



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Enfermedades de la lámina nuclear: Laminopatías**

**Nuclear lamina diseases: Laminopathies**

**Autora: Dña. Alicia Marcos Sádaba**

**Director: D. Íñigo Casafont Parra**

**Santander, Junio 2018**

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	
1.1. LA ENVOLTURA NUCLEAR .....	1
1.2. LAS LÁMINAS NUCLEARES .....	2
1.2.1. ESTRUCTURA.....	3
1.2.2. FUNCIÓN Y RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA .....	4
1.2.3. LAS LAMINOPATÍAS	
1.2.3.1. GENERALIDADES.....	5
1.2.3.2. DIAGNÓSTICO .....	10
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	10
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	10
<b>4. RESULTADOS</b>	
<b>DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY – DREIFUSS (EDMD)</b>	
4.1. GENERALIDADES.....	11
4.2. GENÉTICA.....	12
4.2.1. EMERINOPATÍA (EDMD 1).....	14
4.2.2. LAMINOPATÍA (EDMD 2).....	16
4.3. PATOFISIOLOGÍA .....	16
4.4. ESPECTRO CLÍNICO .....	17
4.4.1. DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA RELACIONADA CON LA LÁMINA NUCLEAR (L – CMD) .....	17
4.4.2. FORMA CLÁSICA DE DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY – DREIFUSS .....	19
4.4.3. DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS (LGMD1B).....	21
4.5. DIAGNÓSTICO.....	21
4.6. MANEJO .....	24
4.7. TRATAMIENTO .....	25
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	25
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	27

## RESUMEN

Las laminopatías son un conjunto de enfermedades raras que tienen en común la presencia de formas erróneas de codificación genética de las láminas, proteínas constitutivas de la lámina nuclear. Se trata de trastornos que afectan a diferentes tejidos y funciones; como el tejido muscular estriado esquelético y cardíaco, el sistema nervioso, el tejido adiposo o el tejido óseo. De entre todas las enfermedades producidas por mutaciones relacionadas con las láminas nucleares destacamos las distrofias musculares, ya que constituyen aproximadamente entre un 60 – 70% de los trastornos y de entre ellas la más importante es la distrofia muscular de Emery – Dreifuss que presenta diversas variantes. Conjuntamente con estas enfermedades se lleva a cabo el estudio de otros trastornos que provocan de forma directa o indirecta la alteración de la función de las láminas nucleares.

En este trabajo se revisan las laminopatías desde un punto de vista molecular, patogénico y clínico haciendo especial hincapié en la distrofia muscular de Emery-Dreifuss debido a la importancia que presenta en la patología clínica.

**Palabras Clave:** Envoltura nuclear, lámina, laminopatías, emerina, distrofia muscular de Emery – Dreifuss.

## ABSTRACT

Laminopathies are a group of rare diseases that have in common the presence of erroneous forms of genetic coding of lamins, constitutive proteins of the nuclear lamina. These are disorders that affect different tissues and functions; such as skeletal and cardiac striated muscle tissue, the nervous system, adipose tissue or bone tissue. Among all diseases produced by mutations related to the nuclear lamina, we highlight the muscular dystrophies, since they constitute approximately between 60 – 70% of the disorders and among them, the most important one is the Emery – Dreifuss muscular dystrophy that presents several forms. Together with these diseases, the study of other disorders that directly or indirectly cause the alteration of function of nuclear lamins is carried out.

In this paper, laminopathies are reviewed from a molecular, pathogenic and clinical point of view, with special emphasis on Emery – Dreifuss muscular dystrophy due to its importance in clinical pathology.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. LA ENVOLTURA NUCLEAR

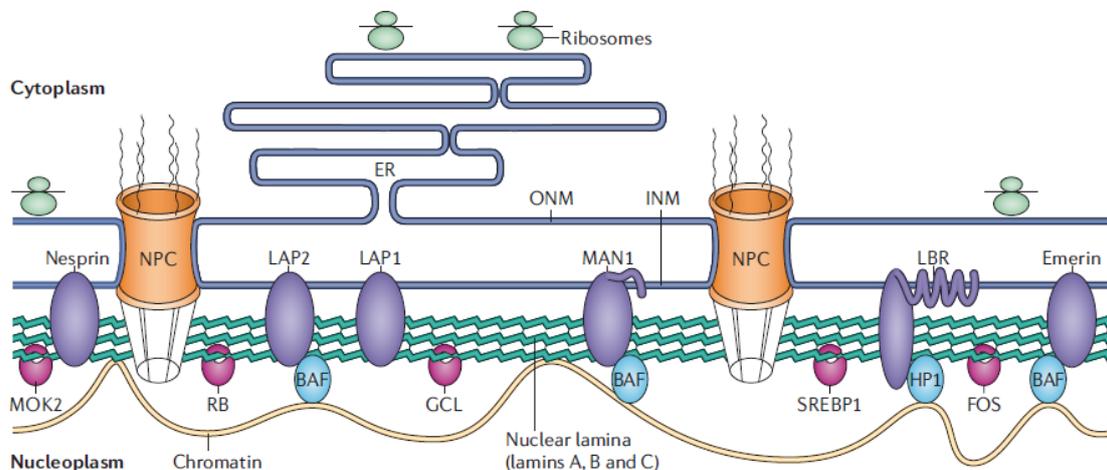
El núcleo es el compartimento celular que define las células eucariotas y está delimitado por la envoltura nuclear, la cual lo separa del citoplasma y controla el paso de macromoléculas a su través. La envoltura nuclear está constituida a su vez por tres elementos: membrana nuclear, complejo del poro nuclear y lámina nuclear (elemento clave de nuestro trabajo). (1)

La membrana nuclear consta de dos bicapas lipídicas entre las que se encuentra el espacio perinuclear. 1) La membrana nuclear externa, que se continúa con el retículo endoplásmico rugoso compartiendo con este sus propiedades bioquímicas y funcionales; y 2) la membrana nuclear interna (Figura 1), que se asocia con la lámina nuclear a través de proteínas transmembrana (LAP1, LAP2, MAN1...) involucradas a su vez en el control del ciclo celular y la organización de la cromatina. (1,2)

Conectando ambas membranas (externa e interna) se encuentra el complejo del poro nuclear, formado por unas treinta proteínas diferentes denominadas nucleoporinas, que permiten el transporte de moléculas entre el nucleoplasma y el citoplasma, realizado por distintos mecanismos en función, entre otros, del tamaño molecular de los elementos a transportar. (2)

Bajo la membrana nuclear interna se encuentra nuestro elemento estrella, la lámina nuclear, que es una envuelta compleja formada por filamentos intermedios tipo V (las láminas nucleares) que se encuentran de forma exclusiva en el núcleo y que analizaremos más en detalle posteriormente. (1–10)

Por lo tanto, este juego de membranas constituye una interfase que permite la interacción del núcleo, y consecuentemente del genoma, con el resto de la célula a través del tráfico de moléculas entre el espacio nuclear interno y externo; pero compartimentalizando de algún modo cada una de sus funciones (replicación, transcripción y traducción del genoma) a un espacio concreto. (2)



**Figura 1 | Estructura de la lámina nuclear.** La lámina nuclear descansa en la superficie interna de la membrana nuclear interna (INM) donde, entre otras, se une a los complejos del poro nuclear (NPC) así como a numerosas proteínas de la envoltura nuclear (nesprina, emerina o LAP, entre otras). (3)

## 1.2. LAS LÁMINAS NUCLEARES

En la especie humana existen tres genes que codifican las siete láminas nucleares distintas que conocemos.

1) El gen **LMNA**, localizado en los cromosomas 1q21.2 – q21.3 y formado por 12 exones, codifica las láminas A, C, AΔ10 y C2, siendo las dos primeras los productos

fundamentales y predominantes de las células diferenciadas, ya que la lámina C2 aparece exclusivamente durante la espermatogénesis y la lámina AΔ10 se ha visto de forma exclusiva y a bajos niveles en los carcinomas que derivan de colon, pulmón y mama.

2) **LMNB1** (cromosoma 5q23.3 – q31.1) codificando la lámina B1.

3) **LMNB2** (cromosoma 19p13.3) que hace lo propio con las láminas B2 y B3, siendo esta última expresada de forma exclusiva en las células germinales masculinas y contribuyendo a la morfología característica de los núcleos espermáticos. (1–5)

Las láminas tipo B se expresan en las células madre pluripotentes y sus linajes diferenciados (6) y son esenciales para el mantenimiento de la integridad nuclear, supervivencia celular y desarrollo normal de la célula; ya que se ha visto que se requiere la expresión de al menos una de ellas en todas las células del organismo para su viabilidad. Las láminas tipo A, por el contrario, aparecen de forma exclusiva en células diferenciadas, lo que parece relacionarse con su papel en la diferenciación celular y funciones más especializadas. (1,2,5)

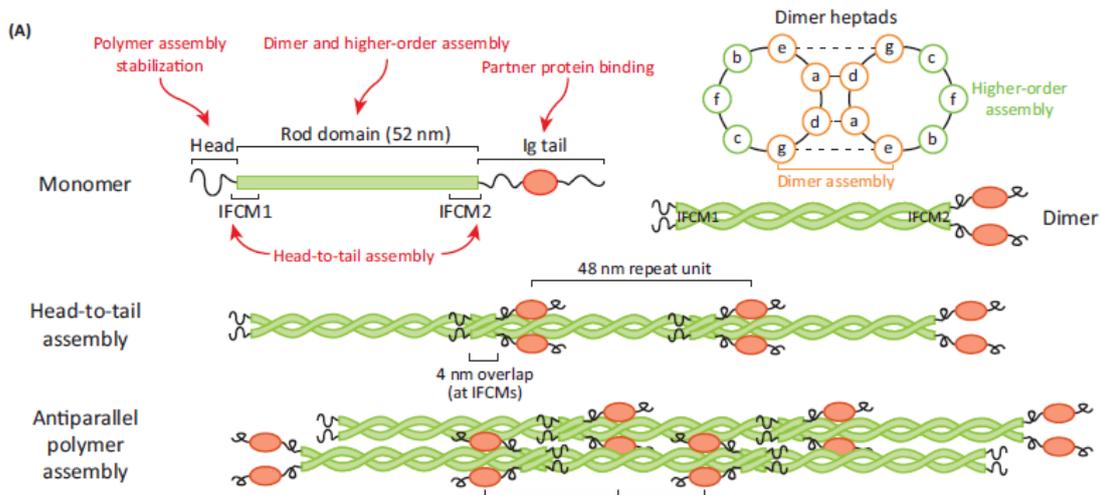
### 1.2.1. ESTRUCTURA

Las láminas nucleares son un grupo de filamentos intermedios tipo V por lo que comparten las características de estos, estando formadas por una cabeza amino terminal, una parte central alfa helicoidal, constituida por cuatro dominios (1A, B, 2A, B), y una cola carboxiterminal. Esta última contiene un motivo CaaX, ausente en la lámina tipo C, un dominio IF – like y una **secuencia de localización nuclear (NLS)** que las diferencia de los filamentos intermedios citoplasmáticos y cuya mutación produce alteraciones en el ensamblaje de las láminas en el citoplasma. (1–4)

Las láminas nucleares (A, B1 y B2) sufren un proceso madurativo que les permite ser señalizadas a la periferia del núcleo y estabilizar sus interacciones con la membrana nuclear interna. Este proceso es llevado a cabo a través de una serie de reacciones que tienen importancia en la patogénesis de algunas laminopatías.

