

Nova mutação no gene EMD em uma família brasileira com diagnóstico de distrofia muscular de Emery-Dreifuss: Dois relatos de caso e revisão da literatura

New EMD gene mutation in a brazilian family with Emery-Dreifuss muscular dystrophy: Two case reports and literature review

Nueva mutación en el gen EMD en una familia brasileña con diagnóstico de distrofia muscular de Emery-Dreifuss: Dos reportes de casos y revisión de la literatura

Recebido: 14/02/2023 | Revisado: 17/09/2023 | Aceitado: 22/09/2023 | Publicado: 24/09/2023

Victor Fellipe Bispo Macêdo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1136-0728>

Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: victorfmacedo@gmail.com

Fabiola Lys de Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6544-7231>

Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: fabiolalyz@hotmail.com

Resumo

Introdução A distrofia muscular de Emery-Dreifuss é uma doença genética rara e corresponde a quarta principal causa de distrofia muscular no mundo. Ela pode ser causada por mutações em diversos genes, dentre eles o EMD, levando a um defeito na produção da proteína emerina e se caracteriza clinicamente pela tríade clássica de fraqueza muscular, contraturas articulares e cardiopatia. **Objetivo** Descrever dois casos com diagnóstico de distrofia muscular de Emery-Dreifuss decorrentes de uma nova mutação no gene EMD. **Metodologia** Descreveu-se dois relatos de caso com a nova mutação comparando-os com 148 casos da literatura após uma revisão narrativa. **Resultado** Apesar da história natural da doença ser semelhante ao quadro clássico da distrofia muscular de Emery-Dreifuss, percebeu-se maior presença de sintomas atípicos do que aqueles já comumente descritos na literatura, sobretudo acometimento facial. **Conclusão** A identificação de uma nova variante na mutação do gene EMD permite o diagnóstico mais preciso da distrofia muscular de Emery-Dreifuss, além de possibilitar, ao longo do acompanhamento, a identificação de espectros diferentes de comprometimento sistêmico relacionado a doença.

Palavras-chave: Neurologia; Distrofia; Emery-dreifuss.

Abstract

Introduction Emery-Dreifuss muscular dystrophy is a rare genetic disease and corresponds to the fourth leading cause of muscular dystrophy in the world. It can be caused by mutations in several genes, including EMD, leading to a defect in the production of the emerin protein and is clinically characterized by the classic triad of muscle weakness, joint contractures and heart disease. **Objective** To describe two cases diagnosed with Emery-Dreifuss muscular dystrophy resulting from a new mutation in the EMD gene. **Methodology** Two case reports with the new mutation were described, comparing them with 148 cases in the literature after a narrative review. **Results** Despite the natural history of the disease being similar to the classic picture of Emery-Dreifuss muscular dystrophy, there was a greater presence of atypical symptoms than those already commonly described in the literature, especially facial involvement. **Conclusion** The identification of a new variant in the mutation of the EMD gene allows for a more accurate diagnosis of Emery-Dreifuss muscular dystrophy, in addition to allowing, during follow-up, the identification of different spectrums of systemic impairment related to the disease.

Keywords: Neurology; Dystrophy; Emery-dreifuss.

Resumen

Introducción La distrofia muscular de Emery-Dreifuss es una enfermedad genética rara y corresponde a la cuarta causa de distrofia muscular en el mundo. Puede ser causada por mutaciones en varios genes, incluido el EMD, lo que conduce a un defecto en la producción de la proteína emerina y se caracteriza clínicamente por la tríada clásica de debilidad muscular, contracturas articulares y enfermedad cardíaca. **Objetivo** Describir dos casos diagnosticados de distrofia muscular de Emery-Dreifuss por una nueva mutación en el gen EMD. **Metodología** Se describen dos reportes de casos con la nueva mutación, comparándolos con 148 casos en la literatura luego de una revisión narrativa. **Resultados** A pesar de que la historia natural de la enfermedad fue similar al cuadro clásico de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, hubo una mayor presencia de síntomas atípicos que los ya comúnmente descritos en la literatura,

especialmente la afectación facial. **Conclusión** La identificación de una nueva variante en la mutación del gen EMD permite un diagnóstico más certero de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, además de permitir, durante el seguimiento, identificar diferentes espectros de afectación sistémica relacionada con la enfermedad.

Palabras clave: Neurología; Distrofia; Emery-dreifuss.

1. Introdução

A Distrofia Muscular de Emery-Dreifuss (DMED) é uma doença genética rara, com prevalência estimada em cerca de 0,39 a cada 100.000 pessoas (Heller et al, 2020) e é a quarta principal causa de distrofia muscular no mundo (Bonne et al, 1993; Vignier & Muchir, 2020). Mutações no gene EMD, localizado no braço longo do cromossomo X (Xq28, que contém cinco introns e seis éxons), estão relacionadas a forma ligada ao X da DMED, levando a um defeito na produção da proteína emerina, uma proteína presente e ancorada na membrana nuclear interna através de caudas hidrofóbicas, com o restante da molécula projetando-se para o nucleoplasma (Cecchin & Stocco, 2020; Puckelwartz & McNally, 2011).

A emerina está envolvida em vários processos biológicos, incluindo a regulação direta e indireta da atividade do fator de transcrição e localização, sinalização intra e intercelular, mecanotransdução núcleo-citoesqueleto, alterações da morfologia nuclear que afeta os rearranjos da cromatina, interrupção do processo de regeneração do músculo esquelético, alteração no reparo do DNA devido ao estresse oxidativo e aumento na suscetibilidade à apoptose (Durmus et al, 2015), bem como modificações epigenéticas (Carboni et al, 2012; Shahrizaila, 2006).

A maioria das mutações no gene EMD, de transmissão ligada ao X, são mutações pontuais prematuras ou frame-shift, resultando em ausência ou diminuição da produção completa da proteína emerina (Cecchin & Stocco, 2020). O diagnóstico pode ser feito através de estudos genéticos para identificação da mutação, podendo ter o suporte da biópsia muscular (Bonne & Quijano-Roy, 2013; Bonne et al, 1993; Madej-Pilarczyk, 2018). Mutação em outros genes também já foram relacionados ao desenvolvimento da doença, como LMNA, na forma autossômica dominante e em alguns casos recessiva, SYNE1 e SYNE2, de transmissão autossômica dominante, e FHL1, que é de transmissão ligada ao X (Bonne et al, 1993; Worman et al, 2010).

Clinicamente, essa doença se caracteriza por um quadro de fraqueza muscular apendicular lentamente progressiva de início na primeira década de vida (Bonne et al, 1993; Madej-Pilarczyk, 2018), que se associa precocemente a contraturas articulares múltiplas (Goncu et al, 2003; Madej-Pilarczyk, 2018) e mais tardiamente, na terceira década de vida, cardiomiopatia do tipo dilatada e distúrbios de condução variados, sobretudo os bloqueios atrioventriculares (Bialer et al, 1991; Bonne et al, 1993; Heller et al, 2020; Madej-Pilarczyk, 2018).

Os pacientes com DMED possuem alto risco de morte súbita cardíaca, sendo muitas vezes necessário implantação de marcapasso cardíaco (Feingold et al, 2017) ou de cardioversor-desfibrilador implantável (Marchel et al, 2021). Não há tratamento modificador da história da doença (Bonne et al, 1993; Madej-Pilarczyk, 2018), de forma que o tratamento é direcionado para o manejo contraturas articulares e escoliose, através da realização de fisioterapia e cirurgia, conforme necessário (Bonne & Quijano-Roy, 2013), além de manejo das alterações cardíacas que o paciente venha a desenvolver (Bonne et al, 1993; Feingold et al, 2017).

Neste estudo, relatamos uma nova variante de mutação chrX:154.380.992 C>CCACCTCT (p.Phe190Hisfs*22) no gene EMD, que promove a substituição do aminoácido fenilalanina por histidina e mudança da matriz de leitura a partir deste ponto, com consequente criação de códon de parada precoce da tradução da proteína emerina. Até o momento, esta variante de mutação (p.Phe190Hisfs*22), nunca foi previamente descrita na literatura médica ou em repositório de variantes.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de caso de natureza qualitativa e quantitativa a partir da descrição de dois pacientes com distrofia

muscular de Emery-Dreifuss acompanhados em um ambulatório de neurologia, conforme descrito por Yin (2018). Durante as consultas médicas, após esclarecimentos sobre a pesquisa e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos participantes, os dados foram coletados se baseando na anamnese, exame físico e realização de exames complementares.

