



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ALTERACIONES CRANEOFACIALES EN EL SÍNDROME
DE PROGERIA DE HUTCHINSON-GILFORD.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CLAUDIA ELIZABETH CASTAÑEDA PANIAGUA

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: Mtro. OCTAVIO GODÍNEZ NERI



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicado a mis padres con amor:

Elena y Raúl

Gracias...

A **Dios** por ser el autor intelectual de todas las cosas y permitirme estar aquí.

A mi **madre**, por ser todo un ejemplo para mí y encaminarme en la vida, sin tí nunca lo habría logrado.

A mi **padre**, por confiar siempre en mí, por apoyarme y por quererme tanto, eres más que correspondido.

A mis hermanos, por formar parte de mi vida, cuidarme y apoyarme.

A David Alejandro por ser mi constante motivación, simplemente te amo.

A Alejandro por tu apoyo incondicional y por creer en mí.

A la Facultad de Odontología, ha sido todo un orgullo formar parte de esta honorable institución.

A la Dra. Luz, mi tutora, por compartirnos su enorme conocimiento y motivarnos a ser mejores. La admiro y la respeto profundamente.

Al Dr. Octavio Godínez, mi asesor, gracias por dedicarme parte de su tiempo y por sus valiosas aportaciones a este documento.

A todos mis maestros por las enseñanzas invaluables que me han otorgado.

A todos mis pacientes por haberse puesto en mis manos y enseñarme tanto.

A todos mis amigos por enriquecer mi vida con las experiencias compartidas y hacer más llevadero el camino.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
1. CONCEPTO	7
1.1 Sinonimia	9
2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	10
3. GENERALIDADES DE GENÉTICA	13
4. GENERALIDADES DE ANATOMÍA DE LA CABEZA Y EL CUELLO	18
5. ETIOLOGÍA	27
6. EPIDEMIOLOGÍA	29
6.1 Incidencia	29
6.2 Pronóstico	30
6.3 Consejo Genético	30
7. CUADRO CLÍNICO	31
7.1 Características clínicas generales	31
7.2 Alteraciones óseas	34
7.3 Alteraciones neurológicas	41
7.4 Alteraciones cardiovasculares	46
7.5 Alteraciones dermatológicas	48
8. ALTERACIONES CRANEOFACIALES	51
8.1 Alteraciones en el cráneo	51
8.2 Alteraciones en la cara	51
8.3 Alteraciones bucodentales	55
9. CONSIDERACIONES EN LA ATENCIÓN ODONTOLÓGICA	59

10. DIAGNÓSTICO	62
10.1. Diagnóstico Diferencial	63
11. TRATAMIENTO	67
11.1 Farmacoterapia en las alteraciones	67
11.2 Inhibidores de la Farnesiltransferasa	70
CONCLUSIONES	73
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74



INTRODUCCIÓN

El tópico de este trabajo es un síndrome de envejecimiento prematuro de baja incidencia a nivel mundial, por lo que es considerada una enfermedad muy rara, hasta ahora conocida con el nombre de síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford.

A lo largo del tiempo, este síndrome ha llamado la atención, ya que el fenotipo imita de un modo incompleto al envejecimiento normal, sin embargo, los mayores avances en investigación los ha logrado una asociación norteamericana llamada *The Progeria Research Foundation* la cual desde su fundación en 1999, ha desarrollado numerosas investigaciones con resultados enriquecedores, como el hallazgo de la mutación del gen que causa la Progeria y el uso de fármacos que representan una esperanza para los niños que viven esta enfermedad.

Las principales alteraciones que se encuentran en el Síndrome de Progeria son a nivel cardiovascular, neurológico, óseo, craneofacial y dermatológicos, los cuales serán detallados a lo largo de este documento.



1. CONCEPTO GENERAL.

La palabra progeria procede de los vocablos griegos *pro* =“adelanto” y *geras* =“vejez” (“vejez adelantada”)

Dicho nombre, se refiere a un grupo de enfermedades que originan un fenotipo de envejecimiento prematuro; son cuadros poco comunes que remedan de modo imperfecto el envejecimiento normal, debido a esto, también son conocidas como progerias segmentarias.¹ Dentro de las cuales, encontramos al Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) siendo el más representativo y se caracteriza a grandes rasgos, por retraso en el crecimiento, pérdida de la grasa subcutánea, desproporción craneofacial, ojos prominentes, venas prominentes en la calota, entre otras.

Resulta importante mencionar que al nacer, la apariencia de estos pacientes no presenta alteración alguna y que los primeros signos suelen aparecer alrededor de los 18 meses de edad.¹⁴



FIGURA 1-1. Paciente en la que se observa el fenotipo del Síndrome de Hutchinson-Gilford.²



1.1 Sinonimia

Este padecimiento también es conocido con otros nombres que de igual manera hacen alusión a dicha entidad nosológica.

- Progeria Clásica
- Progeria Típica
- Laminopatía progeroide
- Síndrome de Progeria¹²



2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1886, el Dr. Británico Sir Jonathan Hutchinson se dió a la tarea de documentar las características clínicas de un paciente pediátrico de 6 años de edad que presentaba un aspecto senil, junto con ausencia congénita de cabello y atrofia en la piel.

El Dr. Hastings Gilford llevó a cabo el seguimiento de dicho paciente y el de otro más que presentaba las mismas características clínicas.

En 1897, este cuadro fue reconocido como una entidad clínica y el Dr. Gilford introdujo el término "Progeria" palabra proveniente del griego antiguo que significa vejez prematura.

En 1904 el Dr. Gilford publicó un informe de este último caso desde la infancia hasta los 17 años en donde claramente se observaban características como alopecia, pérdida de grasa y envejecimiento temprano.

En 1928 E.P. Waldorp y E.B. del Castillo utilizan el epónimo compuesto "Síndrome de Hutchinson-Gilford" y en 1972 De Busk reseña 60 casos bajo este título.³



FIGURA 1-2 Paciente del Dr. Gilford a los 7 años de edad.⁴



FIGURA 2-2 Paciente del Dr. Gilford a los 12 años de edad. ⁴



3. GENERALIDADES DE GENÉTICA

La ciencia encargada del estudio de la herencia biológica se llama Genética, término que deriva de la raíz griega *gene* que significa “llegar a ser”.

La Genética Humana examina todas aquellas características que el hombre hereda, tanto físicas como mentales, normales y anormales, sus causas y la manera en que se transmiten de generación a generación.

Para comprender la etiología del Síndrome de Hutchinson Gilford, es necesario hacer mención de algunas generalidades y el significado de algunos términos que se usan frecuentemente.

La membrana nuclear separa a la membrana del núcleo. Dentro del núcleo se encuentran los cromosomas a lo largo de los cuales están colocados los genes. El número normal de cromosomas en la especie humana es de 46 (23 pares), 44 se conocen como autosomas y 2 como gonosomas o cromosomas sexuales. Los cromosomas que forman un par se dice que son homólogos.⁵

Los genes son las unidades de transmisión hereditaria y toda característica genéticamente determinada, depende cuando menos de la acción de un par de genes homólogos que se denominan alelos. Su función primaria es dirigir la síntesis de proteínas.

Se conoce como genotipo a la estructura genética del individuo y el fenotipo es la expresión visible del genotipo.

Se llama mutación a todo cambio de la estructura del material genético. El cambio puede incluir una porción tan grande de un cromosoma que sea visible al microscopio o ser submicroscópico⁶ como es en el caso de la Progeria Clásica.⁶

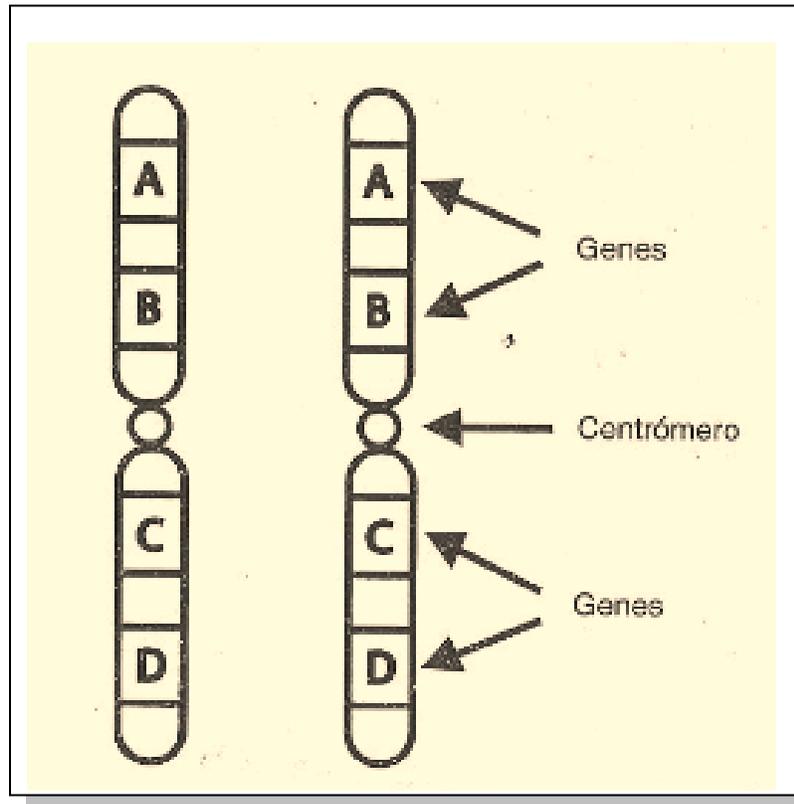


Figura 3-1. Se esquematiza un par de cromosomas a lo largo de los cuales están situados cuatro genes⁵

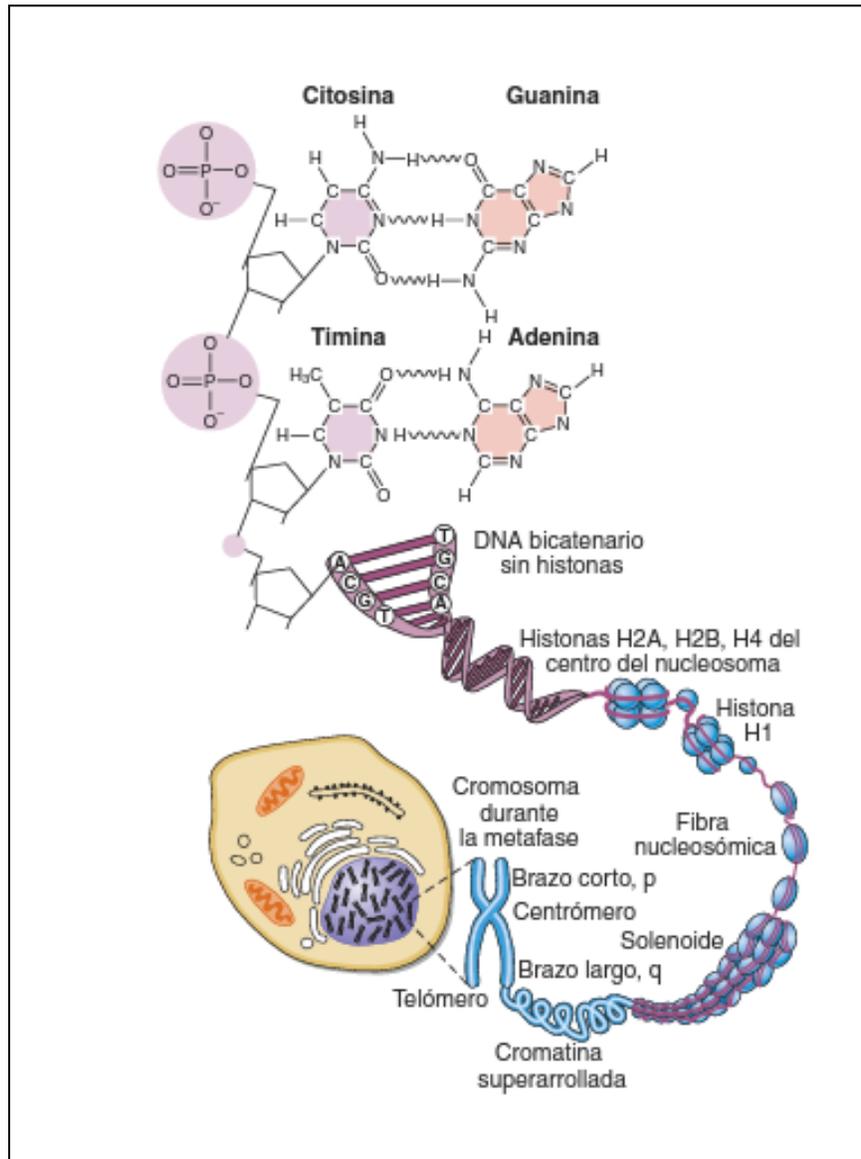


FIGURA 3-2. Estructura de la cromatina y de los cromosomas. La cromatina se compone de ADN bicatenario que rodea las proteínas de tipo histona y no histona formando nucleosomas, los cuales se organizan a su vez en estructuras solenoides.¹



Las posibles micromutaciones pueden agruparse de la siguiente manera:

Delección: anomalía estructural cromosómica, caracterizada por la pérdida de un fragmento de ADN.

Delección puntual: anomalía estructural en la que solamente hay pérdida de un nucleótido en la cadena de ADN.

Inserción: en este tipo de fenómeno, se adiciona uno o más nucleótidos, alterando la secuencia normal del ADN

Sustituciones: Es el cambio de posición entre nucleótidos.

