

Screening cardiologico delle famiglie con storia di morte improvvisa giovanile: quali patologie ricercare e con quali strumenti

Camillo Autore¹, Erika Pagannone¹, Federica Re², Daniela Romeo³, Beatrice Musumeci¹, Pasquale Baratta², Laura Marino¹, Filippo Maria Cauti¹, Elisabetta Zachara²

¹Cattedra di Cardiologia, Il Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sapienza Università, Roma, ²Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Camillo, Roma, ³Servizio di Cardiologia, Ospedale di Civita Castellana (VT)

Key words:

Cardiomyopathies;
Genetics;
Inherited arrhythmogenic syndromes;
Sudden cardiac death.

Sudden cardiac death (SCD) is one of the most common causes of death in developed countries. In Italy, an annual incidence of 0.7 per 1000 inhabitants per year can be estimated. SCD represents the main cause of sudden death in children, adolescents and young adults and often occurs in young and previously asymptomatic patients. This issue has acquired even greater relevance since implantable cardioverter-defibrillators have proved to be highly effective in preventing sudden death in high-risk subjects. Autopsy findings of young SCD victims include inherited cardiac disorders with a defined morphologic substrate but also hearts without any identifiable structural abnormalities (sudden unexplained death). The potential heritability of the underlying disorder makes surviving relatives at risk of sudden death. A cardiologic workup in these families may allow identification of cardiac disease and may unmask affected surviving relatives in whom the disease had remained unrecognized. Cardiologic and genetic assessment of relatives of SCD victims based on current literature is reported in this review as well as our experience on SCD in young people in the Lazio Region (Italy) between 2001 and 2008.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (7-8): 557-565)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 10 febbraio 2009; nuova stesura il 2 novembre 2009; accettato il 3 novembre 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Camillo Autore
U.O.C. di Cardiologia
Il Facoltà di Medicina
e Chirurgia
Sapienza Università
A.O. Sant'Andrea
Via di Grottarossa, 1035-1039
00189 Roma
E-mail: camillo.autore@uniroma1.it

Introduzione

Nei paesi sviluppati, la morte cardiaca improvvisa è responsabile di oltre il 5% delle morti totali¹ e di oltre il 50% della mortalità per malattie cardiovascolari. In Italia, utilizzando analisi appropriate anche se non relative a tutto il territorio nazionale, si può stimare con buona approssimazione che l'incidenza di questo fenomeno sia intorno a 0.7/1000 abitanti/anno². La morte improvvisa si verifica nel 20-25% dei casi in soggetti apparentemente sani, come prima manifestazione di una patologia sottostante misconosciuta. Negli adulti (età >40 anni) i substrati morfologici più comuni sono la malattia coronarica aterosclerotica (80% dei casi) e le cardiomiopatie (10-15%); cause meno frequenti sono rappresentate da miocarditi, malattie infiltrative, ipertrofia ventricolare sinistra, valvulopatie (in particolare stenosi aortica e prollasso valvolare mitralico), cardiopatie congenite e coronaropatie non aterosclerotiche (in particolare l'origine anomala delle coronarie)³. Il 5-10% dei casi di morte improvvisa si verifica in assenza di anomalie cardiache strutturali evidenti. In parte ciò può dipendere dalla presenza di substrati morfologici nascosti o non evidenziabili per la bassa sensibilità dei mezzi diagnostici attualmente impiegati (ad es. le anomalie del sistema di conduzione). Tutta-

