

PLACE

PLATFORM OF LABORATORIES FOR ADVANCES IN CARDIAC EXPERIENCE

ROMA

Centro Congressi
di Confindustria

**Auditorium
della Tecnica**

9ª Edizione

30 Settembre

1 Ottobre

2022



Cardioneurologia: Le Cardiomiopatie

I MILLE VOLTI DELLE LAMINOPATIE

Dott.ssa Fabiana Romeo

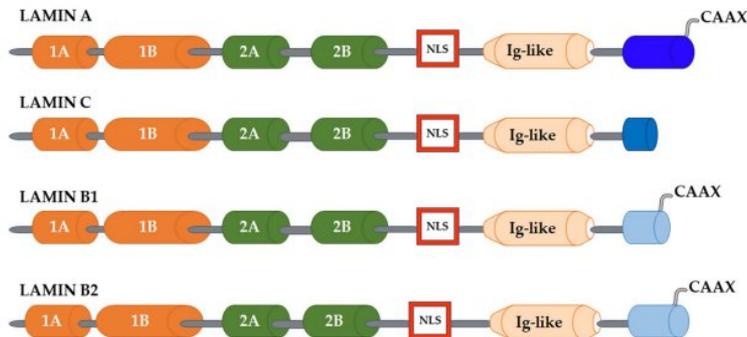
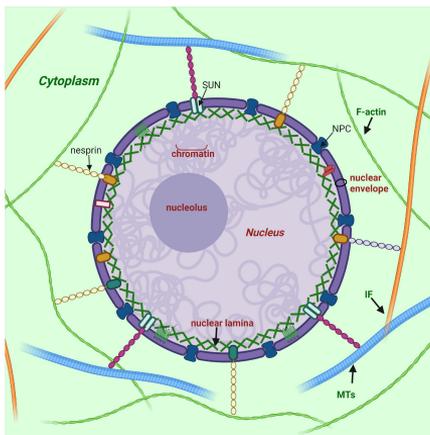


Lamine

L'envelope nucleare è composto da una doppia membrana (interna ed esterna), al di sotto della membrana nucleare interna è presente la lamina nucleare. La lamina nucleare è composta principalmente da proteine - filamenti intermedi tipo V: le **LAMINE**.

Le lamine sono suddivise in :

- tipo A: presenti nelle cellule differenziate e rappresentate principalmente da **lamina A e C**, codificate dal gene **LMNA** localizzato sul cromosoma 1q21.2-q21.3
- tipo B: presenti in tutte le cellule e rappresentati da **lamina B1 e B2** codificate rispettivamente dai geni **LMNB1** e **LMNB2**, localizzati su 5q23.2-q31.3 e 19p13.3



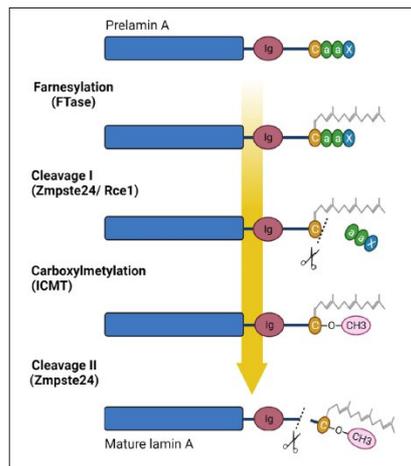


Lamina A/C

Le lamine tipo A sono presenti solo nelle cellule differenziate con diversi livelli di espressione nei differenti tessuti.

La Lamina A (664 aminoacidi) e la lamina C (574 aminoacidi) derivano dallo splicing alternativo del medesimo pre-mRNA.