Translocación: Significa que fragmentos de ADN cambian de posición con otros fragmentos de ADN ⁶

Como se menciona anteriormente, una de las principales funciones de los genes es la síntesis de proteínas, por lo que el resultado de estas mutaciones se puede evidenciar justamente en la o las proteínas codificadas pudiendo ser no funcionales o bien, que la mutación sea silenciosa, es decir, que no afecte la codificación de ninguna proteína y por tanto no se expresa ninguna alteración.⁵

Síntesis de proteínas

Los genes están constituidos por segmentos codificadores de aminoácidos llamados exones, los cuales estructuralmente se encuentran alternados con segmentos no codificadores llamados intrones los cuales tienen una función de reguladora tipo “switch”.⁶⁸

La síntesis de proteínas, se lleva a cabo en los ribosomas (que se localizan en el citoplasma) y los cromosomas se encuentran dentro del núcleo celular, el ADN debe

enviar el mensaje que especifica la secuencia de aminoácidos de las proteínas que se sintetizarán. Este mensajero que lleva la información del núcleo a los ribosomas se llama ARNm (ARN mensajero)

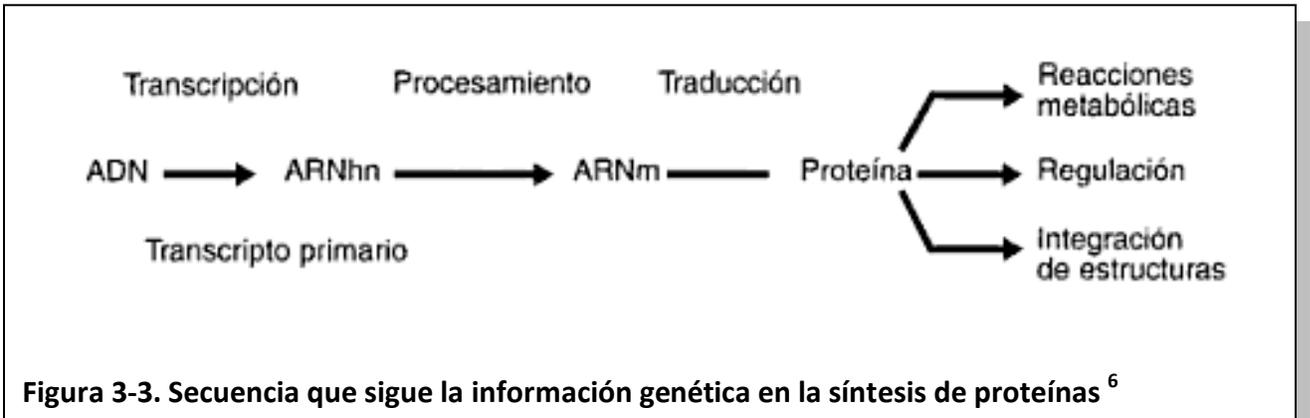


Figura 3-3. Secuencia que sigue la información genética en la síntesis de proteínas⁶

Al primer paso se le llama Transcripción ya que la información se transcribe del ADN al ARN y al segundo se le llama Traducción porque se traduce la información contenida en el material genético para construir las proteínas.⁶



4. GENERALIDADES DE ANATOMÍA DE LA CABEZA Y EL CUELLO

El esqueleto de la cabeza consta de una serie de huesos distintos unidos por suturas. Estos huesos pueden dividirse en el cráneo y el esqueleto facial.

El cráneo se subdivide en una porción anterior que es la bóveda y una porción inferior que es la base del cráneo.⁷

En la Norma Vertical se observan las siguientes suturas: sutura coronal que es la unión del Hueso frontal con los dos huesos parietales; la sutura sagital, que es entre los dos huesos parietales y en la parte más posterior la sutura lambdoidea que une los dos parietales con el hueso occipital.⁸

Las Fontanelas

Los huesos de la bóveda craneal se originan por el proceso de osificación membranosa, a diferencia de gran parte del organismo, cuya osteogénesis es precedida por un esbozo cartilaginoso

Los puntos de osificación en los huesos de la calota son centrales, y luego se extienden hacia la periferia, lo que implica que al momento del nacimiento, dichos huesos se encuentren articulados entre sí por tejido conectivo denso, constituyendo las suturas.

Las fontanelas conforman seis áreas de tejido conectivo denso correspondiente a la unión de dos o más suturas. Se encuentran en la línea media la fontanela anterior (FA) (fonticulus anterior), y la (FP) (fonticulus posterior).

Hacia los laterales del cráneo se localizan las antero-laterales (AL) (fonticulus anterolateralis) y las postero-laterales (PL) (fonticulus mastoideus).⁹

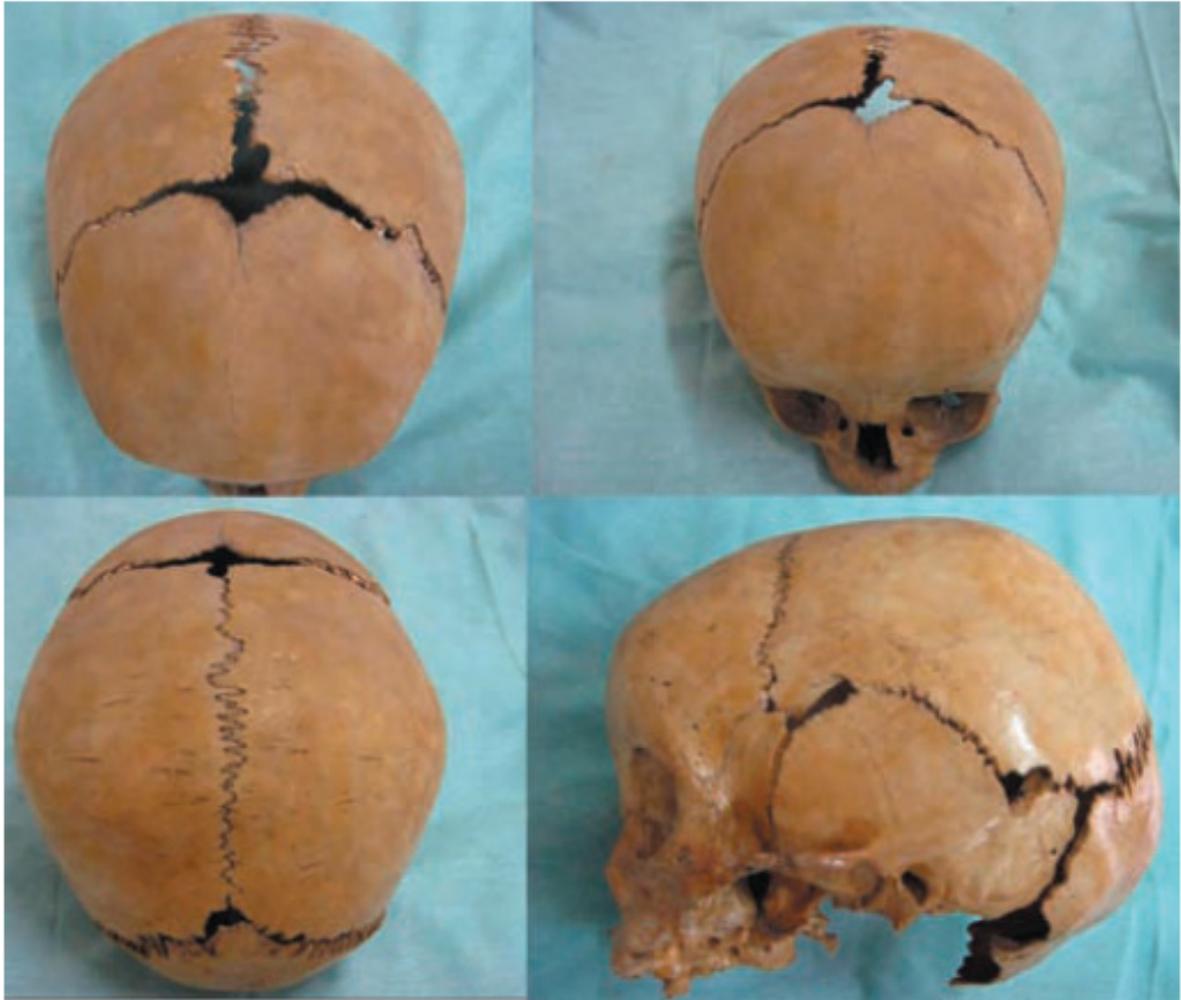


FIGURA 4-1 *Diferentes vistas de las fontanelas en un cráneo desarticulado y reconstruido*⁹

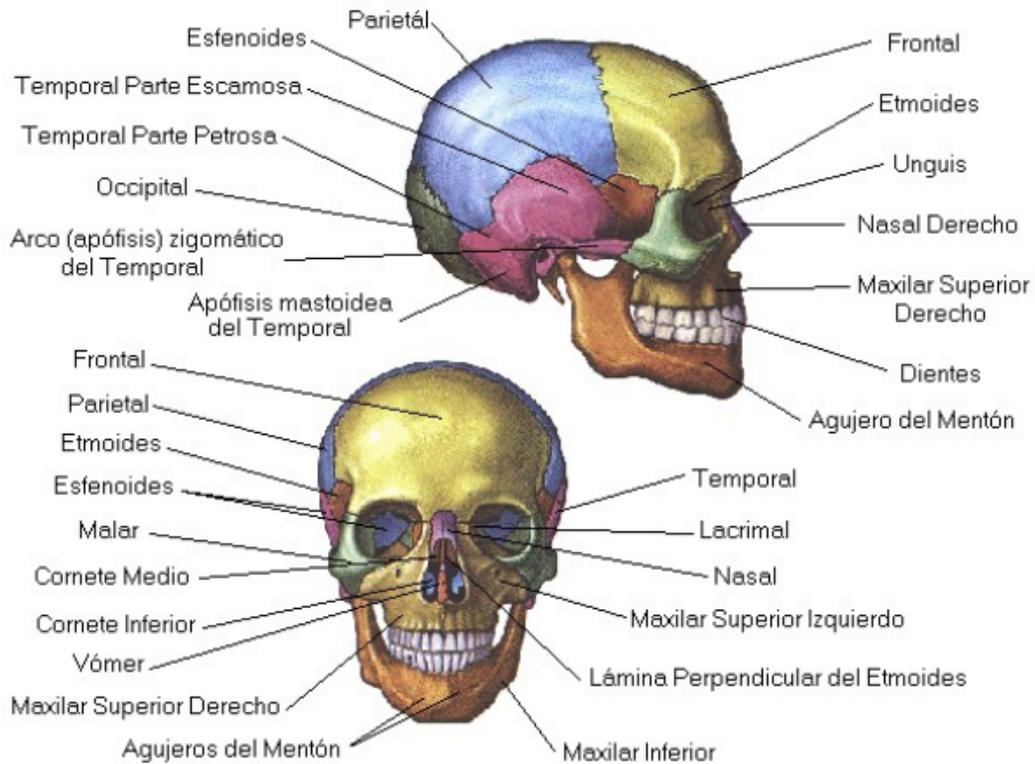


Fig. 1: *huesos del craneo*, (Sobotta, 2003, pp. 47)



En la Norma Facial se observa cómo el Hueso Frontal forma la frente y el borde superior de las órbitas, se articulan con los huesos nasales y con la apófisis frontal del hueso maxilar. La mandíbula se sitúa debajo del maxilar, en estos dos huesos se encuentran implantados los dientes.

En la Norma Lateral, se observa cómo el hueso parietal se articula con el ala mayor del hueso esfenoides y con el hueso temporal. El punto donde estos tres huesos coinciden se conoce como pterion y es justo en la profundidad de este punto donde se encuentra la arteria meníngea media.

El arco cigomático está formado por la apófisis cigomática del hueso temporal y la apófisis temporal del hueso cigomático

En la norma basilar se observa el paladar, formado por la apófisis palatina del hueso maxilar y la lámina horizontal del hueso palatino. La apófisis alveolar del maxilar rodea el paladar.⁸

Vértebras cervicales

Existen siete vértebras cervicales que constituyen el esqueleto del cuello, permitiendo su movilidad, entre el cráneo con el cual soporta su peso y las vértebras torácicas. Se denominan C1 (atlas), C2 (axis), C3, C4, C5, C6 y C7.

La articulación atlantooccipital permite la flexión y la extensión, pero no la rotación.

Las articulaciones atlantoaxiales permiten los movimientos de rotación de la cabeza la cual se ve limitada por los ligamentos alares.⁷



La piel cabelluda

La piel cabelluda consta de cinco capas y posee una irrigación muy rica. El orden de estas capas es el siguiente; piel, tejido conjuntivo, aponeurosis, tejido conjuntivo laxo y por último el periostio.

Las venas de la piel cabelluda siguen el trayecto de las arterias; las venas supraorbitaria y supratrocLEAR se unen para formar la vena facial.

La vena temporal superficial se une con la vena maxilar para constituir la vena retromandibular a nivel de la glándula parótida

La vena auricular posterior se fusiona con la rama posterior de la vena retromandibular para formar la vena yugular externa

Las venas occipitales drenan en el complejo venoso suboccipital.

Las venas de la piel cabelluda están conectadas con las venas diplóicas de los huesos del cráneo y con los senos venosos intracraneales mediante venas emisarias avalvulares. Por tanto, las infecciones de la piel cabelluda pueden extenderse hacia el interior del cráneo.⁷

La Cara

La piel de la cara está unida a los huesos faciales mediante tejido conjuntivo laxo. Carece de fascia profunda. La piel de la cara es muy sensible y está muy vascularizada.

La inervación sensitiva de la cara procede del Nervio Trigémino. Posee tres ramas: los nervios oftálmico, maxilar y mandibular inervan los tercios superior, medio e inferior respectivamente.



La mayoría de los músculos de la expresión facial se insertan en la piel que los cubre. Permiten una gran variedad de expresiones faciales. Todos estos músculos están inervados por el Nervio Facial.⁸

La cara posee una irrigación muy abundante, derivada fundamentalmente de la arteria facial y de la arteria temporal superficial, ambas, ramas de la arteria carótida externa.