via, la morte improvvisa si può verificare anche in cuori strutturalmente normali (morte improvvisa *sine materia*), in presenza di disordini elettrofisiologici che determinano un'instabilità elettrica responsabile dell'insorgenza di aritmie ventricolari, come nel caso della sindrome del QT lungo (LQTS), della sindrome di Brugada (BS), della tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT). Nonostante i recenti progressi nella prevenzione e nella terapia delle malattie cardiovascolari in generale e delle aritmie cardiache in particolare, la morte cardiaca improvvisa resta un problema importante sia nella pratica clinica sia nella gestione della salute pubblica in generale. Infatti, sebbene il numero assoluto di morti cardiache improvvise sia diminuito parallelamente alla riduzione della mortalità cardiovascolare globale, la proporzione di tutte le morti per cause cardiovascolari che avvengono improvvisamente e in modo inatteso rimane costante (50% circa)⁴. Questa problematica è divenuta di particolare interesse da quando è emerso con evidenza scientifica che i defibrillatori impiantabili sono in grado di prevenire la morte improvvisa. Non essendo possibile una strategia di prevenzione della morte improvvisa applicabile alla popolazione generale, un'alternativa possibile è rappresentata dallo *screening* mirato di sottogruppi a maggior rischio come gli atleti^{5,6}, i

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Le malattie cardiache rappresentano una causa importante di morte cardiaca improvvisa nel giovane. L'autopsia permette di definire la diagnosi nella maggioranza dei casi, ma in altri (20-30%) risulta negativa. Malattie cardiache ereditarie con o senza substrato morfologico possono essere responsabili di morte improvvisa nel giovane. Lo *screening* cardiologico dei familiari di soggetti deceduti improvvisamente può consentire di identificare la malattia ereditaria, attuare strategie di prevenzione della morte improvvisa e salvare altre vite.

Questioni aperte. Organizzazione di una rete adeguata per la valutazione autoptica del cuore di soggetti deceduti improvvisamente e standardizzazione della metodologia di analisi da parte del patologo. Attuali limiti dell'analisi genetica: pochi laboratori, costi elevati, tempi molto lunghi e sensibilità diagnostica bassa.

Le ipotesi. Il rapido progresso tecnologico nel sequenziamento del DNA permetterà lo *screening* di un numero maggiore di geni, a costi più bassi. Il test genetico, nel probando o nel familiare, potrà confermare la diagnosi e identificare in tempi più rapidi i soggetti a rischio di cardiomiopatia o di morte improvvisa, utili al *planning* familiare.

giovani con sintomi cardiaci e le famiglie con storia di morte improvvisa. Questa rassegna si propone di ripercorrere le esperienze riportate in letteratura e di analizzare gli aspetti clinico-organizzativi dello *screening* cardiologico delle famiglie con storia di morte improvvisa giovanile. Nello stesso contesto verranno riferiti i dati relativi alla nostra esperienza nel Lazio, nel periodo compreso tra il 2001 e il 2008 su casi consecutivi di morte improvvisa giovanile.

La morte cardiaca improvvisa giovanile

La morte cardiaca improvvisa è la causa prevalente di morte improvvisa nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti (fino ai 35-40 anni). È un evento raro ma drammatico, che si verifica spesso in soggetti apparentemente sani, come prima manifestazione di una patologia sottostante fino ad allora ignorata. In circa la metà dei giovani tra 1 e 35 anni che muoiono improvvisamente, infatti, non sono identificabili all'anamnesi precedenti segni premonitori o di allarme, e la morte rappresenta quindi l'evento "sentinella".

Epidemiologia

I dati epidemiologici sulla morte cardiaca improvvisa giovanile in letteratura sono pochi e talora contrastanti, in parte a causa della diversa composizione delle popolazioni esaminate (ad es. diverse classi di età, diversa provenienza geografica, diversa etnia, ecc.), in parte per problematiche metodologiche (analisi retrospettive, studi prospettici; criteri di definizione della morte improvvisa). Dalle diverse casistiche emerge un'incidenza di morte improvvisa giovanile variabile da 1.3 a 8.5/100 000/anno, significativamente maggiore nei maschi. La morte cardiaca improvvisa è responsabile del 19% delle morti improvvise nei bambini tra 1 e 13 anni e del 30% delle morti improvvise nei i giovani tra 14 e 21 anni⁷.