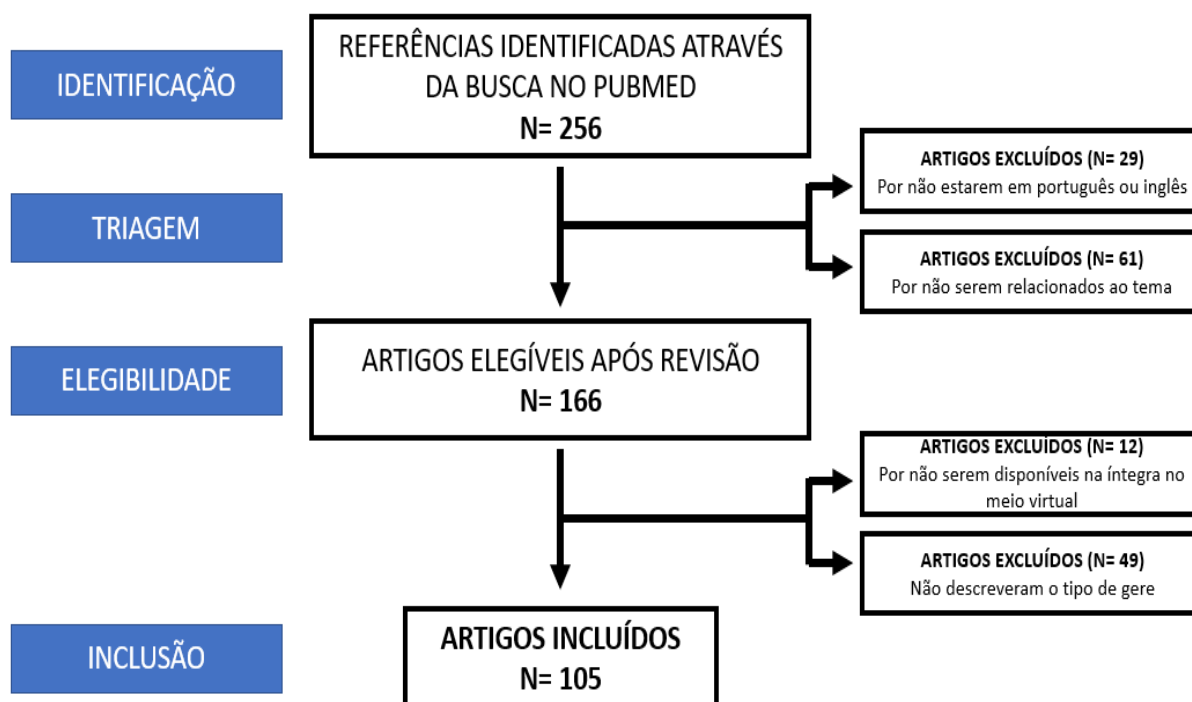
Para confirmação diagnóstica, foi extraída em cultura médica amostra de DNA por meio de SWAB bucal em pacientes em jejum total de 1 hora e boca higienizada para realização de painel genético para doenças neuromusculares no laboratório Mendelics.

O método de análise foi através da captura de regiões alvo utilizando sondas e sequenciamento de nova geração com tecnologia Illumina. Alinhamento e identificação de variantes utilizando protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh38 do genoma humano. Os arquivos BAM alinhados foram ainda processados pelo programa ExomeDepth, um pacote R de análise bioinformática (<https://cran.rproject.org/web/packages/ExomeDepth/index.html>) voltado para identificação de variações do número de cópias (CNVs). Análise médica foi orientada pelas informações que motivaram a realização deste exame. Utilização do gnomAD para referência de frequência alélica das variantes.

A partir dos dados coletados, fez-se uma análise comparativa dos dois casos acompanhados em nosso serviço com os casos descritos na literatura a partir de uma revisão narrativa nas bases de dados MEDLINE e PubMed, de outubro/2022 a dezembro/2022, utilizando os descritores “Emery-Dreifuss AND case reports” e “Emery-Dreifuss AND mutation”. Não houve quaisquer restrições de tempo.

Foram encontrados 256 artigos publicados. A partir da leitura do título e dos resumos, foram excluídos 61 artigos por não terem como tema da publicação a doença em questão e 29 por não terem sido escritos em língua inglesa ou portuguesa. Após essa etapa, realizou-se a leitura completa dos artigos restantes. Dos 166 artigos, foram excluídos 49 artigos por não descreverem o gene que sofreu a mutação e 12 por não estarem disponíveis em meio eletrônico para leitura. Assim, restaram 105 artigos que preencheram os critérios de inclusão para a revisão, conforme visualizado na Figura 1, a seguir.

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos de revisão.



Fonte: Autores.

Destes 105 artigos, 88 artigos eram relacionados a relatos de casos de pacientes com distrofia muscular Emery-Dreifuss. A partir dos dados coletados, fez-se uma análise comparativa dos dois casos do nosso serviço em relação aos casos encontrados na literatura científica, independentemente do gene que sofreu a mutação.

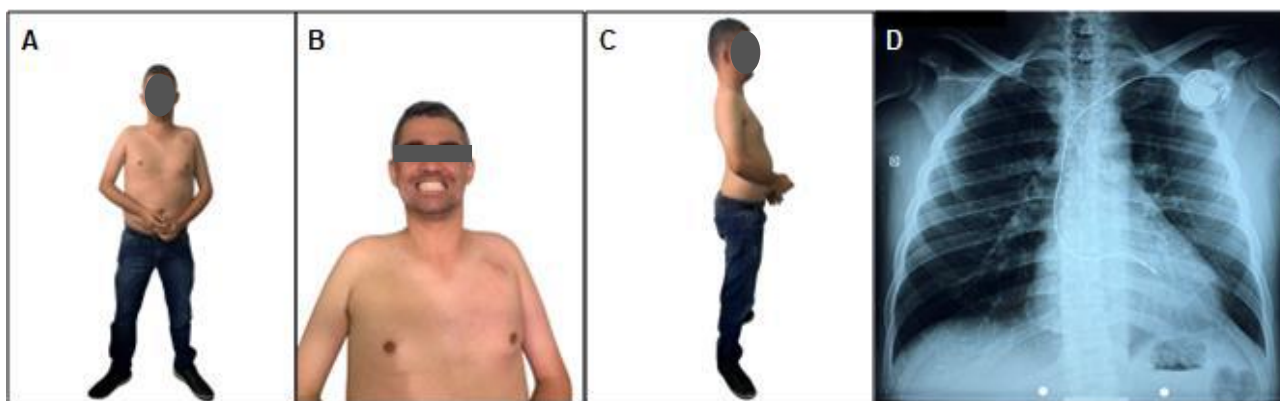
A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) sob o número CAAE: 55529522.2.0000.5192 e Parecer: 5.359.553.

3. Resultados

Primeiro caso, homem de 32 anos, com história de perda de força proximal em membros inferiores associada a quedas frequentes desde os 4 anos de idade. Inicialmente, os sintomas ocorriam após esforço físico e depois alguns meses passou a apresentar também após algum tempo em ortostase. Nega consanguinidade familiar. Aos 6 anos de idade, progressivamente, apresentou deformidade em ambos os pés, adquirindo postura fixa de pé equino bilateral. Aos 8 anos de idade, realizou cirurgia de alongamento de tendão de Aquiles bilateral. Aos 9 anos, começou a apresentar dificuldade da plena extensão dos membros superiores, evoluindo progressivamente, para postura fixa de flexão bicipital bilateralmente. Também passou a apresentar perda de força proximal nos membros superiores, com atrofia de musculatura de cintura escapular. Aos 13 anos, iniciou quadro dispneico progressivo, com episódios de pneumonia bacteriana de repetição. Nessa ocasião, foi investigado para asma e imunodeficiência, mas não chegou a nenhum diagnóstico. Esse quadro respiratório foi se agravando, e ao longo do tempo o paciente passou a perceber alargamento do tórax. Aos 29 anos, apresentou subitamente síncope associada a sintomas autonômicos como palidez e sudorese, sendo constatado bloqueio atrioventricular do terceiro grau (BAVT), com necessidade de implante de marcapasso definitivo. Nesta época, a equipe cardiológica percebeu um quadro miopático e encaminhou para a neurologia.

No exame neurológico, evidenciamos biparesia facial, hiperlordose lombar, tórax alargado, contratura fixa de flexão bicipital bilateral pior à direita, hipotrofia de cintura escapular, pélvica e panturrilhas, hipotonia global, fraqueza proximal dos quatro membros (grau 4- proximal; grau 5 distal, conforme escala MRC), arreflexia global e marcha miopática. Alguns achados do exame físico podem ser visualizados na Figura 2.

Figura 2 - Paciente do caso 01: (A) Postura fixa de flexão bicipital bilateral acentuada e tórax em sino evidente; (B) Biparesia facial, atrofia de cintura escapular e tórax em sino; (C) Hiperlordose lombar e retificação da lordose cervical e cifose torácica; (D) Radiografia de tórax evidenciando alargamento da caixa torácica com aumento da área cardíaca com marca-passo definitivo implantado.



