

Malattie associate a difetti del gene della lamina A/C: quello che il cardiologo clinico deve sapere

Michele Pasotti, Alessandra Repetto, Angela Pisani*, Eloisa Arbustini*

Dipartimento di Cardiologia, *Area Trapiantologica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Key words:

Diagnosis; Familial cardiomyopathy; Genes.

The nuclear lamina is a proteinaceous layer apposed to the inner nuclear membrane. It is composed of a family of polypeptides, the lamins, highly conserved in evolution. In mammals, 3 lamins, A, B and C have been described with molecular weights ranging from 60 000 to 78 000 Da. Lamins A and C have close sequence homology. Lamins can be classified with the intermediate filament polypeptides and consist of a central rod domain flanked by globular and carboxyl domains. Lamins are synthesized into the cytoplasm: lamins B and C are transported from the cytoplasm into the nucleus and their sequences are not cleaved but remain a permanent feature of the mature polypeptide. Vice versa, lamin A is not synthesized as a large precursor polypeptide. The lamin A/C gene (LMNA) is mapped to 1q21.2-q21.3. Lamins are expressed in a wide range of tissues, including adult heart and skeletal muscle. Naturally occurring mutations in LMNA have been shown to be responsible for distinct diseases called laminopathies, including dilated cardiomyopathy with or without conduction defect and with or without variable skeletal muscle involvement. In the cardiological setting, conduction defects associated with dilated cardiomyopathy are now a reliable marker for LMNA gene molecular screening.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (2): 98-111)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 17 luglio 2003; nuova stesura il 10 novembre 2003; accettato il 17 novembre 2003.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Eloisa Arbustini

Diagnostica Molecolare
Area Trapiantologica
IRCCS Policlinico
San Matteo
Viale Forlanini, 16
27100 Pavia
E-mail: e.arbustini@
smatteo.pv.it

Basi molecolari dei disordini associati a difetti del gene della lamina A/C

La lamina nucleare è una struttura multi-merica associata alla superficie nucleoplasmatica della membrana nucleare interna. Tra i componenti rientra una famiglia di polipeptidi detti lamine, altamente conservati nella scala evolutiva¹. Nei mammiferi sono state descritte tre lamine: A, B e C con un peso molecolare variabile da 60 000 a 78 000 Da. Le lamine A e C hanno una stretta omologia di sequenza, mentre un maggior grado di diversità viene osservato nella sequenza della lamina B. Durante le mitosi, la rete di proteine che costituiscono la lamina si dissocia reversibilmente, parallelamente alla fosforilazione delle lamine. Da un punto di vista classificativo, le lamine rientrano nell'ambito dei filamenti intermedi; sono sintetizzate nel citoplasma e, come tutte le proteine di neosintesi di pertinenza nucleare, vengono importate dal citoplasma nel nucleo come polipeptidi maturi. A questa regola rispondono sia la lamina B che la lamina C mentre la lamina A viene clivata prima dell'importazione e quindi riasssemblata².

Il clonaggio e il sequenziamento del cDNA hanno dimostrato che le lamine umane A e C sono identiche per i primi 566 aminoacidi^{3,4}. La pre-lamina A, dalla quale

gli ultimi 18 aminoacidi vengono rimossi con un meccanismo proteolitico per generare la lamina A matura, è caratterizzata da una sequenza carbossi-terminale più breve, unica, di 98 aminoacidi. Viceversa la lamina C è caratterizzata da una sequenza carbossi-terminale più breve, unica e di soli 6 aminoacidi. Dato che la lamina A contiene una CAAX box al suo carbossi-terminale, essa può essere modificata dalla farnesilazione mentre per la lamina C ciò non è possibile. Le similitudini di sequenza ed i dati ottenuti mediante studi di southern blot³ suggeriscono un'unica origine delle lamine A e C da uno stesso gene con meccanismo di *splicing* alternativo.

Il gene della lamina A/C (LMNA) mappa in 1q21.2-q21.3⁵. La regione codificante del gene LMNA occupa circa 24 kb e contiene 12 esoni⁶. Lo *splicing* alternativo nell'ambito dell'esone 10 genera due diversi mRNA che codificano per la pre-lamina A e per la lamina C.

Malattie associate a difetti del gene della lamina A/C

Difetti del gene LMNA causano diversi fenotipi che rappresentano quel gruppo di malattie denominate laminopatie (Tab. I):

Tabella I. Elenco delle mutazioni/malattie associate a difetti del gene della lamina A/C.

N. fenotipo	Mutazione	Esone	Dominio proteico	Tipo mutazione	Malattia come definita dagli autori	N. famiglie	CMD	Disturbi conduzione AV	Aritmie	Miopatia
1	Q6X Bonne et al. ²¹ , 1999	1	HD	Nonsense	EDMD	1	+	+	+	++
2	R25P Brown et al. ²⁵ , 2001	1	HD	Missenso	EDMD	1	-	-	+	++
3	A43T Brown et al. ²⁵ , 2001	1	RD	Missenso	EDMD	1 sp	-	-	-	++
4	Y45C Bonne et al. ²² , 2000	1	RD	Missenso	EDMD	1 sp	+	+	+	++
5	R50P Bonne et al. ²² , 2000	1	RD	Missenso	EDMD	1 sp	+	+	+	++
6	R50S Brown et al. ²⁵ , 2001	1	RD	Missenso	EDMD	1	-	+	+	++
7	I63S Bonne et al. ²² , 2000	1	RD	Missenso	EDMD	1 sp	+	+	+	++
8	ΔE112 o I12delGlu Bonne et al. ²² , 2000	1	RD	In-frame deletion	EDMD	1 sp	+	+	+	++
9	R133P Brown et al. ²⁵ , 2001	1	RD	Missenso	EDMD	1 sp	-	+	+	++
10	T150P Felice et al. ²⁶ , 2000	2	RD	Missenso	EDMD	1	-	+	+	++
11	R196S+ΔLQT197-199 Brown et al. ²⁵ , 2001	3	RD	In-frame deletion	EDMD	1 sp	-	+	+	++
12	R249Q Brown et al. ²⁵ , 2001	3	RD	Missenso	EDMD	1 sp	-	+	-	++
13	H222P Bonne et al. ²² , 2000	4	RD	Missenso	EDMD	1	+	+	+	++
14	H222Y Raffaele di Barletta et al. ²³ , 2000	4	RD	Missenso	EDMD-AR	1 sp	-	-	-	++
15	G232E Bonne et al. ²² , 2000	4	RD	Missenso	EDMD	1 sp	+	+	+	++
16	R249Q Bonne et al. ²² , 2000 Raffaele di Barletta et al. ²³ , 2000 Ki et al. ²⁴ , 2002	4	RD	Missenso	EDMD	1 sp 3 sp 1	+	+	+	++ ++ ++