La vena facial se forma por la unión de las venas supraorbitaria y supratroclear y drena en la vena yugular interna.

Todos los vasos linfáticos de la cara drenan finalmente en los ganglios profundos de la cadena cervical profunda.

Articulación temporomandibular

Se establece entre la cabeza del cóndilo (de la mandíbula) y la fosa mandibular del hueso temporal.

Es una enartrosis (articulación sinovial). La cápsula rodea la articulación y se inserta en los bordes de la fosa mandibular y en el cuello de la mandíbula.⁷

El Ojo

El ojo es un órgano sensorial complejo en el que un sistema de lentes (medios refringentes) hace incidir la imagen de los objetos sobre un mosaico de fotorreceptores conocidos como la retina.

El ojo está formado por el globo ocular y algunos anexos; los párpados, las glándulas lacrimales, los músculos esqueléticos extrínsecos y los músculos lisos intrínsecos.



Se distinguen dos compartimientos en el ojo, la cámara anterior y el globo ocular separados por el cristalino, el ligamento anular, la zónula de Zinn y el cuerpo ciliar.

La cubierta del globo ocular es la esclera, que en su región anterior se modifica y da lugar a la córnea transparente.¹⁰

En posición interna respecto de la esclera se localiza la coroides que es un estrato conectivo altamente vascularizado y pigmentado por melanocitos. La retina neural que contiene a las células receptoras, recubre internamente los dos tercios posteriores de la coroides. El cristalino es una lente transparente sostenida por el ligamento lenticular (zónula de Zinn) el cual se enlaza a un engrosamiento anterior de la coroides llamado cuerpo ciliar que contiene fibras musculares circulares y longitudinales ancladas en el borde entre la esclera y la córnea. La cara anterior del cristalino está recubierta por la porción colorida del ojo llamada iris cuyas fibras musculares circulares y radiales contraen y dilatan la pupila respectivamente para controlar la cantidad de luz que incide en la retina. El espacio entre el cristalino y la retina contiene un gel transparente llamado humor vítreo, mientras que la cámara anterior del ojo contiene el humor acuoso.¹⁰

El oído

El oído es el órgano de la audición y del equilibrio. Puede dividirse en el oído externo, el oído medio y el oído interno

En el oído externo se localiza la oreja, la cual está constituida por una doble capa de piel reforzada por cartílago. Recoge el sonido y lo conduce hacia la membrana del tímpano.

El conducto auditivo externo, se extiende desde la oreja hasta la membrana del tímpano.

La Membrana del tímpano está situada entre el oído externo y el oído medio. Ésta responde a las vibraciones aéreas.



El oído medio tiene su origen embrionario en el endodermo, derivado de la primera bolsa faríngea.

Se encuentra en la porción petrosa del temporal. Consta de la cavidad timpánica y del receso epitimpánico. El oído medio contiene los huesecillos, los músculos estapedio y tensor del tímpano, la cuerda del tímpano y el plexo nervioso timpánico.⁸

El oído interno se encuentra en la porción petrosa del hueso temporal y consta de un laberinto óseo y un laberinto membranoso.

La Nariz

El puente nasal se forma de la prominencia frontonasal, la cresta y la punta de la nariz de los procesos nasales mediales mientras que las alas de la nariz se originan de los procesos nasolaterales

La nariz consta de: Paredes nasales; posee un esqueleto óseo (huesos nasales, apófisis frontal del maxilar) y un esqueleto cartilaginoso separado por el tabique nasal

Fosas nasales: comunican con el exterior a través de las narinas y con la nasofaringe por medio de las coanas.⁷

La boca

Está ubicada en la cabeza y constituye en su mayor parte el aparato estomatognático, así como la primera parte del sistema digestivo. La boca se abre a un espacio previo a la faringe llamado cavidad bucal. La cavidad bucal propiamente dicha está limitada por los dientes y las encías en su zona anterior y lateral, el paladar constituye su techo, el suelo está formado por los dos tercios anteriores de la lengua y el piso de la boca.

Los labios cierran totalmente la boca por su parte anterior y también colaboran en el lenguaje.



La lengua es un órgano móvil situado en el interior de la boca, impar, medio y simétrico, que desempeña importantes funciones como la deglución, el lenguaje y el sentido del gusto. La musculatura tiene un origen hipobranquial como la epiglotis y es posterior a la formación de la mucosa lingual.⁸

El diente es un órgano anatómico duro, enclavado en los alvéolos de los huesos maxilares a través de un tipo especial de articulación denominada gónfosis y en la que intervienen diferentes estructuras que lo conforman: cemento y hueso alveolar ambos unidos por el ligamento periodontal.

Básicamente en los dientes se pueden reconocer dos partes, la corona que es la parte clínicamente reconocible recubierta por esmalte dental y la raíz no visible en una boca sana.⁸



5. ETIOLOGÍA

El Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford es una enfermedad genética, esto es, que la información genética del individuo portador se encuentra alterada y tiene repercusiones en la expresión de dicha información.

Es el resultado de una mutación de novo autosómica dominante.¹⁴ Una mutación de novo, es aquella que aparece por primera vez en una familia.⁵ Es autosómica ya que se da en uno de los autosomas (cromosoma no sexual) el cromosoma 1 y es dominante porque si la mutación está presente se expresa fenotípicamente.¹⁴

Es una mutación puntual del gen LMNA en la que una base nitrogenada es sustituida por otra; una timina en lugar de una citosina (GGC- > GGT) en el codón 608 del exón 11 del cromosoma 1q21.1.¹⁶

El gen LMNA, en condiciones normales, codifica una proteína llamada lamina A, la cual es constitutiva de la lámina nuclear que se encuentra en el núcleo celular y su objetivo es mantener la forma y función de la célula.⁴⁶

En la Progeria Clásica, la mutación del gen LMNA causa que dicho gen produzca una proteína anormal llamada progerina (que presenta 50 aminoácidos menos que la lamina A). La progerina se fabrica y se acumula en las células de los vasos sanguíneos, la piel y los huesos ocasionando alteraciones progresivas similares a las que se presentan en el envejecimiento típico.¹⁴

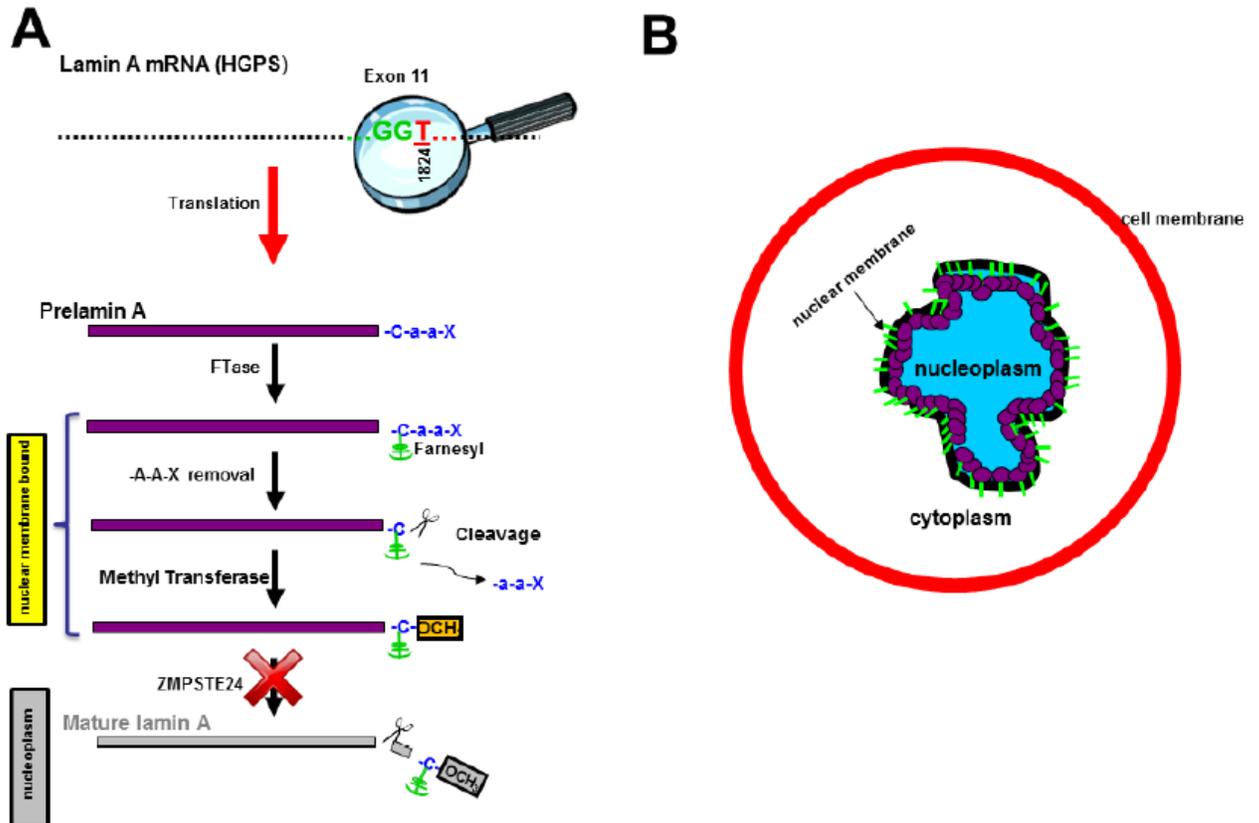


FIGURA 5-1. Procesamiento de la lámina A en células de pacientes con Síndrome de Hutchinson-Gilford. (A) ARNm mutado se traduce a Prelamina A que no contiene sitio de escisión Zmpste24. La Prelamina A resultante se convierte entonces en farnesilada y anclada a la membrana nuclear interna. La ausencia de la escisión de terminales Zmpste24 de aminoácidos resulta en la incapacidad de generar lamina A madura (B) En las células de pacientes con HGPS la prelamin A (inmadura) permanece farnesilada y se acumula en la membrana nuclear interna originando núcleos deformes.¹¹

6. EPIDEMIOLOGÍA.

6.1 Incidencia

El Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford ha reportado una incidencia de 1 niño afectado de cada 4 millones de niños.

Este padecimiento se presenta por igual en ambos sexos y se ha presentado en diferentes países de todo el mundo.²⁰

En los últimos 15 años, niños de todo el mundo han sido reportados por presentar Progeria Clásica, incluyendo Algeria, Argentina, Australia, Austria, Canadá, China, Cuba, Inglaterra, Francia, Alemania, Israel, Italia, México, los países Bajos, Polonia, Puerto Rico, Sudáfrica, Sudamérica, Corea del Sur, Suiza, Turquía, Estados Unidos de Norteamérica, Venezuela, Vietnam y Yugoslavia.¹²



FIGURA 6.1-4 Niños que viven con Progeria alrededor del mundo hasta Diciembre de 2010.¹²



6.2 Pronóstico

Este síndrome de envejecimiento prematuro, trae consigo una serie de complicaciones propias del envejecimiento tales como aterosclerosis, osteoporosis, accidentes cerebrovasculares, entre otras, que van deteriorando gradualmente la calidad de vida de los niños que sufren este padecimiento.

La tasa de envejecimiento se acelera hasta 7 veces por encima de lo normal.¹³

Los niños con Progeria mueren de arterioesclerosis a una edad promedio de 13 años.²⁰

6.3 Consejo genético

Para los padres que nunca han tenido un hijo con Progeria Clásica, las probabilidades de tener un hijo con dicho padecimiento son de 1 en 4 millones. Pero para los padres que ya han tenido un hijo con Progeria Clásica, las probabilidades de que esto volviera a ocurrir es mucho más alta, aproximadamente un 2 a 3 %.

Esto es, en el caso de que existiera un mosaicismo, donde un padre tiene la mutación genética en una pequeña proporción de sus células, pero no tiene Progeria. El mosaicismo ocurre en un pequeño porcentaje del tiempo (2-3%) en muchas enfermedades genéticas. Si alguno de los óvulos o espermatozoides paternos tienen la mutación genética, entonces esos padres podrían tener otro hijo con Progeria. Hay pruebas prenatales disponibles para buscar el cambio genético del gen LMNA.¹⁴

Es importante mencionar que estos pacientes no tienen descendencia ya que no presentan características sexuales secundarias, su falta de madurez sexual no permite que se reproduzcan, por otro lado, la mayoría de los pacientes fallecen antes de llegar a la edad reproductiva.²⁰



7. CUADRO CLÍNICO.

7.1 Características generales

Un síndrome se define como un complejo de signos y síntomas provocados por una causa común o que aparecen, en combinación, dentro del cuadro clínico de una enfermedad o anomalía hereditaria.¹⁵

La Progeria Clásica es clasificada como un síndrome debido a que los niños que sufren este padecimiento muestran signos y síntomas muy similares que se presentan en conjunto, los más frecuentes se describen a continuación.¹⁴

Al nacer, su apariencia es normal y los primeros signos en presentarse son retrognacia, puente nasal estrecho y punta nasal aguda.¹⁶

Posteriormente se observa:

- Alopecia parcial que progresa a total.
- Venas prominentes de la piel cabelluda.
- Fontanelas patentes.
- Pérdida de grasa subcutánea
- Contracturas articulares
- Distrofia de las uñas
- Pequeñas evaginaciones suaves de la piel del abdomen y muslos
- Presbiacusia
- Fotofobia
- Marcha parkinsoniana²⁰



Este Síndrome, afecta a diversas estructuras del cuerpo, manifestándose alteraciones óseas, retardo en el crecimiento, alteraciones dermatológicas, cardiovasculares y daño neurológico. Dichas entidades serán tratadas más adelante dentro de este documento. Los niños afectados muestran una apariencia facial característica (desproporción craneofacial) las orejas se muestran prominentes con lóbulos ausentes, ojos prominentes y labios delgados.¹⁶

El desarrollo intelectual es normal a su edad cronológica. El sistema endócrino presenta algunas alteraciones, las características sexuales secundarias no se desarrollan, se encuentra una baja concentración de leptina en suero y en la mayor parte de los pacientes resistencia a la insulina.²⁰



FIGURA 7.1-1 Cambios faciales observados con el tiempo en tres pacientes con Progeria clásica. Paciente 1 (a,b) a la edad de 10 meses. (c) a la edad de 3 años. Paciente 2, (d) a la edad de 9 meses, (e) a los 18 meses de edad, (f) a los 5 años de edad. Paciente 3 (g) a la edad de 8 meses, (h) a la edad de 2 años, (i) a los 6 años de edad. ¹⁶

7.2 ALTERACIONES ÓSEAS

Los niños que padecen el Síndrome de Hutchinson -Gilford, afrontan severos problemas relacionados con las estructuras óseas y articulares, los cuales repercuten en su aspecto físico y en su desarrollo social.