La primera reacción que tiene lugar es la prenilación, que consiste en la unión de un grupo farnesilo al motivo CaaX de las preláminas A, B1 y B2. Posteriormente se escinden los aminoácidos terminales –aaX exponiéndose así el extremo C – terminal que sufrirá una metilación llevada a cabo por una transferasa, la cual confiere mayor hidrofobicidad a las láminas y permite su asociación con la membrana nuclear interna. Es en este punto donde finalizan los cambios postraduccionales de las láminas B. Sin embargo, en el caso de la todavía prelámina A, se producirá una última escisión (a través de la proteína codificada por el gen *Zmpste24*) de 15 aa del extremo carboxiterminal concluyendo así su maduración y generándose la lámina A madura. (2,4,8)

Además de los cambios postraduccionales, las láminas sufren un conjunto de plegamientos hasta alcanzar su conformación definitiva (Figura 2). Primero se pliegan sobre sí mismas formando dímeros (homo y heterodímeros) de unos 50nm, que posteriormente se ensamblarán a través de interacciones longitudinales cabeza – cola en polímeros de mayor longitud. Tras esto, dos de los polímeros se asocian antiparalela y lateralmente constituyendo protofilamentos (formados por cuatro moléculas). Y finalmente, los protofilamentos se ensamblan en filamentos (IF – like) de 10 nm. (4,7)



**Figura 2 | Ensamblaje de las láminas.** Inicialmente las láminas sufren un plegamiento que forma dímeros (arriba a la derecha), los cuales posteriormente se ensamblan generando polímeros de mayor longitud, que se asocian a su vez formando protofilamentos para finalmente constituir los filamentos IF – like. Modificado de (9)

Aunque lo habitual es que el ensamblaje de los protofilamentos se realice de esta forma, existe un amplio abanico de posibilidades en función de los requerimientos funcionales y mecánicos del núcleo, que permite adaptar así su estructura a las distintas situaciones. (7)

### 1.2.2. FUNCIÓN Y RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA

La función principal de la lámina nuclear es proporcionar estabilidad mecánica a la envoltura nuclear así como interactuar con la cromatina y participar en su adecuada organización y función en el núcleo celular. A pesar de que cada vez comprendemos más sobre la estructura de las láminas, su ensamblaje y maduración; continúa siendo una incógnita el proceso por el cuál mutaciones en tres genes concretos son capaces de producir un espectro tan amplio de fenotipos patológicos. Se postulan distintas hipótesis en cuanto a las **funciones** que parecen desarrollar las láminas nucleares en las células y las implicaciones que podrían tener en la patología. (3)

Se ha visto que mutaciones en el gen *LMNA* producen alteraciones en el núcleo que conllevan mayor fragilidad e inestabilidad, presumiendo un posible papel mecánico de las láminas en las células. Este fenómeno se basa en el análisis de ratones *LMNA* <sup>-/-</sup> en los que se observaron alteraciones nucleares, aumento de fragilidad y menor rigidez mecánica. Se postula que esta disminución de la expresión de lámina A tendría

importancia a la hora de aumentar la facilidad en el paso de células a través de espacios estrechos (debido al aumento de la deformabilidad nuclear), lo cual podría relacionarse de alguna forma con una mayor tendencia a la aparición de metástasis a consecuencia de tumores. Además, el ratio lámina A/B se correlaciona con la elasticidad tisular; observándose altos niveles de expresión de lámina A en tejidos como cartílago, hueso, músculo o corazón. Mientras que aquellos que son más flexibles (hígado, riñón o cerebro) presentan un baja expresión de la misma. De tal forma que dentro de la función mecánica de estas láminas también se encuentra el variar su composición en función del tejido en el que se expresan. (3,6,9)

Asimismo, las alteraciones en la unión de la lámina nuclear a la cromatina impiden su correcta organización, produciendo consecuentemente alteraciones en la transcripción que contribuyen a la patogénesis de estas enfermedades y tienen implicación en la regulación genética. Se ha visto por tanto que juegan un papel importante como andamiaje para la organización de los complejos de la RNA polimerasa II. (3,4)

Como se comentó previamente, las láminas tipo A se expresan en células más diferenciadas, es por esto que mutaciones en el gen *LMNA* parecen ser las responsables de un retraso en la diferenciación o dificultad para mantener el estado diferenciado en determinadas células.

Además, se ha visto que las láminas A y C son capaces de unirse a la proteína del retinoblastoma (Rb) evitando así la destrucción de las células por el proteasoma y deteniendo de forma indirecta el envejecimiento celular. En contraposición, este hecho también se ha relacionado con la posible capacidad de la prelámina A farnesilada de activar a p53, produciendo de alguna forma el efecto contrario, dando lugar a un envejecimiento acelerado. Estas células senescentes tienen a su vez niveles disminuidos de lámina B1, lo que produce un remodelamiento de la envoltura nuclear que podría utilizarse como marcador para identificar este tipo de células. (3,5,6)

Se postula también, a tenor de su unión a la proteína del retinoblastoma, la posible implicación de las láminas A y C en la regulación de la replicación del DNA; ya que dicha unión permite la localización de esta proteína en los focos de replicación intranucleares regulando la transición entre las fases G1 y S del ciclo celular. Se ha visto por tanto que en aquellas células que presentan un déficit de láminas A y C, existe un remanente de proteína de Rb que no se une a las mismas y no se encuentra localizado en estos focos de replicación intranuclear, haciendo que las células entren de forma precoz en fase S y disregulando así el ciclo. (4)

### 1.2.3. LAS LAMINOPATÍAS

#### 1.2.3.1. GENERALIDADES

Las laminopatías son enfermedades que se producen por mutaciones en los genes que codifican las láminas nucleares. Podemos distinguir dos tipos fundamentales: 1) las laminopatías primarias, que son aquellas producidas por mutaciones en el gen *LMNA* y 2) las laminopatías secundarias, producidas por mutaciones en los genes *LMNB1* y *2*, en las proteínas que llevan a cabo las modificaciones postraduccionales de

la prelámina A (Zmpste-24), así como en las proteínas de unión a las láminas. Actualmente existen unas 464 mutaciones en el gen *LMNA* diferentes identificadas de entre 2251 sujetos (<http://www.umd.be/LMNA/>). (1,2)

Las mutaciones en las láminas B1 y B2 parecen ser letales en humanos, es por esto que se han relacionado exclusivamente con dos tipos de enfermedades. La leucodistrofia de inicio en la edad adulta que es una laminopatía secundaria autosómica dominante producida por una mutación en el gen *LMNB1* que se traduce en una duplicación en el locus de la lámina B1. Constituye una enfermedad lentamente progresiva caracterizada por la pérdida simétrica de mielina en el SNC. Esta pérdida presenta unas manifestaciones clínicas muy similares a la Esclerosis Múltiple, perdiendo progresivamente las habilidades motoras finas y cursando con síntomas autonómicos. Parece ser que el aumento de niveles de lámina B1 en los oligodendrocitos se traduce en la represión de genes implicados en la síntesis de mielina, lo que explicaría el cuadro clínico que acontece. Por otra parte, mutaciones heterocigotas en el gen *LMNB2* producen el Síndrome de Barraquer – Simons, una lipodistrofia progresiva adquirida. (5,6)

Las alteraciones en estos dos genes son poco comunes y generan únicamente las dos patologías recientemente comentadas, por lo que esta revisión se basará en el estudio de las laminopatías primarias, producidas por mutaciones en el gen *LMNA*. A pesar de ser mutaciones con gran heterogeneidad, tienen unos efectos relativamente específicos en determinados tejidos y que nos permiten a su vez su clasificación en cinco grupos (Figura 3), facilitando así el estudio de las mismas: 1) Distrofias musculares, 2) Neuropatías, 3) Lipodistrofias, 4) Síndromes progeroides, 5) Síndromes superpuestos. (2)

GROUP	DISEASE	MODE OF INHERITANCE	EFFECTS ON PROTEIN	CLINICAL PHENOTYPE
1	<b>Emery – Dreifuss muscular dystrophy, type 2</b>	Autosomal dominant	Misfolding or failure to assemble lamin A, leading to partial or complete loss of function	Slowly progressive contractures and muscle weakness; wasting of skeletal muscle and cardiomyopathy with conduction disturbances
	<b>Emery – Dreifuss muscular dystrophy, type 3</b>	Autosomal recessive	Unknown	
	<b>Limb girdle muscular dystrophy</b>	Autosomal dominant	Unknown; one synonymous mutation leads to mutant lamin A with 15 additional amino acids	Slowly progressive shoulder and pelvic muscle weakness and wasting; later development of contractures and cardiac disturbances

	<b>Dilated cardiomyopathy type 1A</b>	Autosomal dominant	Unknown; head and rod domains usually affected	Ventricular dilatation, impaired systolic contractility, arrhythmias, conduction defects
2	<b>Charcot – Marie – Tooth disease, type 2B1</b>	Autosomal recessive	Rod domain affected; could affect lamin binding interactions	Lower-limb motor deficits, walking difficulty, secondary foot deformities and reduced or absent tendon reflexes in the second decade
3	<b>Familial partial lipodystrophy, Dunnigan type</b>	Autosomal dominant	Globular domain affected; no effect on three dimensional structure, but protein interactions could be altered	Loss of adipose tissue in the trunk and limbs with concomitant accumulation in the neck and face; often includes insulin-resistant diabetes, hypertriglyceridemia and increased susceptibility to atherosclerosis
	<b>Mandibuloacral dysplasia</b>	Autosomal recessive usually; one compound heterozygote reported	Unknown; mutation affects the surface of the C-terminal domain that is common to both lamin A and C; could affect protein interactions	Delayed closure of cranial sutures, dental crowding, short stature, lipodystrophy, joint contractures, mandibular and clavicular hypoplasia, acroosteolysis, alopecia and insulin resistance
4	<b>Hutchinson – Gilford progeria syndrome</b>	<i>De novo</i> mutations	Creates a permanently farnesylated 'progerin' protein with 50 internally deleted amino acids near the C terminus	Premature ageing including alopecia, loss of subcutaneous fat and premature atherosclerosis; death in early teens