(segue)

segue tabella I

N. fenotipo	Mutazione	Esone	Dominio proteico	Tipo mutazione	Malattia come definita dagli autori	N. famiglie	CMD	Disturbi conduzione AV	Aritmie	Miopatia
17	ΔK261 o 261delLys Bonne et al. ²² , 2000 Felice et al. ²⁶ , 2000	4	RD	In-frame deletion	EDMD	1 sp 1	+	+	+	++ ++
18	Q294P Bonne et al. ²² , 2000	5	RD	Missenso	EDMD	1 sp	+	+	+	++
19	R336Q Raffaele di Barletta et al. ²³ , 2000	6	RD	Missenso	EDMD	1 sp	-	-	-	++
20	E358K Bonne et al. ²² , 2000	6	RD	Missenso	EDMD	2 sp	+	+	+	++
21	E358K/R624H Brown et al. ²⁵ , 2001	6/11	RD	Missenso	EDMD	1 sp	-	-	-	++
22	M371K Bonne et al. ²² , 2000	6	RD	Missenso	EDMD	1 sp	+	+	+	++
23	R386K,FS386 Bonne et al. ²² , 2000	6	GT	Missenso+frameshift	EDMD	1	+	+	+	++
24	R453W Bonne et al. ²¹ , 1999 Bonne et al. ²² , 2000 Raffaele di Barletta et al. ²³ , 2000 Brown et al. ²⁵ , 2001	7	GT	Missenso	EDMD	1 2 sp 4 sp 1	+	+	+	++ ++ ++ ++
25	N456I Brown et al. ²⁵ , 2001	7	GT	Missenso	EDMD	1 sp	-	-	-	++
26	N456K Bonne et al. ²² , 2000	7	GT	Missenso	EDMD	1 sp	+	+	+	++
27	I469T Raffaele di Barletta et al. ²³ , 2000	8	GT	Missenso	EDMD	1	-	+	-	++
28	W520S Bonne et al. ²² , 2000	9	GT	Missenso	EDMD	1 sp	+	+	+	++
29	R527P Bonne et al. ²¹ , 1999 Raffaele di Barletta et al. ²³ , 2000 Brown et al. ²⁵ , 2001	9	GT	Missenso	EDMD	2 1 sp 1 sp	+	+	+	++ ++ ++
30	T528K Bonne et al. ²² , 2000 Raffaele di Barletta et al. ²³ , 2000	9	GT	Missenso	EDMD	2 sp 1 sp	+	+	+	++ ++
31	L530P Bonne et al. ²¹ , 1999	9	GT	Missenso	EDMD	1	+	+	+	++

(segue)

segue tabella I

N. fenotipo	Mutazione	Esone	Dominio proteico	Tipo mutazione	Malattia come definita dagli autori	N. famiglie	CMD	Disturbi conduzione AV	Aritmie	Miopia
1	R60G van der Kooi et al. ³⁵ , 2002	1	RD	Missenso	FPLD	1	+	+	+	+
2	G465D Speckman et al. ³³ , 2000	8	GT	Missenso	FPLD	1	CAD	-	-	-
3	R482Q Cao e Hegele ²⁷ , 2000 Shackleton et al. ²⁸ , 2000 Vigorous et al. ³² , 2000 Speckman et al. ³³ , 2000	8	GT	Missenso	FPLD	5 1 sp 5	- - - CAD	- - - -	- - - -	- - - LES
4	R482W Shackleton et al. ²⁸ , 2000 Vigorous et al. ³² , 2000 Speckman et al. ³³ , 2000 Schmidt et al. ³⁰ , 2001	8	GT	Missenso	FPLD	6+3 sp 6 7 1	- - CAD -	- - - -	- - - -	- - - -
5	R482L Shackleton et al. ²⁸ , 2000	8	GT	Missenso	FPLD	1	-	-	-	-
6	K486N Shackleton et al. ²⁸ , 2000	8	GT	Missenso	FPLD	1	-	-	-	-
7	R527P van der Kooi et al. ³⁵ , 2002	9	GT	Missenso	FPLD	1+1 sp	-	-	+	-
8	R582H Speckman et al. ³³ , 2000	11	GT	Missenso	FPLD	1	CAD	-	-	-
9	R584H Vigorous et al. ³² , 2000	11	GT	Missenso	FPLD	1 sp	-	-	-	-
1	ΔK208 o 208delLys Muchir et al. ³⁷ , 2000	3	RD	In-frame deletion	LGMD1B	1	-	+	+/-SD	+
2	R377H Muchir et al. ³⁷ , 2000	6	RD	Missenso	LGMD1B	1	-	+	+/-SD	+
3	R377L Ki et al. ²⁴ , 2002	6	RD	Missenso	LGMD1B	1	-	+	-	+
4	Y481H Kitaguchi et al. ³⁶ , 2001	8	GT	Missenso	LGMD1B+BAV	1	-	+	-	+
5	1608+5G-C Muchir et al. ³⁷ , 2000	9 intr 9	GT	Splice donor site mutation	LGMD1B	1	-	+	+/-SD	+

(segue)

segue tabella I

N. fenotipo	Mutazione	Esone	Dominio proteico	Tipo mutazione	Malattia come definita dagli autori	N. famiglie	CMD	Disturbi conduzione AV	Aritmie	Miopatia
1	28insA Sebillon et al. ¹² , 2003	1	RD	Frameshift+ stop codon	CMD+BAV	1	+	+	-	-
1	R60G Fatkin et al. ⁷ , 1999	1	RD	Missenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-
2	L85R Fatkin et al. ⁷ , 1999	1	RD	Missenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-
3	K97E Arbustini et al. ⁸ , 2002	1	RD	Missenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-
4	E111X Arbustini et al. ⁸ , 2002	1	RD	Nonsenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-
5	S143P Karkkainen et al. ¹¹ , 2003	2	RD	Missenso	CMD+BAV	3	+	+	+	-
6	N195K Fatkin et al. ⁷ , 1999	3	RD	Missenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-
7	E203G Fatkin et al. ⁷ , 1999	3	RD	Missenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-
8	E203K Jakobs et al. ¹⁰ , 2001	3	RD	Missenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-
9	R190W Arbustini et al. ⁸ , 2002	3	RD	Missenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-
10	L215P Hershberger et al. ⁹ , 2002	4	RD	Missenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-
11	R225X Jakobs et al. ¹⁰ , 2001	4	RD	Nonsenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-
12	c908_909delCT MacLeod et al. ¹³ , 2003	5	RD	Frameshift+ stop codon	CMD+BAV	1	+	+	+	-
13	E317K Arbustini et al. ⁸ , 2002	6	RD	Missenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-
14	I397delA Perrot et al. ¹⁴ , 2002	8	RD	Frameshift+ stop codon	CMD+BAV	1	+	+	+	+
15	+ctgc at 2869 cDNA Arbustini et al. ⁸ , 2002	9	GT	Inserzione	CMD+BAV	1	+	+	+	-
16	R571S Fatkin et al. ⁷ , 1999	10	GT	Missenso	CMD+BAV	1	+	+	+	-