En condiciones anatómicas normales, los huesos del cráneo del recién nacido están separados entre sí, por un tejido membranoso conocido como sutura. Las fontanelas son las áreas donde se reúnen las principales suturas en la región anterior y posterior del cráneo. La fontanela posterior cierra en promedio a los 2 meses de edad y la fontanela anterior antes de los 24 meses,⁹ sin embargo, en los niños con Progeria suele haber un retraso en el cierre de éstas, principalmente de la fontanela anterior.²⁰



Figura 7.2-5 Radiografía de un paciente con Progeria Clásica que presenta las suturas craneales permeables.¹⁶



Los huesos de estos pacientes son de menor tamaño en comparación con niños de la misma edad sin Progeria, esto es porque en la Progeria Clásica hay un retraso en el crecimiento. Debido a ello, son pacientes de muy baja estatura y relativamente más débiles por lo que deben procurar tener un cuidado razonable al jugar con niños de mayor peso y así evitar lesiones durante el juego.¹⁴

En cuanto a la densidad ósea se han reportado valores que indican densidades minerales ligeramente bajas que generalmente progresan a osteoporosis, sin embargo, cuando se sufren fracturas óseas, el hueso cicatriza adecuadamente.²⁰

Dentro de los primeros hallazgos se reporta osteólisis, que es la degeneración y disolución del hueso, causada principalmente por isquemia. Esta alteración comúnmente afecta a las falanges terminales de las manos y de los pies denominándose acroosteólisis y adicionalmente en el caso del síndrome de progeria también se presenta en el tercio distal de las clavículas.¹⁹ Clínicamente, la acroosteólisis se presenta acompañada del signo de Raynaud que son periodos intermitentes de interrupción del flujo sanguíneo por espasmos arteriales especialmente en los dedos de las manos y de los pies, desencadenado por exposición al frío o bien por factores emocionales.¹

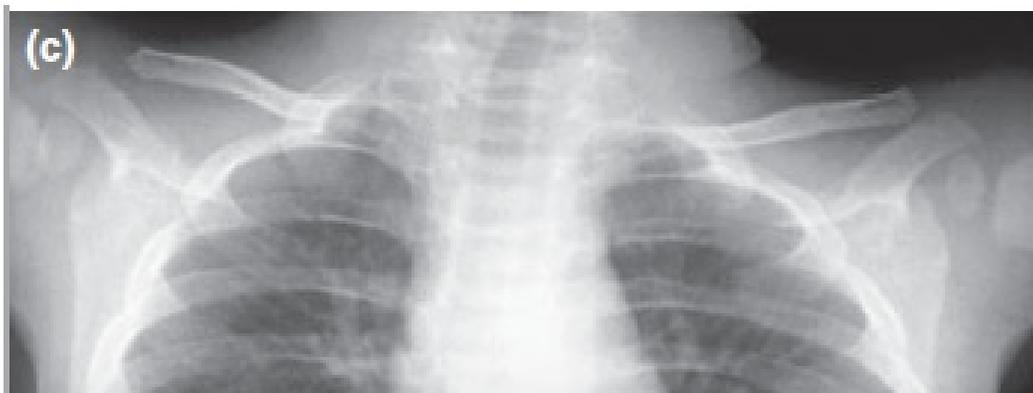
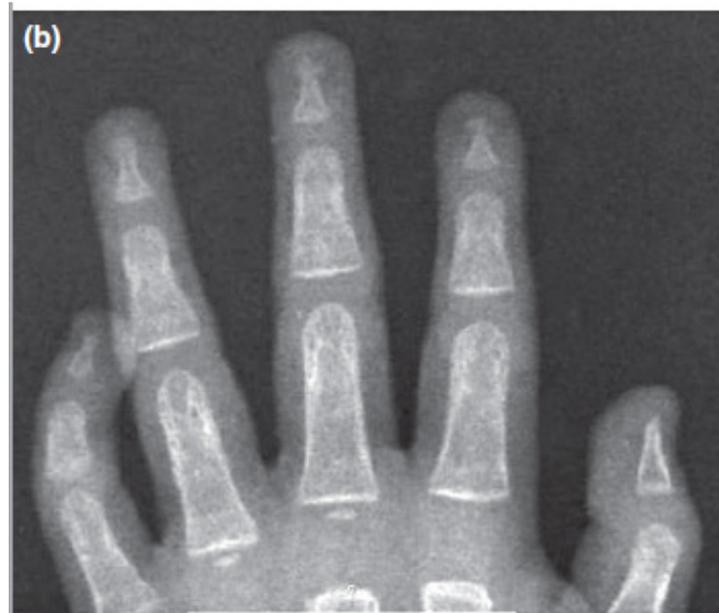


FIGURA 7.2-2 Osteólisis presente en un paciente con Progeria clásica. (b) Acroosteólisis (c) osteólisis de los extremos distales de las clavículas.¹⁶



Es muy común encontrar anomalías como las siguientes:

- Coxa valga (eje de la cabeza femoral y cuello superior a 125 grados) que clínicamente se observa como si el paciente “anduviera a caballo”. Esta condición predispone a la articulación coxofemoral a sufrir una subluxación.
- Coxa breva (cuello femoral acortado).
- Coxa magna (cuello femoral ensanchado).
- Displasia acetabular (incompatibilidad entre el tamaño del acetábulo y la cabeza del fémur) Ésta suele progresar a una subluxación de la articulación coxofemoral con limitación del movimiento y osteoartritis.
- Necrosis avascular de la cabeza femoral (necrosis del hueso sin que exista una infección y se debe a alteraciones en la vascularización) que resulta en dolor y limitación del movimiento.
- Adelgazamiento y ahusamiento de las costillas; el tórax toma una apariencia piriforme que resulta en un estrechamiento en el ápice.
- En los huesos largos: Diáfisis esbeltas, epífisis grandes y ensanchadas con desmineralización atípica.
- Contracturas articulares de todas las articulaciones de las extremidades superiores.
- Tendencia a las dislocaciones de los hombros.
- Fuerza reducida en las extremidades superiores.
- Las muñecas muestran una dorsiflexión limitada.²⁰
- Las articulaciones metacarpofalángicas frecuentemente tienen una flexión limitada.
- Las articulaciones interfalángicas tienden a presentar contracturas por flexión.¹⁶



FIGURA 7.2-3 Radiografía de un paciente con Progeria típica que evidencia Osteólisis parcial de falanges distales de ambos pies.¹⁷

Otro hallazgo sumamente común en los niños con progeria es la osteoartritis, que es un proceso doloroso, crónico e incurable que afecta las articulaciones diartrodiales al destruirse el cartílago hialino paulatinamente. Clínicamente se manifiesta con dolor, deformidad y limitación del movimiento, y patológicamente por lesiones erosivas focales, destrucción del cartílago, esclerosis ósea subcondral, formación de quistes y osteofitos marginales.

En los pacientes que presentan el síndrome de progeria, la osteoartritis en la cadera, es probablemente el resultado de inestabilidad articular debido a una mala alineación anatómica y una persistente incongruencia de la superficie articular relacionada con la displasia tanto de la cabeza femoral (coxa magna) como del acetábulo. Existe un error de coincidencia entre la cabeza femoral de tamaño excesivo que intenta articularse con la fosa de tamaño deficiente, resultando en inestabilidad mecánica, perturbación de la amplitud de movimiento, estrechamiento del espacio articular focal y esclerosis subcondral.¹⁴

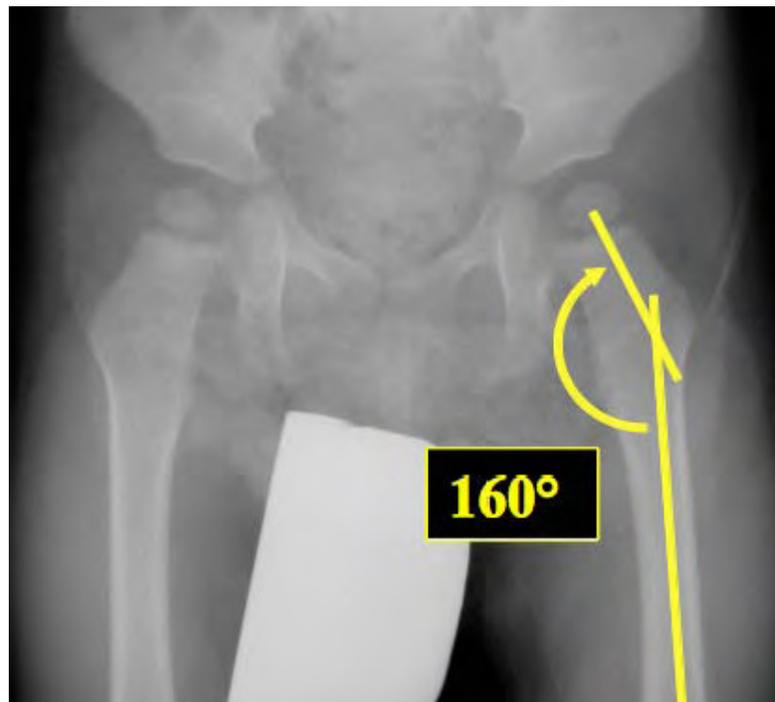


FIGURA 7.2-4 COXA VALGA ¹⁴

Los niños con Progeria desarrollan contracturas en todas las articulaciones del cuerpo, una contractura es un trastorno articular que presenta rigidez y flexión producidas por el acortamiento de las fibras musculares o pérdida de la elasticidad de la piel.

En la articulación de la rodilla, los movimientos de flexión y extensión se encuentran limitados y en la articulación del tobillo, la articulación talocalcanea se torna fija en eversión a una edad temprana. La flexión plantar más allá del neutro está limitada o ausente.¹⁴



FIGURA 7.2-5 Contracturas articulares en pacientes con Progeria clásica. ¹⁴



7.3 ALTERACIONES NEUROLÓGICAS.

Los cambios neurológicos que se producen en la progeria clásica se ven condicionados principalmente por problemas vasculares como aterosclerosis, estenosis, valvulopatías y fibrilación auricular los cuales disminuyen la irrigación al cerebro aumentando la probabilidad de sufrir ataques isquémicos transitorios o un accidente cerebrovascular. (Ver Figura 7.3-1)

Un accidente cerebrovascular es la pérdida de funciones cerebrales producto de interrupción de la irrigación sanguínea al cerebro y que origina una serie de síntomas variables en función del área cerebral afectada. (Ver tabla 7.3-1)

Un accidente isquémico transitorio, es un breve episodio de disfunción neurológica resultado de la irrigación deficiente al cerebro de corta duración (menos de 24 horas) y sin evidencia de infarto cerebral. Es de inicio repentino y generalmente se manifiesta de un solo lado del cuerpo con debilidad muscular en la cara, el brazo y la pierna, adormecimiento unilateral, amaurosis fugaz (episodio transitorio de ceguera), afasia (defecto o pérdida del habla) y ataxia (alteración en la capacidad de coordinar los movimientos).¹⁸

En los pacientes con el síndrome de Hutchinson-Gilford la causa más frecuente de accidentes cerebrovasculares es la estenosis de la arteria basilar, causando ataxia, diplopía, hemianopsia (Visión defectuosa o ceguera en una mitad del campo visual), vértigo, hemiplejía contralateral y déficit de nervios craneales que puede incluir limitación del campo visual, cambios en la capacidad del sentido del gusto y del olfato, dificultad para masticar e incapacidad de oír. Los signos asociados pueden incluir una tendencia a chocarse con objetos, repetir lo que se les ha dicho o ignorar lo que se les dice y cambios en los patrones de alimentación.²⁰