	<b>Atypical Werner syndrome</b>	Autosomal dominant	Unknown; interactions with other proteins could be altered	Premature ageing beginning in the second decade; cataracts, sclerodermatous skin, premature atherosclerosis, hair greying
5	<b>Generalized lipodystrophy/lipodystrophy</b>	Autosomal dominant	Unknown	Variable phenotypic overlap with other laminopathies with generalized lipodystrophy or lipodystrophy; other features include diabetes, hypertriglyceridemia and progeroid features

**Figura 3 | Laminopatías producidas por defectos en el gen LMNA.** Tabla que contiene las laminopatías más características clasificadas en cinco grupos que facilitan su estudio: 1) Distrofias musculares, 2) Neuropatías, 3) Lipodistrofias, 4) Síndromes progeroides, 5) Síndromes superpuestos. Modificado de (3)

Las distrofias musculares constituyen aproximadamente un 60 – 70% de los trastornos producidos por mutaciones relacionadas con las láminas A y C. La más importante de ellas es la **distrofia muscular de Emery-Dreifuss**, que fue descrita por primera vez en 1966 y es la laminopatía más prevalente afectando a 1 de cada 100.000 nacimientos. Cursa con afectación de músculo esquelético y cardíaco cuya tríada clínica característica se compone de contracturas articulares precoces, debilidad muscular progresiva y afectación cardíaca (fundamentalmente alteraciones de la conducción, arritmias y miocardiopatía dilatada). Este tipo de distrofia muscular puede tener distintos mecanismos de herencia; ligada al X, responsable de las mutaciones en el gen *EMD* que codifica la proteína emerina o formas autosómicas, que son las que se relacionan con mutaciones en el gen *LMNA* que codifica las láminas A y C. (1)

Dentro de las neuropatías cabe destacar la enfermedad de Charcot Marie Tooth, que fue descrita por primera vez en 1886 y hoy en día se asocia con la mutación de unos 40 genes diferentes. Se considera el grupo más predominante de neuropatías hereditarias con una prevalencia de 1/2.500 personas. De entre los distintos tipos de enfermedad, interesa la forma autosómica recesiva (CMT2B1), por ser producida por una mutación en el gen *LMNA*. Los pacientes con CMT tipo 2 presentan una reducción discreta en la velocidad de conducción nerviosa por lo que no cursan con una clínica demasiado florida; desarrollando principalmente: atrofia muscular de inicio temprano y predominio en extremidades distales inferiores, pie cavo, dedos en garra y alteración de la marcha. (2)

Las lipodistrofias son enfermedades que se caracterizan por una pérdida variable de tejido adiposo. Su particularidad radica en que esta pérdida de tejido condiciona

complicaciones metabólicas (diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, etc) que pueden llegar a ser potencialmente graves. De entre ellas, hay una que merece especial atención, la lipodistrofia parcial familiar tipo 2 o de Dunnigan (FPLD2 por sus siglas en inglés) que es un trastorno autosómico dominante producido por una mutación heterocigota en el gen *LMNA*. Estos pacientes sufren disminución de tejido adiposo subcutáneo a partir de la adolescencia. Esta pérdida se desarrolla de forma gradual en extremidades, nalgas y tronco; simultáneamente se produce un acúmulo de tejido adiposo alrededor de la cara, cuello y espalda. Los pacientes pueden sufrir, a consecuencia de estas alteraciones y como se mencionó previamente, complicaciones de tipo diabetes, dislipemia, hipertensión arterial y esteatosis hepática. Además, el descontrol metabólico puede producir amenorrea, hirsutismo así como acantosis nigricans. (1,2)

De entre los síndromes progeroides el más importante, principalmente por los avances que se están llevando a cabo en el ámbito terapéutico, es la progeria de Hutchinson – Gilford (HGFS); un trastorno genético muy raro y fatal que produce envejecimiento prematuro, con una incidencia estimada de 1/8.000.000 de nacimientos. El 90% de los casos son producidos por mutaciones de novo en el gen *LMNA* que tiene como consecuencia un acúmulo de progerina, una prelámina A que permanece farnesilada. Se trata de pacientes que nacen sin ningún tipo de alteración, pero que a lo largo del año de vida desarrollan, entre otros: talla baja, pérdida de peso, alopecia, esclerodermia, pérdida de grasa subcutánea, retraso en el cierre de fontanelas, maduración sexual incompleta, necrosis de la cabeza femoral, dislocación de cadera, etc. Durante su etapa adolescente suelen cursar con aterosclerosis y calcificaciones en aorta torácica que se hacen recurrentes y producen la muerte por complicaciones de tipo cardiovascular. Se ha visto también acúmulo de progerina en individuos a consecuencia de la edad y sin ningún tipo de mutación presente, lo que sugiere un papel de esta proteína en el envejecimiento pudiendo llegar a utilizarse como biomarcador. (1,2,8)

Se conoce con el nombre de síndromes superpuestos a aquellas laminopatías que cursan con síntomas que se podrían englobar en más de una categoría de las desarrolladas anteriormente, explicando así su estudio como un continuo de patologías que se solapan y superponen haciendo todavía más fascinante su aprendizaje y comprensión. (2)

Este último hecho refuerza la idea de que a pesar de utilizar clasificaciones para hacer más sencillo y abordable su estudio, las laminopatías están en realidad constituidas por mutaciones en diferentes genes capaces de dar lugar a enfermedades con características clínicas similares y, en contraposición, mutaciones concretas que producen manifestaciones totalmente variables incluso entre individuos de una misma familia. Esto permite entender las laminopatías como un espectro de enfermedades que tienen una base común pero muy influenciada por modificadores genéticos y ambientales.

### 1.2.3.2. DIAGNÓSTICO

Desde el descubrimiento de las laminopatías, una parte de la comunidad científica ha centrado sus esfuerzos en desarrollar técnicas y procedimientos experimentales que permitan aclarar algunos de los aspectos moleculares y estructurales de las láminas.

De entre estas técnicas cabe destacar el avance que supuso la utilización de la **RMN espectroscópica**, ya que permitió, entre otras, caracterizar la estructura globular del extremo carboxiterminal y determinar el dominio IF – like que presentan las láminas A. La **microscopía**, concretamente la microscopía electrónica, ha permitido clasificar las láminas como filamentos intermedios y crear a su vez imágenes en 3D de las distintas muestras, lo cual facilita mucho el estudio. A su vez, otros detalles estructurales han sido descritos gracias al uso de técnicas como la **crystalografía** o técnicas de **caracterización mecánica**. (11)

Puesto que la caracterización en humanos requiere de procesos más elaborados, es habitual valerse de modelos animales para el estudio de estas patologías. De entre estos, cabe destacar el uso de *Mus musculus* fundamentalmente para el estudio de laminopatías primarias. Otros modelos también utilizados son *Xenopus oocytes* que expresa exclusivamente lámina B por lo que se utiliza para el estudio de laminopatías secundarias; *Caenorhabditis elegans* el cual expresa una lámina denominada celamina, que es similar a ambas láminas A y B; y por último modelos de *Drosophila* que expresan exclusivamente lámina C (tipo A) y lámina Dm0 (tipo B). Estos estudios han permitido caracterizar las laminopatías hasta hoy conocidas y establecer relaciones con las producidas en humanos. (9)

## 2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica de las enfermedades relacionadas con las laminopatías. Enfermedades que comparten la propiedad de presentar mutaciones en genes que codifican proteínas de la lámina nuclear y su relación con trastornos que afectan a distintos tipos de tejidos. Hemos centrado el estudio de este trabajo en la enfermedad de Emery – Dreifuss debido a su mayor prevalencia de entre el resto de laminopatías.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda mediante el buscador “pubmed” de citas biomédicas que dispone de una base de datos de más de 27.000.000 de referencias bibliográficas. Como palabras clave hemos utilizado las siguientes: *Envoltura nuclear, lámina, laminopatías, emerina, distrofia muscular de Emery – Dreifuss*.

## 4. RESULTADOS

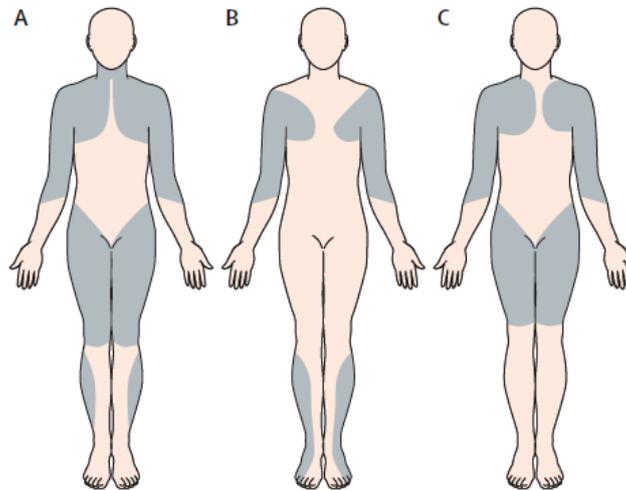
### DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY – DREIFUSS (EDMD)

#### 4.1. GENERALIDADES

Como se comentó previamente, este tipo de laminopatía es la mejor conocida y más prevalente, afectando a 1 de cada 100.000 nacimientos. Se engloba dentro del grupo de las distrofias musculares por su preferente afectación por este tejido.

Se conocen al menos seis tipos de EDMD, de los cuales cinco de ellos se relacionan con mutaciones en genes que codifican proteínas del núcleo. La mayoría se engloban dentro del tipo 1 (EDMD 1) que tiene una herencia ligada al cromosoma X. (12)

La distrofia muscular de Emery – Dreifuss es una miopatía esquelética que presenta una **tríada clínica** característica que consiste en: 1) contracturas articulares precoces, principalmente del tendón de Aquiles, codos y musculatura cervical que condiciona rigidez y limitación a la flexión del cuello; 2) debilidad muscular lentamente progresiva con característica distribución húmero – peroneal (superior proximal e inferior distal) (Figura 4) y 3) afectación cardíaca (caracterizada por defectos en la conducción; de entre ellos, la parálisis atrial es casi patognomónica de la enfermedad). (12–15)



**Figura 4 | Patrones de distribución de la debilidad en distintas distrofias musculares.** El sombreado representa las áreas afectadas. (A) Distrofia muscular de Duchenne y Becker. (B) Distrofia muscular de Emery – Dreifuss, con su afectación característica húmero – peroneal. (C) Distrofia muscular de cinturas. Modificado de (16)

Fue descrita por primera vez en 1966 por Emery y Dreifuss como una enfermedad ligada al cromosoma X, y no fue hasta 1986 (12) cuando se descubrió la mutación en el gen *EMD* que codifica la proteína emerina como causante de la enfermedad. Más tarde, en 1999, se caracterizó una nueva mutación que producía la misma clínica descrita previamente, esta vez en el gen *LMNA* siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante. Posteriormente a esto, se objetivaron mutaciones en este mismo gen (*LMNA*) pero con una herencia autosómica recesiva que, del mismo modo, producían la clínica característica de este patología. (13,14)