La Lamina A è espressa nelle cellule come pre-lamina e va incontro a multiple modificazioni post traduzionali

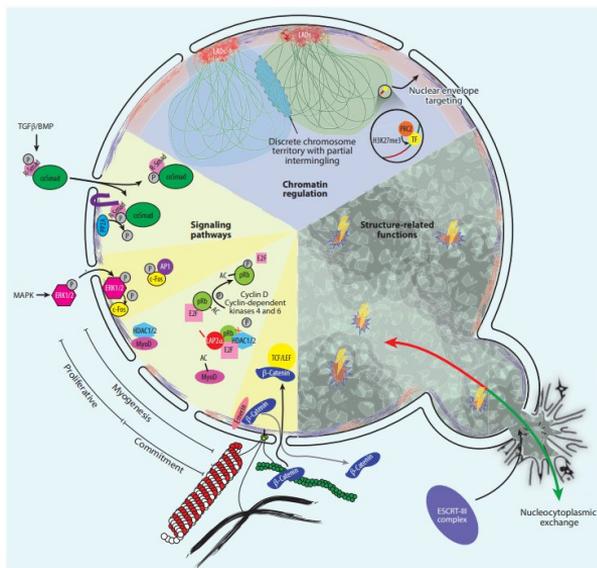


Malashicheva A, Perepelina K. Diversity of Nuclear Lamin A/C Action as a Key to Tissue-Specific Regulation of Cellular Identity in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Oct 13;9:761469.



Funzioni lamina nucleare

La lamina nucleare svolge varie funzioni solo in parte definite:



- Supporto strutturale nucleo
- Organizzazione cromatina
- Regolazione dei geni
- Replicazione DNA
- Splicing RNA
- Controllo ciclo cellulare
- Riparazione danni cellulari
- Trasduzione del segnale

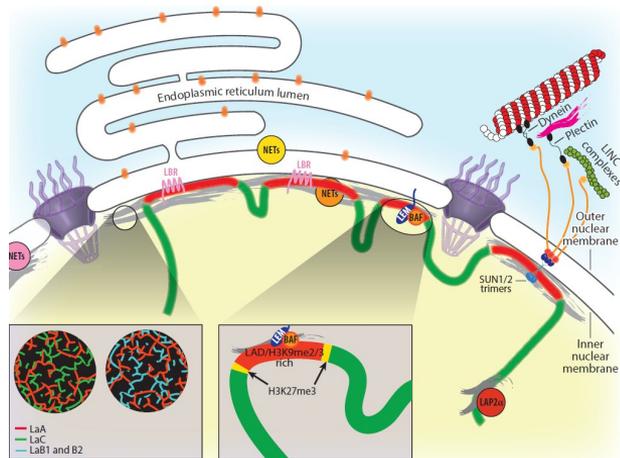
Wong X, Stewart CL. The Laminopathies and the Insights They Provide into the Structural and Functional Organization of the Nucleus. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020 Aug 31;21:263-288. doi:10.1146/annurev-genom-121219-083616. Epub 2020 May 19. PMID: 32428417.



Laminopatie

Le laminopatie (o envelopatie) sono un gruppo di patologie causate da mutazioni a carico dei geni che codificano per:

- lamine nucleari;
- proteine associate con modifiche post-traduzionali della lamina A (come ZMPSTE24);
- proteine che interagiscono con le lamine (emerina, LAP2, LBR, MAN1, nesprina);
- proteine che compongono i pori nucleari



Nel 1999, Bonne et al. identificarono mutazioni del gene *LMNA* responsabili della forma autosomica dominante della distrofia muscolare di Emery-Dreifuss.

Successivamente a questo, Fatkin et al. riportarono mutazioni della *LMNA* causanti cardiomiopatia dilatativa associate a disturbi del Sistema di conduzione con minimo o assente coinvolgimento del muscolo scheletrico.

