



## CASO CLÍNICO

# Laminopatias: uma caixa de Pandora com insuficiência cardíaca, bradiarritmias e morte súbita



Nuno Cabanelas\*, Vítor Paulo Martins

Serviço de Cardiologia, Hospital Distrital de Santarém, Santarém, Portugal

Recebido a 2 de junho de 2014; aceite a 25 de agosto de 2014  
Disponível na Internet a 3 de fevereiro de 2015

### PALAVRAS-CHAVE

Laminopatia;  
Mutações no gene  
LMNA;  
Miocardiopatia  
dilatada

### Resumo

**Introdução:** O gene LMNA codifica proteínas que têm um papel estrutural e funcional importante a nível do núcleo celular. As suas mutações foram encontradas em 6% de todas as formas de miocardiopatia dilatada (MCD) e em 33% das formas que cursam com perturbações no sistema de condução.

**Objetivos e métodos:** Partindo da descrição de um caso clínico, é feita uma revisão da evidência existente acerca dos mecanismos fisiopatológicos, manifestações, estratificação de risco e tratamento das laminopatias com atingimento cardíaco.

**Caso clínico:** É apresentado o caso clínico de um homem de 46 anos com critérios de voltagem bizarros para hipertrofia ventricular esquerda no ECG, dilatação e ligeira depressão da função sistólica ventricular esquerda e bloqueio auriculoventricular de 1.º grau, arritmias ventriculares não mantidas polimórficas em Holter e história de morte súbita familiar. O teste genético foi positivo para mutação no gene LMNA. Foi submetido a estudo eletrofisiológico no qual não se induziram arritmias ventriculares. O doente foi mantido sob vigilância clínica e ecocardiográfica e implantado detetor de eventos.

**Discussão:** Fenotipicamente, o atingimento miocárdico é indistinguível do das outras formas de MCD idiopática. As arritmias ventriculares são frequentes e a forma de melhor estratificar o risco de morte súbita está ainda por definir. Estão disponíveis resultados de poucos estudos e com um número muito limitado de doentes, sendo que os fatores de mau prognóstico identificados por estes foram: fração de ejeção < 45%, TV não mantidas, sexo masculino e presença de qualquer forma de bloqueio auriculoventricular. Dada a fraca evidência disponível, as indicações formais para implantação de CDI em prevenção primária neste contexto não são ainda diferentes das indicações convencionais noutras formas de MCD idiopática.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [ncabanelas@gmail.com](mailto:ncabanelas@gmail.com) (N. Cabanelas).

**KEYWORDS**

Laminopathy;  
LMNA gene  
mutations;  
Dilated  
cardiomyopathy

**Conclusão:** O atingimento cardíaco como consequência da mutação no gene LMNA apresenta uma história natural geralmente mais agressiva do que a maior parte das demais formas de MCD não isquêmica. Um índice de suspeição elevado e o pedido atempado do teste genético são essenciais para a estratégia terapêutica.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

---

**Laminopathies: A Pandora's box of heart failure, bradyarrhythmias and sudden death**
**Abstract**

**Introduction:** The *LMNA* gene encodes a group of proteins that have an important structural and functional role in the cell nucleus. Mutations in this gene have been found in 6% of all forms of dilated cardiomyopathy and in up to 33% of those with conduction system disturbances.

**Aims and Methods:** Using a case report as an example, we performed a review of the literature on the pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, risk stratification and treatment options of cardiac involvement in laminopathies.

**Case report:** We present the case of a 46-year-old man, whose ECG showed bizarre voltage criteria for left ventricular hypertrophy and first-degree atrioventricular block, a dilated left ventricle with mildly impaired global systolic function and non-sustained ventricular tachycardia on Holter monitoring, and with a family history of sudden death. Genetic testing identified an *LMNA* mutation. No ventricular arrhythmias were induced during electrophysiological study. The patient is under close clinical and echocardiographic monitoring and an event loop recorder has been implanted.

**Discussion:** Phenotypically, myocardial involvement in laminopathies is indistinguishable from other forms of idiopathic dilated cardiomyopathy. Ventricular arrhythmias are common, but the best method for sudden death risk stratification has yet to be established. The few studies that have been performed, with a very limited number of patients, show that factors associated with an unfavorable prognosis are ejection fraction <45%, non-sustained ventricular tachycardia, male gender and any form of atrioventricular block. Given the lack of evidence, indications for an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention in this context are the same as conventional indications for other forms of idiopathic dilated cardiomyopathy.