Así se vio que pacientes con diferente afectación genética y patrones de herencia heterogéneos presentaban síntomas clínicos comunes (contracturas articulares precoces, debilidad muscular lentamente progresiva y enfermedad cardíaca), por lo que se sospecha una base fisiopatológica común en esta enfermedad. (14)

Como analizamos al inicio de este trabajo, la membrana nuclear interna se asocia con la lámina nuclear a través de proteínas transmembrana (LAP1, LAP2, MAN1, etc.) involucradas a su vez en el control del ciclo celular y la organización de la cromatina. (1,2). Una de estas proteínas transmembrana es la **emerina**, codificada por el gen *EMD* (localizado en el cromosoma Xq28) y que interacciona con las láminas tipo A. Los defectos en la misma son responsables de la forma ligada a X de la enfermedad de Emery – Dreifuss; en la que hasta día de hoy se han registrado 133 mutaciones diferentes en 448 individuos (<http://www.umd.be/EMD/>). En contraste con la mutación en el gen *EMD*, destacamos la mutación en el gen *LMNA* que provoca alteraciones en las láminas A y C, dando lugar a las formas autosómica dominante y recesiva de la enfermedad de Emery – Dreifuss que se engloban dentro del bloque de las laminopatías. (13)

#### 4.2. GENÉTICA

La mayoría de pacientes presentan una forma de herencia autosómica dominante producida por mutaciones (principalmente “*con cambio de sentido*” o “*missense mutations*”) heterocitogas en el gen *LMNA* (y que es la que consideramos una laminopatía en sí misma), que dan lugar a proteínas truncadas que suelen ser degradadas. (13)

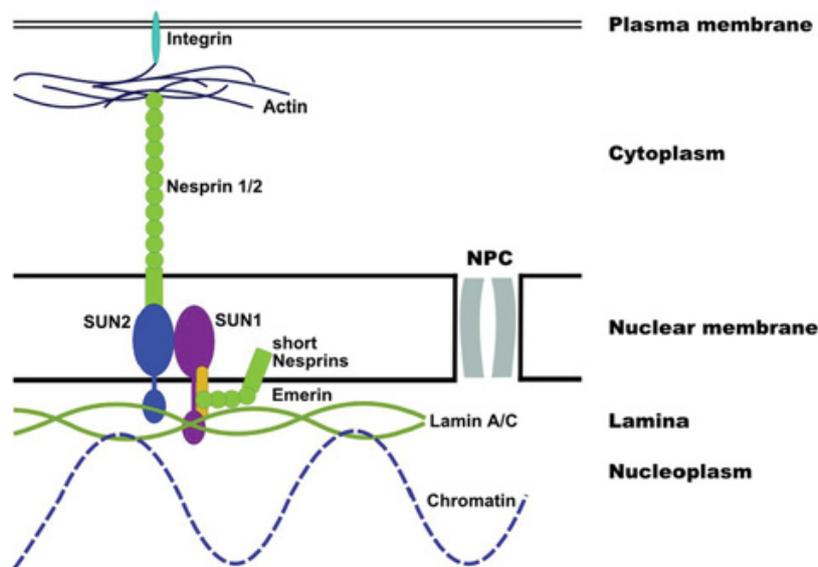
En menor proporción se encuentran aquellos pacientes que presentan una forma ligada al cromosoma X, producida fundamentalmente por mutaciones (pequeñas deleciones o mutaciones en los sitios de *splicing*) en el gen *EMD* que producen con mayor frecuencia una ausencia completa de emerina. (12–14) Puede ocurrir que aparezcan “*missense mutations*” como las típicas de la forma autosómica dominante, que en este caso producen una menor cantidad de emerina generando fenotipos de menor severidad. (13)

Y finalmente aparece la forma autosómica recesiva (EDMD tipo 3) que ha sido identificada en un número muy reducido de familias.

Como veremos posteriormente, existe una amplia variedad de patologías que aparecen como consecuencia de estas mutaciones; lo que permite sospechar la posible coasociación con otros genes alterados, así como la aparición de polimorfismos de nucleótidos que podrían, por ejemplo, explicar las diferentes edades de expresión clínica de los síndromes miopáticos entre distintas familias. Otra de las explicaciones posibles para este hecho es que, para su correcto funcionamiento, estas proteínas necesitan estar localizadas en la membrana nuclear, por lo que alteraciones en esta podrían interferir en el correcto funcionamiento y como consecuencia, en la correcta regeneración muscular esquelética. (13)

Así se postula la posible asociación de estos genes a otros ya conocidos, de manera que influyan de una forma u otra, y en distinto grado, en la aparición de la enfermedad. (13) De entre ellos cabe destacar: 1) el complejo LINC (conector entre el nucleoesqueleto y el citoesqueleto) y 2) los componentes “no LINC”. (17)

1) El complejo LINC está formado (Figura 5) por proteínas de asociación situadas en la membrana nuclear interna (SUN1, SUN2, nesprina 1, nesprina 2) que generan un enlace mecánico que interacciona con otras proteínas de la membrana nuclear. Entre otras, permite la unión de la membrana nuclear con el citoesqueleto de actina; lo que explicaría los cambios musculares que sufren estos pacientes. Un ejemplo de ello son los genes *SYNE 1* (EDMD4) y *SYNE 2* (EDMD5), que codifican las proteínas nesprina 1 y 2 respectivamente. Se ha visto que estas proteínas unen las láminas A/C y la emerina con la membrana nuclear interna. Disrupciones en este complejo “nesprina – lámina – emerina” juegan un papel importante en la patogénesis de la EDMD; causando dos formas de enfermedad (EDMD tipo 4 y 5) con herencia autosómica dominante con un espectro clínico que va, desde la ausencia de síntomas hasta la aparición de miocardiopatía dilatada con distrofia muscular importante. (17)



**Figura 5 | Representación esquemática del complejo LINC.** Proteínas de asociación de la membrana nuclear interna (*SUN1*, *SUN2*, nesprina 1, nesprina 2). (17)

2) Un ejemplo de gen que influye en la enfermedad y que no forma parte del complejo LINC es el gen *FHL1* cuya mutación fue caracterizada en 2009. Este gen se localiza en el cromosoma X y es productor de una proteína del citoesqueleto, del mismo nombre, que se ha visto alterada en algunos pacientes con distrofia muscular de Emery – Dreifuss. Esta mutación se ha relacionado con la EDMD tipo 6, caracterizada por la aparición de miocardiopatía hipertrófica (en contraposición a la de tipo dilatado observada en la EDMD tipo 2, *vide infra*), así como atrofia de la musculatura postural que contrasta con la hipertrofia de otros grupos musculares (por ejemplo, los deltoideos) y que confiere al paciente una constitución atlética típica. Además de esto, los pacientes pueden cursar con paresia de las cuerdas vocales. (12,17)

Se ha visto que la proteína FHL1B presenta una secuencia de localización nuclear y citoplasmática, lo que explicaría su relación con la envoltura nuclear y capacidad de producir un tipo diferente de distrofia muscular de Emery – Dreifuss. Su expresión está aumentada en pacientes que presentan EDMD tipo 2 (relacionada con el gen *LMNA*) y su presencia parece ser necesaria para la diferenciación de las células musculares esqueléticas. (12,18)

A pesar del amplio conocimiento adquirido en referencia a la transmisión y alteraciones genéticas que producen estos fenotipos; aún en un altísimo porcentaje de casos (en torno al 60%) somos incapaces de identificar mutación alguna en los genes de momento estudiados. De hecho, en torno al 76% de casos estudiados de EDMD son producidos por mutaciones *de novo* que no responden a ningún patrón de herencia. (13)

Para facilitar su estudio y con la información que contamos hasta este momento, podemos clasificar la distrofia muscular de Emery – Dreifuss en 7 tipos diferentes atendiendo a su patrón de herencia y genes implicados; y que será complementaria a la clasificación clínica que veremos posteriormente.

Con patrón de herencia ligada a X distinguimos la EDMD tipo 1, por mutación en el gen *EMD*; y la EDMD tipo 6, por mutación en el gen *FHL1*. Con herencia autosómica dominante encontramos la EDMD tipo 2, por mutación en el gen *LMNA*; y la EDMD tipo 4 y 5 por mutaciones en los genes *SYNE1* y *2* respectivamente (*vide supra*). Y finalmente, y con herencia autosómica recesiva distinguimos la EDMD tipo 3, también producida por mutaciones en el gen *LMNA* y que ha sido identificada en un número muy reducido de familias. (19)

Aún podríamos determinar un último tipo de EDMD, el tipo 7 producido por mutaciones en el gen *TMEM43* que sigue un patrón de herencia autosómica dominante, y que al igual que la EDMD 3, se ha identificado en muy pocos pacientes.

Dado que los dos tipos de **distrofia muscular de Emery – Dreifuss** más prevalentes y mejor conocidos son el **tipo 1 y el tipo 2**, procederemos a estudiarlos con mayor detalle a continuación.

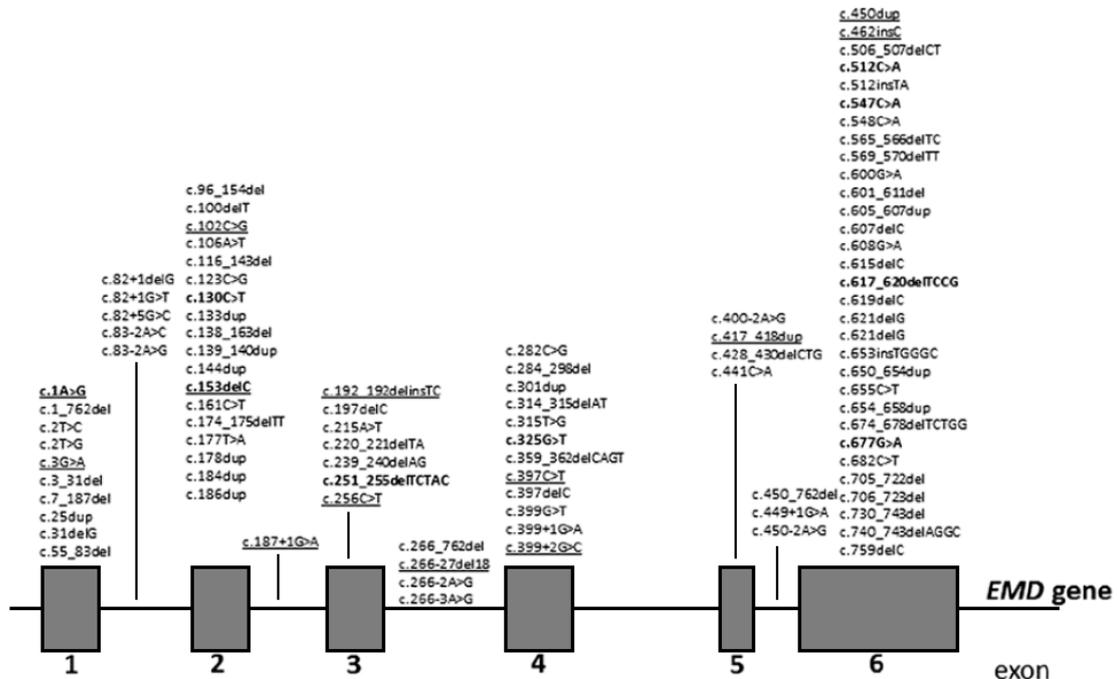
#### 4.2.1. EMERINOPATÍA (EDMD 1)

En 1955 Peter Emil Becker identificó una forma benigna de distrofia muscular (con herencia ligada al cromosoma X) que se diferenciaba de la ya conocida distrofia muscular de Duchenne porque el curso de enfermedad era extraordinariamente lento y la disminución de la esperanza de vida era mínima. Se vio, de hecho, que incluso hombres afectados en la cuarta y quinta década de vida todavía eran capaces de deambular sin ayuda externa.

