos mecanismos fisiopatológicos associados às alterações clínicas.

As lâminas nucleares e as doenças associadas têm ganho cada vez mais destaque, não só devido à sua raridade mas também às potencialidades que as suas descobertas apresentam. Os elementos da arquitetura nuclear podem estar na base de doenças cardíacas muitas vezes associadas a mortes súbitas, de patologias metabólicas como a resistência à insulina, ou até mesmo do processo de envelhecimento que afeta a todos os indivíduos.

## **5. Bibliografia**

1. RICHTER, T., NESTLER-PARR, S., BABELA, R., M. KHAN, Z., TESORO, T., MOLSEN, E., HUGHES, D. - **Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group**. *Value in Health*, 18:6 (2015) 906–914.
2. ARONSON, J. K. - **Rare diseases and orphan drugs**. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 61:3 (2006) 243–245.
3. LOWENTHAL, R.E. - **Focus on Medicinal Products for Rare Diseases; Comparison of System in Japan with US and EU**. Japan External Trade Organization. (2011). [Acedido a 15 de Junho de 2016]. Disponível na Internet: [https://www.jetro.go.jp/ext\\_images/usa/pdf/healthcare/focus\\_medicinal\\_products\\_rare\\_diseases\\_system\\_japan.pdf](https://www.jetro.go.jp/ext_images/usa/pdf/healthcare/focus_medicinal_products_rare_diseases_system_japan.pdf)
4. RODWELL, C.; AYME, S., eds, - **2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe**. (2014) . [Acedido a 15 de Junho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivities.pdf>
5. TARUSCIO, D., CAPOZZOLI, F., FRANK, C. - **Rare diseases and orphan drugs**. *Ann Ist Super Sanità*. 47:1 (2011) 83–93.
6. EURORDIS RARE DISEASES EUROPE - **What Is a Rare Disease?**. (2007) [Acedido a 16 de Junho de 2016]. Disponível na Internet: [http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact\\_Sheet\\_RD.pdf](http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf)
7. BROERS, J.L., RAMAEKERS, FC., BONNE, G., YAOU, RB., HUTCHISON, CJ.- **Nuclear lamins: laminopathies and their role in premature ageing**. *Physiol Rev*. 86:3 (2006) 967–1008.
8. MCKENNA, T., BAEK, J., ERIKSSON, M.- **Laminopathies**. In: Puiu, M., *Genetic Disorders*. (2013) 27–63.
9. MÉNDEZ-LÓPEZ, Iván - **Laminopatías. Enfermedades de la lámina nuclear**. *Medicina Clinica*. 138:5 (2012) 208–214.
10. CRONSHAW, J.M., KRUTCHINSKY, A.N., ZHANG, W., CHAIT, B.T., MATUNIS M.J. - **Proteomic analysis of the mammalian nuclear pore complex**. *The Journal of Cell Biology*. 158:5 (2002) 915–927.
11. CABANELAS, N; MARTINS, V. P. - **Laminopatias: uma caixa de Pandora com insuficiência cardíaca, bradiarritmias e morte súbita**. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 34:2 (2015) 139.e1-139.e5.
12. VIGOUROUX, C., Bruno DONADILLE., Jocelyne MAGRÉ, BÉREZIAT, V., LASCOLS, O., CAPEAU, J. - **Des lipodystrophies aux syndromes de vieillissement accéléré : les laminopathies**. *Sang Thrombose Vaisseaux*, n°18.16: (2014) 419–428.
13. LU, J.T., MUCHIR, A., NAGY, P.L., WORMAN H.J.- **LMNA cardiomyopathy: cell biology and genetics meet clinical medicine**. *Disease models & mechanisms*. 4:5 (2011) 562–8.
14. LIN, F.; WORMAN, H. J. - **Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C**. *The Journal of biological chemistry*. 268:22 (1993) 16321–6.
15. FISHER, D.Z.; CHAUDHARY, N; BLOBEL, G. - **cDNA sequencing of nuclear lamins A and C reveals primary and secondary structural homology to intermediate filament proteins (lanin sequence identity/divergent carboxyl terminh/a-helical domains/coiled coils/nuclear localizadon sequence)**. *Cell Biology*. 83:September (1986) 6450–6454.
16. BARROWMAN, J., HAMBLET, C., KANE, M.S., MICHAELIS, S., - **Requirements for efficient proteolytic cleavage of prelamin A by ZMPSTE24**. *PLoS ONE*. 7:2 (2012) 1–8.
17. KITTEN, G. T.; NIGG, E. A. - **The CaaX motif is required for isoprenylation, carboxyl methylation, and nuclear membrane association of lamin B2**. *Journal of Cell Biology*. 113:1 (1991) 13–23.