(segue)

segue tabella I

N. fenotipo	Mutazione	Esone	Dominio proteico	Tipo mutazione	Malattia come definita dagli autori	N. famiglie	CMD	Disturbi conduzione AV	Aritmie	Miopatia
1	R89L Taylor et al. ¹⁹ , 2003	1	RD	Missenso	CMD+/-BAV+ coinvolgimento variabile del muscolo scheletrico	1	+	+/-	+	+
2	FS321 Brodsky et al. ¹⁸ , 2000 Taylor et al. ¹⁹ , 2003	6	RD	Frameshift+ stop codon	CMD+/-BAV+ coinvolgimento variabile del muscolo scheletrico	1 1	+	+/- +/-	+	EDMD LGMD
3	R377H Taylor et al. ¹⁹ , 2003 Charniot et al. ³⁸ , 2003 Sebillon et al. ¹² , 2003	6	RD	Missenso	CMD+/-BAV+ coinvolgimento variabile del muscolo scheletrico	1 1 1	+	+/- + +	+	EDMD- LGMD miopatia quadricipite
4	S573L Taylor et al. ¹⁹ , 2003	11	GT	Missenso	CMD+/-BAV+ coinvolgimento variabile del muscolo scheletrico	1	+	+/-	+	+
1	E161K Charron et al. ¹⁶ , 2002 Sebillon et al. ¹² , 2003	2	RD	Missenso	CMD	1 1	+	- -	+	- -
2	W190R Monserrat et al. ¹⁷ , 2002	3	RD	Missenso	CMD	1	+	-	-	-
3	FS466 Genschel e Schmidt ¹⁵ , 2000	8	GT	Frameshift+ stop codon	CMD	1	+	-	-	-
4	R644C Genschel e Schmidt ¹⁵ , 2000	11	GT	Missenso	CMD	1	+	-	-	-
1	R527H Novelli et al. ⁴⁰ , 2002	9	GT	Missenso	MAD (AR)	5	-	-	-	-
1	R28W Garg et al. ⁴⁴ , 2002	1	HD	Missenso	MDS	1	+	+	+	+
2	R62G Garg et al. ⁴⁴ , 2002	1	RD	Missenso	MDS	1	+	+	+	+
1	R298C De Sandre-Giovannoli et al. ⁴² , 2002	5	RD	Missenso	Malattia di Charcot- Marie-Tooth di tipo 2 (AR)	4	-	-	-	+

(segue)

segue tabella I

N. fenotipo	Mutazione	Esone	Dominio proteico	Tipo mutazione	Malattia come definita dagli autori	N. famiglie	CMD	Disturbi conduzione AV	Aritmie	Miopatia
1	R133L Caux et al. ⁴⁵ , 2003	2	RD	Missenso	Lipoatrofia acquisita, diabete insulinor resistente, ipertrigliceridemia, steatosi epatica, papule leucomelanodermiche cardiomiopatie ipertrofiche, valvulopatie	1 sp	CMI	-	+	-
1	E145K Eriksson et al. ⁴⁸ , 2003	2	RD	Missenso	Progeria Hutchinson-Gilford	1 sp	CAD	-	-	-
2	R471C Cao e Hegele ⁴⁶ , 2003	8	GT	Missenso	Progeria Hutchinson-Gilford	1 sp	CAD	-	-	-
3	R527C Cao e Hegele ⁴⁶ , 2003	9	GT	Missenso	Progeria Hutchinson-Gilford	1 sp	CAD	-	-	-
4	c.2036>T Cao e Hegele ⁴⁶ , 2003	11	GT	Sinonima	Progeria Hutchinson-Gilford	5 sp	CAD	-	-	-
5	G608S Eriksson et al. ⁴⁸ , 2003 Cao e Hegele ⁴⁶ , 2003	11	GT	Attivazione sito criptico di splice	Progeria Hutchinson-Gilford	1 sp 1 sp	CAD CAD	- -	- -	- -
6	G608G Eriksson et al. ⁴⁸ , 2003	11	GT	Attivazione sito criptico di splice	Progeria Hutchinson-Gilford	18 sp	CAD	-	-	-
1	A57P Chen et al. ⁵¹ , 2003	1	HD	Missenso	Sindrome di Werner, "variante atipica"	1 sp	+	-	-	-
2	R133L Chen et al. ⁵¹ , 2003	2	GT	Missenso	Sindrome di Werner, "variante atipica"	2 sp	-	-	-	-
3	L140R Chen et al. ⁵¹ , 2003	2	GT	Missenso	Sindrome di Werner, "variante atipica"	1 sp	-	-	-	-

AR = autosomico recessivo; AV = atrioventricolare; BAV = blocco atrioventricolare; CAD = malattia coronarica; CMD = cardiomiopatia dilatativa; CMI = cardiomiopatia ipertrofica; CMR = cardiomiopatia restrittiva; CMT2 = malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 2; EDMD = distrofia muscolare di Emery-Dreifuss; FPLD = lipodistrofia familiare parziale tipo Dunnigan; GT = globular tail; HD = head domain; HGPS = sindrome della progeria di Hutchinson-Gilford; LES = lupus eritematoso sistemico; LGMD IB = distrofia muscolare dei cingoli di tipo IB; MAD = displasia mandibulo-acrale; MDS = sindrome distrofica multistematica; RD = rod domain; SD = morte improvvisa; sp = sporadico.

- cardiomiopatia dilatativa (CMD) (Fig. 1): a) associata a disturbi di conduzione atrioventricolare⁷⁻¹⁴, b) non associata a disturbi di conduzione atrioventricolare¹²⁻¹⁷, c) associata a variabile coinvolgimento del muscolo scheletrico, con o senza disturbi di conduzione atrioventricolare^{12,18,19};
- distrofia muscolare di Emery-Dreifuss (EDMD), dominante o recessiva²⁰⁻²⁶;
- lipodistrofia familiare parziale tipo Dunnigan (FPLD)²⁷⁻³⁵;
- distrofia muscolare dei cingoli di tipo 1B^{20,24,36-38};
- displasia mandibulo-acrale³⁹⁻⁴¹;
- forma autosomica recessiva della malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 2^{42,43};
- sindrome distrofica multisistemica⁴⁴;
- sindrome caratterizzata da lipoatrofia generalizzata, diabete mellito da insulino-resistenza, papule leucomelanoderliche disseminate, steatosi epatica e cardiomiopatia⁴⁵;
- sindrome della progeria di Hutchinson-Gilford (HGPS)⁴⁶⁻⁴⁹;
- sindrome di Werner "variante atipica"^{50,51}.