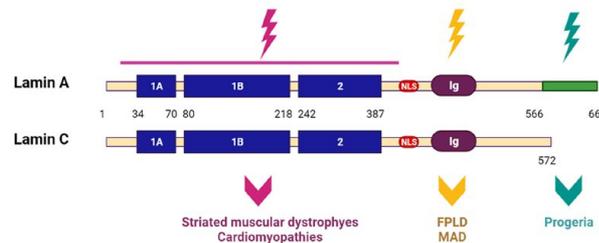
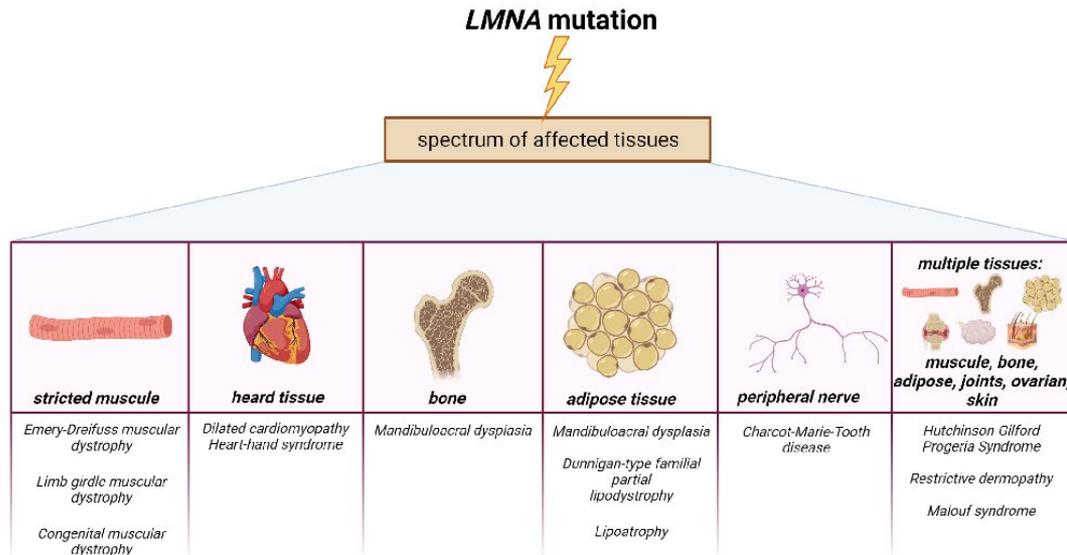


Laminopatie primarie

Le laminopatie dovute a mutazioni a carico del gene LMNA furono le prime descritte e pertanto vengono denominate LAMINOPATIE PRIMARIE.

Le laminopatie primarie possono essere:

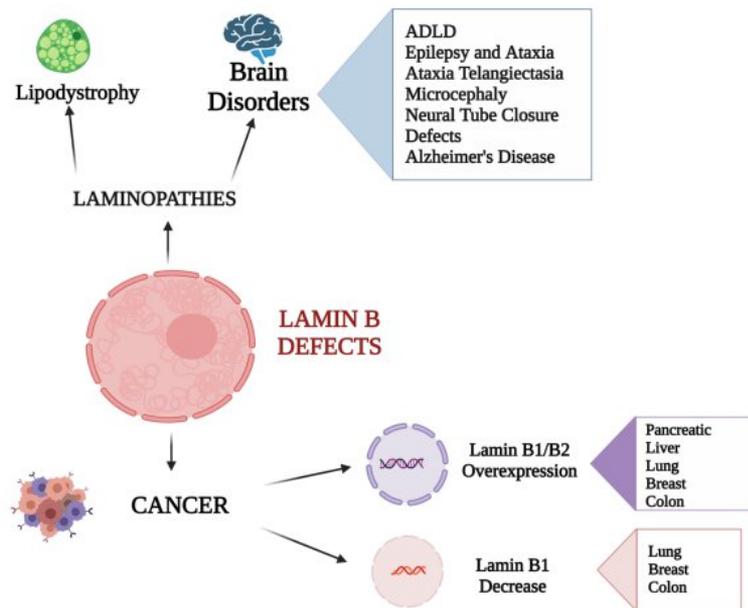
- **tessuto-specifiche** con l'interessamento prevalente dei tessuti mesenchimali.
- **sistemiche**



Malashicheva A, Perepelina K. Diversity of Nuclear Lamin A/C Action as a Key to Tissue-Specific Regulation of Cellular Identity in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Oct 13;9:761469.



Laminopatie secondarie



Evangelisti, C., Rusciano, I., Mongiorgi, S. *et al.* The wide and growing range of lamin B-related diseases: from laminopathies to cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* **79**, 126 (2022).



Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss

1:100.000 nascite

La malattia è trasmessa in modalità autosomica dominante quando legata a mutazioni del gene LMNA (gain of function) e recessiva X-linked quando legata a mutazioni del gene dell'emerina.