18. CRESPO SANTIAGO, D., GARCÍA, L.A., QUINTANILLA, V.G., VÉLEZA, R.V., VIADERO, F.C.- **Envoltura nuclear, laminopatías y envejecimiento acelerado**. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*. 42:4 (2007) 233–239.
19. BARROWMAN, J., HAMBLET, C., KANE, M.S., MICHAELIS, S. - **Analysis of prelamin A biogenesis reveals the nucleus to be a CaaX processing compartment**. *Molecular biology of the cell*. 19:12 (2008) 5398–408.
20. GUILLAUME, F.c; OTTO, S.P. - **Gene functional trade-offs and the evolution of pleiotropy**. *Genetics*. 192:4 (2012) 1389–1409.
21. SCHREIBER, K.H.; KENNEDY, B.K. - **When lamins go bad: Nuclear structure and disease**. *Cell*. 152:6 (2013) 1365–1375.
22. LIU, B; ZHOU, Z. - **Lamin A/C, laminopathies and premature ageing**. *Histology and Histopathology*. 23:6 (2008) 747–763.
23. NIH, National Center For Advancing Translational Sciences - **Muscular dystrophy | Genetic and Rare Diseases Information Center(GARD) – an NCATS Program** [Acedido a 20 de Julho de 2016]. Disponível na Internet: [https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7922/muscular-dystrophy#ref\\_8969](https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7922/muscular-dystrophy#ref_8969).
24. Muscular Dystrophy: Hope Through Research - [Acedido a 20 de Julho de 2016]. Disponível na Internet: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/md/detail\\_md.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/md/detail_md.htm).
25. TWEE T DO. - **Muscular Dystrophy**. (2015). [Acedido a 21 de Julho de 2016]. Disponível na Internet: <http://emedicine.medscape.com/article/1259041-workup>
26. **What are the different ways in which a genetic condition can be inherited?** - Genetics Home Reference - [Acedido a 21 de Julho de 2016]. Disponível na Internet: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>.
27. MUSCULAR DYSTROPHY ASSOCIATION – Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy July 2015. July (2015). [Acedido a 21 de Julho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.mda.org.nz/media/2596/Emery-Dreifuss-muscular-dystrophy-july-2015.pdf>.
28. BONNE, G., LETURCQ, F., BEN YAOU, R.- Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy: University of Washington, Seattle, 1993. Disponível em WWW:<URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301609>>.
29. DR RABAH BEN YAOU; DR GISÈLE BONNE - **Orphanet: Distrofia muscular de Emery Dreifuss**, 2007. [Acedido a 21 de Julho de 2016]. Disponível na Internet: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=PT&Expert=261](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=PT&Expert=261).
30. Muscular Dystrophy Information Page: **National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)**. [Acedido a 22 de Julho de 2016]. Disponível na Internet:<http://www.ninds.nih.gov/disorders/md/md.htm>.
31. Peripheral Neuropathy Fact Sheet - [Acedido a 22 de Julho de 2016]. Disponível na Internet: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/peripheralneuropathy/detail\\_peripheralneuropathy.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/peripheralneuropathy/detail_peripheralneuropathy.htm).
32. KRAYCHETE, D.C; SAKATA, R.K. - Neuropatias Perifericas Dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. 61:5 (2011) 641–658.
33. VANDERVER, Adeline *et al.* - Leukodystrophy Overview. University of Washington, Seattle, 1993. [Acedido a 22 de Julho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501781>.
34. MEIJER, I.A., SIMOES-LOPES, A.A., LAURENT, S., KATZ, T., ST-ONGE, J., VERLAAN, D.J., DUPRÉ, N., THIBAUT, M., MATHURIN, J., BOUCHARD, J.P., ROULEAU G.A. - A novel duplication confirms the involvement of 5q23.2 in autosomal dominant leukodystrophy. **Archives of neurology**. 65:11 (2008) 1496–501.
35. BRUSCO, Dr Alfredo - **Orphanet: Adult onset autosomal dominant leukodystrophy**, atual. (2015). [Acedido a 23 de Julho de 2016]. Disponível na Internet:[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=99027](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=99027).