No fue hasta 1986 cuando se consiguió mapear el gen implicado en la patología (Figura 6); el *gen EMD*, que contiene seis exones y se localiza en la región q23 – 28 del cromosoma X codificando la proteína emerina y dando lugar a la distrofia muscular de Emery – Dreifuss tipo 1. Lo normal es que esta alteración sea consecuencia de

pequeñas deleciones o mutaciones en los sitios de *splicing* (como ya comentamos previamente).

Además, en este momento se excluyó la posibilidad de que el locus afectado en las distrofias musculares de Duchenne y Becker estuviese implicado en la EDMD tipo 1, garantizando así su independencia. (12)



**Figura 6 | Gen EMD y sus mutaciones características.** El gen EMD está formado por 6 exones. Se localiza en el cromosoma X y codifica la proteína emerina. (12)

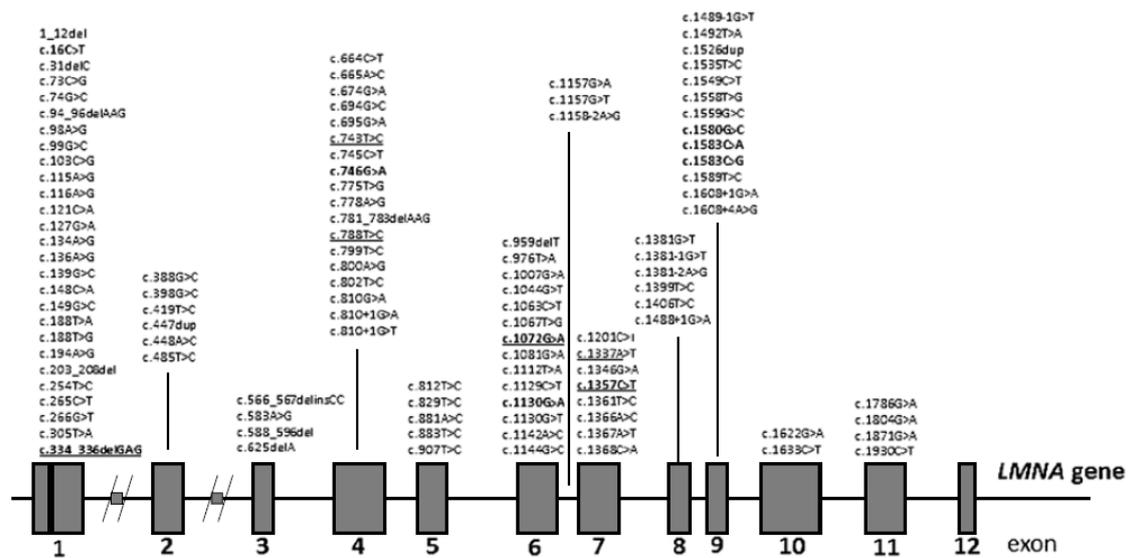
Como comentamos previamente, en 1966 Emery y Dreifuss hicieron un estudio en detalle de la clínica que caracteriza a esta patología; viendo que los primeros síntomas suelen aparecer en la primera década de vida y consisten fundamentalmente en contracturas humerales junto con rigidez espinal. Durante la segunda y tercera década es cuando comienza a aparecer la atrofia y la debilidad muscular; y es durante la adolescencia cuando las contracturas se hacen más evidentes.

En estas primeras décadas la progresión de la enfermedad es lenta y no suele ser frecuente que aparezcan alteraciones cardíacas. Así, los síntomas cardíacos (bradicardia sinusal, taquiarritmias supraventriculares, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, etc.) suelen manifestarse a partir de la cuarta y quinta década. Y es a partir de estas edades cuando el riesgo de muerte súbita se incrementa notablemente. Se considera importante destacar que en estos pacientes no se ha evidenciado ningún tipo de alteración en el desarrollo mental.

En las mujeres, el curso es algo diferente, ya que no desarrollan síntomas o signos de alteración muscular hasta que no alcanzan la cuarta o quinta década de vida, pero sin embargo un amplio porcentaje de ellas desarrollan bloqueos cardíacos que terminan requiriendo la implantación de marcapasos. (12,15)

#### 4.2.2. LAMINOPATÍA (EDMD 2)

En la década de los 90 se caracterizó un nuevo tipo de distrofia muscular de Emery – Dreifuss, la EDMD tipo 2, que presentaba un patrón de herencia autosómico dominante. Pero hasta 1999 no se consiguió mapear el locus concreto de la enfermedad, localizándose en el cromosoma 1 q11 – q23, que contiene el gen *LMNA* citado en numerosas ocasiones a lo largo de este trabajo, y que codifica las láminas A y C. El 80% de los casos de EDMD tipo 2 son debidos a mutaciones heterocigotas “con cambio de sentido” en los exones 1 – 11 (Figura 7) que sintetizan una lámina A/C mutada que produce toxicidad. También pueden aparecer mutaciones que condicionen duplicaciones y deleciones, aunque estas son menos frecuentes. (12)



**Figura 7 | Gen *LMNA* y sus mutaciones características.** La mayoría de casos de EDMD2 son producidos por mutaciones en los exones 1 – 11 del gen *LMNA*. (12)

Los síntomas musculares son menos predecibles que los producidos en la EDMD tipo 1, aunque generalmente las contracturas y la atrofia muscular se desencadenan precozmente. Además es más característica la afectación de la musculatura respiratoria condicionando la aparición de deformidades torácicas y fracaso respiratorio. En cuanto a los síntomas cardíacos, son mucho menos predictivos que en la EDMD tipo 1, siendo la gran estrella la disfunción sistólica de ventrículo izquierdo que produce sintomatología como consecuencia del desarrollo de una miocardiopatía dilatada. La principal causa de muerte en estos pacientes son las arritmias ventriculares, por lo que está indicado realizar prevención primaria con la colocación de un desfibrilador automático implantable (DAI). (12)

#### 4.3. PATOFISIOLOGÍA

Las proteínas de la lámina nuclear (codificadas por lo genes dañados en este tipo de miopatías) interaccionan de forma normal con el complejo pRb – MyoD, que induce expresión y diferenciación de las células musculares. Es por esto que alteraciones

genéticas que produzcan mutaciones en estas proteínas tendrán como consecuencia las alteraciones musculares típicas de la enfermedad. (12)

Además, al realizar un examen de las células de músculo esquelético y cardíaco, así como de fibroblastos de la piel se observó irregularidad en la forma del núcleo, pérdida de membrana nuclear, cambios de densidad en la heterocromatina (como consecuencia del cambio de carga que sufren los aminoácidos por las mutaciones y que hace que se desorganice) y salida de nucleoplasma (esta última exclusiva de EDMD tipo 2). (12,14)

Se ha visto que estas alteraciones pueden tener su base en la necesidad de la emerina y las láminas A/C de estar correctamente situadas en la membrana nuclear para ejercer su función; es por esto que cualquier alteración en la misma podría interferir en la función de estas y contribuir al desarrollo de la enfermedad. (15)

#### 4.4. ESPECTRO CLÍNICO

Parece que la distrofia muscular de Emery – Dreifuss tiene un fenotipo característico (marcado por la tríada clínica clásica), pero existen en ella ciertas variantes fenotípicas que se podrían corresponder con distintos momentos de progresión de enfermedad dentro de una clínica característica común. Se ha visto que estas diferentes “fases progresivas” se relacionan fuertemente con la edad de aparición de la enfermedad.

Así, cuanto antes se manifieste la laminopatía, peor será su fenotipo y como consecuencia, su pronóstico. Por ejemplo, se ha visto que aquellas que se inician en una etapa prenatal temprana se convierten en letales provocando acinesia fetal. Un inicio temprano (en los primeros años de vida, e incluso en una etapa prenatal tardía) se asocia con distrofia muscular congénita relacionada con la lámina nuclear (L – CMD); mientras que aquellos pacientes que presentan el inicio en la infancia o edad adulta temprana suelen padecer la forma clásica de distrofia muscular de Emery – Dreifuss. Del mismo modo, la aparición de síntomas en la edad adulta se relaciona con la distrofia muscular de cinturas (LGMD1B). (13)

A continuación comentaremos más en detalle estas patologías, pero siempre partiendo de la base de que todas forman en su conjunto lo que conocemos como distrofia muscular de Emery – Dreifuss, puesto que presentan unas características clínicas comunes muy significativas, pero cada una de ellas con pequeños matices que hacen necesaria su clasificación.

##### 4.4.1. DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA RELACIONADA CON LA LÁMINA NUCLEAR (L – CMD)

Como hemos comentado previamente, es un tipo de distrofia muscular que tiene un inicio muy precoz. Es por ello que en un primer momento estos pacientes fueron diagnosticados de distrofia muscular de Emery – Dreifuss severa debido a que compartían una de las características clínicas fundamentales, la debilidad húmero – peroneal inicial y progresiva.