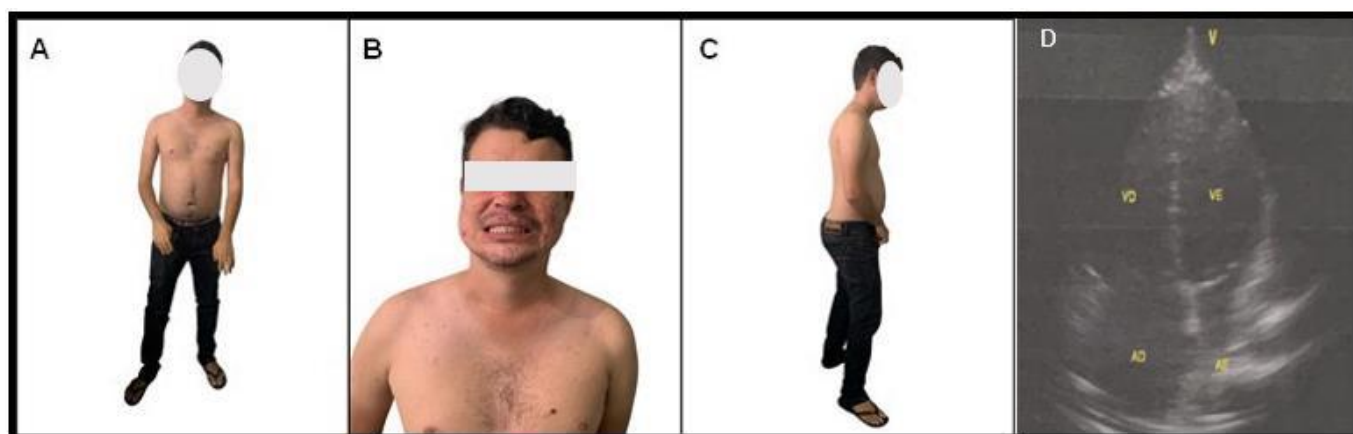
Fonte: Autores.

O resultado da investigação complementar foi creatinofosfoquinase (CPK) 289 UI/L (30-200 UI/L), calcificação de ambos os cotovelos na radiografia simples (pior em cotovelo direito), alargamento da área cardíaca na radiografia de tórax, sem anormalidades no ecocardiograma transtorácico, transtorno ventilatório inespecífico moderado, sem resposta ao broncodilatador, podendo corresponder a restrição e/ou obstrução, síndrome de apneia obstrutiva do sono moderada na polissonografia (índice apneia-hipopneia de 26), retificação da lordose cervical e cifose torácica, bem como escoliose torácica na tomografia de coluna. Outro achado foi a presença de varicocele bilateral e testículo esquerdo discretamente diminuído de volume na ultrassonografia de bolsa escrotal, leve artrose sacroilíaca bilateralmente na ressonância magnética de pelve. Retinoangiofluoresceína e ultrassonografia de abdome total sem anormalidades. O teste genético confirmou a distrofia muscular de Emery-Dreifuss, através da detecção da mutação c.561_567dup (p.Phe190Hisfs*22) em hemizigose no gene EMD.

O segundo caso, primo de primeiro grau do caso índice, homem de 24 anos, com quedas frequentes ao correr desde os 2 anos de idade, piorando progressivamente para quedas em ortostase e fraqueza proximal em membros inferiores. Aos 4 anos, apresentou marcha com pé equino, evoluindo para postura fixa. Aos 09 anos, realizou cirurgia de estiramento do tendão, devido ao encurtamento de tendão de Aquiles bilateralmente. Aos 14 anos, perda de força proximal em membros superiores, com grande impacto sobre suas atividades diárias, e aos 16 anos dificuldade progressiva de extensão dos membros superiores, culminando com postura fixa de flexão bicipital bilateralmente. Aos 17 anos, percebeu enrijecimento de coluna tóraco-lombar, limitando movimentos para fletir o tronco. Aos 24 anos, foi flagrado bloqueio átrio-ventricular de segundo grau, Mobitz 2, com necessidade de implante de marca-passo definitivo.

No exame neurológico, evidenciamos biparesia facial, hiperlordose lombar, tórax levemente alargado, contratura fixa de flexão bicipital bilateral, hipotrofia de cintura escapular e pélvica, hipotonia, fraqueza proximal dos quatro membros (grau 4- proximal; grau 4+ distal, conforme escala MRC), arreflexia global e marcha miopática. Alguns achados do exame físico podem ser visualizados na Figura 3.

Figura 3 - Paciente do caso 02 com: (A) Contratura fixa de flexão bicipital leve bilateral e discreto tórax em sino; (B) Biparesia facial; (C) Aumento discreto da lordose lombar e fraqueza da musculatura abdominal com abdome protuso; (D) Ecocardiograma Doppler transtorácico evidenciando aumento de câmaras direitas.



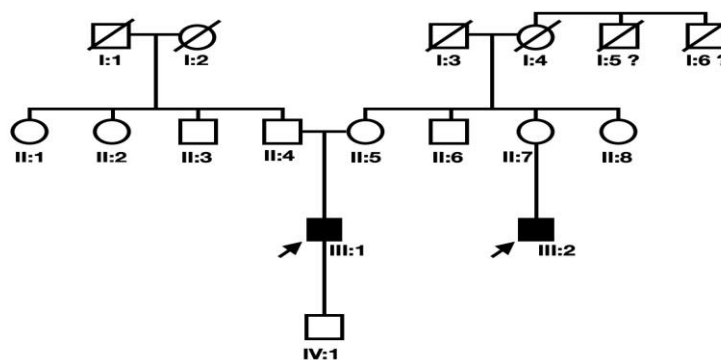
Fonte: Autores.

O resultado da investigação complementar foi creatinofosfoquinase (CPK) de 442 UI/L (30-200 UI/L), e aldolase 4,8 UI/L; radiografia de tórax sem anormalidades; transtorno respiratório obstrutivo moderado na espirometria com resposta significativa ao broncodilatador; Holter de 24 horas com 1303 arritmias supraventriculares, eventos de ritmo atrial ectópico e bloqueio atrioventricular de segundo grau do tipo Mobitz 2; aumento de câmaras direitas com prolapso valvar mitral no

ecocardiograma transtorácico; atrofia da musculatura paravertebral dorsal e lombar na ressonância magnética de colunas; ultrassonografia de abdome total sem anormalidades.

Considerando a história clínica, fenótipo do paciente e presença de mutação de primo no gene EMD (conforme figura 4), também foi realizado o teste genético, confirmando a Distrofia muscular de Emery-Dreifuss, através da detecção da mesma mutação c.568_574dup (p.Phe190Hisfs*22) em hemizigose no gene EMD.

Figura 4 - Heredograma evidenciando os casos 01 (III:1) e 02 (III:2), indicados por setas pretas. Além de dois tios (I:5 e I:6) com história de fenótipo semelhante, mas sem teste genético realizado.



Fonte: Autores.

4. Discussão

Na revisão dos casos da distrofia muscular de Emery-Dreifuss foram encontrados 88 artigos, compreendendo 148 pacientes, informações desta revisão podem ser encontradas descritas na tabela 1 (Achmad et al, 2017; Binder et al, 2020; Blagova et al, 2016; Borch et al, 2022; Brisset et al, 2019; Calame et al, 2021; Carboni et al, 2008; Carboni et al, 2012; Chen et al, 2017; Chiba et al, 2020; Cotta et al, 2019; Coutance et al, 2012; Dai et al, 2020; Dell'Amore et al, 2007; Deymeer et al, 1993; Di Blasi et al, 2000; Douglas et al, 2022; Dumitru et al, 2021; Duras et al, 2022; Ellis et al, 1999; Ellis et al, 2000; Felice et al, 2000; Fidzianska et al, 2010; Finsterer et al, 2015; Fujimoto et al, 1999; Fujita et al, 2005; Ghosh & Milone, 2014; Giuca et al, 2020; Golzio & Chiribiri, 2007; Gossios et al, 2013; Hausmanowa-Petrusewic et al, 2015; Higuchi et al, 2005; Hoeltzenbein et al, 1999; Homma et al, 2018; Hong et al, 2005; Huang et al, 2020; Ichkawa et al, 1997; Ishikawa et al, 2011; Iskandar et al, 2022; Jimenez-Escrig et al, 2012; Kalin et al, 2019; Karst et al, 2009; Kichuk et al, 2002; Köbel et al, 2018; Ki et al, 2022; Kim et al, 2008; Kovalchuk et al, 2021; Lassuthová et al, 2009; Lee et al, 2020; Liang et al, 2007; Mercuri et al, 2000; Mercuri et al, 2004; Mercuri et al, 2005; Mittelbronn et al, 2006; Mukai et al, 2018; Muntoni et al, 1998; Muntoni et al, 2006; Nevo et al, 1999; Nigro et al, 2010; Pancheri et al, 2019; Paradas et al, 2005; Park et al, 2009; Parmar & Parmar, 2012; Redondo-Vergé et al, 2011; Roy & Raynor, 2018; Sabatelli et al, 2001; Sandra et al, 2019; Santos et al, 2021; Saraiva & Providência, 2021; Sato et al, 2016; Sivitskaya et al, 2017; Spanu & Saba, 2018; Stoyanov et al, 2014; Talkop et al, 2002; Tang et al, 2022; Tao et al, 2021; Ura et al, 2007; Vohanka et al, 2001; Vytopil et al, 2002; Wessely et al, 2005; Wiltshire et al, 2013; Yates et al, 1993; Yuan et al, 2014; Zaim et al, 2008; Zhang et al, 2015; Zhou et al, 2019):