La malattia è clinicamente caratterizzata da tre fasi:

- 1) “debolezza” del tendine di Achille, del gomito e dei muscoli cervicali posteriori con iniziale limitazione della flessione del collo e successivamente dell'intera colonna cervicale;
- 2) lenta e progressiva debolezza muscolare con distribuzione omero-peroneale prossimale a livello degli arti superiori e distale a livello degli arti inferiori; più tardi interessamento prossimale della muscolatura dei cingoli;
- 3) comparsa all'elettrocardiogramma di disturbi di conduzione; questi precedono la manifestazione di cardiomiopatia che compare di solito nella terza decade di età

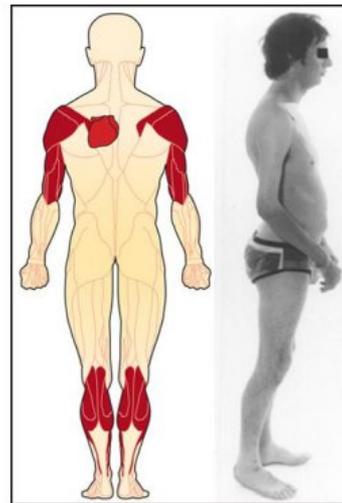


Fig. 1 Fenotipo clinico di un paziente con EDMD. La figura evidenzia il coinvolgimento muscolare a livello delle braccia e delle gambe, retrazione dei gomiti e dei tendini d'Achille, e cardiomiopatia. La foto del paziente evidenzia la retrazione dei gomiti e dei tendini d'Achille. (foto: Emery A.E. *Neuromuscul Disord.* 2000)

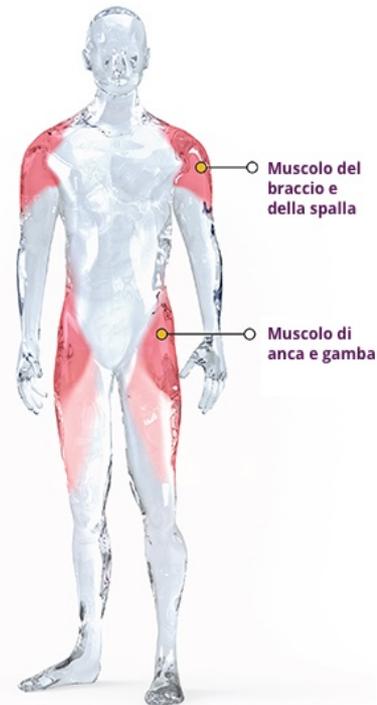


Distrofia muscolare dei cingoli di tipo 1B

La distrofia muscolare dei cingoli è caratterizzata dal coinvolgimento della muscolatura dei cingoli.

Sono state identificate 15 differenti forme di distrofia muscolare dei cingoli con grande eterogeneità clinica e genetica: le forme autosomiche dominanti sono rare e generalmente meno severe di quelle a trasmissione autosomica recessiva.

Nella distrofia muscolare dei cingoli di tipo 1B può essere presente un coinvolgimento cardiaco caratterizzato prevalentemente da disturbi di conduzione atrioventricolare





Lipodistrofia familiare parziale tipo Dunnigan

Modalità di trasmissione autosomica dominante

Perdita selettiva di tessuto adiposo a livello degli arti e del dorso dopo la pubertà ed un eccesso di deposito di tessuto adiposo nella regione di testa e collo

Nel 90% dei casi è determinata da mutazioni missenso a carico del gene LMNA

Nelle forme diffuse vi può essere la comparsa di insulino-resistenza, ipertrigliceridemia, diabete mellito giovanile ed epatosteatosi

Le lipodistrofie possono associarsi a disturbo della conduzione e tardivamente comparsa di CMD, sono state tuttavia descritte forme associate ad ipertrofia concentrica ventricolare sinistra, ispessimento e presenza di noduli fibrosi nelle cuspidi aortiche, calcificazioni dell'anulus mitralico, insufficienza



Figure 2. Pictures of the patient carrier of the heterozygous LMNA pR545H mutation. (A,B) Anterior and lateral view of the patient taken two years before (at age 17) plastic surgery intervention. Excess of fat over the shoulders and in the anterior regions of the neck along the jawline is evident without clear signs of lipodystrophy. (C) Anterior and lateral view of the patient taken one month after the plastic surgery intervention (liposuction).