Substrati morfologici

Cardiomiopatie (12-52%), miocarditi (3-12%), malattie valvolari (1-11%), malattia aterosclerotica coronarica (2-25%), anomalie delle coronarie (2-19%), dissezione/anomalie dell'aorta (2-5%) e altre cause strutturali (8-14%) sono le principali cause di morte cardiaca improvvisa nei giovani⁸⁻¹¹; la diversa frequenza delle cause di morte è attribuibile principalmente alla mancata standardizzazione della definizione di morte improvvisa giovanile nelle diverse casistiche, in particolare per quanto riguarda il range di età considerato e il diverso intervallo tra presentazione dei sintomi e la morte.

In uno studio effettuato su 100 casi consecutivi di morti improvvise giovanili (fino a 40 anni), verificatesi nella Regione Lazio tra il 2001 e 2005¹², l'autopsia ha consentito di identificare nel 30% dei casi una malattia coronarica (per la maggior parte di natura aterosclerotica) e nel 22% dei casi una cardiomiopatia, risultati sostanzialmente sovrapponibili a quelli della casistica della Regione Veneto^{9,13}. Tra le cardiomiopatie, la più frequente è risultata la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC, 12%) seguita dalla cardiomiopatia ipertrofica (HCM, 4%). La miocardite è stata riscontrata nel 2% dei casi e il prolasso della valvola mitrale nel 3%, percentuali, queste, che si discostano maggiormente da quelle della Regione Veneto (rispettivamente, 10% e 11%)^{9,12}. Infine, nel 20% dei casi il cuore è risultato strutturalmente normale all'autopsia.

La morte improvvisa senza substrato morfologico: morte improvvisa non spiegata

La morte improvvisa non spiegata (SUD) viene definita come la morte improvvisa che si verifica in soggetti apparentemente sani o comunque senza una storia clinica rilevante, senza un'anomalia cardiaca strutturale identificabile all'autopsia. Questi soggetti sono spesso giovani, e nel 50% dei casi la morte improvvisa è la prima ed unica manifestazione clinica¹⁴. Nelle casistiche relative alla morte improvvisa giovanile viene riportata una prevalenza di morte improvvisa *sine materia* variabile dal 3 al 40-50%^{8-11,15-17}. La diversa percentuale di "cuori strutturalmente normali" riportata nelle diverse casistiche può dipendere in parte dalla bassa sensibilità delle metodiche impiegate, non sufficienti ad evidenziare minime alterazioni strutturali, che richiedono un accurato esame istologico, e dal diverso criterio diagnostico, che, in alcuni studi, ha fatto includere le "minime alterazioni" nell'ambito di specifiche condizioni patologiche.

Nella casistica di Maron et al.⁸ relativa agli atleti, il 3% circa dei cuori esaminati risultava strutturalmente normale. La SUD risultava invece la principale causa di morte cardiaca improvvisa (29% dei casi) nello studio di Puranik et al.¹¹, su soggetti tra i 5 e i 35 anni, e nello studio retrospettivo di Eckart et al.¹⁰ (40% dei casi), che esaminava i casi di morte improvvisa tra reclute militari (6.3 milioni di soggetti in 25 anni) tra i 18 e i 35 anni. Queste casistiche mostrano quindi come anche dopo un accurato esame *post mortem*, comprendente un'autopsia completa, non sia possibile identificare la causa in un numero significativo di morti improvvise.

Nello studio prospettico inglese condotto da Behr et al.¹⁸ in Inghilterra anche su soggetti adulti, focalizzato solo sulle morti cardiache inaspettate con autopsia negativa

(definite sindromi della morte improvvisa aritmica, SADS), una parte delle quali può essere attribuita a sindromi aritmiche ereditarie, è stata rilevata un'incidenza annuale di SADS di 0.16 casi su 100 000 per anno (500 casi per anno), con una prevalenza maggiore nei giovani maschi. In assenza di anomalie cardiache strutturali, il substrato fisiopatologico della morte improvvisa è rappresentato da disordini elettrofisiologici primitivi ereditari, rappresentati dalle malattie dei canali ionici, prevalentemente LQTS, BS e CPVT¹⁹.