Tabela 1 - Dados referentes aos 148 casos revisados da literatura com distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

Sexo (número de casos)	Masculino (104)	Feminino (40)	Não informado (4)			
Idade (desvio padrão)	27,7 anos (\pm 14,8)					
Idade do início dos sintomas (desvio padrão)	8,6 anos (\pm 9,3)					
Genes acometido (número de casos)	LMNA (75)	EMD (63)	SYNE1 (3)	FHL1 (3)	SYNE2 (2)	TMEM43 (2)
Sintoma inicial (número de casos)	Distúrbio de marcha (34)	Fraqueza MMII (21)	Contratura articular (14)	Quedas (12)	Palpitação (9)	Não informado (38)
Contratura de cotovelo (número de casos)	Presente (96)	Ausente (28)	Não informado (24)			
Contratura de tornozelo (número de casos)	Presente (95)	Ausente (21)	Não informado (32)			
Contratura de tronco (número de casos)	Presente (81)	Ausente (16)	Não informado (51)			
Idade de início da cardiopatia (desvio padrão)	24,3 anos (\pm 10,7)					
Cardiopatia (número de casos)	Presente (113)	Ausente (20)	Não informado (15)			
Tipos de cardiopatia (Número de casos)	Arritmia (81)	Distúrbio de condução (58)	Alteração estrutural (49)			
Sintomas respiratórios (número de casos)	Presente (18)	Ausente (11)	Não informado (119)			
Deformidade em tórax (número de casos)	Presente (6)	Ausente (10)	Não informado (132)			
Elevação da creatinofosfoquinas e (Desvio padrão)	4,4 vezes (\pm 3,7)					

Fonte: Autores.

Dos 148 casos, 104 são do sexo masculino, 40 do sexo feminino e 4 casos sem descrição de sexo biológico. A média de idade de diagnóstico dos casos descritos foi de 27,7 anos (\pm 14,8 anos), sendo que a média de idade de início da doença foi de 8,6 anos (\pm 9,3 anos). Esses dados epidemiológicos são compatíveis com aqueles descritos em ambos os casos deste estudo, cuja idade dos pacientes e idade de início da doença são respectivamente, 32 anos e 4 anos no caso 1, e 24 anos e 2 anos no caso 2.

A mutação mais frequentemente descrita nos casos de DMED da literatura foi no gene LMNA (75 casos), sendo seguida por mutação nos genes EMD (63 casos), SYNE1 (3 casos), FHL1 (3 casos), SYNE2 (2 casos) e TMEM43 (2 casos). Em ambos os pacientes descritos nesse relato, as mutações acometeram o gene EMD e apesar de nunca antes terem sido descritas, elas criam um sinal de interrupção precoce da tradução proteica nos últimos aminoácidos da proteína EMD em local semelhante a da variante a “p.Gln219Trpfs*20” já determinada como patogênica. Por estas razões, essa variante (p.Phe190Hisfs*22) encontrada nos casos do presente estudo foi também classificada como patogênica e causadora da DMED. (Klauck et al, 1995; Ifergane et al, 2007; Astejada et al, 2007; Brisset et al, 2019).

Os sintomas iniciais, não foram relatados em 38 dos 148 casos da literatura. Dos que descreveram, o sintoma mais relatado foi a alteração de marcha (34 casos), seguido por fraqueza de membros inferiores (21 casos), contratura articular (14

casos), quedas (12 casos) e palpitação (9 casos). Esses achados foram compatíveis com os dois casos descritos em nosso estudo, cujos sintomas iniciais foram primeiramente acometimento em membros inferiores em ambos os casos. Em nossos dois casos, também foi constatado acometimento facial na forma de biparesia facial. Esse achado só foi descrito em 19 casos de nossa revisão, estando ausente em 25 casos e não informado em 104 casos. Assim sendo, podemos propor que a variante dessa mutação presente nos nossos pacientes seja também responsável pelo acometimento da musculatura facial.

O acometimento articular é uma marca da DMED, principalmente as articulações de cotovelo e tornozelo (Emery, 2000; Puckelwartz & McNally, 2011), e esteve presente em ambos os casos descritos neste estudo. Dos 148 casos descritos na literatura, o acometimento de cotovelo foi descrito em 96 casos, esteve ausente em 28 e não foi informado em 24. Já o acometimento de tornozelo esteve presente em 95 casos, ausente em 21 e não foi informado em 32. Outra queixa articular muito frequente é a contratura de tronco, relatada na forma de rigidez de tronco e cervical (Emery, 2000; Puckelwartz & McNally, 2011). Este sintoma esteve presente em ambos os pacientes do presente estudo e foi relatado em 81 dos 148 casos da literatura, esteve ausente em 16 e não foi descrito em 51.

Comumente os pacientes com DMED se queixam de sintomas respiratórios de dispneia progressiva ao longo da vida e se relaciona às anormalidades osteomusculares de tronco de menor mobilidade vertebral e de articulações costais (Shahrizaila, 2006; Goncu et al, 2003). Essa queixa esteve presente em ambos os casos descritos neste estudo, e em somente 18 dos 148 casos da literatura, estando ausente em 11, e não descrito em 119. Apesar do relato de sintoma respiratório em 18 casos da literatura, apenas 8 realizaram exame de espirometria, dos quais 5 casos apresentavam exame sem anormalidade e 3 com um padrão restritivo, mesmo padrão visualizado em nossos dois pacientes. A deformidade do tórax do tipo alargamento da caixa torácica foi evidenciado em apenas 6 dos 148 casos da literatura, estando ausente em 10, e não informado em 132. Esse achado só foi visualizado no caso 1 do nosso ambulatório, possivelmente por apresentar mais tempo de doença.

Apesar de sintomas de distúrbios do sono serem frequentes em pacientes com miopatias, não foram descritos nos casos da literatura avaliados, tendo apenas a descrição de um estudo polissonográfico que evidenciou síndrome da apneia obstrutiva do sono, sem descrição de gravidade (Patel et al, 2020). Nos casos relatados no presente estudo, apenas o primeiro realizou polissonografia, tendo sido evidenciado síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) de grau moderado-grave, com necessidade de uso de CPAP.

Na DMED, a cardiopatia surge por volta da segunda e terceira décadas de vida (Emery, 2000; Puckelwartz & McNally, 2011; Wang & Peng, 2019; Carboni et al, 2012) e decorre da substituição do miocárdio normal por tecido fibroso e adiposo, inicialmente nos átrios e depois evolui para os ventrículos, com acometimento do nó átrio-ventricular e do sistema de condução cardíaco (Carboni et al, 2012). Isso explica porque essa doença se expressa comumente por arritmias atriais, anormalidades de condução, dilatação progressiva e insuficiência sistólica.

Quanto ao tipo de mutação, pacientes com mutação LMNA possuem alto risco de morte súbita (van Berlo et al, 2005) no curso de cardiomiopatia devido a ritmos cardíacos ventriculares e/ou insuficiência cardíaca de rápida progressão, enquanto os pacientes com mutação EMD apresentam mais arritmias supraventriculares além de paralisia atrial como um típico fenômeno (Hausmanowa-Petrusewicz et al, 2009).

Nos dois pacientes descritos neste estudo, a cardiopatia iniciou aos 29 e 24 anos, respectivamente, na forma de distúrbio de condução e, apenas no caso 02, com alteração estrutural cardíaca, e especificamente de câmaras direitas. Esses achados concordam com os descritos nos 148 casos na literatura, dos quais 113 tiveram relato de cardiopatia que iniciou com idade média de 24,3 anos ($\pm 10,7$), esteve ausente em 20, e não foi descrito em 15. Dos 113 casos com cardiopatia, 81 se expressaram na forma de arritmia, 58 como algum distúrbio de condução e 49 como alteração estrutural, compatível. Cabe salientar, porém, que a gravidade do envolvimento cardíaco não se relaciona com o grau de acometimento osteomuscular (Wang & Peng, 2019).

Laboratorialmente, essa doença apresenta discreta elevação da creatinofosfoquinase (CPK), geralmente menos de 15 vezes os limites superiores da normalidade (Heller et al, 2020; Bialer et al, 1990). Isso foi compatível com os dois casos descritos em nosso estudo, com aumento respectivo de 1,4 e 2,2 vezes o limite da normalidade. Este dado também é concordante com aquele descrito nos casos revidados na literatura. Dos 148 casos, 86 apresentaram alteração de CPK com aumento médio de 4,4 ($\pm 3,7$) vezes o valor de referência, os níveis de CPK estiveram dentro dos limites da normalidade em 21 casos, a avaliação de anormalidade foi impossibilitada em 12 casos pela ausência dos valores de referência do método empregado, e a informação não esteve presente em 29 casos.