Sindrome della progeria di Hutchinson-Gilford

Patologia autosomica dominante estremamente rara (1 in 20.000.000), caratterizzata da invecchiamento precoce, bassa statura, cute sottile, alopecia, osteoporosi, malformazioni craniofacciali.

Il decesso avviene in giovane età nella maggior parte dei casi per coronaropatia aterosclerotica.

Nel 2003 venne individuata la mutazione genetica responsabile di una forma tronca di pre-lamina A (progerina) che non viene incorporata nella lamina nucleare portando a distruzione dell'envelope nucleare.





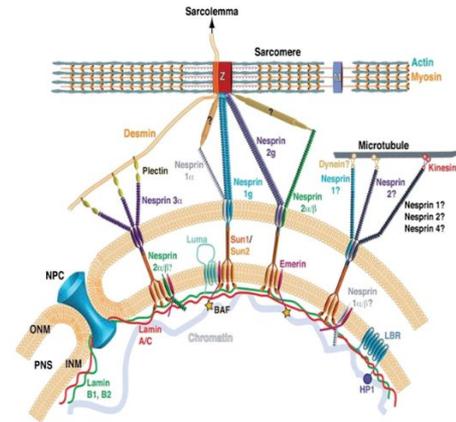
Cardiomiopatia LMNA relata-Cardiolaminopatia

La cardiomiopatia dilatativa LMNA-relata rappresenta il 5-10% delle forme familiari di DCM ed il 2-5% delle forme sporadiche.

Più di 160 differenti mutazioni nel gene LMNA sono state identificate come causa di cardiomiopatia

Trasmissione autosomica dominante con alta penetranza

100% dei portatori della mutazione sviluppano la cardiopatia entro i 60 anni



[Sign in to download full-size image](#)

Figure 12.1. The nuclear envelope in the cardiomyocyte.

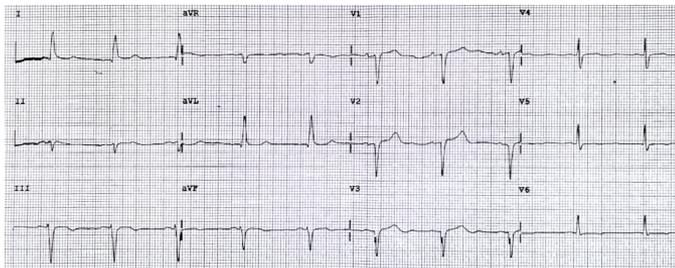
Lamins A/C, B1, and B2 reside along the inner nuclear membrane (INM) to form the nuclear lamina. They interact with the chromatin within the nucleus via the Barrier to Autointegration Factor (BAF). Nuclear pore complexes (NPCs) span both the outer nuclear membrane (ONM) and INM and enable macromolecular transport. SUN proteins 1 and 2 reside in the INM and interact with nesprins in the perinuclear space (PNS). Nesprins are anchored in the ONM and extend outward to interact with cytoskeletal elements, often via intermediate binding partners. Nesprins 1g (giant) and 2g directly interact with the Z-disk (Z) of the sarcomere while nesprins 1α and 2α/β do so indirectly, via an unknown intermediate. Nesprins 1α/β and 2α/β also localize to the INM, along with luma, emerin, and the lamin B receptor (LBR). Emerin and LBR interact with chromatin via BAF and heterochromatin protein 1 (HP1), respectively. (M = M-band).

From Stroud MJ, Banerjee J, Veevers J, Chen J. Linker of nucleoskeleton and cytoskeleton complex proteins in cardiac structure, function, and disease. *Circ Res* 2014;114:538–48, with permission.