Sin embargo, el inicio tan temprano junto con su progresión rápida y gran severidad, asociada a la falta de algunos elementos de la tríada típica de la distrofia muscular de Emery – Dreifuss, orientó el diagnóstico hacia un subtipo diferente de esta laminopatía. (13)

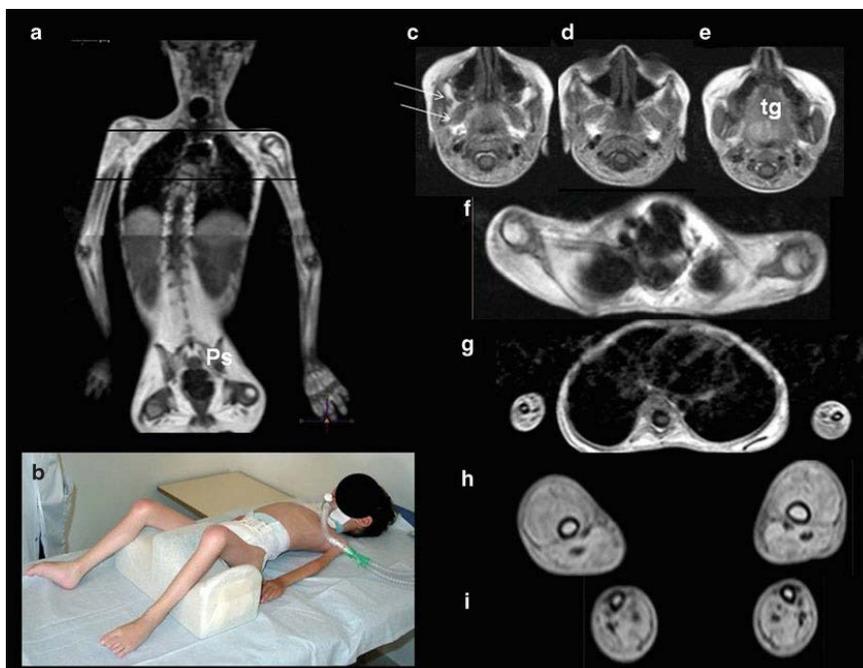
Como características clínicas propias destacan una pérdida de fuerza cérico – axial como manifestación principal, seguida de un periodo de progresión lenta. Además es muy típico que desarrollen complicaciones como insuficiencia respiratoria restrictiva (requiriendo en algunos casos, ventilación mecánica); sin embargo las alteraciones cardíacas son mucho menos frecuentes en estos pacientes. (13,14)

El diagnóstico ha de hacerse basado en la clínica, ya que algunos de estos pacientes no presentan marcadores inmunohistoquímicos positivos y sus niveles de creatin – kinasa no están especialmente elevados (no más de 4 – 5 veces sobre el rango normal).

En función de la severidad del cuadro, distinguimos dos tipos fundamentales de pacientes:

1) Pacientes en los que el inicio es tan precoz y severo que incluso no llegan a desarrollar actividad motora ni movimientos espontáneos (Figura 8).

2) Pacientes con un fenotipo algo más leve que son capaces de realizar acciones como sentarse o hablar. En un principio adquieren control cefálico, que van perdiendo progresivamente a medida que avanza la enfermedad (Figura 9).



**Figura 8 | Hallazgos clínicos y de imagen (RMN) en un paciente con L – CMD severa.** (b) Niño de 8 años sin adquisición de control cefálico y de tronco, traqueotomizado, con hiperlordosis dorsolumbar rígida y amiotrofia grave difusa. Conserva los movimientos faciales. Las contracturas articulares se localizan en las extremidades inferiores (cadera, rodilla, tobillos). (a, c – i) cortes axiales de RMN con afectación grave difusa. Solo los músculos de la cabeza: músculos masticadores, flechas en (c); lengua, tg en (e); y psoas, Ps en (a) están relativamente preservados. (20)



**Figura 9 | Hallazgos clínicos en un paciente con un fenotipo más leve de L – CMD.** Paciente con pérdida de control cefálico a los 7 años, previamente adquirido. Presenta atrofia severa de extremidades inferiores y superiores con pie equinovaro, así como hiperextensión rígida de la columna vertebral en una hiperlordosis dorsolumbar. Modificado de (20)

En estos pacientes es importante, dadas las complicaciones que hemos comentado previamente, la realización de pruebas de función respiratoria y cardíaca con regularidad para tratarlas en el momento en el que se manifiesten. (13)

#### 4.4.2. FORMA CLÁSICA DE Distrofia Muscular de Emery – DREIFUSS

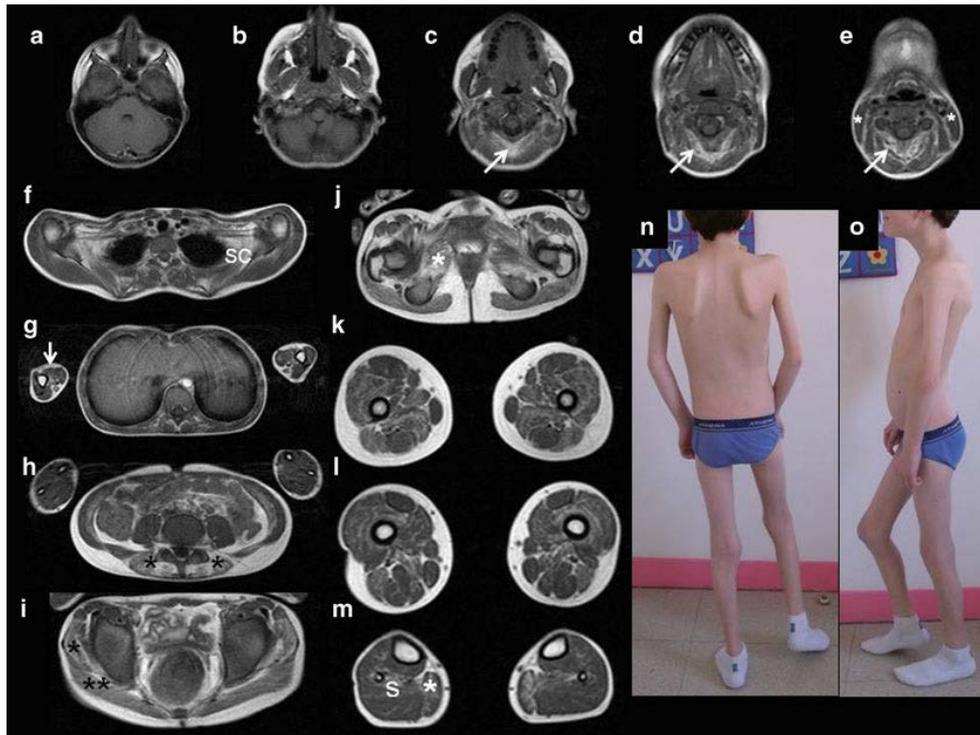
Es considerada la tercera distrofia muscular más prevalente (después de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker) y la primera en prevalencia dentro de las laminopatías.

La forma clásica presenta una tríada clínica característica que hemos mencionado previamente y que ahora desarrollaremos con mayor detalle:

1) Contracturas articulares precoces: afectando de forma selectiva al tendón de aquiles, hombros y músculos extensores del cuello. Además algunos pacientes terminan desarrollando rigidez de columna como consecuencia de contracturas en la región cérico – dorsal y lumbar.

2) Atrofia muscular y debilidad (Figura 10): con distribución húmero – peroneal característica. La atrofia muscular es en un inicio proximal, mientras que la debilidad comienza siendo distal y extendiéndose hacia las extremidades inferiores. El curso es lentamente progresivo, por ello muchos pacientes no llegan a desarrollar alteraciones motoras profundas ni disfunción respiratoria. (13)

3) Afectación cardíaca: constituye la manifestación más grave de la enfermedad. Suele aparecer a partir de la segunda década de vida y se relaciona con muerte súbita. Las alteraciones cardíacas que más frecuentemente aparecen son las de conducción (bradicardia, alargamiento del PR). De entre ellas, la parálisis atrial es casi patognomónica, siendo una bradiarritmia muy poco frecuente en la población general. De entre las manifestaciones sintomáticas que produce la afectación cardíaca podemos destacar las palpitaciones, presíncope y síncope, disnea de esfuerzo (que hace que la tolerancia al ejercicio físico esté disminuida), así como fallo cardíaco congestivo. (13,15)



**Figura 10 | Hallazgos clínicos y de imagen (RMN) en un paciente con EDMD.** (n, o) se muestra rigidez espinal, escápula alada y contracturas asimétricas en codo y tobillo. La pérdida predomina en los músculos húmeroperoneos. (a – m) la RMN muestra cómo los músculos de la cabeza (a – d) y el esternocleidomastoideo (estrellas blancas en (e)) están conservados; mientras que los extensores del cuello se ven afectados (flechas blancas en (c – e)). En el muslo, la afectación es difusa con una preservación relativa del recto femoral, sartorio, grácil y músculos semitendinosos (k – l). La parte distal de las piernas muestra una afectación selectiva del compartimiento posterior, en particular del músculo gastrocnemio medial (estrella blanca en m). (20)

Las características anteriormente comentadas se encuentran de forma general en la EDMD independientemente de su patrón de herencia; aunque es cierto que existen diferencias, principalmente en cuanto al momento de aparición de los síntomas, en función de si la herencia es autosómica dominante (afectación del gen *LMNA*) o ligada al cromosoma X (afectación del gen *EMD*).

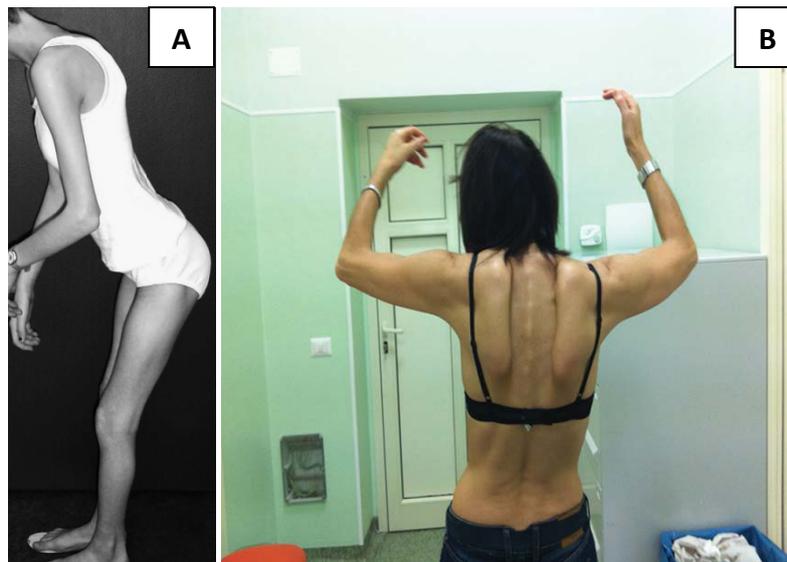
Así, si comparamos las manifestaciones en función de los patrones de herencia, encontramos que en la forma ligada al cromosoma X (XL – EDMD) las contracturas articulares aparecen como primer signo de enfermedad, mientras que en la forma autosómica dominante (AD – EDMD) estas aparecen una vez instaurada la debilidad muscular. Existen determinadas manifestaciones que dejan ver una clínica algo más leve en el caso de la XL – EDMD, ya que es poco frecuente que los pacientes lleguen a perder la capacidad de deambulación y además, el riesgo de taquiarritmias ventriculares y miocardiopatía dilatada es menor con este patrón de herencia.

Como comentamos previamente, la forma de herencia autosómica recesiva de la EDMD es muy poco prevalente. Son pacientes que presentan mutaciones homocigotas en el gen *LMNA* y que en comparación con la forma autosómica dominante, el fenotipo es similar pero con aparición de afectación cardíaca posterior en el tiempo.