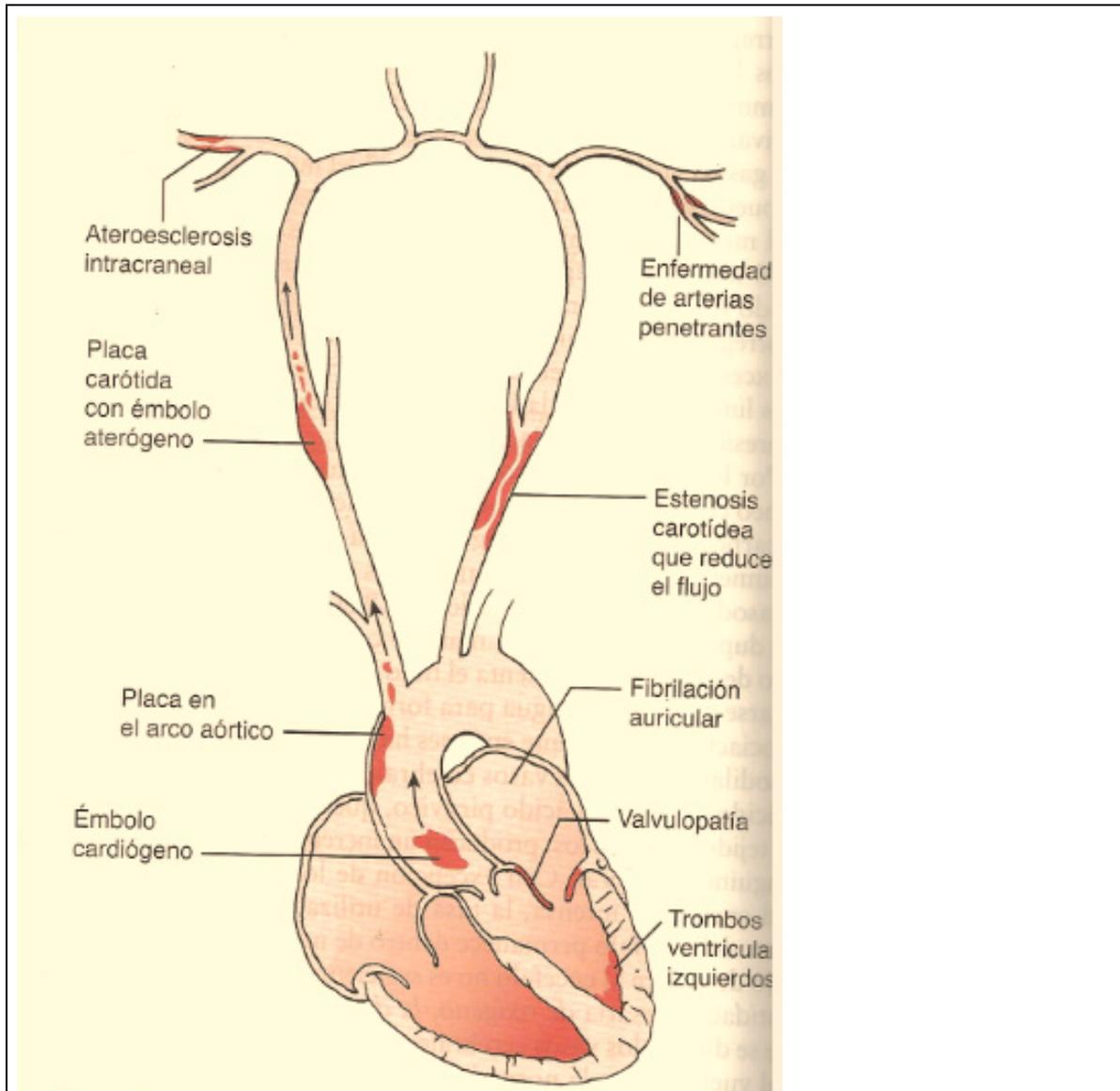


FIGURA 7.3-1. Sitios más frecuentes de anomalías arteriales y cardiacas que provocan un ictus isquémico.¹⁸

**Tabla 7.3- 1 Signos y Síntomas del Accidente cerebro vascular según la arteria cerebral afectada¹⁸**

Arteria Cerebral	Área del encéfalo afectada	Signos y Síntomas
Cerebral anterior	Lóbulo frontal	Parálisis del pie o pierna contralateral, pérdida sensorial contralateral, ataxia, problemas para tomar decisiones, lentitud de pensamiento, afasia, incontinencia urinaria, trastornos cognitivos y afectivos
Cerebral media	Hemisferio lateral, ganglios basales	Hemiplejia contralateral (la cara y el brazo) afectación sensorial contralateral Hemianopía, confusión o coma, paresia vasomotora e inestabilidad
Posterior cerebral	Lóbulo occipital, porción anterior y media del lóbulo temporal	Hemianopía, defectos visuales, pérdida de la visión central, alucinaciones visuales, déficit de la memoria, perseveración.
Basilar y vertebral	Tálamo	Pérdida de todas las modalidades sensoriales, hemiparesia leve
	Pedúnculo cerebral	Parálisis del nervio oculomotor con hemiplejia contralateral
	Cerebelo y tronco encefálico	Alteraciones visuales; diplopía, distaxia, vértigo, disfagia, disfonía



En estos casos, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son útiles herramientas para obtener imágenes del encéfalo, lesiones isquémicas y conocer la severidad del daño.

La atención del accidente isquémico transitorio comienza con un tratamiento de urgencia enfocado en revertir la lesión encefálica en evolución con técnicas de reperfusión (trombolíticos por vía intravenosa o intraarterial). El tratamiento posterior al accidente isquémico transitorio se dirige a prevenir su recurrencia y las complicaciones que lo acompañan por lo que se deben administrar antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, lo cual es valorado por el especialista.¹⁴

CONVULSIONES

Las convulsiones son manifestaciones paroxísticas, motoras, sensitivas o cognitivas de descargas eléctricas espontáneas anormalmente sincrónicas de grupos de neuronas en la corteza cerebral. El sitio a partir del cual se genera la convulsión y el grado de propagación de la actividad neural anormal a otras áreas del encéfalo determinan el tipo y las manifestaciones de la actividad convulsiva.¹

Hay alteraciones sistémicas que pueden precipitar convulsiones, por ejemplo desequilibrios electrolíticos, hipoxia, hipoglucemia e hipocalcemia, o bien lesiones del sistema nervioso central como meningitis, traumas encefálicos o accidentes cerebrovasculares.¹⁸

En la progeria clásica, se han reportado casos de convulsiones generalizadas que incluyen pérdida de la conciencia y grados bilaterales variables de respuestas motoras simétricas, con evidencia de localización en un hemisferio cerebral.¹⁶ Las ausencias son episodios generalizados no convulsivos que se expresan por periodos breves de inconsciencia. Las



convulsiones tónico clónicas también son frecuentes en la progeria y se manifiestan con episodios de inconsciencia y contracciones musculares tónicas y clónicas.⁴¹

La mayor parte de síntomas neurológicos surgen debido a actividades que involucran una respiración excesiva, deshidratación o reducción en la presión sanguínea, por lo que los niños con progeria deben estar bien hidratados en todo momento y así prevenir la aparición de los síntomas.¹⁴

El tratamiento debe individualizarse para cada paciente según los diferentes tipos y causas de las convulsiones, así como la eficacia y los efectos adversos de los anticonvulsivantes.¹⁸



7.4 ALTERACIONES CARDIOVASCULARES.

La enfermedad cardiovascular en el síndrome de Hutchinson –Gilford es un proceso gradual y los primeros signos de deterioro cardiovascular, comúnmente se hacen evidentes a partir de los 5 años de edad.

Es común hallar trastornos arteriales como la arterioesclerosis que se caracteriza por el engrosamiento y pérdida de elasticidad de la pared de las arterias disminuyendo el flujo sanguíneo. Otro trastorno es la ateroesclerosis caracterizado por el depósito de colesterol y restos celulares que disminuye la luz arterial dificultando la irrigación sanguínea. La ateroesclerosis coronaria suele causar angina de pecho e infarto de miocardio. En el sistema nervioso central ocasiona accidentes isquémicos transitorios que se define como un episodio breve de disfunción neurológica focal con una duración no mayor a 24 horas.²⁰ En la circulación periférica, la ateroesclerosis puede desencadenar claudicación intermitente y el fenómeno de Raynaud.¹

Un número reducido de casos ha mostrado hipertrofia ventricular izquierda, calcificación aórtica, regurgitación por valvulopatía mitral, arritmia cardíaca, arterioesclerosis en el bazo, en el hígado y en el riñón.⁵¹

Una vez que el paciente presente signos o síntomas de deterioro vascular, tal como hipertensión arterial, disnea por esfuerzo, angina de pecho, accidentes isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, convulsiones, cambios en el electrocardiograma o infarto de miocardio, se requiere un mayor nivel de intervención médica.

La muerte de estos pacientes es el resultado de las complicaciones cardiovasculares.²⁰



FIGURA 7.4-1 Fenómeno de Raynaud. ¹⁵



7.5 ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS

Los primeros cambios en la piel de los pacientes con progeria típica se observan en el primer año de vida y éstos pueden ser un indicador para los padres y los médicos de que existe una alteración y que hay que tomar medidas al respecto.

Los hallazgos en la piel suelen variar en cuanto a su severidad y dentro de éstos tenemos la presencia de léntigo solar (Máculas cutáneas de color café asociada a la exposición solar, normalmente en personas de edad avanzada), esclerodermia principalmente en el área abdominal y la zona medial de los muslos, así como evaginaciones suaves que miden de 1 a 2 cm y no causan dolor. La piel se encuentra tensa y puede llegar a ser tan severa que restrinja los movimientos de la pared torácica y la capacidad gástrica.¹⁹

La piel puede tornarse delgada, con pérdida de la elasticidad e incluso aparecer seca, descamada y pruriginosa como resultado de una deficiencia de las secreciones producidas por las glándulas sebáceas de la piel.¹³

Es común encontrar obliteración de los folículos pilosos lo que conduce a la pérdida gradual de cabello (alopecia), ausencia de vello corporal, así como pérdida de las cejas y en algunos casos de las pestañas.

Las uñas sufren una alteración llamada onicogriphosis que es el aumento exagerado del grosor de las uñas y dan un aspecto similar al de las uñas de las personas de edad avanzada.¹⁴



FIGURA 7.5-1 Esclerodermia en el área abdominal en un paciente con Progeria. ¹⁴



FIGURA 7.5-2 Onicogrifosis en un niño con Progeria. ¹⁴

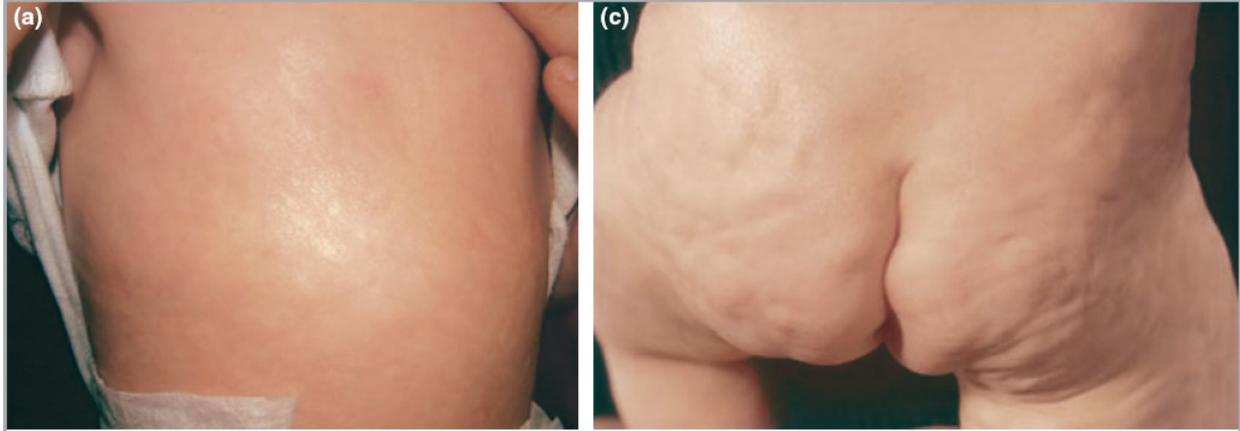


FIGURA 7.5-3 (a) esclerodermia (c) piel con apariencia senil de un paciente pediátrico con Progeria¹⁶



FIGURA 7.5-4 Paciente con Progeria en el que se observa piel seca y tirante, alopecia y ausencia de las cejas y las pestañas.¹⁹



8. ALTERACIONES CRANEOFACIALES

Clínicamente se observan en el paciente con Progeria, una serie de características específicas que encaminan al diagnóstico. A continuación se describen las características patognomónicas de esta enfermedad en la cara y la cabeza.