Di questi disordini 8 vedono un coinvolgimento cardiaco e devono essere noti per fornire al laboratorio un indirizzo di analisi molecolare e al clinico non cardiologo un preciso indirizzo gestionale.

Cardiomiopatia dilatativa associata a disturbi di conduzione atrioventricolare (Tab. I, Fig. 1). Le forme di CMD associate a difetti del gene LMNA posso-

no manifestarsi con disturbi di conduzione progressivi (bradicardia sinusale, blocchi atrioventricolari-BAV) e aritmie sopraventricolari/ventricolari. Nel 1999, Fatkin et al.⁷, studiando 11 famiglie con CMD a trasmissione autosomica dominante associata a disturbi di conduzione atrioventricolare, hanno identificato 5 mutazioni missenso sul gene LMNA: 4 nel rod domain ad α -elica e una nel tail domain della lamina C. Nessun membro delle famiglie studiate, portatore di mutazione, presentava coinvolgimento muscolare; caratteristicamente, i livelli di creatinfosfochinasi sierica erano normali nei familiari portatori di una mutazione sul rod domain, mentre erano modestamente aumentati in quelli con mutazione sul tail domain. Arbustini et al.⁸ hanno identificato 5 nuove mutazioni (3 missenso, 1 nonsense, 1 inserzione) in 5 casi di CMD a trasmissione autosomica dominante associata a disturbi di conduzione atrioventricolare. Hershberger et al.⁹ hanno identificato una nuova mutazione missenso in una famiglia con CMD esordita con disturbi della conduzione atrioventricolare che nella maggior parte dei familiari affetti ha richiesto l'impianto di pacemaker. Jakobs et al.¹⁰ hanno identificato 2 nuove mutazioni (una missenso e una nonsense) in 2 famiglie con CMD associata a disturbi di conduzione atrioventricolare. In un nostro recente studio, è stata identificata, mediante immunocitochimica ultrastrutturale, la perdita di espressione proteica della lamina A/C a livello dei nuclei dei miociti in una serie di 8 pazienti da 7 famiglie non correlate con mu-

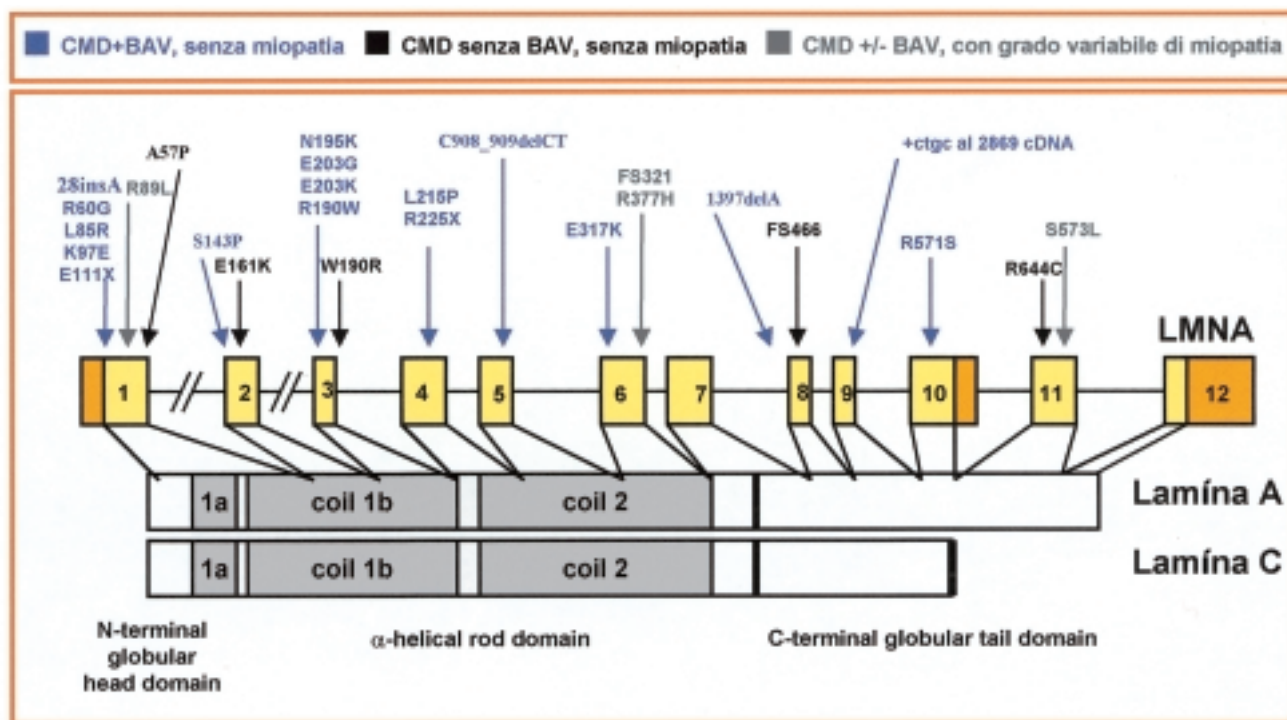


Figura 1. Mutazioni del gene della lamina A/C (LMNA) responsabili di cardiomiopatia dilatativa (CMD) più o meno associata a disturbi di conduzione atrioventricolare e/o miopatia. Rappresentazione schematica dell'organizzazione strutturale delle lamine A/C. Il gene LMNA codifica le lamine A e C mediante splicing alternativo dell'esone 10. La lamina A (664 AA) e la lamina C (572 AA) hanno 556 aminoacidi in comune (1-556), inclusi la testa amino-terminale, gli α -elica rod domain (1a, 1b, 2) e parte della coda carbossi-terminale. Nei diversi colori sono riportate le mutazioni negli esoni del gene LMNA a tutt'oggi identificate responsabili di CMD con o senza blocco atrioventricolare (BAV) e con o senza miopatia associata.

tazioni patologiche del gene LMNA e con CMD associata a BAV⁵². L'età media cui è atteso presentarsi il fenotipo è circa 40 anni: nella nostra esperienza tuttavia abbiamo registrato un esordio a 27 anni ed una morte improvvisa aritmica in un giovane di 18 anni (dati recenti, non pubblicati). Quindi non è clinicamente sicuro non attendersi alcuna manifestazione clinica prima dei 40 anni.

Cardiomiopatia dilatativa non associata a disturbi di conduzione atrioventricolare (Tab. I, Fig. 1). Sono stati descritti 4 casi di CMD familiare a trasmissione autosomica dominante in cui non sono stati registrati né disturbi della conduzione né interessamento muscolare^{12,15-17} ma sono state segnalate aritmie sopraventricolari, in particolare fibrillazione e flutter atriali. Va tuttavia sottolineato come le due sole famiglie descritte a tutt'oggi in letteratura i cui pazienti presentavano CMD e fibrillazione atriale erano entrambe correlate ad una stessa mutazione (E161K)^{12,16}.