(13) Dada la baja prevalencia de esta forma de herencia, no haremos un análisis más detallado de sus características fenotípicas.

#### 4.4.3. DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS (LGMD1B)

Se trata de una forma especial de distrofia muscular de Emery – Dreifuss caracterizada afectación de predominio en la cintura escapular (Figura 11) y pelviana (proximales). Se transmite con herencia autosómica dominante por mutación en el gen *LMNA* y se asocia de forma característica a defectos en la conducción cardíaca. (13) Es una patología poco frecuente que aparece sobre todo en la edad adulta, por lo que no profundizaremos en ella en este trabajo.



**Figura 11 | Hallazgos clínicos en dos pacientes con LGMD1B.** (A) Se observa rigidez de cuello así como lordosis lumbar exagerada y fija. (B) Afectación predominante en cintura escapular. Nótese el desgaste marcado de los aductores del hombro que generan ambas escápulas aladas. Modificado de (21,22)

#### 4.5. DIAGNÓSTICO

Las técnicas de inmunofluorescencia y Western – Blot son las más utilizadas en el diagnóstico molecular. En el caso de la XL – EDMD se ha objetivado la ausencia de emerina utilizando estas técnicas no solo a nivel muscular sino también en otros tejidos fáciles de cultivar (como linfocitos o fibroblastos de la piel); al igual que ocurre con la ausencia de la proteína FHL1.

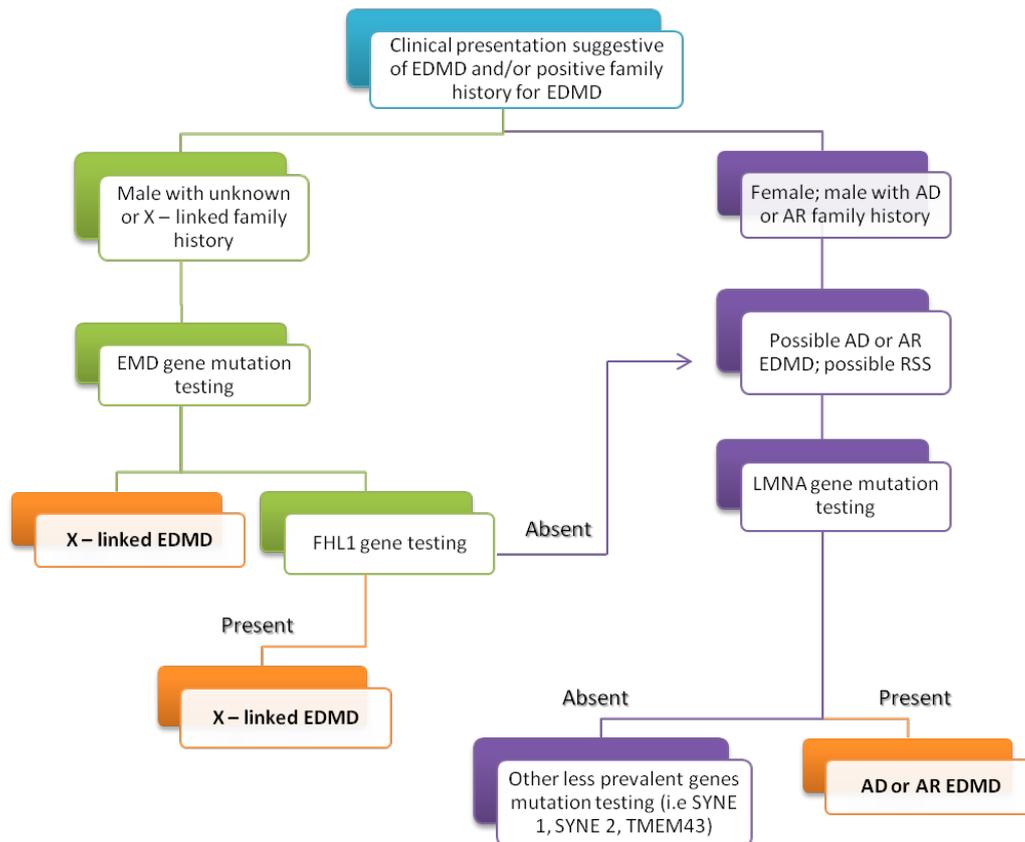
Las técnicas histopatológicas muestran cambios distróficos que no se pueden considerar específicos de la enfermedad, como son: variación en el tamaño de las fibras, aumento de tejido conectivo, aparición de fibras necróticas, etc. Es por esto que no se utilizan de forma habitual en el diagnóstico. Una de las técnicas que sí puede aportar información relevante es la resonancia magnética, que muestra los cambios atróficos musculares que produce la enfermedad y que predominan en extremidades inferiores.

En el caso de la forma autosómica dominante el diagnóstico es un poco diferente (como veremos a continuación), ya que las proteínas emerina y FHL1 se expresan con normalidad; por lo que se considera un diagnóstico eminente clínico. Así, nos basamos en determinados parámetros que siguen una distribución característica en esta enfermedad, como los niveles de CK en suero que se encuentran elevados de forma moderada, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad. También se puede utilizar la electromiografía, mostrando rasgos miopáticos con estudios de conducción nerviosa completamente normales, aunque no es determinante en el diagnóstico. (13,15)

Es importante tener en cuenta que si el paciente presenta clínica típica de enfermedad (contracturas precoces, debilidad húmero – peroneal adquirida en la infancia y afectación cardíaca) y/o historia familiar de distrofia muscular de Emery – Dreifuss, el estudio genético resultaría suficiente y evitaría la realización de pruebas más invasivas como la electromiografía o la biopsia muscular. (19)

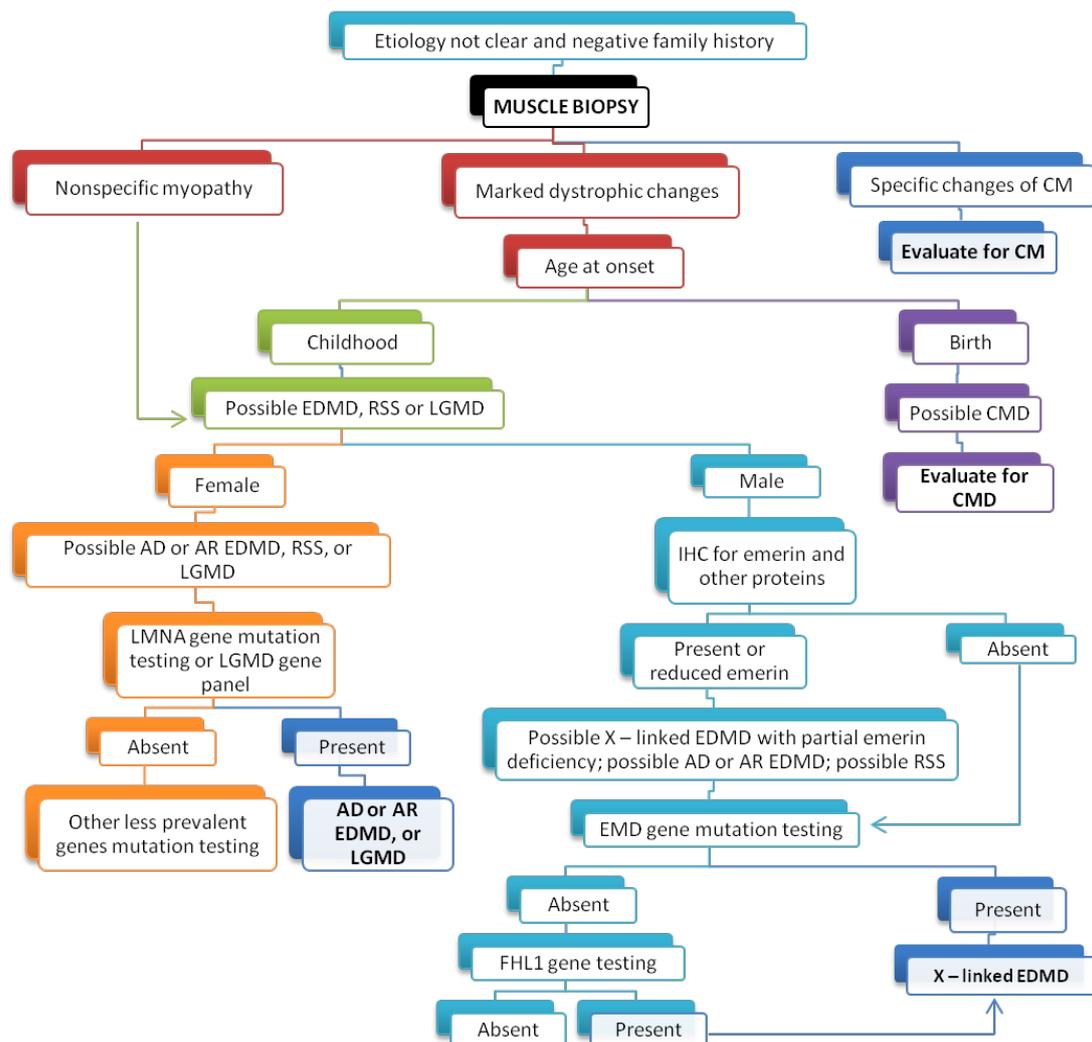
Entonces, cuando estamos ante un paciente con sospecha de distrofia muscular de Emery – Dreifuss, ¿cómo proceder a su diagnóstico? Vamos a basarnos en dos supuestos, que son los más comunes en la práctica clínica.