Não foram descritos na literatura dados sobre alterações comuns em ultrassonografia de abdome total, alterações urológica e de saco escrotal em paciente com a distrofia muscular de Emery-Dreifuss. Nosso primeiro caso apresentou alterações urológicas comprovadas por exames complementares, que podem ser decorrentes de comorbidades sem relação com DMED. O presente estudo teve algumas limitações, tais como, não foi avaliado se outros membros da família eram portadores do sítio de mutação, dois tios-avôs maternos faleceram de doença com clínica similar mas não foram testados geneticamente.

5. Considerações Finais

Nosso estudo destacou uma nova variante de mutação (p.Phe190Hisfs*22) ampliando o espectro de mutações no gene EMD, fornecendo assim um diagnóstico mais preciso da DMED. Alertamos que essa variante de mutação possa estar mais relacionada a envolvimento facial, sintomas respiratórios com deformidade torácica e distúrbios do ritmo cardíaco graves sem comprometimento estrutural cardíaco. Finalmente, enfatizamos que um diagnóstico e manejo precoce são essenciais para prevenir complicações ortopédicas e principalmente cardíacas, melhorando o prognóstico da doença e conduzindo uma melhor qualidade de vida nesse pacientes com DMED.

Além disso, nosso estudo pode servir como base para futuras pesquisas sobre as implicações clínicas a longo prazo dos pacientes com DMED portadores dessa nova mutação.

Referências

- Achmad, C., Zada, A., Affani, M., Iqbal, M., Martanto, E., Purnomowati, A., & Aprami, T. M. (2017). A novel de novo mutation in Lamin A/C gene in Emery Dreifuss Muscular Dystrophy patient with atrial paralysis. *Journal of Atrial Fibrillation*, 9(6). <https://doi.org/10.4022/jafib.1511>
- Astejada, M. N., Goto, K., Nagano, A., Ura, S., Noguchi, S., Nonaka, I., Nishino, I., & Hayashi, Y. K. (2007). Emerinopathy and laminopathy clinical, pathological and molecular features of muscular dystrophy with nuclear envelopathy in Japan. *Acta Myologica: Myopathies and Cardiomyopathies: Official Journal of the Mediterranean Society of Myology*, 26(3), 159–164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18646565/>
- Bialer, M. G., Bruns, D. E., & Kelly, T. E. (1990). Muscle enzymes and isoenzymes in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Clinical Chemistry*, 36(3), 427–430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2311208/>
- Bialer, M. G., Mcdaniel, N. L., & Kelly, T. E. (1991). Progression of cardiac disease in emery-dreifuss muscular dystrophy. *Clinical Cardiology*, 14(5), 411–416. <https://doi.org/10.1002/clc.4960140509>
- Binder, M. S., Brown, E., Aversano, T., Wagner, K. R., Calkins, H., & Barth, A. S. (2020). Novel FHL1 Mutation Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy, Sudden Cardiac Death, and Myopathy. *JACC: Case Reports*, 2(3), 372–377. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2019.11.075>
- Blagova, O., Nedostup, A., Shumakov, D., Poptsov, V., Shestak, A., & Zaklyasminskaya, E. (2016). Dilated cardiomyopathy with severe arrhythmias in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: from ablation to heart transplantation. *Journal of Atrial Fibrillation*, 9(4). <https://doi.org/10.4022/jafib.1468>
- Bonne, G., Leturcq, F., & Ben Yaou, R. (1993). *Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy* (M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya, Eds.). PubMed; University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1436/>
- Bonne, G., & Quijano-Roy, S. (2013). Emery–Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies. *Handbook of Clinical Neurology*, 1367–1376. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-59565-2.00007-1>
- Borch, J. d. S., Krag, T., Holm-Yildiz, S. D., Cetin, H., Solheim, T. A., Fornander, F., Straub, V., Duno, M., & Vissing, J. (2022). Three novel FHL1 variants cause a mild phenotype of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Human Mutation*, 43(9), 1234–1238. <https://doi.org/10.1002/humu.24415>

- Brisset, M., Ben Yaou, R., Carlier, R.-Y., Chanut, A., Nicolas, G., Romero, N. B., Wahbi, K., Decroq, C., Leturcq, F., Laforêt, P., & Malfatti, E. (2019). X-linked Emery–Dreifuss muscular dystrophy manifesting with adult onset axial weakness, camptocormia, and minimal joint contractures. *Neuromuscular Disorders*, 29(9), 678–683. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.06.009>
- Calame, D. G., Fatih, J. M., Herman, I., Coban-Akdemir, Z., Du, H., Mitani, T., Jhangiani, S. N., Marafi, D., Gibbs, R. A., Posey, J. E., Mehta, V. P., Mohila, C. A., Abid, F., Lotze, T. E., Pehlivan, D., Adesina, A. M., & Lupski, J. R. (2021). Deep clinicopathological phenotyping identifies a previously unrecognized pathogenic *EMD* splice variant. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(10), 2052–2058. <https://doi.org/10.1002/acn3.51454>
- Carboni, N., Mura, M., Marrosu, G., Cocco, E., Ahmad, M., Solla, E., Mateddu, A., Maioli, M. A., Marini, S., Nissardi, V., Frau, J., Mallarini, G., Mercurio, G., & Marrosu, M. G. (2008). Muscle MRI findings in patients with an apparently exclusive cardiac phenotype due to a novel LMNA gene mutation. *Neuromuscular Disorders*, 18(4), 291–298. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2008.01.009>
- Carboni, N., Mura, M., Mercuri, E., Marrosu, G., Manzi, R. C., Cocco, E., Nissardi, V., Isola, F., Mateddu, A., Solla, E., Maioli, M. A., Oppo, V., Piras, R., Marini, S., Lai, C., Politano, L., & Marrosu, M. G. (2012). Cardiac and muscle imaging findings in a family with X-linked Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 22(2), 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.09.001>
- Cecchin, E., & Stocco, G. (2020). Pharmacogenomics and Personalized Medicine. *Genes*, 11(6), 679. <https://doi.org/10.3390/genes11060679>
- Chen, Z., Ren, Z., Mei, W., Ma, Q., Shi, Y., Zhang, Y., Li, S., Xiang, L., & Zhang, J. (2017). A novel SYNE1 gene mutation in a Chinese family of Emery–Dreifuss muscular dystrophy-like. *BMC Medical Genetics*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0424-5>
- Chiba, Y., Fukushima, A., Nakao, M., Kobayashi, Y., Ishigaki, T., Tenma, T., Kamiya, K., Shingu, Y., Ooka, T., Matsui, Y., & Anzai, T. (2020). Refractory Right Ventricular Failure in a Patient with Emery–Dreifuss Muscular Dystrophy. *Internal Medicine*, 59(10), 1277–1281. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4113-19>
- Cotta, A., Paim, J. F., Carvalho, E., Valicek, J., da Cunha Junior, A. L., Navarro, M. M., Vargas, A. P., Lima, M. I., de Almeida, C. F., Takata, R. I., & Vainzof, M. (2019). LMNA-Related Muscular Dystrophy with Clinical Intrafamilial Variability. *Journal of Molecular Neuroscience*, 69(4), 623–627. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01390-0>
- Coutance, G., Labombarda, F., Cauderlier, E., Belin, A., Richard, P., Bonne, G., & Chapon, F. (2012). Hypoplasia of the Aorta in a Patient Diagnosed with LMNA Gene Mutation. *Congenital Heart Disease*, 8(4), E127–E129. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2012.00695.x>
- Dai, X., Luo, R., Chen, Y., Zheng, C., Tang, Y., Zhang, H., Su, Y., He, T., & Li, X. (2020). A Novel *EMD* Mutation Identified by Whole-Exome Sequencing in Twins with Emery–Dreifuss Muscular Dystrophy. *Case Reports in Genetics*, 2020, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/2071738>
- Dell’Amore, A., Botta, L., Martin Suarez, S., Lo Forte, A., Mikus, E., Camurri, N., Ortelli, L., & Arpesella, G. (2007). Heart Transplantation in Patients with Emery–Dreifuss Muscular Dystrophy: Case Reports. *Transplantation Proceedings*, 39(10), 3538–3540. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.06.076>
- Deymeer, F., Öge, A. E., Bayindir, Ç., Kaymaz, C., Nişancı, Y., Adalet, K., Yates, J. R. W., & Özdemir, C. (1993). Emery–Dreifuss muscular dystrophy with unusual features. *Muscle & Nerve*, 16(12), 1359–1365. <https://doi.org/10.1002/mus.880161214>
- Di Blasi, C., Morandi, L., Raffaele di Barletta, M., Bione, S., Bernasconi, P., Cerletti, M., Bono, R., Blasevich, F., Toniolo, D., & Mora, M. (2000). Unusual expression of emerin in a patient with X-linked Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 10(8), 567–571. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(00\)00145-0](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(00)00145-0)
- Douglas, K. A. A., Douglas, V. P., Gaier, E. D., & Chwalisz, B. K. (2021). Ptosis as Clinical Presentation in a Patient with Emery–Dreifuss Muscular Dystrophy Type 5. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 41(3), e333–e334. <https://doi.org/10.1097/wno.0000000000001187>
- Dumitru, I. M., Vlad, N. D., Rugina, S., Onofrei, N., Gherca, S., Raduna, M., Trana, A., Dumitrascu, M., Popovici, E., Bajdechi, M., Zekra, L., & Cernat, R. C. (2021). SARS-CoV-2 Infection and Emery–Dreifuss Syndrome in a Young Patient with a Family History of Dilated Cardiomyopathy. *Genes*, 12(7), 1070. <https://doi.org/10.3390/genes12071070>
- Duras, E., Sulu, A., Kafali, H. C., & Ergul, Y. (2022). A Rare Cause of Left Ventricular Dysfunction and Familial Dilated Cardiomyopathy in Children; Emery–Dreifuss Type 2: A Case Report. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 50(7), 531–534. <https://doi.org/10.5543/tkda.2022.21286>
- Durmus, H., Serdaroglu-Oflazer, P., & Deymeer, F. (2015, January 1). *Chapter 35 - Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy: Nuclear Envelopathies* (B. T. Darras, H. R. Jones, M. M. Ryan, & D. C. De Vivo, Eds.). ScienceDirect; Academic Press. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124170445000354?via%3Dihub>
- Ellis, J. A., Brown, C. A., Denise Tilley, L., Kendrick-Jones, J., Edward Spence, J., & Yates, J. R. W. (2000). Two distal mutations in the gene encoding emerin have profoundly different effects on emerin protein expression. *Neuromuscular Disorders*, 10(1), 24–30. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(99\)00059-0](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(99)00059-0)
- Ellis, J. A., Yates, J. R. W., Kendrick-Jones, J., & Brown, C. A. (1999). Changes at P183 of emerin weaken its protein-protein interactions resulting in X-linked Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Human Genetics*, 104(3), 262–268. <https://doi.org/10.1007/s004390050946>
- Emery, A. E. H. (2000). Emery–Dreifuss muscular dystrophy – a 40-year retrospective. *Neuromuscular Disorders*, 10(4-5), 228–232. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(00\)00105-x](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(00)00105-x)
- Feingold, B., Mahle, W. T., Auerbach, S., Clemens, P., Domenighetti, A. A., Jefferies, J. L., Judge, D. P., Lal, A. K., Markham, L. W., Parks, W. J., Tsuda, T., Wang, P. J., & Yoo, S.-J. (2017). Management of Cardiac Involvement Associated with Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 136(13). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000526>
- Felice, K. J., Schwartz, R. C., Brown, C. A., Leicher, C. R., & Grunnet, M. L. (2000). Autosomal dominant Emery–Dreifuss dystrophy due to mutations in rod domain of the lamin A/C gene. *Neurology*, 55(2), 275–280. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.2.275>