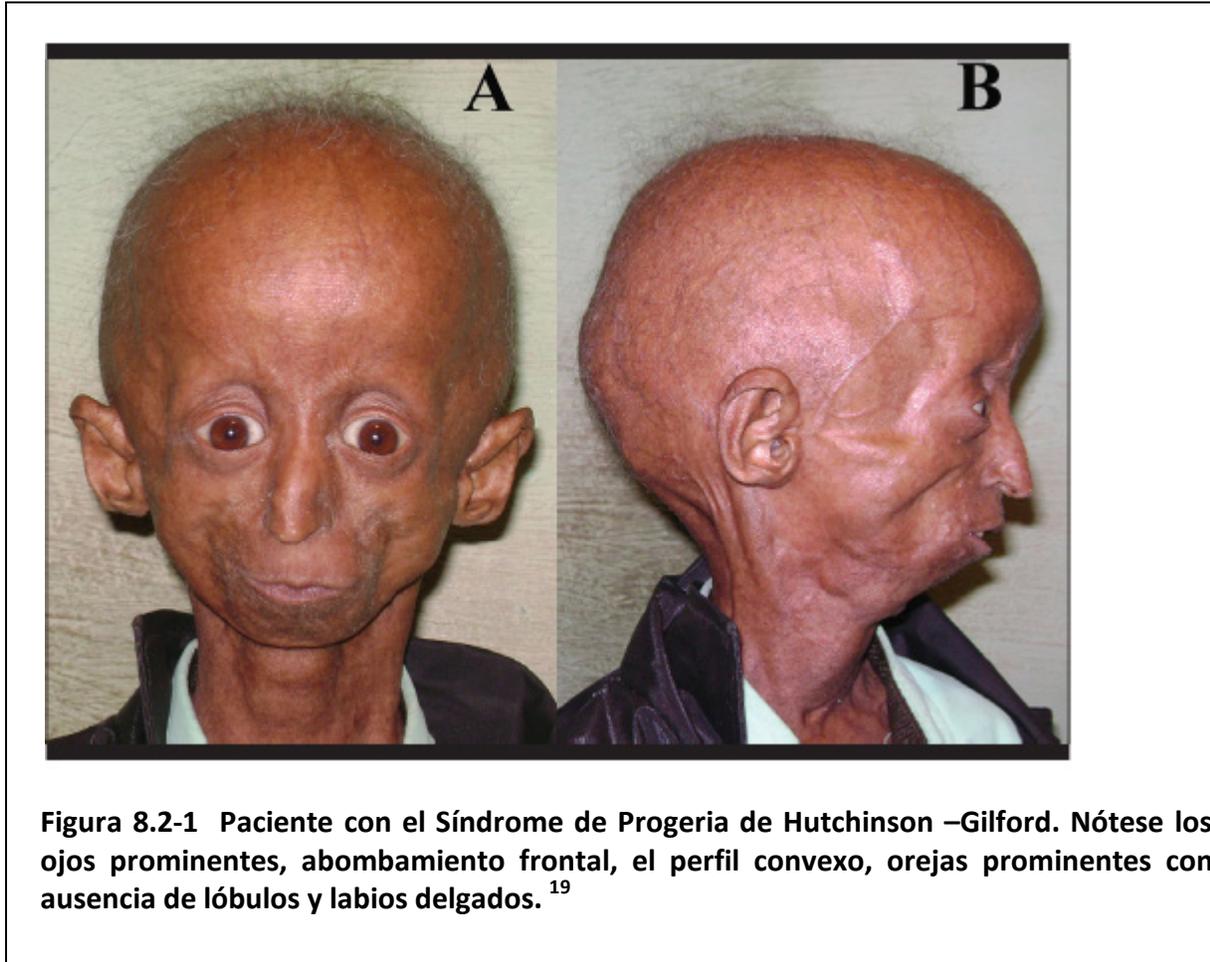
8.1 Alteraciones en el cráneo

- Desproporción craneofacial
- Abombamiento frontal y parietal; proporcionan un aspecto hidrocefálico aún cuando el perímetro cefálico es normal o poco inferior a lo normal.
- Retraso en el cierre de las suturas craneales
- La Fontanela anterior tiende a permanecer abierta
- A menudo no se forman los senos frontales (son dos cavidades neumáticas asimétricas desarrolladas en el espesor del hueso frontal, estando separadas ambas por un tabique y comunicadas con las fosas nasales por un canal)
- Adelgazamiento de los huesos del cráneo
- Venas de la calota prominentes.
- Artrosis en las articulaciones temporomandibulares.
- Contracturas vertebrales que disminuyen la movilidad del cuello²⁰

8.2 Alteraciones en la cara

- Nariz delgada en forma de pico
- Puente nasal estrecho
- Narinas de tamaño muy reducido
- Hipoplasia maxilar
- Hipoplasia mandibular
- Cianosis peribucal
- Grosor de los labios disminuido
- Ojos prominentes⁴⁶
- Desarrollo escaso del macizo facial medio

- Ausencia de las cejas y las pestañas, lo que disminuye la protección
- Perfil retrógnata
- Ausencia de los lóbulos de las orejas
- Incompetencia en la oclusión palpebral debido a la piel tensa y escasa grasa subcutánea
- Lagofthalmos
- Queratitis por exposición
- Gerontoxon (opacidad producida por el depósito de sustancias lipoides en la periferia de la córnea también conocida como arco senil)²⁰



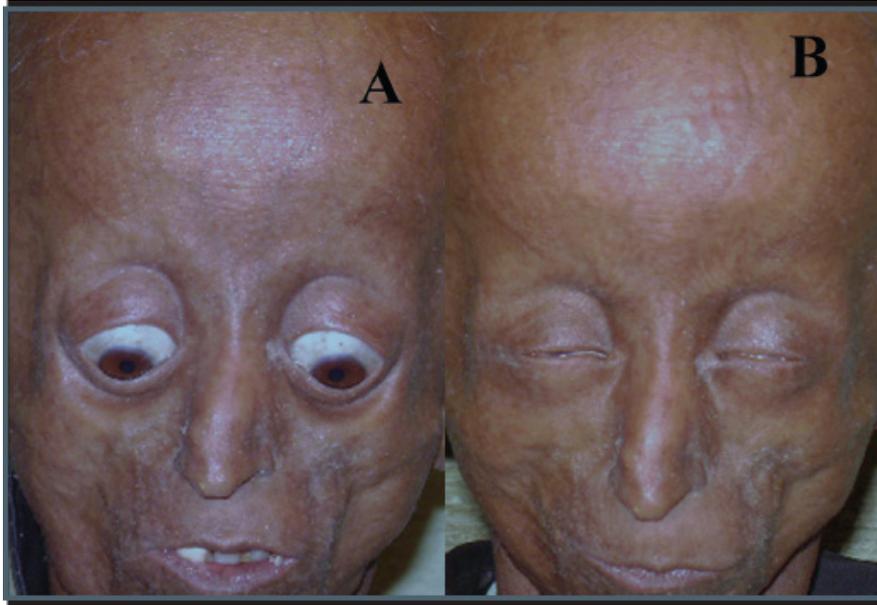
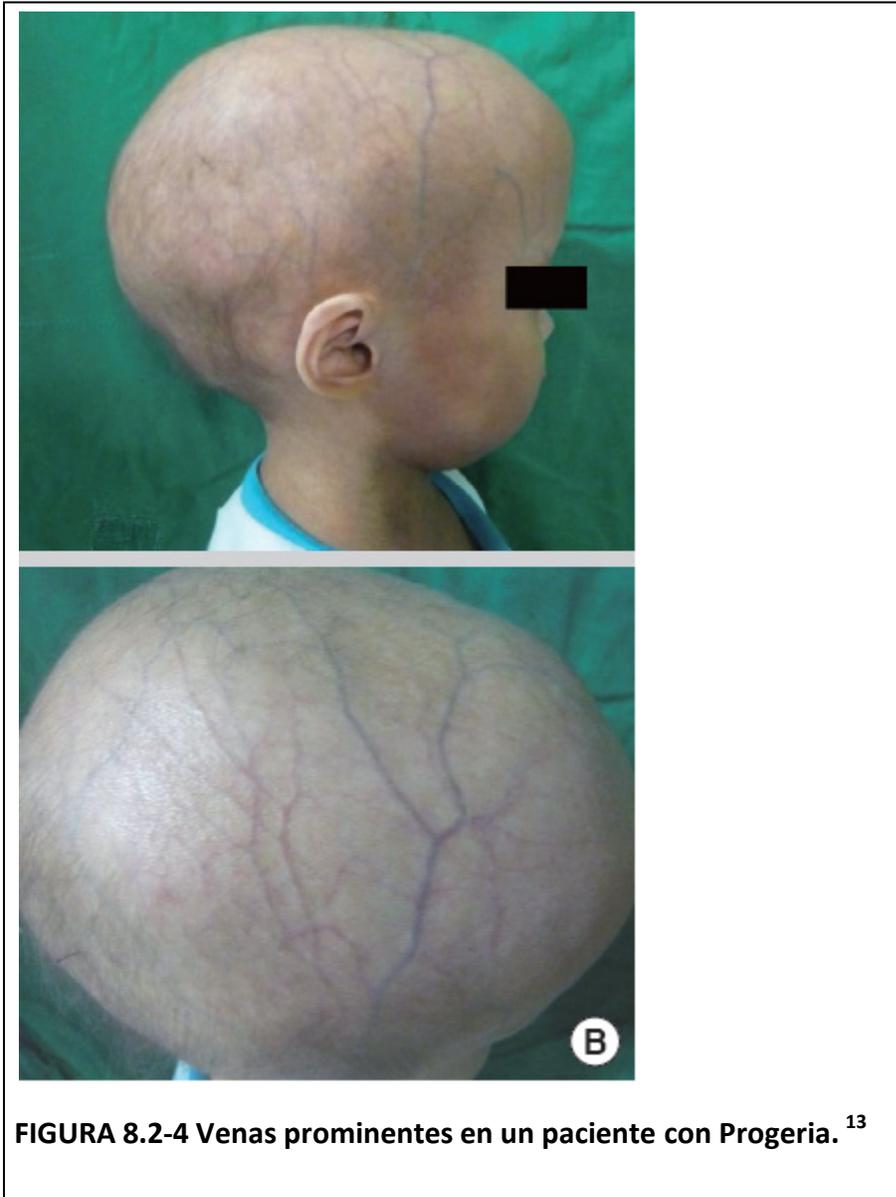


Figura 8.2-2 Se observa puente nasal estrecho, la ausencia de las cejas y las pestañas y la incapacidad para ocluir los párpados.¹⁹



Figura 8.2-3 Las orejas de los Pacientes con Progeria clásica son alobulares.¹⁴



8.3 ALTERACIONES BUCODENTALES

Este tipo de alteraciones están íntimamente ligadas con las alteraciones del desarrollo de la maxila y la mandíbula.

- Retraso en la exfoliación de la dentición decidua
- Retraso en la erupción de la segunda dentición
- Severo apiñamiento dental
- Erupción ectópica de los dientes de la segunda dentición.
- Alta incidencia de caries dental
- Gingivitis generalizada
- Enfermedad periodontal
- El paladar profundo
- Apertura reducida de la boca
- Anquiloglosia
- Desarmonía oclusal⁴⁸



FIGURA 8.3-1 Erupción ectópica de los incisivos centrales inferiores y desarmonía oclusal.¹⁴



FIGURA 8.3-2 Anquiloglosia en un paciente con Progeria Clásica .¹⁴



FIGURA 8.3-3 Pseudofisura palatina.¹⁴



FIGURA 8.3-4. Caries dental, gingivitis y presencia de cálculo en un paciente con Progeria Clásica. ¹⁴



FIGURA 8.3-5 Apiñamiento dental. ¹⁴



FIGURA 8.3-6 Áreas de recesión gingival en un paciente con Progeria Clásica.¹⁴



9. CONSIDERACIONES EN LA ATENCIÓN ODONTOLÓGICA

Los niños con el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford son pacientes que deben ser tratados con sumo cuidado debido a que son pacientes pediátricos que tienen la predisposición a presentar complicaciones sistémicas severas tales como angina de pecho, convulsiones, ataques isquémicos transitorios, infarto de miocardio o accidentes cerebrovasculares.²⁰

Es por esta razón que el Cirujano Dentista debe conocer los factores de riesgo que pudieran desencadenar alguno de estos eventos y las medidas a tomar en caso de presentarse.

En el caso de suscitarse un episodio de angina de pecho, es fundamental saber que el uso de nitratos está contraindicado ya que conduce a un descenso agudo de la presión arterial sanguínea y se incrementa el riesgo de desencadenar reacciones desfavorables como hipoperfusión y lesión isquémica en el corazón o en el cerebro. En este caso lo ideal es suministrar al paciente una tableta de 100mg de ácido acetilsalicílico por vía oral, administrar oxígeno suplementario y trasladar al paciente a la unidad hospitalaria más cercana.¹⁴

En caso de convulsiones, es necesario colocar al paciente sobre el piso ya que si permanece en el sillón dental corre peligro de sufrir una caída y herirse. Una vez que inicia la crisis convulsiva no se puede detener a voluntad, por lo que resulta inútil intentar limitar los movimientos. Tampoco se debe intentar abrir la boca del paciente ni colocar algún objeto entre sus dientes. Es muy importante registrar la duración de la crisis convulsiva, las partes del cuerpo que se ven afectadas, si se presenta cianosis y el estado de conciencia mental antes y después del suceso. Dicha información será muy útil para el médico que evalúe posteriormente al paciente.⁴⁰



La repentina aparición de convulsiones es una contraindicación para el uso de cualquier tipo de aparatología removible por riesgo de aspiración.

Los pacientes con progeria clásica reciben antiagregantes plaquetarios a dosis bajas (2-3 mg/kg al día) a fin de prevenir un evento trombótico, por lo que antes de realizar cualquier intervención quirúrgica es necesario hacer la interconsulta correspondiente y si se requiere interrumpir la terapia de este fármaco deberá hacerse con una semana de anticipación.

En otros casos los pacientes con problemas tromboembólicos severos reciben fármacos anticoagulantes como la heparina de bajo peso molecular por lo que el riesgo de una hemorragia se incrementa y es forzoso hacer la interconsulta con el médico tratante y valorar el costo-beneficio de retirar el fármaco y buscar alternativas de tratamiento.

En ambos casos, es deseable contar con el coagulograma del paciente para saber qué se espera al momento de la intervención.

Las situaciones anteriormente descritas están asociadas a desequilibrios electrolíticos, por lo que es deseable que antes de la consulta con el Cirujano Dentista, el paciente esté bien hidratado.¹⁴

Una de las complicaciones del síndrome de Hutchinson-Gilford son las cardiopatías, por lo que al realizar procedimientos odontológicos que involucren sangre o entrada de bacterias al torrente sanguíneo, se corre el riesgo de que el paciente desarrolle endocarditis bacteriana y se vuelve indispensable la profilaxis antimicrobiana con Amoxicilina por ejemplo, 50 mg/kg de 30-60 minutos antes de la intervención.⁴¹

Algunos pacientes presentan disminución del lagrimeo dando lugar a resequedad ocular. En estos casos, los ojos quedan susceptibles a infecciones por eso, es necesario que antes de la consulta dental, el paciente lubrique sus ojos con lágrimas artificiales y en el



momento de la atención odontológica, el Cirujano Dentista proteja los ojos del paciente con gafas que impidan que se contaminen estas estructuras anatómicas.

A menudo se encuentra en estos pacientes fibrosis en la articulación temporomandibular, por ende, la apertura bucal se encuentra limitada dificultando el acceso a la boca y la atención odontológica.¹⁴

Los niños con Progeria clásica son más susceptibles a presentar enfermedad periodontal y caries dental como resultado del severo apiñamiento, la destreza limitada en el aseo bucal por problemas articulares en las muñecas y por la apertura limitada de la boca. Estos hechos son una contraindicación para la terapia ortodóncica convencional. El tratamiento más adecuado para el apiñamiento dental son las extracciones múltiples.