36. NAHHAS, N., SABET RASEKH, P., PADIATH, Q. - **Autosomal Dominant Leukodystrophy with Autonomic Disease**. [S.l.] : University of Washington, Seattle, 1993 [Acedido a 22 de Julho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26749591>.
37. PADIATH, Q. S; FU, YH. - Chapter 14 – **Autosomal Dominant Leukodystrophy Caused by Lamin B1 Duplications: A Clinical and Molecular Case Study of Altered Nuclear Function and Disease**. Em *Methods in Cell Biology*. ISBN 9780123810090v. 98. p. 337–357.
38. SCHUSTER, J., SUNDBLOM J., THURESSON, AC., HASSIN-BAER, S., KLOPSTOCK, T., DICHGANS, M., COHEN, OS., RAININKO, R., MELBERG, A., DAHL, N.- **Genomic duplications mediate overexpression of lamin B1 in adult-onset autosomal dominant leukodystrophy (ADLD) with autonomic symptoms**. *neurogenetics*.12:1 (2011) 65–72.
39. YEHUDA H; WEYE, C.. - **The clinical approach to the detection of lipodystrophy - AACE Consensus Statement**. *Endocrine Practice*. 19:(2013). 107-116.
40. GARG, Dr. Abhimany. - **Acquired Lipodystrophy** [Acedido a 5 de Agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://rarediseases.org/rare-diseases/acquired-lipodystrophy/>.
41. VANTYGHM, M. C., PIGNY, P., MAURAGE, CA., ROUAIX-EMERY, N., STOJKOVIC,T., CUISSET, JM., MILLAIRE, A., LASCOLS, O., VERMERSCH, P., WEMEAU, JL., CAPEAU, J., VIGOUROUX, C.- **Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities**. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 89:11 (2004) 5337–5346.
42. LEÃO, L.M.C.S.M., ALENCAR, R.C., RODRIGUES, G.C., BOUZAS, I., GALLO, P., ROSSINI, A.- **Lipodistrofia parcial familiar do tipo Dunnigan: atenção ao diagnóstico precoce**. (2011) 0–4. [Acedido a 6 de Agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v33n2/v33n2a08.pdf>
43. KARPE, F; BROOM, JI. - **cap.16 Biossíntese e Armazenamento de ácidos Graxos**.Em *Bioquímica medica 4a edição*
44. LLOYD, D.J.; TREMBATH, R.C.; SHACKLETON, S. - **A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies**. *Human molecular genetics*. 11:7 (2002) 769–777.
45. **Orphanet: Lipodistrofia familiar parcial tipo Dunnigan** - [Acedido a 9 de Agosto de 2016]. Disponível na Internet: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=ES&Expert=2348](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2348).
46. SOUTELO, J., SORDO, L., GRUNEISEN, M., FRITZ, MC., GARCIA, JC., POWAZNIAK, Y., LUTFI, RJ. - **Lipodistrofia parcial familiar tipo I: ¿Un síndrome subdiagnosticado o raro?** *Medicina (Buenos Aires)*. 75:1 (2015) 41–43.
47. JAVOR, E.D., COCHRAN, EK., MUSSO, C., YOUNG, JR., DEPAOLI, AM., GORDEN, P. - **With Generalized Lipodystrophy**. *Diabetes*. 54:July (2005) 1194–2002.
48. VILAR, D.A., AMARELLE, C., IGLESIAS, S.S. - **Uso terapéutico de la leptina recombinante humana**. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 5:1 (2014) 27–42.
49. LAU, E., FREITAS, P., OLIVEIRA, A.I., CARVALHO., D. - **A leptina e o seu impacto metabólico nas lipodistrofias**. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 9:1 (2014) 36–40.
50. PARDO V., R.A; CASTILLO T, S.- **Progeria**. *Revista chilena de pediatría*. 73:1 (2002) 5–8.
51. GORDON, LB., KLEINMAN, ME., MASSARO, J., D'AGOSTINO, RB., SAPPELL, H.,GERHARD-HERMAN, M., SMOOT, LB., GORDON, CM., CLEVELAND, RH., NAZARIAN, A., SNYDER, BD., ULLRICH, N., SILVERA, VM., LIANG, MG., QUINN, N., MILLER, DT., HUH, SY., DOWTON, AA., LITTLEFIELD, K., GREER, MM., KIERAN, MW.- **Clinical Trial of the Protein Farnesylation Inhibitors Lonafarnib, Pravastatin, and Zoledronic Acid in Children With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome**. *Circulation*. 134:2 (2016) 114–25.
52. CAPELL, Brian C., ERDOS, MR., MADIGAN, JP., VARGA, R., GORDON, L., DER, CJ., COX, AD., COLLINS, FS.- **Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of**

**Hutchinson-Gilford progeria syndrome.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. . 102:36 (2005) 12879–84.

53. DAVIES, B.S.J., FONG, L.G., YANG, S.H., COFFINIER, C., YOUNG, S. - **The posttranslational processing of prelamin A and disease.** Annu Rev Genomics Hum Genet. 10 (2009) .153–174

54. ERIKSSON, M., ERIKSSON, M., BROWN, WT., GORDON, LB., GLYNN, MW., SINGER, K., SCOTT, L., ERDOS, MR., ROBBINS, CM., MOSES, TY., BERGLUND, P., DUTRA, A., PARK, E., DURKIN, S., CSOKA, AB., BOEHNKE, M., GLOVER, TW., COLLINS, FS.- **Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome.** Nature. 423:6937 (2003) 293–298.