Caratteristiche CMD LMNA-relata

- Blocco AV di vario grado, spesso come prima manifestazione e necessitante impianto di PMK
- LBBB, onde Q patologiche, frammentazione settale e scarsa progressione dell'onda R in V1-V3 all'ECG
- Fibrosi settale alla RM cardiaca
- Aritmie sopraventricolari e ventricolari che spesso precedono la dilatazione e disfunzione ventricolare



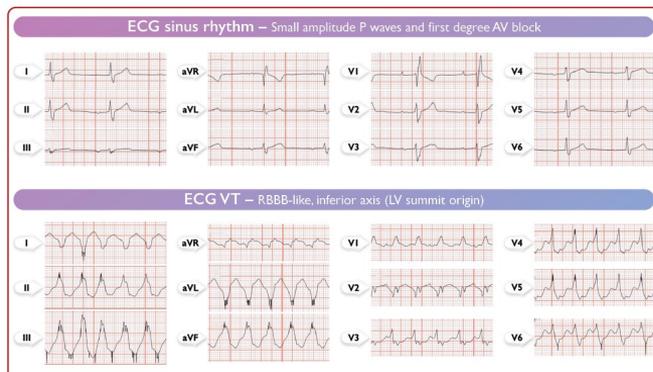


Caratteristiche CMD LMNA-relata

Tra le forme più «aggressive» di CMD, spesso esita in morte improvvisa (46% dei pazienti) o scompenso cardiaco (12%) con necessità di trapianto cardiaco.

A 60 anni il 55% dei portatori della mutazione *LMNA* muore per causa cardiovascolare o riceve un trapianto cardiaco, mentre ciò si verifica solo nell'11% dei pazienti senza mutazione del gene *LMNA*

Tra i pazienti morti improvvisamente il 43% è portatore di PMK a dimostrazione del fatto che aritmie ventricolari maligne sono la maggiore causa di morte.





2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

Recommendation	Class ^a	Level ^b
Diagnostic evaluation and general recommendations		
Genetic testing (including at least <i>LMNA</i> , <i>PLN</i> , <i>RBM20</i> , and <i>FLNC</i> genes) is recommended in patients with DCM/HNDCM and AV conduction delay at <50 years, or who have a family history of DCM/HNDCM or SCD in a first-degree relative (at age <50 years). ^{641–645}	I	B
CMR with LGE should be considered in DCM/HNDCM patients for assessing the aetiology and the risk of VA/SCD. ^{129,651,667}	IIa	B
Genetic testing (including at least <i>LMNA</i> , <i>PLN</i> , <i>RBM20</i> , and <i>FLNC</i> genes) should be considered for risk stratification in patients with apparently sporadic DCM/HNDCM, who present at young age, or with signs suspicious for an inherited aetiology. ^{641–645}	IIa	C
Participation in high-intensity exercise including competitive sports is not recommended for individuals with DCM/HNDCM and a <i>LMNA</i> mutation. ⁶⁵⁵	III	C



Risk stratification and primary prevention of SCD		
ICD implantation should be considered in patients with DCM/HNDCM, symptomatic heart failure (NYHA class II–III), and LVEF ≤35% after ≥3 months of OMT. ^{357,359,635,650}	IIa	A
ICD implantation should be considered in DCM/HNDCM patients with a pathogenic mutation in <i>LMNA</i> gene, if the estimated 5-year risk of life-threatening VA is ≥10% ^c and in the presence of NSVT or LVEF < 50% or AV conduction delay. ^{80,652,653}	IIa	B
ICD implantation should be considered in DCM/HNDCM patients with a LVEF < 50% and ≥2 risk factors (syncope, LGE on CMR, inducible SMVT at PES, pathogenic mutations in <i>LMNA</i> , ^d <i>PLN</i> , <i>FLNC</i> , and <i>RBM20</i> genes).	IIa	C



LMNA-risk VTA calculator (lmna-risk-vta.fr)

LMNA-risk VTA calculator

Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies

Sex	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female	
Non-missense LMNA mutation	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	<i>Non-missense mutations include insertions, deletions, truncating mutations or mutations affecting splicing</i>
Atrio-ventricular block	<input type="radio"/> Absent <input type="radio"/> 1st degree <input type="radio"/> High degree	<i>Please select the highest degree. 1st degree AV block corresponds to ≥ 0.20 sec PR interval and high degree AV block to type II 2nd degree or 3rd degree (and not type I 2nd degree)</i>
Non-sustained ventricular tachycardia	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	<i>NSVT corresponds to ≥ 3 consecutive ventricular complexes at a rate ≥ 120 bpm on 24-h ambulatory electrocardiographic monitoring</i>
Left ventricular ejection fraction	<input style="width: 40px;" type="text"/> %	<i>Left ventricular ejection fraction measurement derived from echocardiogram</i>