Cardiomiopatia dilatativa associata a coinvolgimento del muscolo scheletrico di natura ed entità variabile, con o senza disturbi di conduzione atrioventricolare (Tab. I, Fig. 1). È stato osservato come l'eterozigotità per delezione di un singolo nucleotide nell'esone 6 del gene LMNA cosegrega sia con le alterazioni cardiache sia con quelle scheletriche osservate nella famiglia studiata (MDDC1) caratterizzata da CMD di grado severo e variabile coinvolgimento muscolare scheletrico: la mutazione cioè può risultare in una forma di CMD con associati disturbi di conduzione atrioventricolare, in una forma di CMD associata ad alterazioni muscolari scheletriche simili a EDMD e in una forma di CMD con distrofia muscolare simile alla distrofia muscolare dei cingoli¹⁸.

Un'estrema variabilità fenotipica caratterizzata da CMD più o meno associata ad aritmie cardiache e a disturbi della conduzione atrioventricolare e ad un diverso grado di coinvolgimento muscolare scheletrico (variabile da una modesta debolezza prossimale a segni compatibili con una diagnosi di EDMD, fino ad un quadro di distrofia muscolare dei cingoli invalidante), è descritta come correlata a mutazioni del gene LMNA, riscontrate in 3 famiglie e in un caso sporadico¹⁹. Gli autori osservano inoltre come la presenza di un coinvolgimento muscolare scheletrico, di aritmie sopraventricolari, di difetti di conduzione e di una CMD lieve sia predittiva della presenza di mutazioni del gene LMNA. A questo proposito va considerata la corretta classificazione del disordine nell'ambito della variabilità fenotipica delle miopatie da difetti del gene LMNA. Questi pazienti sono facilmente distinguibili, proprio per la miopatia clinicamente rilevante, dai pazienti che si presentano al cardiologo con CMD e BAV.

Più recentemente è stato descritto un nuovo fenotipo clinico caratterizzato da CMD severa associata a di-

sturbi di conduzione atrioventricolare e/o aritmie sopra-/ventricolari e ad una specifica miopatia del muscolo quadricipite in una famiglia francese: tipicamente, nei soggetti affetti, il disordine neuromuscolare precedeva la comparsa dei disturbi cardiaci; tutti i soggetti affetti e con disturbo neuromuscolare presentavano disturbi cardiaci. In tutti gli affetti i livelli di creatinfosfochinasi risultavano normali³⁸. In questa famiglia è stata identificata la mutazione missenso R377H del gene LMNA, descritta anche in un'altra famiglia con differente coinvolgimento muscolare¹⁹.

Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss a trasmissione autosomica dominante (Tab. I). Il cardiologo deve conoscere questo tipo di distrofia muscolare perché tipicamente i pazienti giungono all'impianto di pacemaker e più tardivamente sviluppano CMD.

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 atrioventricolare (bradicardia sinusale, allungamento dell'intervallo PQ, BAV di vario grado); questi precedono la manifestazione di cardiomiopatia che compare di solito nella terza decade di età²⁰. Tra le manifestazioni precoci dell'EDMD vanno considerate anche l'extrasistolia sopraventricolare, il flutter e la fibrillazione atriale oltre alla condizione, non rara, della paralisi atriale⁵³.

La malattia è autosomica dominante quando legata a mutazioni del gene LMNA e recessiva X-linked quando legata a mutazioni del gene dell'emerina. La forma autosomica dominante e quella X-linked sono clinicamente simili. Sono state identificate mutazioni in numerose famiglie affette da EDMD a trasmissione autosomica dominante (Tab. I)²¹⁻²⁶. È descritta anche una mutazione omozigote (C66T) del gene LMNA che determina la sostituzione di H222Y responsabile di una forma di EDMD a trasmissione autosomica recessiva²³.

Lipodistrofia familiare parziale tipo Dunnigan (Tab. I). Il cardiologo può incontrare questa condizione per disturbi del ritmo, disturbi della conduzione e tardivamente comparsa di CMD.

Le lipodistrofie sono un gruppo eterogeneo di disordini del tessuto adiposo caratterizzate da perdita selettiva di grasso da varie parti del corpo. La perdita di tessuto adiposo può essere limitata o diffusa e questo determina la comparsa o meno di disturbi metabolici: mentre infatti le forme localizzate rappresentano

per lo più un problema estetico, nelle forme diffuse vi può essere la comparsa di insulino-resistenza, ipertrigliceridemia, diabete mellito giovanile ed epatosteatosi³⁹.

Tra le forme localizzate, la FPLD si manifesta clinicamente all'epoca della pubertà con perdita di tessuto adiposo sottocutaneo dalle estremità (comparsa del tipico aspetto di "ingrossamento della muscolatura") e dal tronco. Possono quindi comparire il "doppio petto", un accumulo di grasso a livello sopraclavicolare e viso tondo. Possono coesistere irsutismo, irregolarità del ciclo mestruale, policistosi ovarica, acanthosis nigricans e pancreatite acuta^{30,39}.

Recentemente, è stata descritta una mutazione missenso sull'esone 9 del gene LMNA in una famiglia e in un caso sporadico il cui fenotipo era caratterizzato dall'associazione di distrofia muscolare, lipodistrofia e disturbi del ritmo cardiaco³⁵. Inoltre è stata identificata una mutazione sull'esone 1 (R60G) in madre e figlia entrambe affette da lipodistrofia di Dunnigan fin dall'adolescenza e da coinvolgimento cardiaco ad esordio tardivo con disfunzione ventricolare, disturbi di conduzione atrioventricolare ed aritmie. Entrambe le mutazioni riportate erano già state descritte in famiglie diverse ma associate, rispettivamente, ad EDMD a trasmissione autosomica dominante senza lipodistrofia^{21,22} e a CMD con disturbi di conduzione⁷.

Distrofia muscolare dei cingoli di tipo 1B (Tab. I). 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 recessiva²⁰. Nella distrofia muscolare dei cingoli di tipo 1B può essere presente un coinvolgimento cardiaco caratterizzato prevalentemente da disturbi di conduzione atrioventricolare^{24,36,37}.

Displasia mandibulo-acrale (Tab. I). Non è segnalato a tutt'oggi coinvolgimento cardiaco in questi pazienti. La displasia mandibulo-acrale è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata clinicamente da bassa statura, ipoplasia mandibolare e clavicolare, acro-osteolisi, irrigidimento delle articolazioni, voce di tonalità alta, difetti dell'ectoderma come atrofia cutanea, alopecia e displasia delle unghie e lipodistrofia^{39,40}. La lipodistrofia si può manifestare con due pattern caratteristici: A) perdita di grasso sottocutaneo dalle estremità e B) perdita di grasso sottocutaneo più generalizzata coinvolgente il volto, tronco ed estremità. Non sono segnalate anomalie cardiache nei 9 individui affetti da displasia mandibulo-acrale appartenenti a 5 famiglie italiane di consanguinei originate da una zona del centro Italia, portatori di una mutazione missenso (R527H) nell'esone 9 del gene LMNA⁴⁰, ed in casi di displasia mandibulo-acrale associati a lipodi-

strofia, sia di tipo A associata a mutazioni del gene LMNA, sia di tipo B non associati a difetti del gene LMNA⁴¹.

Malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 2 a trasmissione autosomica recessiva (Tab. I). Anche in questa condizione, non è stato a tutt'oggi descritto coinvolgimento cardiaco. Mutazioni del gene LMNA sono responsabili della forma assonale della malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 2 a trasmissione autosomica recessiva^{42,43}. Il fenotipo è caratterizzato da un decorso clinico rapido e severo e da un tipico coinvolgimento muscolare prossimale⁴³.

Sindrome distrofica multisistemica (Tab. I). La scoperta di nuove mutazioni missenso sull'esone 1 nel gene LMNA in 2 famiglie con FPLD, difetti cardiaci di conduzione associati a cardiomiopatia e distrofia muscolare di grado moderato ha portato alla definizione di una nuova entità clinica denominata sindrome distrofica multisistemica. La severità e l'età di insorgenza di questi fenotipi sembrano dipendere dalla localizzazione delle mutazioni missenso⁴⁴. Questa ipotesi merita tuttavia una conferma.

Nuovo fenotipo "complesso" (Tab. I). Un ulteriore nuovo fenotipo con interessamento cardiaco associato a difetti del gene LMNA è stato descritto in un soggetto portatore di una nuova mutazione sull'esone 2 del gene LMNA. Il fenotipo è caratterizzato da lipoatrofia acquisita generalizzata con diabete insulino-resistente, ipertrigliceridemia, steatosi epatica massiva, manifestazioni cutanee caratterizzate da papule leucomelanoderliche disseminate, interessamento miocardico e valvolare (ipertrofia concentrica ventricolare sinistra, ispessimento e presenza di noduli fibrosi nelle cuspidi aortiche, calcificazioni dell'anulus mitralico, insufficienza mitro-aortica), incremento delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro e delle pressioni polmonari, sporadica extrasistolia sopraventricolare. Non sono descritti disturbi della conduzione atrioventricolare⁴⁵.

Sindrome della progeria di Hutchinson-Gilford (Tab. I). Si tratta di un raro disordine genetico caratterizzato 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.

Recentemente, 18 pazienti su 23 analizzati, affetti da HGPS, sono risultati portatori di un'identica mutazione *de novo* nell'esone 11 del gene LMNA (G608G); una seconda mutazione nello stesso codone è stata identificata in un ulteriore paziente (G608S); infine in un altro paziente è stata identificata una mutazione puntiforme nell'esone 2 (E145K). Le mutazioni riscontrate più di frequente sono sostituzioni silenti e determinano l'attivazione di un sito criptico di *splice* entro l'esone

11 che produce una proteina troncata di 50 aminoacidi vicino all'estremità carbossi-terminale⁴⁸. Cao e Hegele⁴⁶ hanno inoltre identificato altre 4 mutazioni in 7 soggetti non correlati affetti da HGPS. Tali mutazioni erano assenti in 100 controlli sani e in 2 pazienti affetti dalla sindrome di Wiedemann-Rautenstrauch, malattia rara con caratteristiche progeroidi dalla nascita, multiple anomalie somatiche e scarsità di tessuto adiposo sottocutaneo.

“Variante atipica” della sindrome di Werner (Tab. I). La sindrome di Werner è una malattia a trasmissione autosomica recessiva molto simile fenotipicamente alla progeria⁵⁰. Recentemente sono state trovate 3 nuove mutazioni nel gene della lamina in 4 pazienti appartenenti a famiglie non correlate, affetti dalla “variante atipica” della sindrome di Werner, caratterizzata da insorgenza più precoce rispetto alla forma classica⁵¹; nel paziente portatore della mutazione A57P era presente CMD.

Prima il blocco atrioventricolare o la cardiomiopatia dilatativa?

Una recente metanalisi di 267 pazienti con CMD da difetti nel gene della lamina dimostra come il BAV preceda invariabilmente la comparsa di CMD⁵⁴. La possibilità di disporre di un marcatore clinico come il BAV consente al cardiologo di poter sospettare, e quindi rapidamente verificare mediante indagine genetica, pazienti con CMD da difetto del gene LMNA.

Morte improvvisa e cardiomiopatia dilatativa

Negli ultimi anni è emerso come la morte improvvisa rappresenti un evento clinico frequente nei pazienti con CMD da difetti nel gene della lamina^{10,54,55}. Nella sopracitata metanalisi di 267 pazienti con difetti del gene LMNA il 25% dei casi andava incontro a morte improvvisa⁵⁴. Anche in una successiva esperienza finlandese di 20 pazienti con CMD, portatori di difetti nel gene della lamina, 5 casi (25%) hanno avuto evoluzione maligna con eventi tra cui la morte improvvisa¹¹. Recentemente infine, dallo studio di una grande famiglia con CMD da difetto di lamina, portatrice di una mutazione nell'esone 3 (N195K), è emerso che l'endpoint morte improvvisa risultava numericamente della stessa importanza dell'evoluzione a scompenso cardiaco congestizio⁵⁶. Da queste esperienze sembra emergere come problema prioritario la necessità di effettuare lo screening per la prevenzione della morte improvvisa nei pazienti con CMD da difetto di lamina attraverso l'utilizzo di un work-up che preveda procedure elettrofisiologiche, l'eventuale impiego di terapia ablativa e l'impianto di defibrillatori automatici impiantabili⁵⁶.

Cosa serve al cardiologo?

Da quanto sopra riportato emerge chiaramente come difetti dello stesso gene producano fenotipi diversi, alcuni con esclusivo interessamento di un organo, altri sindromici complessi.

Il paziente che tipicamente giunge all'attenzione cardiologica è:

- affetto da CMD associata a BAV;
- affetto da BAV senza cardiomiopatia o miopatia: in questo caso è necessario verificare se vi sia familiarità per CMD con o senza disturbi di conduzione atrioventricolare. Nella nostra esperienza di BAV “idiopatici” familiari senza CMD nel paziente index e nei familiari, non abbiamo identificato difetti del gene LMNA (12 famiglie, dati parzialmente pubblicati nel 2002⁸). In questa fase di “apprendimento” sull'associazione tra difetti del gene LMNA e fenotipi è comunque opportuno valutare la possibilità che un BAV possa essere l'espressione precoce del fenotipo più completo BAV + CMD;
- inviato da colleghi miologi per impianto di pacemaker in caso di EDMD o di “miopatia variabile” associata a BAV, o inviato sempre dai colleghi miologi per la gestione di uno scompenso cardiaco. È bene distinguere rigorosamente le configurazioni cliniche all'interno delle quali si collocano i diversi quadri osservati. Diversamente, si rischia di non riuscire ad inquadrare correttamente il problema clinico limitando l'applicazione pratica delle conoscenze di genetica molecolare;
- inviato da colleghi internisti o neurologi con diagnosi di sindrome complesse all'interno delle quali spicca comunque il dato relativo al disturbo di conduzione atrioventricolare.