55. LANDAU, LD - **Síndrome De Hutchinson-Gilford-Progéria: Aspectos Biológicos E Vulnerabilidades.** Zhurnal Eksperimental'noi i Teoreticheskoi Fiziki. (1937) 285–294.

56. DUARTE, G.V; CUNHA, R. - **Você conhece esta síndrome?** Anais Brasileiros de Dermatologia. 86:6 (2011) 605–606.

57. MACEDO, R.D.R.L. - **A Síndrome Pogeroíde de Hutchinson Gilford e sas complicações na cavidade oral.** 1:(2015).

58. PROG, Hutchinson-Gilford - Manual sobre Progéria. (2012).

59. BOTHWELL, A - **Lonafarnib: promising results in first-ever trial for progeria.** (2013)

60. SERVICK, K - **Unorthodox Study Claims Drug Prolongs Lives of Children With Premature Aging Disease | Science | AAAS,** atual. (2014). [Acedido a 13 de Agosto de 2016]. Disponível na Internet:<http://www.sciencemag.org/news/2014/05/unorthodox-study-claims-drug-prolongs-lives-children-premature-aging-disease>.

61. **Progeria Research Foundation | Progeria Clinical Trials** - [Acedido a 13 de Agosto de 2016]. Disponível na Internet:[http://www.progeriaresearch.org/clinical\\_trial.html](http://www.progeriaresearch.org/clinical_trial.html).

62. SCAFFIDI, P., GORDON, L., MISTELI, T- **The cell nucleus and aging: Tantalizing clues and hopeful promises: Recent evidence links structural proteins in the cell nucleus with aging.** PLoS Biology. 3:11 (2005) 1855–1859.

63. CALDERAN, Patrícia H. O., CAMPIOLO, DJ., SAAVEDRA, O.S.G., BONINI-DOMINGOS, C.R. - **Estudo da anomalia de Pelger-Huët em núcleo familiar.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 30:1 (2008) 68–69.

64. KANWAR, Vikramjit S. - **Pelger-Huet Anomaly: Background, Pathophysiology, Epidemiology** [Acedido a 13 de Agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://emedicine.medscape.com/article/957277-overview#a4>.

65. EUROPEU, Parlamento; EUROPEIA, Conselho Da União - Regulamento (CE) n.º 141/2000, de 16 de dezembro. **Jornal Oficial das Comunidades Europeias.** L:18 (1999) 1–5.

66. Maria da Graça. (Norma da Direcção Geral):1-9. [Acedido a 16 de Agosto de 2016]. Disponível na Internet:<http://www.orpha.net/national/data/PT-PT/www/uploads/Norma-CPDR.pdf>.

## 6. Anexos

**Tabela I.** Resumo das entidades clínicas conhecidas como laminopatias, agrupadas em cinco categorias.

<b>DISTROFIA MUSCULAR</b>	<b>GENE</b>	<b>LOCUS</b>
Cardiomiopatia dilatada, tipo IA	LMNA	1q22
Distrofia muscular Emery-Dreifuss Autossômica Dominante e Recessiva	LMNA	1q22
Distrofia muscular Emery-Dreifuss ligada ao cromossoma X	EMD	Xq28
Distrofia muscular congênita	LMNA	1q22
Cardiomiopatia dilatada, tipo IA com hipogonadismo hipergonadotrópico	LMNA	1q22
Distrofia muscular de cinturas, tipo IB	LMNA	1q22
<b>LIPODISTROFIA</b>		
Lipodistrofia parcial adquirida	LMNB2	19p13.3
Lipodistrofia parcial familiar, tipo 2	LMNA	1q22
Displasia mandibuloacral associada a lipodistrofia tipo A	LMNA	1q22
Displasia mandibuloacral associada a lipodistrofia tipo B	ZMPSTE24	1p34.2
<b>NEUROPATIAS</b>		
Leucodistrofia autossômica dominante do adulto	LMNB1	5q23.2
Doença Charcot-Marie-Tooth	LMNA	1q22
<b>SÍNDROMES PROGERÓIDES</b>		
Síndrome Hutchinson –Gilford progeria	LMNA	1q22
Dermopatia Restritiva	ZMPSTE24/LMNA	1p34.2/1q22
Síndrome de Werner atípico	RECQL2	8p12
<b>SÍNDROMES "OVERLAPPING"</b>		
Anomalia Huet-Pelger	LBR	1q42.12
Displasia esquelética tipo Greenberg	LBR	1q42.12

Baseada em McKenna T, et al., 2013<sup>8</sup>