Risk of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias at 5 years

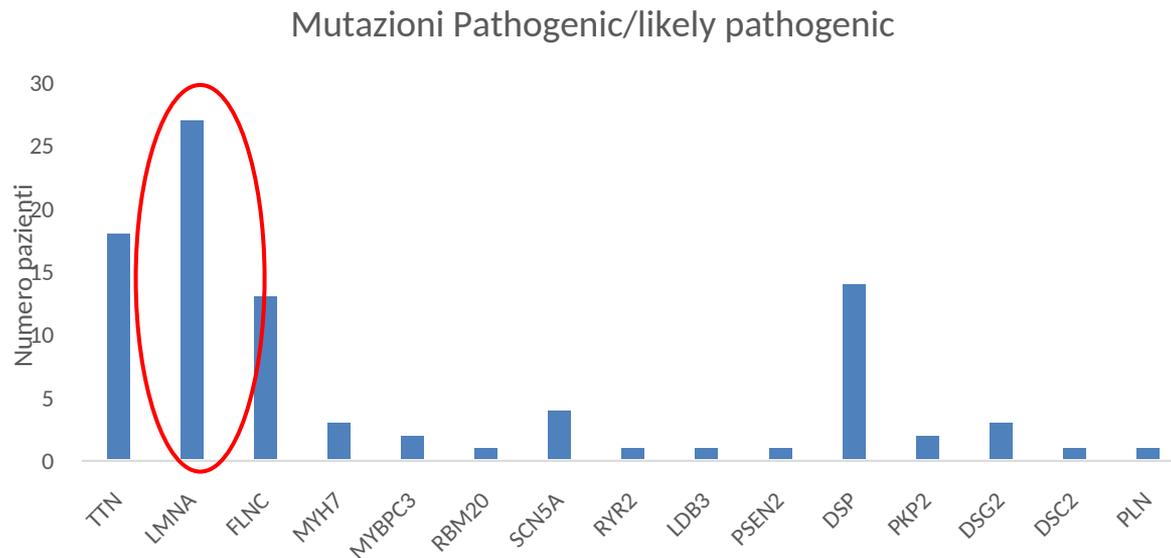
___ %

Reset

Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019;140:293–302.



CMD sottoposte a test genetico, Policlinico Casilino n=230 pazienti





donna, 55 anni

Iper tensa, eccesso ponderale, ipotiroidismo in trattamento

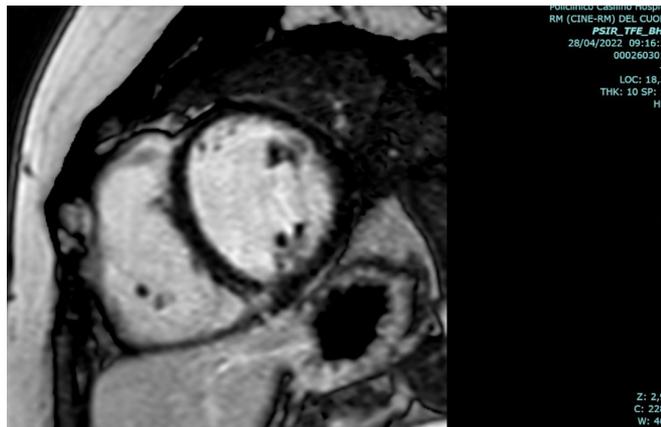
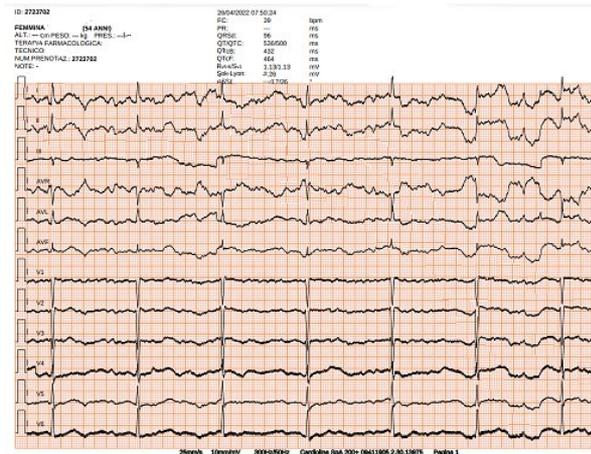
Esordio clinico all'età di 49 anni con riscontro occasionale di «bradi-FA»

Ecocardiogramma: normali dimensioni e funzione biventricolare, non valvulopatie, lieve dilatazione atrio sinistro (AP 47 mm).