1) Si estamos ante un paciente con presentación clínica sugestiva y/o historia familiar de EDMD, actuaremos de forma distinta en función del patrón de herencia que sugiera su afectación (Figura 12). En un hombre con antecedentes familiares que sugieran herencia ligada al cromosoma X o con una presentación clínica sugestiva de EDMD, debemos comenzar realizando pruebas de estudio genético de mutaciones del gen *EMD*; seguido de estudio genético para el gen *FHL1* si no se encuentra una mutación *EMD*. Se procede de esta forma puesto que la proporción de casos con un patrón de herencia ligada a X por mutaciones del gen *EMD* es de aproximadamente el 60%, mientras que la proporción atribuida a las mutaciones de *FHL1* es tan solo del 10%. En aquellos casos en los que no encontremos mutaciones en *EMD* o *FHL1*, estaría indicado el estudio de mutaciones en *LMNA*, *SYNE1*, *SYNE2*, así como mutaciones del gen *TMEM43*. Si, por el contrario, nuestro paciente es una mujer, o cualquier varón con una clara historia familiar de herencia autosómica dominante o recesiva, debemos analizar primero el gen *LMNA*, seguido de los genes *SYNE1*, *SYNE2* y *TMEM43*. Las pruebas de inmunodetección de láminas A / C no se realizan de forma rutinaria ya que su expresión es generalmente normal en los pacientes con estas formas de herencia. (19)



**Figura 12 | Algoritmo diagnóstico de un paciente con fenotipo de EDMD.** AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CM: miopatía congénita; CMD: distrofia muscular congénita; IHC: inmunohistoquímica; RSS: síndrome de columna rígida. Modificado de (19)

2) En el supuesto de que estemos ante un caso esporádico o atípico donde la etiología no es clara y no existe historia familiar (Figura 13); la presencia de cambios miopáticos o distróficos en la biopsia muscular serviría de apoyo para el diagnóstico de EDMD; por lo que en estos casos la primera prueba a realizar será la **biopsia muscular**. Dado que la proteína emerina está ausente en los núcleos de los miocitos del músculo esquelético en la EDMD ligada a X, el diagnóstico puede basarse en el examen inmunohistológico realizado a partir de la biopsia muscular, en la que tiene que haber confirmación genética para las mutaciones *EMD*. El gen *FHL1* se evalúa en los casos en los que la prueba anterior resulta negativa. Las pruebas genéticas para mutaciones en los genes *LMNA*, *FHL1*, *SYNE1* o *SYNE2* se realizarán en aquellos casos en los que se detecte emerina en la tinción pero no se encuentre mutación en el gen *EMD*. (19)



**Figura 13 | Algoritmo diagnóstico de un paciente con contracturas precoces (con o sin debilidad) y anomalías cardíacas no definidas.** AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CM: miopatía congénita; CMD: distrofia muscular congénita; IHC: inmunohistoquímica; RSS: síndrome de columna rígida; LGMD: distrofia muscular de cinturas. Modificado de (19)

Es importante destacar que la EDMD debería formar parte del diagnóstico diferencial de cualquier distrofia muscular de inicio temprano. Otro de los diagnósticos diferenciales a plantear es el establecido con el síndrome de columna rígida (RSS), asociado a flexión limitada de la columna vertebral, miopatía leve y lentamente progresiva, así como contracturas en codo y tobillo. Un dato que puede ayudar al diagnóstico es que el RSS suele cursar con afectación respiratoria grave, hecho poco común en la EDMD. (19)

#### 4.6. MANEJO

Debido a la afectación característica de la enfermedad y las complicaciones que puede desencadenar, se recomienda realizar una serie de pruebas en el momento del diagnóstico. Las más frecuentes son las radiografías para evaluar la afectación articular al inicio de la enfermedad. También es interesante realizar pruebas neurológicas así

como respiratorias (espirometría, gasometría, estudio de sueño) y cardíacas (ecografía, prueba Holter y ECG).

Estas dos últimas son las más importantes dado que, como se ha ido comentando previamente, estas complicaciones pueden ir avanzando de forma subclínica y afectar gravemente desde edades muy tempranas. (13)

Se recomienda, en varones diagnosticados de EDMD tipo 1 y todos los pacientes diagnosticados de EDMD tipo 2 un *screening* anual cardiológico que consista en exploración física, ECG, ecocardiografía y Holter de 24 horas. Además, en caso de que aparezca sintomatología cardiológica, se debe hacer un primer seguimiento en consulta nada más finalizada la adolescencia y cada 5 años desde los 25 años; dado que la afectación cardíaca es una de las más graves de la enfermedad. (12)

El pilar más importante en el diagnóstico precoz es el estudio de los familiares de riesgo, fundamentalmente por el carácter subclínico de las complicaciones cardíacas que pueden ser especialmente graves en edades tempranas, por lo que se considera esencial realizar una evaluación cardiológica a todos ellos. (13,15)

#### 4.7. TRATAMIENTO

A día de hoy no existe ningún tratamiento etiológico disponible para esta enfermedad, y como consecuencia, las terapias van únicamente dirigidas al tratamiento sintomático. (13)

De entre ellas cabe destacar el uso de ortesis, dada la gran prevalencia de contracturas articulares que presentan estos pacientes. Estas ortesis podrían prevenir las cirugías precoces y retrasar la fusión espinal hasta que finalice el crecimiento normal del individuo. A pesar de ello, y dada la evolución de la enfermedad, terminarán requiriendo ayudas mecánicas para la deambulación. (13,15)

El manejo de las complicaciones es otro de los pilares importantes en el tratamiento sintomático. Las complicaciones cardíacas suelen manejarse con fármacos antiarrítmicos e incluso marcapasos o desfibriladores automáticos implantables (DAI). En aquellos casos en los que el paciente sufra un fracaso cardíaco será necesario el trasplante.

Las complicaciones respiratorias requieren fundamentalmente ventilación mecánica, bien exclusivamente nocturna o continua en función de la severidad del cuadro. (13)

#### 5. CONCLUSIONES

Durante la última década el diagnóstico de las enfermedades causadas por mutaciones en la lámina nuclear se ha incrementado significativamente, en parte gracias a los avances en las técnicas bioquímicas, biofísicas y de diagnóstico genético; lo que ha permitido a su vez dejar de entender la lámina nuclear como una barrera reguladora del intercambio de macromoléculas y comprobar que ciertamente supone

un elemento esencial en la replicación y transcripción del DNA, organización de la cromatina, y replicación y diferenciación celular.

La distrofia muscular de Emery – Dreifuss continúa siendo la laminopatía más prevalente y clínicamente mejor caracterizada, presentando contracturas precoces, debilidad húmero – peroneal y alteraciones en la conducción cardíaca. La detección precoz de estas últimas es uno de los pilares fundamentales en el manejo de la enfermedad, ya que no disponemos de terapias que reviertan sus efectos, pero sí de otras alternativas que puedan garantizar en un momento agudo la vida del paciente, como los marcapasos.

Las dos formas fundamentales, ligada al cromosoma X y autosómica dominante se producen por defectos en dos proteínas respectivamente, emerina y láminas A/C. La forma autosómica recesiva se ha objetivado en un número muy pequeño de familias, aunque cabe esperar que con los nuevos avances diagnósticos se incremente; ya que se siguen descubriendo nuevas mutaciones en otros genes que codifican proteínas asociadas a las láminas y que podrían tener una implicación todavía por conocer.

En los últimos años se han hecho progresos enormes en la comprensión de las láminas y sus patologías asociadas, lo que ha permitido aportar un grano de esperanza a aquellos pacientes afectados por estas patologías tan devastadoras. Los mayores avances terapéuticos se han conseguido fundamentalmente en la progeria de Hutchinson – Gilford (HGPS), laminopatía producida por mutaciones de novo en el gen *LMNA* que tiene como consecuencia un acúmulo de progerina, una prelámina A que permanece farnesilada. La clave de las nuevas estrategias terapéuticas ha sido encontrar una diana para inhibir las enzimas encargadas de la farnesilación; los inhibidores de la farnesiltransferasa (FTIs) que han ido mejorando desde el inicio de las investigaciones en la década de los 90. Se ha visto un gran beneficio no solo previniendo la aparición de la enfermedad, sino también en revertir los efectos que produce la farnesilación en las células.

Actualmente disponemos de dos fármacos en ensayo clínico: 1) lonafarnib y 2) tipifarnib, que han resultado ser bien tolerados a largo plazo. Ambos fármacos actúan inhibiendo la farnesiltransferasa que produce las preláminas A a través de sus dos precursores, farnesil – pirofosfato y geranilgeranilo – pirofosfato. Estos precursores se sintetizan a través de la ruta del mevalonato, que además tiene como consecuencia la producción de colesterol; es por ello que el uso de estatinas y bifosfonatos (que actúan en un escalón previo dentro de esta ruta), tanto de forma individual como sinérgica junto con los FTIs, ha probado tener efecto en la inhibición de la farnesilación de las láminas A y por lo tanto en la aparición de la proteína progerina. (3)

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Broers JL V. Nuclear Lamins: Laminopathies and Their Role in Premature Ageing. *Physiol Rev.* 2006;86(3):967–1008.
2. McKenna Tomás BJ-H and EM. Laminopathies, Genetic Disorders, Prof. Maria Puiu (Ed.), InTech. 2013;
3. Capell BC, Collins FS. Human laminopathies: Nuclei gone genetically awry. *Nat Rev Genet.* 2006;7(12):940–52.
4. Burke B, Stewart CL. The Laminopathies: The Functional Architecture of the Nucleus and Its Contribution to Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7(1):369–405.
5. Worman Howard J. and BG. “Laminopathies:” a wide spectrum of human diseases. 2010;27(3):320–31.
6. Chojnowski A, Ong PF, Dreesen O. Nuclear lamina remodelling and its implications for human disease. *Cell Tissue Res.* 2015;360(3):621–31.
7. Gruenbaum Y, Medalia O. Lamins: The structure and protein complexes. *Curr Opin Cell Biol.* 2015;32:7–12.
8. Butin-Israeli V, Adam SA, Goldman AE, Goldman RD. Nuclear lamin functions and disease. *Trends Genet.* 2012;28(9):464–71.
9. Davidson PM, Lammerding J. Broken nuclei - lamins, nuclear mechanics, and disease. *Trends Cell Biol.* 2014;24(4):247–56.
10. Schreiber KH, Kennedy BK. When lamins go bad: Nuclear structure and disease. *Cell.* 2013;152(6):1365–75.
11. Pecorari I, Borin D, Sbaizero O. A Perspective on the Experimental Techniques for Studying Lamins. *Cells.* 2017;6(4):33.
12. Madej-Pilarczyk A, Kocharński A. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: the most recognizable laminopathy. *Folia Neuropathol.* 2016;1:1–8.
13. Bonne G, Quijano-Roy S. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113(or 17):1367–76.
14. Raffaele di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, Tonali P, Mora M, Morandi L, et al. Different Mutations in the LMNA Gene Cause Autosomal Dominant and Autosomal Recessive Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2000;66(4):1407–12.
15. Emery AE. Emery–Dreifuss muscular dystrophy – a 40 year retrospective. *Neuromuscul Disord.* 2000;10(4–5):228–32.

16. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2013;381(9869):845–60.
17. Meinke P, Nguyen TD, Wehnert MS. The LINC complex and human disease. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(6):1693–7.
18. Ziat E, Mamchaoui K, Beuvin M, Nelson I, Azibani F, Spuler S, et al. FHL1B Interacts with Lamin A/C and Emerin at the Nuclear Lamina and is Misregulated in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2016;3(4):497–510.
19. Darras BT. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Post T, editor. Waltham, MA: UpToDate; 2018.
20. Wattjes MP, Fischer D. Neuromuscular imaging. In: *Neuromuscular Imaging*. New York: Springer; 2013. p. Chapter 16.
21. Bernat L, Beresford R. Handbook of Clinical Neurology (3rd Series). In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier Inc.; 2007. p. 35–59.
22. Carboni N, Mateddu A, Marrosu G, Cocco E, Marrosu MG. Genetic and clinical characteristics of skeletal and cardiac muscle in patients with lamin A/C gene mutations. *Muscle Nerve*. 2013;48(2):161–70.