- Fidzianska, A., Niebrój-Dobosz, I., Madej-Pilarczyk, A., Duong, N. T., & Wehnert, M. (2010). X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy with lamin A deficiency and IBM inclusions. *Clinical Neuropathology*, 29(03), 78–83. <https://doi.org/10.5414/npp29078>
- Finsterer, J., Stöllberger, C., Sehnal, E., Rehder, H., & Laccione, F. (2015). Dilated, Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Due to the Emerin Splice-Site Mutation c.449 + 1G>A. *Cardiology*, 130(1), 48–51. <https://doi.org/10.1159/000368222>
- Fujimoto, S., Ishikawa, T., Saito, M., Wada, Y., Wada, I., Arahata, K., & Nonaka, I. (1999). Early Onset of X-Linked Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy in a Boy with Emerin Gene Deletion. *Neuropediatrics*, 30(03), 161–163. <https://doi.org/10.1055/s-2007-973484>
- Fujita, T., Shimizu, M., Kaku, B., Kanaya, H., Horita, Y., Uno, Y., Yamazaki, T., Ohka, T., Sakata, K., & Mabuchi, H. (2005). Abnormal sympathetic innervation of the heart in a patient with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Annals of Nuclear Medicine*, 19(5), 411–414. <https://doi.org/10.1007/bf03027407>
- Ghosh, P. S., & Milone, M. (2014). Clinical Reasoning: A 38-year-old woman with childhood-onset weakness. *Neurology*, 83(7), e81–e84. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000698>
- Giucă, A., Mitu, C., Popescu, B. O., Bastian, A. E., Capşa, R., Mursă, A., Rădoi, V., Popescu, B. A., & Jurcuț, R. (2020). Novel FHL1 mutation variant identified in a patient with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy and myopathy – a case report. *BMC Medical Genetics*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01131-w>
- Golzio PG, Chiribiri A, Gaita F. “Unexpected” sudden death avoided by implantable cardioverter defibrillator in Emery Dreifuss patient. *Europace*. 2007 Oct 3;9(12):1158–60
- Goncu, K., Guzel, R., & Guler-Uysal, F. (2003). Emery-Dreifuss muscular dystrophy in the evaluation of decreased spinal mobility and joint contractures. *Clinical Rheumatology*, 22(6), 456–460. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0771-9>
- Gossios, T. D., Lopes, L. R., & Elliott, P. M. (2013). Left ventricular hypertrophy caused by a novel nonsense mutation in FHL1. *European Journal of Medical Genetics*, 56(5), 251–255. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.03.001>
- H. Patel, K., Shtridler, E., Capric, V., Paghda, S., & I. McFarlane, S. (2020). Recurrent Pneumothoraces in a Patient with Emery Dreifuss Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Medical Case Reports*, 9(2), 98–102. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-9-2-3>
- Heller, S. A., Shih, R., Kalra, R., & Kang, P. B. (2020). Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 61(4), 436–448. <https://doi.org/10.1002/mus.26782>
- Higuchi, Y., Hongou, M., Ozawa, K., Kokawa, H., & Masaki, M. (2005). A Family of Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy With Extreme Difference in Severity. *Pediatric Neurology*, 32(5), 358–360. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.011>
- Hoeltzenbein, M., Karow, T., Zeller, J. A., Warzok, R., Wulff, K., Zschesche, M., Herrmann, F. H., Große-Heitmeyer, W., & Wehnert, M. S. (1999). Severe clinical expression in X-linked Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 9(3), 166–170. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(98\)00120-5](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(98)00120-5)
- Homma, K., Nagata, E., Hanano, H., Uesugi, T., Ohnuki, Y., Matsuda, S., Kazahari, S., & Takizawa, S. (2018). A Young Patient with Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Treated with Endovascular Therapy for Cardioembolic Stroke: A Case Report. *The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 43(3), 103–105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191544/>
- Hong, J.-S., Ki, C.-S., Kim, J.-W., Suh, Y.-L., Kim, J. S., Baek, K. K., Kim, B. J., Ahn, K. J., & Kim, D.-K. (2005). Cardiac Dysrhythmias, Cardiomyopathy and Muscular Dystrophy in Patients with Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy and Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 1B. *Journal of Korean Medical Science*, 20(2), 283. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.2.283>
- Huang, J., Wan, Q., Zou, Y., Wang, L., & Pan, Y. (2020). Familial dilated cardiomyopathy caused by a novel variant in the Lamin A/C gene: a case report. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01695-8>
- Ichikawa, Y., Watanabe, M., Kowa, H., Murayama, S., Mizuno, T., Komuro, I., Ishiki, R., Goto, J., & Kanazawa, I. (1997). A Japanese family carrying a novel mutation in the emery-dreifuss muscular dystrophy gene. *Annals of Neurology*, 41(3), 399–402. <https://doi.org/10.1002/ana.410410316>
- Ifergane, G., Al-Sayed, I., Birk, O., Harel, T., & Wirguin, I. (2007). Co-morbidity of Emery-Dreifuss muscular dystrophy and a congenital myasthenic syndrome possibly affecting the phenotype in a large Bedouin kindred. *European Journal of Neurology*, 14(3), 305–308. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01657.x>
- Ishikawa, K., Mimuro, M., & Tanaka, T. (2011). Ventricular Arrhythmia in X-linked Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy: A Lesson from an Autopsy Case. *Internal Medicine*, 50(5), 459–462. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4598>
- Iskandar, K., Sunartini, Astari, F. N., Gumilang, R. A., Ilma, N., Shartyanie, N. P., Adistyawan, G., Tan, G., Gunadi, & Lai, P. S. (2022). Autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by a mutation in the lamin A/C gene identified by exome sequencing: a case report. *BMC Pediatrics*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03662-y>
- Jimenez-Escrig, A., Gobernado, I., Garcia-Villanueva, M., & Sanchez-Herranz, A. (2012). Autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by a novel mutation (R225Q) in the lamin A/C gene identified by exome sequencing. *Muscle & Nerve*, 45(4), 605–610. <https://doi.org/10.1002/mus.22324>
- Kalin, K., Oręziak, A., Franaszczyk, M., Bilińska, Z. T., Płoski, R., & Bilińska, M. (2019). Genetic muscle disorder masquerading as atrial arrhythmias with conduction defects requiring pacemaker implantation. *Polish Archives of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.20452/pamw.14829>
- KARST, M. L., HERRON, K. J., & OLSON, T. M. (2008). X-Linked Nonsyndromic Sinus Node Dysfunction and Atrial Fibrillation Caused by Emerin Mutation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 19(5), 510–515. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.01081.x>