**Conclusions:** Cardiac involvement as a consequence of *LMNA* mutations generally has a more aggressive natural history than other forms of non-ischemic dilated cardiomyopathy. A high index of suspicion and prompt referral for genetic testing are essential for appropriate therapeutic management.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

---

**Introdução**

As proteínas denominadas *lâminas A/C* são moléculas filamentosas que se podem polimerizar formando uma rede que vai constituir a malha laminar nuclear, que separa a membrana nuclear interna da cromatina<sup>1</sup>, e está presente em todas as células diferenciadas do organismo. Esta rede desempenha uma função estrutural, mantendo a forma e o tamanho do núcleo. As lâminas nucleares têm também um papel regulador, intervindo na regulação genética, na replicação do ADN, no *splicing* de RNA, na ancoragem de outras proteínas do nucleoplasma, no funcionamento e posicionamento dos canais transmembranares e na organização da heterocromatina<sup>2,3</sup>.

O gene que codifica as lâminas A/C é o LMNA e está localizado no cromossoma 1 (locus 1q-21.2-21.3)<sup>4</sup>. Em 1999, demonstrou-se que uma mutação no gene LMNA causava a forma autossômica dominante da distrofia muscular de Emery-Dreifuss<sup>5</sup>.

A partir daí, mais de 450 mutações no mesmo gene foram descritas e implicadas numa série de outras doenças, que são muito distintas na sua expressão fenotípica e afetam vários sistemas de órgãos (músculos, tecido adiposo, nervos periféricos e mesmo com atingimento sistémico como no caso das progerias). Esse conjunto de entidades tem a designação genérica de laminopatias e está resumido na [Tabela 1](#).

Muitas das mutações causadoras de laminopatias afetam também o coração causando miocardiopatia dilatada, com ou sem envolvimento da restante musculatura estriada, perturbações no sistema de condução e propensão para morte súbita.

O mecanismo através do qual o défice de lâminas A/C funcionantes leva ao aparecimento dos fenótipos referidos não é claro. Duas hipóteses são colocadas: a hipótese estrutural que preconiza que a morte celular é provocada pela perda de integridade estrutural a nível nuclear e a hipótese da expressão genética que justifica as alterações fenotípicas pela interação anormal com fatores de transcrição no

**Tabela 1** Laminopatias**Laminopatias***Doenças do músculo estriado*

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

Distrofia muscular congênita

Distrofia muscular membros-anca tipo 1B

Miocardiopatia dilatada

*Lipodistrofias*

Lipodistrofia de Dunnigan

Lipoatrofia com diabetes e insulinoresistência

Lipoatrofia sem insulinoresistência

Displasia mandíbulo-acral

*Neuropatia periférica*

Síndrome de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1

*Doenças de envelhecimento acelerado (progerias)*

Síndrome de Werner

Síndrome de Hutchinson-Gilford

Dermopatia restritiva

Progeroide variante

Displasia mandíbulo-acral

processo de síntese proteica<sup>2,6</sup>. A doença expressa-se histologicamente pela ocorrência de degeneração fibro-adiposa e atrofia nos tecidos afetados. A nível da ultraestrutura celular pode observar-se rotura parcial das membranas, desorganização dos canais da membrana nuclear e vacuolização<sup>7,8</sup>.

Sob o ponto de vista prático da orientação cardiológica, estas doenças podem ser interpretadas como uma única entidade: uma miocardiopatia associada a mutação no gene LMNA, com ou sem diferentes tipos de envolvimento muscular.

O desenvolvimento e a acessibilidade ao estudo genético têm contribuído para a sua identificação mais frequente num grupo de doentes que outrora seria classificado como portador de miocardiopatia dilatada idiopática. Salvaguarda-se que, à semelhança do que tem historicamente acontecido com os estudos iniciais de outras doenças, as primeiras séries reportadas e os prognósticos que a partir delas se inferem, poderão estar enviesados pela tendência natural de identificar, numa fase mais incipiente do conhecimento, apenas os casos com expressão fenotípica mais exuberante.

## Caso clínico

Homem de 46 anos, ex-praticante de futebol federado (até aos 34 anos) e presentemente trabalhador numa empresa de transportes de mercadorias. Por deteção de alterações em ECG de rotina foi referenciado para avaliação em consulta de cardiologia.

Negava alguma vez ter tido dor precordial, palpitações, síncope, lipotimias, dispneia de esforço ou dispneia em decúbito. Negava também algum tipo de queixas relacionadas com o seu desempenho muscular. Sem antecedentes pessoais patológicos relevantes.