Se recomienda comenzar con los tratamientos preventivos a la edad más temprana posible y aplicaciones tópicas de fluoruro cada seis meses. Se recomienda que la atención odontológica sea brindada por un especialista en Odontopediatría.¹⁴

Un punto a destacar es la educación para la salud bucal en los padres de los niños con progeria. El Cirujano Dentista tiene la obligación de informar a los padres de las alteraciones craneofaciales propias del síndrome de progeria y las complicaciones que éstas puedan tener, así como enfatizar en los problemas bucodentales, pronóstico, tratamiento y prevención.

Se debe tener en consideración que estos pacientes reciben una diversidad de fármacos como tratamiento de las alteraciones que presentan a nivel sistémico, para que al momento de elaborar la receta médica el Cirujano Dentista considere las interacciones farmacológicas que se pueden presentar.

Se debe evitar prescribir en estos pacientes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) selectivo de la ciclooxygenasa 2 (COX 2), ya que con éstos se incrementa el riesgo de trombosis e insuficiencia cardíaca.⁴¹



10. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el reconocimiento clínico de las alteraciones presentes en el paciente con Síndrome de Progeria de Hutchinson- Gilford.

Dentro de los auxiliares del diagnóstico se encuentran las pruebas genéticas, las cuales son tomadas de la fórmula blanca de la sangre periférica y estas deben ser analizadas en algún laboratorio especializado en pruebas genéticas y aprobado por *Clinical Laboratory Improvement Amendments* que es un cuerpo de normativas industriales que aseguran pruebas de laboratorio de calidad en Estados Unidos de América.

Existe una asociación llamada *The Progeria Research Foundation* la cual ofrece un programa de pruebas diagnósticas sin costo alguno y se reciben muestras de cualquier parte del mundo.

Las pruebas genéticas encaminan a medir la magnitud del daño y a establecer un pronóstico más certero, así como a tener una intervención médica temprana para asegurar una mejor calidad de vida.¹⁴



10.1 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se realiza respecto a las demás síndromes de envejecimiento prematuro, los cuales comparten signos de senilidad prematura como léntigo solar, disminución de la grasa subcutánea, adelgazamiento de la piel, alopecia, entre otros anteriormente mencionados.²⁰

Dentro de la clasificación de síndromes progeroides se encuentran los siguientes:

Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch:

Clasificado como "Progeria neonatal", debido a que el fenotipo en este síndrome se manifiesta desde el momento del nacimiento. Comúnmente se posee el antecedente de crecimiento intrauterino lento y oligoamnios, su expectativa de vida en promedio es de 7 meses.³⁸

Síndrome de Werner:

Usualmente conocido como "Progeria de los adultos", por presentar sus primeras manifestaciones entre los 15 y 30 años de vida. Se caracteriza por pérdida de la grasa subcutánea, extremidades delgadas, nariz delgada y terminada en pico, piel delgada, alopecia y aterosclerosis principalmente.²²

Síndrome de Cockayne:

Retraso en el crecimiento, baja talla y bajo peso, fotosensibilidad cutánea, adelgazamiento de la piel, disfunción neurológica progresiva seguida por deterioro del comportamiento, disminución de la capacidad intelectual, marcha inestable, temblores ocasionales, enoftalmos, cataratas, hipoacusia, orejas grandes, extremidades largas, pies y manos grandes.²¹

Figura 10.1-1 Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch



Paciente masculino de 4 meses de edad. Nótese el aspecto de pseudohidrocefalia, venas prominentes en el cráneo, contracturas articulares, aspecto senil.

Almeida P, Hernández J, Marti M, Hernández B. What syndrome is this? Wiedemann-Rautenstrauch syndrome. *Pediatric Dermatology* (2005, Jan),

Figura 10.1-2 SÍNDROME DE WERNER



Paciente adulto en el que se observa piel envejecida, onicogrifosis , pérdida de grasa subcutánea y contracturas articulares.

Khan G, Azfar N, Malik L, Sammar T, Jahangir M. Werner syndrome: A case report and review of literature. Journal Of Pakistan Association Of Dermatologists 21(4): 304-308.

Figura 10.1-3 Síndrome de Cockayne



Paciente en el que se nota enoftalmos,
orejas grandes,



Gaynor M. Why Don't Courts Treat Hospitals Like Tanks for Liquefied Gases? Some Reflections on Health Care Antitrust Enforcement. *Journal of Health Politics, Policy & Law* (2006, June); 31(3): 497-510.



11. TRATAMIENTO

Las alteraciones sistémicas presentes en los niños con el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford requieren tratamiento farmacológico y terapia física que los ayuden a llevar una mejor calidad de vida, así como vigilancia del estado cardiaco, neurológico y óseo principalmente.

En septiembre de 2012, investigadores de *The Progeria Research Foundation* publicaron los resultados del primer ensayo clínico con Inhibidores de la Farnesiltransferasa. Ambos tratamientos se describen a continuación.¹²

11.1 Farmacoterapia en las alteraciones

Resulta relevante mencionar que todos los medicamentos deben ser prescritos por kilogramo de peso sin importar la edad de estos pacientes.

Como tratamiento preventivo de eventos tromboembólicos se usa el ácido acetilsalicílico a dosis bajas; 2-3 mg / kg de peso al día.

Los niños con Progeria frecuentemente padecen cefalalgia, el tratamiento para esta afección incluye descanso en un entorno tranquilo y oscuro, evitar la falta de sueño y el ayuno prolongado así como ciertos disparadores como las nueces, el chocolate, los crustáceos y la comida china.¹⁴

El tratamiento para las convulsiones es individualizado para cada paciente y entre los anticonvulsivantes más comúnmente usados están la carbamacepina y la fenitoína. Después de la primera convulsión es necesario realizar un electroencefalograma para conocer si hay cambios en la actividad eléctrica del cerebro y orientar el pronóstico y el tratamiento.¹⁸



El tratamiento odontológico, está orientado a evitar complicaciones y para evitar las consecuencias del acúmulo excesivo de placa dentobacteriana por el apiñamiento dental severo, están indicadas las extracciones múltiples.

Como tratamiento preventivo contra la caries dental adicionalmente se recomiendan aplicaciones tópicas de fluoruro.

Respecto a los cambios dermatológicos que sufren los pacientes con Progeria, no hay un tratamiento específico, sin embargo se recomienda la aplicación tópica de cremas de libre venta para piel reseca como paliativo.

A fin de mantener la mejor salud ósea posible, es importante que los niños reciban calcio y vitamina D adecuada en sus dietas. La meta para el consumo de calcio es de 1000-1200 mg por día (3-4 tazas de leche u otras comidas o bebidas ricas en calcio). Para facilitar la absorción del calcio dietario para un correcto crecimiento óseo, se recomienda que los niños ingieran por lo menos 400 IUD de vitamina D por día. Dado que puede ser difícil obtener una cantidad adecuada de vitamina D sólo en la comida, la *American Academy of Pediatrics* recomienda vitamina D suplementaria (por ejemplo, comprimidos multivitamínicos para niños).

Se recomiendan mediciones anuales de la densidad ósea por medio de absorciómetros radiográficos de energía doble (DXA) para realizar el seguimiento del progreso del estado óseo. Las exploraciones de la columna vertebral (para la densidad) y de todo el cuerpo proporcionan las mediciones más útiles en un niño. Una exploración de todo el cuerpo es de particular utilidad porque proporciona una evaluación de la composición corporal además de las mediciones óseas. Las mediciones de las caderas son menos confiables en cuanto a la densidad ósea, debido a los hallazgos inusuales en los huesos femorales en casos de Progeria.

Puede realizarse una tomografía computada cuantitativa (QCT) para evaluar la geometría estructural ósea a fin de evaluar el riesgo de fractura.



El tratamiento para la osteoartritis es paliativo. Adicional se incluye terapia física para restablecer la amplitud de movimiento, la fuerza muscular y los medicamentos antiinflamatorios para aliviar el dolor. Para facilitar la ambulación, los niños con osteoartritis avanzada en la cadera pueden requerir soportes como andaderas.¹⁴

Cuando los niños no son capaces de ambular de manera independiente, requieren del uso de una silla de ruedas. A medida que progresan los cambios artríticos, pueden considerarse alternativas quirúrgicas para reconstruir la articulación involucrada a fin de crear una articulación estable y funcional. Sin embargo, existe poca experiencia con estas intervenciones quirúrgicas en niños con Progeria. Es importante considerar el riesgo asociado (es decir, intubación complicada, anestesia) y las afecciones médicas (es decir, enfermedad cardiovascular) al considerar estos procedimientos o cualquier otro en esta población de alto riesgo.

Una evaluación de terapia física debe incluir las evaluaciones siguientes: amplitud de movimiento y longitud muscular, rendimiento muscular, postura, dolor, marcha, locomoción, equilibrio, autocuidados y administración en el hogar, desarrollo neuromotor, integridad sensorial, participación en la comunidad, la necesidad de dispositivos adaptativos, y ortóticos.

Las intervenciones incluyen actividades de desarrollo y funcionales, ejercicios terapéuticos y la prescripción de equipos adaptativos y ortóticos.

Las siguientes pruebas deben considerarse anualmente, y con mayor frecuencia si los médicos locales lo recomiendan:

- Visita cardiológica con examen físico
- Medición de lípidos y glucosa en ayunas
- Presiones sanguíneas de brazos y piernas
- Electrocardiograma (ECG)
- Ecocardiograma¹⁴

11.2 Inhibidores de la farnesiltransferasa

Como resultado de la mutación en el gen LMNA, se codifica una proteína anómala llamada progerina, la cual es responsable del fenotipo característico de este padecimiento y sus complicaciones. Para que la progerina se una a la membrana nuclear y actúe formando núcleos deformes, necesita de una enzima llamada farnesiltransferasa que se encarga de unir al grupo farnesilo a la progerina. En las células normales, este grupo farnesilo se elimina, pero este paso no ocurre en la progeria debido a la mutación, y la proteína progerina por lo tanto permanece atrapada en la membrana, donde ocasiona sus daños. Los Inhibidores de la Farnesiltransferasa funcionan al no permitir la unión de la molécula de farnesilo en la progerina desde un principio. En el laboratorio, el tratamiento de las células de progeria con Inhibidores de la Farnesiltransferasa restableció sus núcleos a una apariencia normal.¹⁴



Figura 11.2-1 Morfología de las células con progeria y cambio después del tratamiento con Inhibidores de la farnesiltransferasa.³⁴



En septiembre de 2012, investigadores de *The Progeria Research Foundation* publicaron los resultados del primer ensayo clínico con un Inhibidor de la Farnesiltransferasa llamado lonafarnib. El lonafarnib es un antineoplásico. Dado que muchas proteínas que regulan el crecimiento de las células cancerígenas requieren farnesilación, las compañías farmacéuticas han estado desarrollando y probando estos fármacos para evaluar su efecto en las células cancerígenas. Las células de progeria no son células cancerígenas, pero la progerina es una proteína que comparte esta necesidad de ser farnesilada para que funcione correctamente.¹²

La forma farnesilada de la progerina conlleva a algunos de los daños celulares observados en la progeria. Los inhibidores de la farnesiltransferasa impiden la unión de este grupo farnesilo, y por lo tanto fueron evaluados como una posible terapia para la progeria.³⁴

Se realizó el ensayo clínico en veinticinco pacientes que recibieron 150 mg dos veces al día durante dos años.

Los resultados incluyen mejoramiento en una o más de las siguientes áreas:

Peso; Uno de cada tres pacientes mostró un incremento de peso del 50 por ciento anual, con un aumento en la masa muscular y ósea.³²

Estructura ósea: en promedio disminuyó la rigidez esquelética al finalizar la prueba.

Cardiovascular: La rigidez arterial disminuyó un 35 por ciento. El grosor de la pared vascular también mejoró con el tratamiento.

Audiológico: se disminuyó la pérdida auditiva en algunos pacientes.

El tratamiento con lonafarnib representa una nueva alternativa para mejorar la calidad de vida de los pacientes con Progeria Clásica y mejorar su pronóstico.

Actualmente se realizan ensayos con otros dos fármacos que también son inhibidores de la farnesiltransferasa; la pravastatina y el zoledronato.

La pravastatina pertenece a la clase de fármacos denominados estatinas. Por lo general se utiliza para disminuir el colesterol e impedir la enfermedad cardiovascular. Los niños con



progeria por lo general no tienen colesterol alto. La pravastatina se está usando para la progeria porque también tiene un efecto en bloquear la producción del grupo farnesilo que se necesita para que la progerina cree enfermedad en la Progeria. La FDA (*U.S. Food & Drug Administration*) aprobó la pravastatina para venta en los Estados Unidos por primera vez en abril de 2006. Viene como comprimido que puede triturarse en la comida para su administración. Por lo general, se administra una vez por día.

El ácido zoledrónico o zoledronato es un bisfosfonato. Este agente se utiliza para mejorar la densidad ósea en los pacientes con osteoporosis, y prevenir fracturas esqueléticas en personas que sufren de algunas formas de cáncer.¹⁴

Se ha usado en niños con una enfermedad ósea denominada osteogenesis imperfecta, y para otros problemas en los huesos. Los niños con Progeria pueden tener una baja densidad ósea y el ácido zoledrónico puede, con el tiempo, ayudar con dicho problema. También tiene un efecto en bloquear la producción de la molécula de farnesilo que se necesita para que la progerina cree enfermedad en la progeria. La FDA (*U.S. Food & Drug Administration*) aprobó el ácido zoledrónico para venta en los Estados Unidos por primera vez en agosto de 2001 para el tratamiento de la hipercalcemia de malignidad. Se administra de manera intravenosa varias veces por año.³⁴



CONCLUSIONES

El Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford es una enfermedad genética muy poco frecuente, sin embargo, el Cirujano Dentista como profesional de la salud, tiene la obligación de conocer esta entidad nosológica para saber reconocer las manifestaciones propias y las complicaciones de las mismas para saber conducir el tratamiento adecuado.