- Ki, C.-S., Hong, J. S., Jeong, G.-Y., Ahn, K. J., Choi, K.-M., Kim, D.-K., & Kim, J.-W. (2002). Identification of lamin A/C (LMNA) gene mutations in Korean patients with autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy and limb-girdle dominant muscular dystrophy 1B. *Journal of Human Genetics*, 47(5), 225–228. <https://doi.org/10.1007/s100380200029>
- Kichuk Chrisant, M. R., Drummond-Webb, J., Hallowell, S., & Friedman, N. R. (2004). Cardiac transplantation in twins with autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 23(4), 496–498. [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(03\)00204-3](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(03)00204-3)
- Kim, H. Y., Ki, C.-S., Kang, S.-J., Khang, S. K., Koh, S.-H., Kim, D.-W., Kim, S. H., & Sung, I.-H. (2008). A novel LMNA gene mutation Leu162Pro and the associated clinical characteristics in a family with autosomal-dominant emery-dreifuss muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 38(4), 1336–1339. <https://doi.org/10.1002/mus.21066>
- Klauck, S. M., Wllgenbus, P., Yates, J. R. W., Müller, C. R., & Poustka, A. (1995). Identification of novel mutations in three families with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Human Molecular Genetics*, 4(10), 1853–1857. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.10.1853>
- Kölbel, H., Abicht, A., Schwartz, O., Katona, I., Paulus, W., Neuen-Jacob, E., Weis, J., & Schara, U. (2019). Characteristic clinical and ultrastructural findings in nesprinopathies. *European Journal of Paediatric Neurology*, 23(2), 254–261. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.12.011>
- Kovalchuk, T., Yakovleva, E., Fetisova, S., Vershinina, T., Lebedeva, V., Lyubimtseva, T., Lebedev, D., Mitrofanova, L., Ryzhkov, A., Sokolnikova, P., Fomicheva, Y., Kozyreva, A., Zhuk, S., Smolina, N., Zlotina, A., Pervunina, T., Kostareva, A., & Vasichkina, E. (2021). Case Reports: Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Presenting as a Heart Rhythm Disorders in Children. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.668231>
- Lašuthová, P., Baránková, L., Kraus, J., Maříková, T., & Seeman, P. (2009). Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy: A Novel Mutation in the LMNA Gene. *Pediatric Neurology*, 41(2), 127–130. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.03.009>
- Lee, S. J., Lee, S., Choi, E., Shin, S., & Park, J. (2020). A novel SYNE2 mutation identified by whole exome sequencing in a Korean family with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Clinica Chimica Acta*, 506, 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.0214>
- Liang, W.-C., Yuo, C.-Y., Liu, C.-Y., Lee, C.-S., Goto, K., Hayashi, Y. K., & Jong, Y.-J. (2007). Novel LMNA Mutation in a Taiwanese Family with Autosomal Dominant Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Journal of the Formosan Medical Association*, 106(2), S27–S31. [https://doi.org/10.1016/s0929-6646\(09\)60349-1](https://doi.org/10.1016/s0929-6646(09)60349-1)
- Madej-Pilarczyk, A. (2018). Clinical aspects of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nucleus*, 9(1), 314–320. <https://doi.org/10.1080/19491034.2018.1462635>
- Madej-Pilarczyk, A., Kotruchow, K., Kabzinska, D., Cegielska, J., Kochanski, A., & Hausmanowa-Petrusewicz, I. (2015). Emery-Dreifuss muscular dystrophy type 2 associated (?) with mild peripheral polyneuropathy. *Folia Neuropathologica*, 3, 270–274. <https://doi.org/10.5114/fn.2015.54428>
- Marchel, M., Madej-Pilarczyk, A., Tymińska, A., Steckiewicz, R., Kochanowski, J., Wysińska, J., Ostrowska, E., Balsam, P., Grabowski, M., & Opolski, G. (2021). Echocardiographic Features of Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Cardiology Research and Practice*, 2021, 8812044. <https://doi.org/10.1155/2021/8812044>
- Mercuri, E., Brown, S. C., Nihoyannopoulos, P., Poulton, J., Kinali, M., Richard, P., Piercy, R. J., Messina, S., Sewry, C., Burke, M. M., McKenna, W., Bonne, G., & Muntoni, F. (2005). Extreme variability of skeletal and cardiac muscle involvement in patients with mutations in exon 11 of the lamin A/C gene. *Muscle & Nerve*, 31(5), 602–609. <https://doi.org/10.1002/mus.20293>
- Mercuri, E., Manzur, A. Y., Jungbluth, H., Bonne, G., Muchir, A., Sewry, C., Schwartz, K., & Muntoni, F. (2000). Early and severe presentation of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EMD2). *Neurology*, 54(8), 1704–1705. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.8.1704>
- Mercuri, E., Poppe, M., Quinlivan, R., Messina, S., Kinali, M., Demay, L., Bourke, J., Richard, P., Sewry, C., Pike, M., Bonne, G., Muntoni, F., & Bushby, K. (2004). Extreme Variability of Phenotype in Patients with an Identical Missense Mutation in the Lamin A/C Gene. *Archives of Neurology*, 61(5), 690. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.690>
- Mittelbronn, M., Hanisch, F., Gleichmann, M., Stötter, M., Korinthenberg, R., Wehnert, M., Bonne, G., Rudnik-Schöneborn, S., & Bornemann, A. (2006). Myofiber Degeneration in Autosomal Dominant Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy (AD-EDMD) (LGMD1B). *Brain Pathology*, 16(4), 266–272. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2006.00028.x>
- Mukai, T., Mori-Yoshimura, M., Nishikawa, A., Hokkoku, K., Sonoo, M., Nishino, I., & Takahashi, Y. (2018). Emery-Dreifuss muscular dystrophy-related myopathy with TME43 mutations. *Muscle & Nerve*, 59(2), E5–E7. <https://doi.org/10.1002/mus.26355>
- Muntoni, F., Bonne, G., Goldfarb, L. G., Mercuri, E., Piercy, R. J., Burke, M., Yaou, R. B., Richard, P., Récan, D., Shatunov, A., Sewry, C. A., & Brown, S. C. (2006). Disease severity in dominant Emery Dreifuss is increased by mutations in both emerin and desmin proteins. *Brain*, 129(5), 1260–1268. <https://doi.org/10.1093/brain/awl062>
- Muntoni, F., Lichtarowicz-Krynska, E. J., Sewry, C. A., Manilal, S., Recan, D., Llense, S., Jacqueline Taylor, Morris, G. E., & Dubowitz, V. (1998). Early presentation of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy resembling limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 8(2), 72–76. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(98\)00006-6](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(98)00006-6)
- Nevo, Y., Al-Lozi, M., Parsadian, A. S., Elliott, J. L., Connolly, A. M., & Pestronk, A. (1999). Mutation analysis in emery-dreifuss muscular dystrophy. *Pediatric Neurology*, 21(1), 456–459. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(99\)00023-5](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(99)00023-5)
- Nigro, G., Russo, V., Ventriglia, V. M., Cioppa, N. D., Palladino, A., Nigro, V., Calabrò, R., Nigro, G., & Politano, L. (2010). Early onset of cardiomyopathy and primary prevention of sudden death in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 20(3), 174–177. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.12.004>
- Pancheri, E., Bozzetti, S., Rimessi, P., Macchione, F., Barillari, M., Venturoli, A., Guglielmi, V., Fortunato, F., Tonin, P., & Vattemi, G. (2019). A novel emerin gene mutation in Emery Dreifuss muscular dystrophy patient with spontaneous chordae tendinae rupture. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 186, 105536. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105536>