Na sua história familiar registou-se, dois anos antes, a morte de um irmão aos 60 anos, após queda durante uma

viagem em motociclo. A respetiva autópsia, cujo relatório não foi disponibilizado, revelou que a causa de morte não foi traumática, informação reportada pelos familiares, sem especificação adicional.

O exame físico permitiu a identificação de bradicardia a 50bpm e choque de ponta desviado para a esquerda. Destaca-se a ausência de dismorfismos ou malformações musculares ou osteoarticulares e alterações no exame neurológico.

O ECG basal mostrava bradicardia sinusal, bloqueio auriculoventricular de 1.º grau com PQ de 240 ms, má progressão das ondas R nas derivações precordiais com ondas S profundas (41 mV em V2). No ecocardiograma em repouso observava-se um ventrículo esquerdo dilatado, com paredes não espessadas e com diminuição ligeira da fração de ejeção (estimada em 45%) com discreta hipocinesia difusa. Os achados ultrassonográficos foram confirmados em ressonância magnética cardíaca, que adicionalmente excluiu a presença de zonas de realce tardio, infiltração adiposa ou edema.

Realizou ecocardiograma de esforço em tapete rolante, no sentido de avaliar a presença de alterações da repolarização sugestivas de isquemia, o comportamento arritmico e a resposta da contratilidade global. O doente atingiu os 14' 48'' de exercício segundo o protocolo de Bruce. Observaram-se extrasístoles ventriculares polimórficas, com frequência crescente, com QRS muito largos e, no pico de esforço, pares com onda R muito próxima do pico da T. A contratilidade ventricular no pico de esforço era vigorosa, com a cavidade praticamente obliterando em sístole.

Num Holter de 24 h, observou-se uma taquicardia ventricular com cinco complexos polimórficos igualmente muito aberrantes e um período de ritmo idioventricular com frequência de 70 bpm.

Perante a presença de disfunção sistólica ligeira, bloqueio auriculo-ventricular (BAV) de 1.º grau e bradicardia sinusal, resposta arritmica ao esforço e um curto *run* de taquicardia ventricular (TV) polimórfica, foi pedido teste genético para mutações no gene LMNA. Foi encontrada, em heterozigotia, a mutação c.1039G>A no exão 6 do gene LMNA/C. Esta mutação leva à substituição de um aminoácido na posição 347 da proteína (p.Glu347Lys) e está descrita como causadora de miocardiopatia dilatada.

Optou-se por realizar estratificação invasiva de risco arritmico com estudo eletrofisiológico. O intervalo AH foi 186 ms e o HV 60 ms, com ponto de Wenckebach anterógrado do nódulo AV de 635 ms. O tempo de recuperação do nódulo sinusal foi normal. Após estimulação ventricular no ápex e câmara de saída do ventrículo direito com *drives* de 600 e 400 ms e até três extraestímulos com intervalo mínimo de 200 ms, não se desencadearam arritmias ventriculares mantidas.

Dada a não indução de arritmias ventriculares no estudo eletrofisiológico (EEF) e a não concordância do doente em implantar cardioversor desfibrilhador implantável (CDI), optou-se por manter o doente em *follow-up* clínico bem como com ecocardiograma semestral e por implantar detetor de eventos com monitorização remota.

Os familiares em 1.º grau deste doente realizaram igualmente teste genético, cujos resultados neste momento se aguardam.

## Discussão

Não está presentemente identificada nenhuma característica específica que distinga a miocardiopatia associada a mutações no LMNA das restantes formas de miocardiopatia dilatada idiopática. Assim, ela é caracterizada pela dilatação e disfunção sistólica de um ou ambos os ventrículos, destruição miocítica e fibrose miocárdica<sup>9</sup>. Torna-se, pois, obrigatória, a pesquisa de etiologias mais comuns de miocardiopatia dilatada.

Mutações no gene LMNA foram encontradas em 6% de todas as formas de MCD<sup>10,11</sup>, em 7,5% das formas familiares e em entre 3,6 e 11% das formas esporádicas<sup>12</sup>. Também foram identificadas em 33% das formas que cursavam simultaneamente com perturbações no sistema de condução<sup>13</sup>, sendo que a prevalência de variantes de significado incerto, neste contexto, na população geral saudável estima-se estar em torno dos 4%<sup>14</sup>.

Em Portugal, a incidência desta etiologia em doentes com miocardiopatia dilatada não isquémica encontra-se a ser avaliada no estudo FATIMA, sendo as mutações no gene LMNA testadas em todos os probandos incluídos<sup>15</sup>.