Per ognuna delle situazioni sopracitate il cardiologo dovrà tenere presente la possibilità che all'interno della stessa famiglia non tutti gli affetti presentino identiche caratteristiche fenotipiche. Lo screening cardiologico, elettrocardiografico, ecocardiografico e biochimico (in particolare il dosaggio della creatinfosfochinasi) sarà tanto più utile per i familiari quanto maggiore è la consapevolezza di poter identificare nella maggior parte dei pazienti con marker tipici il difetto causale, giungendo così, oltre che a diagnosi precoci, anche a diagnosi pre-cliniche. Il peso di aumentati valori della creatinfosfochinasi è di per sé limitato e poco specifico. La diagnosi differenziale si pone con le distrofinopatie, che sono tuttavia X-linked e non presentano tipicamente BAV oppure con l'EDMD da difetti del gene dell'emierina che tuttavia presenta un fenotipo muscolare caratteristico ed è trasmessa secondo modalità X-linked, oppure ancora con forme rare di miopatia associata a cardiomiopatia, per lo più autosomiche recessive e con quadri muscolari rilevanti (Tab. II). In qualsiasi caso il paziente giunga all'attenzione clinica per “miopatia”, l'inquadramento clinico è integrato (miologo-cardiologo). Il problema si pone principalmente per il paziente “puramente” cardiologico. In questo ambito l'associa-

Tabella II. Diagnosi differenziale delle cardiomiopatie dilatative (CMD) familiari.

Gene/proteina	Trasmissione	Fenotipi e marcatori clinici	Creatinfosfochinasi sierica
Distrofina	X-linked	CMD + onda Q in DI, DII, DIII, aVF, aVL, V ₆ Tachicardia sinusale	>
Emerina	X-linked	CMD + BAV Aritmie sopraventricolari Paralisi atriale	>
Tafazzina	X-linked	Sindrome di Barth (con > di acido metilglutaconico nelle urine) Ventricolo sinistro non compatto (forma infantile)	-
Lamina A/C	AD	CMD + BAV (stragrande maggioranza) CMD +/- BAV + coinvolgimento variabile del muscolo scheletrico	- >
Desmina	AD	CMD CMD CMD + miopatia	- - >
Epicardina	AD	CMD + sordità neurosensoriale	-
Fosfolambano	AD	CMD	-
Titina	AD	CMD	-
Vinculina	AD	CMD	-
Catena pesante β -miosina	AD	CMD	-
Actina	AD	CMD	-
Troponina T cardiaca	AD	CMD	-
α -tropomiosina	AD	CMD	-
β -sarcoglicano	AR	CMD severa + distrofia dei cingoli	>
δ -sarcoglicano	AD	CMD	>
α -sarcoglicano	AR	CMD + distrofia dei cingoli	>
	AR	Distrofia dei cingoli +/- CMD	>

AD = autosomica dominante; AR = autosomica recessiva; BAV = blocco atrioventricolare.

zione CMD e BAV è la più documentata (pressoché tutti i casi descritti con rare eccezioni) ed è quindi quella che merita considerazione prioritaria.

Riassunto

La lamina nucleare è una struttura multimerica associata alla superficie nucleoplasmatica della membrana interna nucleare. Nei mammiferi sono state descritte tre lamine: A, B e C con un peso molecolare variabile da 60 000 a 78 000 Da. Le lamine A e C hanno una stretta omologia di sequenza, mentre un maggior grado di diversità viene osservato nella sequenza della lamina B. Da un punto di vista classificativo, le lamine rientrano nell'ambito dei filamenti intermedi; sono sintetizzate nel citoplasma e, come tutte le proteine di neosintesi di pertinenza nucleare, vengono importate dal citoplasma nel nucleo come polipeptidi maturi. A questa regola rispondono sia la lamina B che la lamina C mentre la lamina A viene clivata prima dell'importazione e quindi riasssemblata. Il gene della lamina A/C (LMNA) mappa in 1q21.2-q21.3. Difetti del gene LMNA causa-

no diversi fenotipi: tra questi la cardiomiopatia dilatativa (CMD) associata a disturbi di conduzione atrioventricolare. Nell'ambito cardiologico il paziente si presenta con fenotipo clinico dominato dalla CMD e dal blocco atrioventricolare (BAV). Più raramente si rilevano aritmie sopraventricolari senza BAV. Il fenotipo clinico a presentazione miopatia si può associare anche alla CMD con BAV ed è solitamente riferito dal neurologo al cardiologo. Rarissima infine la CMD non associata a disturbi di conduzione atrioventricolare. Il cardiologo oggi sa che CMD autosomiche dominanti con BAV sono candidate elettive all'analisi del gene LMNA.

Parole chiave: Cardiomiopatia familiare; Diagnosi; Geni.

Bibliografia

1. Krohne G, Benavente R. The nuclear lamins: a multigene family of proteins in evolution and differentiation. *Exp Cell Res* 1986; 162: 1-10.
2. Lebel S, Raymond Y. Lamin A is not synthesized as a large