TC coronarica: non stenosi significative.

ECG Holter non in terapia antiaritmica (2019): FA 59 bpm, min 32 bpm. RR max 2,7 s. 2473. 108 coppie, alcune triplette. ECG Holter (7/21): FA a fvm 50 bpm (40-70 bpm), 2022 BEV isolati, con 8 coppie

RM cardiaca: regolare la morfologia e la cinetica delle cavità cardiache. Ampliati gli atri, in particolare il destro. FE 58%. Non LGE.





Familiarità per MCI (sorella deceduta improvvisamente a 55 anni, affetta da CMD, FA e portatrice di PMK) e per FA ed impianto di PMK (madre all'età di 50 anni circa, cugino per parte di madre all'età di circa 50 anni)



L'analisi molecolare eseguita ha permesso di identificare la presenza in eterozigosi della variante *c.229A>T:p.Ile77Phe* nell'esone 1 del gene *LMNA* (vedi referto di laboratorio allegato).

Tale variante missenso comporta la sostituzione amminoacidica isoleucina- fenilalanina nel codone 77 del gene della lamina, non è presente nel database di popolazione generale GnomAd, non è riportata nei principali database genomici quali *ClinVar*, *HGMD*, *UMD* e non è descritta in letteratura scientifica. Varianti determinanti cambi amminoacidici interessanti lo stesso residuo di isoleucina con amminoacidi diversi dalla fenilalanina sono riportati nel database *ClinVar* come varianti ad incerto significato o *VouS* (Classe 3), tuttavia tale variante è classificata dalla piattaforma bioinformatica *Varsome* come *verosimilmente patogenetica* (Classe 4).



LMNA-risk VTA calculator
 Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies

Sex Male Female

Non-missense LMNA mutation Yes No
Non-missense mutations include insertions, deletions, truncating mutations or mutations affecting splicing

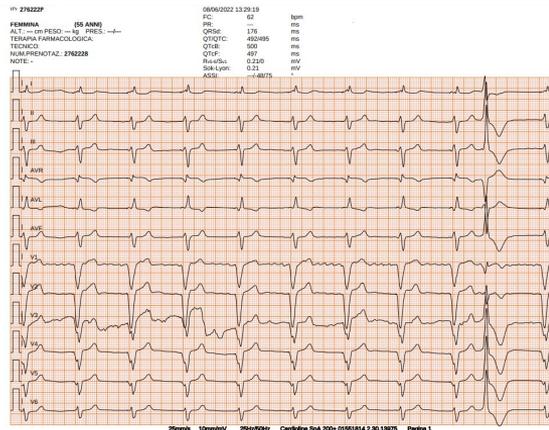
Atrio-ventricular block Absent 1st degree High degree
Please select the highest degree. 1st degree AV block corresponds to $\geq 0,20$ sec PR interval and high degree AV block to type II 2nd degree or 3rd degree (and not type I 2nd degree)

Non-sustained ventricular tachycardia Yes No
NSVT corresponds to ≥ 3 consecutive ventricular complexes at a rate >120 bpm on 24-h ambulatory electrocardiographic monitoring

Left ventricular ejection fraction %
Left ventricular ejection fraction measurement derived from echocardiogram

Risk of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias at 5 years

21 %





NETWORK ITALIANO LAMINOPATIE
ITALIAN NETWORK FOR LAMINOPATHIES
Rete italiana di centri di diagnosi e studio



[Home](#)

[Chi siamo](#)

[Laminopatie](#)

[Centri coinvolti](#)

[Links](#)

[Contatti](#)

[Attualità Scientifiche](#)





Grazie