- Paradas, C., Márquez, C., Gallardo, E., de Luna, N., Chinchón, I., Recan, D., Jiménez, M. D., & Illa, I. (2005). X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy and vacuoles: An immunohistochemical characterization. *Muscle & Nerve*, 32(1), 61–65. <https://doi.org/10.1002/mus.20311>
- Park, Y.-E., Hayashi, Y. K., Goto, K., Komaki, H., Hayashi, Y., Inuzuka, T., Noguchi, S., Nonaka, I., & Nishino, I. (2009). Nuclear changes in skeletal muscle extend to satellite cells in autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy/limb-girdle muscular dystrophy 1B. *Neuromuscular Disorders*, 19(1), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2008.09.018>
- Parmar, M. S., & Parmar, K. S. (2012). Emery-Dreifuss Humeroperoneal Muscular Dystrophy: Cardiac Manifestations. *Canadian Journal of Cardiology*, 28(4), 516.e1–516.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.01.012>
- Puckelwartz, M., & McNally, E. m. (2011). Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Handbook of Clinical Neurology*, 155–166. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-045031-5.00012-8>
- Redondo-Vergé, L., Yaou, R. B., Fernández-Recio, M., Dinca, L., Richard, P., & Bonne, G. (2011). Cardioembolic stroke prompting diagnosis of LMNA - associated Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 44(4), 587–589. <https://doi.org/10.1002/mus.22179>
- Roy, B., & Raynor, E. (2018). Clinical Reasoning: Cardioembolic stroke in a 23-year-old man with elbow contracture. *Neurology*, 90(2), e172–e176. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004808>
- Sabatelli, P., Lattanzi, G., Ognibene, A., Columbaro, M., Capanni, C., Merlini, L., Maraldi, N. M., & Squarzone, S. (2001). Nuclear alterations in autosomal-dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 24(6), 826–829. <https://doi.org/10.1002/mus.1076>
- Sandra, M., Maria Pia, L., Stefano, C., Pietro, P., Crociani, P., Aldo, R., Giuseppe, D. S., & Massimo, C. (2019). Emery-Dreifuss muscular dystrophy type 4: A new *SYNE1* mutation associated with hypertrophic cardiomyopathy masked by a perinatal distress-related spastic diplegia. *Clinical Case Reports*, 7(5), 1078–1082. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2140>
- Santos, J., Almeida, I., Pires, I., & Blanco, F. (2021). Acute heart failure and bradyarrhythmia in a young male—what hides beneath the surface?: a case report. *European Heart Journal - Case Reports*, 5(10). <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab413>
- Saraiva, F., Rodrigues, D., Andrade, H., Negrão, L., Gonçalves, L., Marinho, A., & Providência, L. A. (2012). Distrofia muscular de Emery-Dreifuss: a propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31(3), 241–245. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.01.006>
- Sato, M., Shirasawa, H., Makino, K., Miura, H., Sato, W., Shimizu, D., Sato, N., Kumagai, J., Terada, Y., & Sato, A. (2016). Perinatal Management of Pregnancy Complicated by Autosomal Dominant Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *American Journal of Perinatology Reports*, 06(01), e145–e147. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1581058>
- Shahrazila, N. (2006). Respiratory involvement in inherited primary muscle conditions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(10), 1108–1115. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.078881>
- Sivitskaya, L. N., Danilenko, N. G., Vaikhanskaya, T. G., Kurushka, T. V., & Davydenko, O. G. (2017). Three new cases of dilated cardiomyopathy caused by mutations in LMNA gene. *Acta Myologica : Myopathies and Cardiomyopathies : Official Journal of the Mediterranean Society of Myology*, 36(4), 207–212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953234/>
- Spanu, F., & Saba, L. (2018). Obesity and pericallosal lipoma in X-linked emery-dreifuss muscular dystrophy: A case report - Does Emerin play a role in adipocyte differentiation? *World Journal of Radiology*, 10(7), 78–82. <https://doi.org/10.4329/wjr.v10.i7.78>
- Stoyanov, N., Winterfield, J., Varma, N., & Gollob, M. H. (2014). Atrial arrhythmias in the young: early onset atrial arrhythmias preceding a diagnosis of a primary muscular dystrophy. *EP Europace*, 16(12), 1814–1820. <https://doi.org/10.1093/europace/euu141>
- Talkop, U., Talvik, I., Sonajalg, M., Sibul, H., Kolk, A., Piirsoo, A., Warzok, R., Wulff, K., Wehnert, M., & Talvik, T. (2002). Early onset of cardiomyopathy in two brothers with X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 12(9), 878–881. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(02\)00134-7](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(02)00134-7)
- Tang, Z., Hu, Z., Qin, X., Zhu, Z., & Liu, Z. (2022). Surgical Treatment for Severe Cervical Hyperlordosis and Thoracolumbar Kyphoscoliosis with Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy: A Case Report and Literature Review. *Orthopaedic Surgery*. <https://doi.org/10.1111/os.13526>
- Tao, J., Duan, J., Pi, X., Wang, H., & Li, S. (2021). A splicing LMNA mutation causing laminopathies accompanied by aortic valve malformation. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. <https://doi.org/10.1002/jcla.23736>
- van Berlo, J. H., de Voigt, W. G., van der Kooij, A. J., van Tintelen, J. P., Bonne, G., Yaou, R. B., Duboc, D., Rossenbacker, T., Heidbüchel, H., de Visser, M., Crijns, H. J. G. M., & Pinto, Y. M. (2004). Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *Journal of Molecular Medicine*, 83(1), 79–83. <https://doi.org/10.1007/s00109-004-0589-1>
- Vignier, N., & Muchir, A. (2020). An Omics View of Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Journal of Personalized Medicine*, 10(2), 50. <https://doi.org/10.3390/jpm10020050>
- Vohanka, S., Vytopil, M., Bednarik, J., Lukas, Z., Kadanka, Z., Schildberger, J., Ricotti, R., Bione, S., & Toniolo, D. (2001). A mutation in the X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy gene in a patient affected with conduction cardiomyopathy. *Neuromuscular Disorders*, 11(4), 411–413. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(00\)00206-6](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(00)00206-6)
- Vytopil, M., Ricci, E., Dello Russo, A., Hanisch, F., Neudecker, S., Zierz, S., Ricotti, R., Demay, L., Richard, P., Wehnert, M., Bonne, G., Merlini, L., & Toniolo, D. (2002). Frequent low penetrance mutations in the Lamin A/C gene, causing Emery Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 12(10), 958–963. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(02\)00178-5](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(02)00178-5)

- Wang, S., & Peng, D. (2019). Cardiac Involvement in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy and Related Management Strategies. *International Heart Journal*, 60(1), 12–18. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-604>
- Wessely, R., Seidl, S., & Schömig, A. (2005). Cardiac involvement in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Clinical Genetics*, 67(3), 220–223. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00395.x>
- Wiltshire, K. M., Hegele, R. A., Innes, A. M., & Brownell, A. K. W. (2013). Homozygous Lamin A/C familial lipodystrophy R482Q mutation in autosomal recessive Emery Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 23(3), 265–268. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.11.011>
- Worman, H. J., Ostlund, C., & Wang, Y. (2010). Diseases of the Nuclear Envelope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(2), a000760–a000760. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000760>
- Yates, J. R., Warner, J. P., Smith, J. A., Deymeer, F., Azulay, J. P., Hausmanowa-Petrusewicz, I., Zaremba, J., Borkowska, J., Affara, N. A., & Ferguson-Smith, M. A. (1993). Emery-Dreifuss muscular dystrophy: linkage to markers in distal Xq28. *Journal of Medical Genetics*, 30(2), 108–111. <https://doi.org/10.1136/jmg.30.2.108>
- Yin, R. K. (2008, October 31). Case Study Research: Design and Methods. <https://doi.org/10.1604/9781412960991>
- Yuan, J., Ando, M., Higuchi, I., Sakiyama, Y., Matsuura, E., Michizono, K., Watanabe, O., Nagano, S., Inamori, Y., Hashiguchi, A., Higuchi, Y., Yoshimura, A., & Takashima, H. (2014). Partial Deficiency of Emerin Caused by a Splice Site Mutation in *EMD*. *Internal Medicine*, 53(14), 1563–1568. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.8922>
- Zaim, S., Bach, J., & Michaels, J. (2008). Sudden Death in an Emery–Dreifuss Muscular Dystrophy Patient with an Implantable Defibrillator. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 87(4), 325–329. <https://doi.org/10.1097/phm.0b013e318168b9d4>
- Zhang, L., Shen, H., Zhao, Z., Bing, Q., & Hu, J. (2015). Cardiac effects of the c.1583 C→G LMNA mutation in two families with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Molecular Medicine Reports*, 12(4), 5065–5071. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4065>
- Zhou, J., Li, H., Li, X., Li, Y., Yang, M., Shi, G., Xu, D., & Shi, X. (2018). A novel *EMD* mutation in a Chinese family with initial diagnosis of conduction cardiomyopathy. *Brain and Behavior*, 9(1), e01167. <https://doi.org/10.1002/brb3.1167> olocar espaço entre uma referência e outra. Lembre-se que usamos a norma APA. (fonte TNR 8 – espaço simples -justificado)