El tratamiento de los niños con síndrome de Progeria es multidisciplinario. Debido a las alteraciones craneofaciales y bucodentales presentes en el síndrome, el papel del Cirujano Dentista en el tratamiento y prevención de las complicaciones es fundamental. Considerando que la mayor parte de estos pacientes desarrollan cardiopatías, es vital evitar que se desarrollen infecciones odontogénicas que pudieran comprometer la vida del paciente, como es el caso de la endocarditis infecciosa.

Es importante tener en consideración que los pacientes con Síndrome de Progeria reciben diferentes tratamientos farmacológicos para tratar las complicaciones de su padecimiento y éstos pueden interferir en el tratamiento odontológico. Por ello es imprescindible la interconsulta con el especialista y de esta manera llevar a cabo tratamientos certeros que mejoren la calidad de vida del paciente.

Se sabe que el fenotipo de la Progeria es originado por la mutación en el gen LMNA, sin embargo, aún se desconoce la causa de esta mutación, por lo que esta incógnita puede ser considerada para futuras líneas de investigación.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, et. al. **Harrison Principios de Medicina Interna**. Mc Graw Hill 17ma edición
2. Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, Sachdev V, Smith AC, Perry MB, et al. **Phenotype and course of Hutchinson-Gilford Progeria syndrome**. N Engl J Med. 2008 Feb 7;358(6):592–604
3. F. L. De Busk: **The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature**. Journal of Pediatrics, St. Louis, 1972, 80: 697-724.
4. H. Gilford: **On a condition of mixed premature and immature development**. Medico-Chirurgical Transactions, London, 1897, 80: 17-45. *Progeria: a form of senilism*. Practitioner, London, 1904, 73: 188-217.
5. Lisker, Rubén. **Introducción a la genética Humana**. 2ª Edición. México. El Manual Moderno.2001
6. Solari. **Genética humana: Fundamentos y aplicaciones en medicina**. 3ª Edición. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana, 2004
7. Moore, K.L., Persaud, T.V.N.: **Sistema esquelético. Desarrollo del cráneo**. En. Embriología Clínica. México; Ed. Interamericana, McGraw-Hill, 1995; pp. 386-388
8. Testut, L., Latarjet, A.: **Cabeza ósea. Desarrollo general del cráneo**. En: Tratado de Anatomía Humana. Barcelona; Ed. Salvat Editores S.A., 1954; pp. 210-213
9. Bustamante, J.L.; Miquelini, L.A.; D'Agustini, M.; Fontana, A.M.: **Anatomía aplicada de las fontanelas**. Neurocirugía 2010; 21: 253-259
10. Drucker Colín, René. **Fisiología médica**. 1ª ed. México. Editorial Manual Moderno, 2005
11. Parreno Justin, BSc, MSc,a,b, Alyssa V. Cruz **Accelerated Aging in Patients with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Clinical Signs, Molecular Causes, Treatments, and Insights into the Aging Process**. UBC Medical Journal. September 2011 3(1): 8-12



12. **The Progeria Research Foundation.** Consultado 9 de septiembre 2012 17:15 hrs http://www.progeriaresearch.org/assets/files/Satellite-Map-12_21_2010--Bold-Type-V2-copy.jp
13. Hui Kwon Kim, Jong Yoon Lee. **Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome with G608G LMNA Mutation.** *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1642-1645
14. **The Progeria Research Foundation. The Progeria handbook.** Consultado 22 de septiembre de 2012 22:30 hrs. http://www.progeriaresearch.org/patient_care.html
15. Douglas M. Anderson, Jeff Keith. **Diccionario Mosby: Medicina, enfermería y ciencias de la salud.** 5ª ed. Elsevier España, 2001
16. J. Mazereeuw-Hautier, L.C. Wilson,* S. Mohammed. **Hutchinson–Gilford Progeria syndrome: clinical findings in three patients carrying the G608G mutation in LMNA and review of the literature.** *British Journal of Dermatology* 2007 156, pp1308–1314
17. Luna Ceballos E, Domínguez Pérez ME, Álvarez Núñez R. **Progeria. Presentación de 1 caso.** *Rev Cubana Ortop Traumatol* 1999; 13(1-2):129-31.
18. Mattson Porth, Carol. **Fundamentos de Fisiopatología, alteraciones de la salud conceptos básicos.** 3ª edición. México, D.F. : Wolters Kluwer Health, 2011
19. Chandravanshi S, Rawat A, Dwivedi P, Choudhary P. **Ocular manifestations in the Hutchinson-Gilford progeria syndrome.** *Indian Journal Of Ophthalmology.* 2011, 59(6): 509-512.
20. Gordon LB, Brown WT, Collins FS. **Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome.** In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews.* January 6, 2011 ed. Seattle (WA): University of Washington; 2003
21. Jones Kenneth. **Atlas de malformaciones congénitas.** 4ta edición. Ed Mc Graw Hill Interamericana 1990 pp 130-137
22. Pardo V. Rosa Andrea, Castillo T Silvia. **Progeria.** *Rev. chil. pediatr.* 2002 ; 73(1): 5-8
23. Stamsnijder: **Living with Progeria.** *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010 5(Suppl 1):O9.



24. American Association for Respiratory Care (AARC). Clinical practice guideline. **Selection of an oxygen delivery device for neonatal and pediatric patients. Revision & Update.** Reprinted from Respir Care 2002; 47:707-716.
25. Servera E, Escarrabill J, Cresencia V. **Oxigenoterapia. En: Prevención y Rehabilitación en Patología Respiratoria.** M Giménez, E Servera, P Vergara (Editores). Editorial Panamericana. Madrid, 2001.
26. Cabello J, Burls A, Emparanza J, Bayliss S, Quinn T. **Oxigenoterapia para el infarto agudo de miocardio.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 6. Art. No.: CD007160
27. Golen, David E.; Armen H. Tashjian, Ehrin J. Armstrong (2011). «Chapter 22: Pharmacology of Hemostasis and Thrombosis» **Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy** (3a edición). Lippincott Williams & Wilkins. pp. 387-389. ISBN 1608312704.
28. Antman EM, Cohen M, Radley E, McCabe C, Rush J, Premeureur J, et al. **Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction.** TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999; 100: 1602-8.
29. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. **Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute vein thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials.** Ann Intern Med 1999; 130: 800-9.
30. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. **ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.** *Epilepsia.* 2006;47:1094–1120
31. Schwartz, Seymour I.; **Principios de Cirugía. Respuestas endócrinas y metabólicas a la lesión.** Editorial Interamericana; Quinta Edición; 1990



32. Leslie B. Gordon, Monica E. Kleinman, et al. **Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson–Gilford progeria syndrome.** Pediatrics 120:83–84
33. Kieran MW, Gordon L, Kleinman M (2007) **New approaches to progeria.** Pediatrics 120:834–841
34. **The Progeria Research Foundation** consultado 30/09/2012 5:00 PM <http://www.progeriaresearch.org/media/FINAL%20PNAS%20Press%20Release.pdf>
35. Parakrama Chandrasoma, Clive Roy Taylor. **Patología general.** Ed El manual moderno.
36. Albert L. Lehninger. **Principios de bioquímica.** 5ª Ed. Editorial Omega 2009.
37. Bates. **Guía de exploración física e historia clínica.** 9ª ed. Editorial Wolters Kluwer
38. Goodman Richard, M. **Malformaciones en el lactante y el niño.** Salvat 1986
39. Barret. Ganong **Fisiología médica.** 23ª ed. Mc Graw Hill Interamericana, Madrid 2010.
40. Repeau A, Moseley B, Wirrell E. **Specific safety and tolerability considerations in the use of anticonvulsant medications in children.** Drug, Healthcare And Patient Safety. 2012: 39
41. Salamat M, Dhar P, Neagu D, Lyon J. **Aortic calcification in a patient with Hutchinson-Gilford Progeria syndrome.** Pediatric Cardiology 2010; 31(6): 925-926.
42. **In Brief: Common drugs offer progeria hope.** New Scientist [serial on the Internet]. (n.d.), [cited September 18, 2012]: 17. Available from: ScienceDirect.
43. Marji J, O'Donoghue S, McClintock D, Satagopam V, Schneider R, Djabali K, et al. **Defective lamin A-Rb signaling in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome and reversal by farnesyltransferase inhibition.** Plos One 2010; 5(6): e11132



44. Paradisi M, McClintock D, Boguslavsky R, Pedicelli C, Worman H, Djabali K. **Dermal fibroblasts in Hutchinson-Gilford progeria syndrome with the lamin A G608G mutation have dysmorphic nuclei and are hypersensitive to heat stress.** BMC Cell Biology 2005: 627-1.
45. Mehta IS; Eskiw CH; Arican HD; Kill IR; Bridger JM. **Farnesyltransferase inhibitor treatment restores chromosome territory positions and active chromosome dynamics in Hutchinson-Gilford Progeria syndrome cells.** Genome Biology 2011 Aug 12; Vol. 12 (8), pp. R74
46. Kumar S, Kumar A, Singla M, Singh A. **HUTCHINSON-GILFORD SYNDROME (PROGERIA): A REVIEW.** International Journal Of Pharma & Bio Sciences 2010; 1(3): 1-10.
47. Domingo D, Trujillo M, Council S, Merideth M, Gordon L, Hart T, et al. **Hutchinson-Gilford progeria syndrome: oral and craniofacial phenotypes.** Oral Diseases 2009; 15(3): 187-195.
48. Hennekam R. **Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype.** American Journal Of Medical Genetics. Part A 2006; 140(23): 2603-2624
49. Hanumanthappa N, Madhusudan G, Mahimarangaiah J, Manjunath C. **Hutchinson-Gilford Progeria syndrome with severe calcific aortic valve stenosis.** Annals Of Pediatric Cardiology 2011; 4(2): 204-206
50. Liang L, Zhang H, Gu X. **Homozygous LMNA mutation R527C in atypical Hutchinson-Gilford Progeria syndrome: evidence for autosomal recessive inheritance.** Acta Paediatrica 2009; 98(8): 1365-1368.
51. Ackerman J, Gilbert-Barness E. **HUTCHINSON-GILFORD PROGERIA SYNDROME: A PATHOLOGIC STUDY.** Pediatric Pathology & Molecular Medicine 2002; 21(1): 1-13.
52. Rosengardten Y, McKenna T, Grochová D, Eriksson M. **Stem cell depletion in Hutchinson-Gilford progeria syndrome.** Aging Cell 2011; 10(6): 1011-1020



53. Meaburn K, Cabuy E, Bonne G, Levy N, Morris G, Bridger J, et al. **Primary laminopathy fibroblasts display altered genome organization and apoptosis.** *Aging Cell* 2007; 6(2): 139-153
54. Coutinho H, Falcão-Silva V, Gonçalves G, da Nóbrega R. **Molecular ageing in progeroid syndromes: Hutchinson-Gilford progeria syndrome as a model.** *Immunity & Ageing.* 2009
55. Capell B, Tloutan B, Orlow S. **From the Rarest to the Most Common: Insights from Progeroid Syndromes into Skin Cancer and Aging.** *Journal Of Investigative Dermatology* 2009; 129(10): 2340-2350.
56. V. A. McKusick: ***Dedication to Jonathan Hutchinson. Part XII Clinical Delineation of Birth Defects, Skin, Hair, and Nails.*** *Birth Defects Original Article Series*, New York, 1971, 7: 1-2
57. Colige A, Roujeau JC, De la Rocque F, Nusgens B, Lapiere CM. **Abnormal gene expression in skin Fibroblasts from a Hutchinson-Gilford patient.** *Lab Invest* 1991;64:799^806
58. Liu GH, Barkho BZ, Ruiz S, Diep D, et al. **Recapitulation of premature ageing with iPSCs from Hutchinson–Gilford progeria syndrome.** *Nature* 2011;472:221–225
59. Kamath-Loeb A, Loeb L, Fry M. **The Werner Syndrome Protein Is Distinguished from the Bloom Syndrome Protein by Its Capacity to Tightly Bind Diverse DNA Structures.** *Plos ONE* [2012]; 7(1): 1-9.
60. Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG (1966) **Werner’s syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process.** *Medicine* 45: 177–221
61. Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, Cheng WH, Leistriz DF, et al. (2008)**The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis.** *Human genetics* 124: 369–377



62. Stehbens WE, Wakefeld SJ, Gilbert-Barness E, Olson RE, Ackerman J. **Histological and ultrastructural features of atherosclerosis in progeria.** Cardiovasc Pathol 1999;8:29^39
63. Martínez y Martínez. **Salud y enfermedad del niño y del adolescente.** 6ta edición. El manual moderno. 2009
64. Mendoza F. **Urgencia cardiovascular manual de diagnóstico y tratamiento.** 4ta ed. Ed. Distribuna. 2006
65. Gorlin, Robert. **Syndromes of the head and neck.** 4ta ed.
66. Ishii T. **Progeria: autopsy report of one case, with a review of pathologic findings reported in the literature.** Am Geriat Soc 1976;24:193^202
67. Burtner, C. R. & Kennedy, B. K. **Progeria syndromes and ageing: what is the connection?** Nature Rev. Mol. Cell Biol. 11, 567–578 (2010)
68. The ENCODE Project Consortium. **An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome.** Nature 489, 57–74 (06 September 2012) doi:10.1038/nature11247