- er precursor polypeptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 149: 417-23.
3. McKeon FD, Kirschner MW, Caput D. Homologies in both primary and secondary structure between nuclear envelope and intermediate filaments proteins. *Nature* 1986; 319: 463-8.
 4. Fisher DZ, Chaudhary N, Blobel G. cDNA sequencing of nuclear lamins A and C reveals primary and secondary structural homology to intermediate filament proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 6450-4.
 5. Wydner KL, McNeil JA, Lin F, Worman HJ, Lawrence JB. Chromosomal assignment of human nuclear envelope protein genes LMNA, LMNB1, and LBR by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 1996; 32: 474-8.
 6. Lin F, Worman HJ. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J Biol Chem* 1993; 268: 16321-6.
 7. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction system disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1715-24.
 8. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 981-90.
 9. Hershberger RE, Hanson EL, Jakobs PM, et al. A novel lamin A/C mutation in a family with dilated cardiomyopathy, prominent conduction system disease, and need for permanent pacemaker implantation. *Am Heart J* 2002; 144: 1081-6.
 10. Jakobs PM, Hanson EL, Crispell KA, et al. Novel lamin A/C mutations in two families with dilated cardiomyopathy and conduction system disease. *J Card Fail* 2001; 7: 249-56.
 11. Karkkainen S, Helio T, Kaartinen M, et al. A novel mutation, Ser143Pro, in the lamin A/C gene is found in several families with dilated cardiomyopathy. (abstr) *Eur Heart J* 2003; 24 (Suppl): 187.
 12. Sebillon P, Bouchier C, Bidot LD, et al. Expanding the phenotype of LMNA mutations in dilated cardiomyopathy and functional consequences of these mutations. *J Med Genet* 2003; 40: 560-7.
 13. MacLeod HM, Culley MR, Huber JM, McNally EM. Lamin A/C truncation in dilated cardiomyopathy with conduction disease. *BMC Med Genet* 2003; 4: 4.
 14. Perrot A, Genschel J, Schmidt HH, Ozcelik C, Osterziel KJ. Lamin A/C mutation in a family with dilated cardiomyopathy and conduction disease. (abstr) *Eur Heart J* 2002; 23 (Suppl): 393.
 15. Genschel J, Schmidt HH. Mutations in the LMNA gene encoding lamin A/C. *Hum Mutat* 2000; 16: 451-9.
 16. Charron P, Bouchier C, Bidot LD, et al. Mutational analysis of lamin A/C gene in dilated cardiomyopathy without conduction defect and without skeletal muscular dystrophy. (abstr) *Eur Heart J* 2002; 23 (Suppl): 394.
 17. Monserrat L, Hermida M, Barral S, et al. A novel lamin A/C mutation (TRP190ARG) associated with familial dilated cardiomyopathy. (abstr) *Eur Heart J* 2002; 23 (Suppl): 394.
 18. Brodsky GL, Muntoni F, Micioc S, Sinagra G, Sewry C, Mestroni L. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation* 2000; 101: 473-6.
 19. Taylor MRG, Fain PR, Sinagra G, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 771-80.
 20. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet* 2002; 359: 687-95.
 21. Bonne G, Raffaele di Barletta M, Varnous S, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999; 21: 285-8.
 22. Bonne G, Mercuri E, Muchir A, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. *Ann Neurol* 2000; 48: 170-80.
 23. Raffaele di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1407-12.
 24. Ki CS, Hong JS, Jeong GY, et al. Identification of lamin A/C (LMNA) gene mutations in Korean patients with autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy and limb-girdle muscular dystrophy 1B. *J Hum Genet* 2002; 47: 225-8.
 25. Brown CA, Lanning RW, McKinney KQ, et al. Novel and recurrent mutations in lamin A/C in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 2001; 102: 359-67.
 26. Felice KJ, Schwartz RC, Brown CA, Leicher CR, Grunnet ML. Autosomal dominant Emery-Dreifuss dystrophy due to mutations in rod domain of the lamin A/C gene. *Neurology* 2000; 55: 275-80.
 27. Cao H, Hegele RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 109-12.
 28. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000; 24: 153-6.
 29. Flier JS. Pushing the envelope on lipodystrophy. *Nat Genet* 2000; 24: 103-4.
 30. Schmidt HH, Genschel J, Baier P, et al. Dyslipemia in familial partial lipodystrophy caused by an R482W mutation in the LMNA gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2289-95.
 31. Hegele RA, Cao H, Huff MW, Anderson CM. LMNA R482Q mutation in partial lipodystrophy associated with reduced plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3089-93.
 32. Vigouroux C, Magrè J, Vantyghem MC, et al. Lamin A/C gene: sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2000; 49: 1958-62.
 33. Speckman RA, Garg A, Du F, et al. Mutational and haplotype analyses of families with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) reveal recurrent missense mutations in the globular C-terminal domain of lamin A/C. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1192-8.
 34. Garg A, Vinatheerthan M, Weatherall PT, Bowcock AM. Phenotypic heterogeneity in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) related to the site of missense mutations in lamin A/C gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 59-65.
 35. van der Kooi AJ, Bonne G, Eymard B, et al. Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology* 2002; 59: 620-3.
 36. Kitaguchi T, Matsubara S, Sato M, et al. A missense mutation in the exon 8 of lamin A/C gene in a Japanese case of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and cardiac conduction block. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 542-6.
 37. Muchir A, Bonne G, van der Kooi AJ, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1453-9.
 38. Charniot JC, Pascal C, Bouchier C, et al. Functional conse-

- quences of an LMNA mutation associated with a new cardiac and non-cardiac phenotype. *Hum Mutat* 2003; 21: 473-81.
39. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000; 108: 143-52.
 40. Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F, et al. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 426-31.
 41. Simha V, Agarwal AK, Oral EA, Fryns JP, Garg A. Genetic and phenotypic heterogeneity in patients with mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2821-4.
 42. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 726-36.
 43. Chaouch M, Allal Y, De Sandre-Giovannoli A, et al. The phenotypic manifestations of autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth due to a mutation in lamin A/C gene. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 60-7.
 44. Garg A, Speckman RA, Bowcock AM. Multisystem dystrophy syndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene. *Am J Med* 2002; 112: 549-55.
 45. Caux F, Dubosclard E, Lascols O, et al. A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipodystrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis and cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1006-13.
 46. Cao H, Hegele RA. LMNA is mutated in Hutchinson-Gilford progeria (MIM 176670) but not in Wiedemann-Rautenstrauch progeroid syndrome (MIM 264090). *J Hum Genet* 2003; 48: 271-4.
 47. Mounkes LC, Kozlov S, Hernandez L, Sullivan T, Stewart CL. A progeroid syndrome in mice is caused by defects in A-type lamins. *Nature* 2003; 423: 298-301.
 48. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003; 423: 293-8.
 49. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, et al. Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003; 300: 2055.
 50. Hegele RA. Drawing the line in progeria syndromes. *Lancet* 2003; 362: 416-7.
 51. Chen L, Lee L, Kudlow BA, et al. LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet* 2003; 362: 440-5.
 52. Verga L, Concardi M, Pilotto A, et al. Loss of lamin A/C expression revealed by immuno-electron microscopy in dilated cardiomyopathy with atrioventricular block caused by LMNA gene defects. *Virchows Arch* 2003; 443: 664-71.
 53. Boriani G, Gallina M, Merlini L, et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. A long-term longitudinal study. *Stroke* 2003; 34: 901-8.
 54. van Berlo J, van Tintelen JP, Crijns HJ, Pinto YM, on behalf of ICIN Working Group on Hereditary Cardiac Disease. Meta-analysis of 267 subjects with lamin mutations: are conduction disorders reliable indicators of lamin mutations? (abstr) *Eur Heart J* 2002; 23 (Suppl): 231.
 55. Becane HM, Bonne G, Varnous S, et al. High incidence of sudden cardiac death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23 (Part 1): 1661-6.
 56. Rossenbacker T, Pinto YM, van Berlo JH, et al. Dilated cardiomyopathy caused by lamin A/C mutation: need for a perspective study to prevent sudden death in lamin A/C mutation carriers. (abstr) *Eur Heart J* 2003; 24 (Suppl): 188.