O padrão de transmissão é autossómico dominante, apesar de estarem descritos casos com padrão autossómico recessivo e mutações esporádicas. A penetrância é de virtualmente 100%, com expressão fenotípica, mais ou menos grave, em todos os portadores à idade dos 60 anos<sup>16</sup>.

A condução através do sistema cardionector pode estar afetada a praticamente todos os níveis. Tipicamente, as perturbações de condução ocorrem antes da dilatação ventricular.

Realça-se que, dos mais de 30 genes com mutações até agora identificadas como causadoras de MCD, só em dois deles essas mutações estão simultaneamente associadas a perturbações da condução: no gene LMNA e no SCN5A<sup>12,17</sup>. Desta forma, deve haver um índice de suspeição elevado quando na presença de miocardiopatia dilatada e perturbações da condução, que deve ainda ser mais alto se coexistirem evidências de anomalias na musculatura esquelética. Segundo um documento de consenso recente, na presença de MCD sem etiologia identificada e bloqueio auriculoventricular de 1.º grau ou mais avançado, deve ser realizado teste genético para mutações nos genes LMNA e SCN5A, com classe de recomendação I<sup>14</sup>.

Também as taquiarritmias podem ocorrer numa fase precoce da doença, antes e independentemente da evolução da dilatação ventricular, sendo a morte súbita por vezes a primeira manifestação<sup>18</sup>. No estudo de Van Berlo et al.<sup>18</sup> 46% das mortes foram por morte súbita, em comparação com 12% por falência de bomba. Além disso, 43% das vítimas de morte súbita eram portadoras de *pacemaker* devido a doença do sistema de condução.

Num estudo de referência recente<sup>19</sup>, a incidência de morte súbita, consumada ou abortada após ressuscitação cardiopulmonar ou choque de CDI foi de 18%, num *follow-up* médio de 43 meses. A idade média na altura da morte foi 50 ± 11 anos. Os preditores independentes de risco foram: fração de ejeção <45% no início do *follow-up*, documentação de TV não mantidas e sexo masculino. Nenhum doente sem estes fatores de risco sofreu arritmias ventriculares malignas, ao passo que isso aconteceu

em 1,7, 27 e 54% dos que tinham um, dois e três fatores de risco, respetivamente. Recentemente, um estudo com 41 doentes concluiu que o melhor preditor de risco arritmico é a presença de bloqueio auriculoventricular de 1.º grau<sup>20</sup>.

A história natural da MCD mediada por mutações no gene LMNA é agressiva. Uma observação epidemiológica estimou que, aos 60 anos, 55% dos portadores da mutação faleciam por causas cardiovasculares ou eram referenciados para transplante, comparativamente com apenas 11% da população com MCD idiopática não portadora<sup>12</sup>.

Caracteristicamente, as primeiras manifestações arritmicas iniciam-se na terceira década de vida (mais de 90% dos doentes apresentam-se após essa idade)<sup>18</sup>. Além disso, as perturbações de condução justificam a implantação de *pacemaker* em 44% dos doentes (o que não os protege para morte súbita)<sup>18</sup>. Nos casos típicos, as evidências de insuficiência cardíaca tornam-se notórias 15-20 anos após o relato das primeiras arritmias.

Não existe de momento nenhum tratamento específico para as «miocardiolaminopatias». No entanto, a constatação de que, em portadores da mutação, as enzimas ERK 1 e 2 e JNK se encontravam sobreexpressas<sup>21</sup>, abriu uma linha de investigação que estudou os efeitos provocados pelo bloqueio farmacológico dessas vias em modelos murinos<sup>22</sup>. Estes resultados não foram ainda testados em humanos.

O tratamento farmacológico segue o estado da arte para as restantes formas de miocardiopatia dilatada. Não é claro se a utilização dos fármacos clássicos será justificável para retardar a progressão da doença em portadores silenciosos.

Deve-se considerar a implantação de CDI uma vez que haja manifestações arritmicas ou dilatação ventricular num doente portador de mutação, principalmente se dois ou mais dos fatores de risco referidos atrás estiverem presentes. Evidentemente que esta premissa não é baseada em estudos clínicos prospetivos e refere-se a uma doença rara e descrita recentemente, tendo portanto um nível de evidência C. A incidência de episódios de morte súbita em portadores de *pacemaker* justifica que alguns peritos recomendem a implantação de CDI em prevenção primária, em doentes candidatos a *pacemaker*<sup>23</sup>.

Não existe ainda fundamentação para a implantação profilática de CDI em portadores assintomáticos. O papel do estudo eletrofisiológico na estratificação do risco bradi e taquiarritmico não está também ainda definido.

No doente em causa, alguns dos fatores de risco identificados estavam presentes: sexo masculino, TV não mantida em Holter, BAV de 1.º grau e dilatação ventricular. No entanto, perante a inexistência de indicações com nível de evidência A ou B para implantação de CDI ou *pacemaker* (apenas se tendo documentado BAV de grau não maior que 1.º a nível predominantemente supra-hisiano e assintomático), a não ocorrência de arritmias ventriculares no EEF (que se assume ter significado incerto) e a não concordância do doente face a essa opção, decidiu-se por uma estratégia de monitorização contínua do ritmo cardíaco através de sistema implantável com possibilidade de transmissão remota da informação, para deteção de bloqueios de condução ou arritmias ventriculares, mesmo que assintomáticos.

## Conclusão

As mutações nos genes das lâminas A/C provocam o aparecimento do fenótipo de diversas patologias, a maior parte das quais relacionadas com o aparelho músculo-esquelético. O atingimento cardíaco pode manifestar-se sob a forma de dilatação e disfunção sistólica, arritmias ventriculares e distúrbios da condução. Sexo masculino, arritmias ventriculares não mantidas em Holter, aumento do intervalo PR e fração de ejeção < 45% foram fatores de risco para morte súbita nas curtas séries descritas até hoje, e o papel do EEF na estratificação do risco arritmico também não está definido.

Um elevado índice de suspeição e o pedido do teste genético são essenciais para a melhoria do prognóstico dos doentes afetados, tendo em conta o curso particularmente agressivo da doença quando comparado com a da maior parte das outras formas de MCD.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Lin F, Worman H. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J Biol Chem.* 1993;268:16321-6.
2. Hutchinson C, Worman H. A type lamins: guardians of the soma? *Nat Cell Biol.* 2004;6:1062-7.
3. Dechat T, Pflieger K, Sengupta K, et al. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev.* 2008;22:832-53.
4. Hegele R. LMNA mutation position predicts organ system involvement in laminopathies. *Clin Genet.* 2005;68:31-4.
5. Bonne G, di Barletta M, Varnous S, et al. Mutations in gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1999;2:285-8.
6. Worman H, Courvalin J. How do mutations in lamins A and C cause disease? *J Clin Invest.* 2004;113:349-51.
7. Van Tintelen JP, Tio RA, Kerstjens-Frederikse WS, et al. Severe myocardial fibrosis caused by a deletion of the 5' end of the lamin A/C gene. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2430-9.
8. Otomo J, Kure S, Shiba T, et al. Electrophysiological and histopathological characteristics of progressive atrioventricular block accompanied by familial dilated cardiomyopathy caused by a novel mutation of lamin A/C gene. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:137-45.
9. Luk A, Ahn E, Soor G, et al. Dilated cardiomyopathy: a review. *J Clin Pathol.* 2009;62:219-25.
10. Hershberger R, Siegfried J. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1641-9.
11. Parks S, Kushner J, Nauman D, et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2008;156:161-9.
12. Taylor M, Fain P, Sinagra G, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:771-80.
13. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:981-90.
14. Ackerman M, Priori S, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 2011;13:1077-109.
15. Martins E, Silva-Cardoso J, Bicho M, et al. Estudo português de miocardiopatias dilatadas familiares. Estudo FATIMA. *Rev Port Cardiol.* 2008;27:1029-42.
16. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1250-60.
17. McNair W, Ku L, Taylor M, et al. Familial Cardiomyopathy Registry Research Group. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder and arrhythmia. *Circulation.* 2004;110:2163-7.
18. Van Berlo J, de Voogt W, van der Kooij A, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med.* 2005;83:79-83.
19. Van Rijsingen I, Arbustini E, Elliott P, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in Lamin A/C mutation carriers – A European Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:493-500.
20. Hasselberg N, Edvardsen T, Petri H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation-positive subjects. *Europace.* 2014;16:563-71.
21. Muchir A, Pavlidis P, Decostre V, et al. Activation of MAPK pathways links LMNA mutations to cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Clin Invest.* 2007;117:1282-93.
22. Muchir A, Shan J, Bonne G, et al. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase signaling to prevent cardiomyopathy caused by mutation in the gene encoding A-type lamins. *Hum Mol Genet.* 2009;18:241-7.
23. Meune C, van Berlo J, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med.* 2006;354:209-10.