Screening cardiologico familiare nei casi di morte improvvisa giovanile

Il razionale

Il ruolo dello *screening* cardiologico è di particolare rilievo nei casi di morte cardiaca improvvisa del giovane, che riconosce alla sua base malattie geneticamente determinate potenzialmente trasmissibili in una larga proporzione dei casi (fino al 30-45% in alcune casistiche), e spesso caratterizzate da penetranza incompleta con diverso livello di espressione fenotipica. In questo contesto alcuni familiari della vittima possono essere affetti dalla stessa malattia a livello subclinico e quindi potenzialmente a rischio di eventi fatali.

Nello studio di Behr et al.¹⁸ citato in precedenza, viene identificata una prevalenza del 18% di una storia familiare positiva per altri casi di morte improvvisa o di morti accidentali inspiegate, suggerendo la possibilità di una causa cardiaca ereditaria sottostante. In uno studio condotto dallo Steering Group britannico sulla SADS in 32 casi consecutivi di morte improvvisa aritmica *sine materia*, non selezionati per età, lo *screening* cardiologico dei parenti di primo grado ha svelato la presenza di una malattia cardiaca ereditaria nel 22% delle famiglie esaminate¹⁹; in circa la metà dei casi si trattava di LQTS. In un'analisi di Tan et al.²⁰, condotta su 43 famiglie in cui si era verificato almeno un caso di morte improvvisa in età <40 anni, nel 40% dei casi lo *screening* cardiologico ha permesso di identificare una cardiopatia ereditaria (LQTS, CPVT, BS e ARVC). Uno studio più recente condotto in Inghilterra su 262 parenti (di cui il 70% di primo grado) appartenenti a 57 famiglie con almeno un caso di morte improvvisa, ha documentato una cardiopatia ereditaria nel 53% delle famiglie esaminate: nel 17% dei casi si trattava di una cardiopatia strutturale [ARVC, HCM, cardiomiopatia dilatativa (DCM) e ventricolo sinistro non compatto]; nel restante 26% la diagnosi è stata di LQTS o di BS²¹.

La nostra esperienza nella Regione Lazio

Tra gennaio 2001 e aprile 2008, 268 casi di morte improvvisa (età compresa tra 1-40 anni) sono stati studiati con autopsia presso il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia dell'Università Sapienza di Roma. La morte improvvisa è stata definita come una morte naturale in soggetti precedentemente asintomatici e avvenuta fino a 6h dall'esordio dei sintomi. Sono stati esclusi i soggetti di età <1 anno. 41 famiglie hanno dato l'assenso a sottoporsi a uno *screening* cardiologico. In queste 41 famiglie, l'esame autoptico completo del probando aveva escluso una causa non cardiaca di morte e l'esame tossicologico era risultato

negativo. I substrati morfologici dei probandi erano: ARVC in 13 casi, DCM in 2, HCM in 10, cardiomiopatia istiocitoidale in 1, miocardite in 1, prolasso valvolare mitralico in 1; in 13 casi, il cuore risultava strutturalmente normale^{12,22}. Uno *screening* cardiologico è stato eseguito nello stesso periodo in due famiglie in cui la vittima non era stata sottoposta a studio autoptico. In ciascun caso è stata raccolta una storia completa del probando ed è stata esaminata tutta la documentazione clinica eventualmente disponibile. Sono stati studiati complessivamente 137 parenti, sottoposti ad accurata storia clinica, esame obiettivo, ECG a 12 derivazioni, ecocardiogramma, ECG Holter. Il test ergometrico, i potenziali tardivi e la risonanza magnetica nucleare cardiaca sono stati effettuati in casi selezionati e sulla base del risultato delle precedenti indagini. Lo studio genetico è stato effettuato negli individui appartenenti a famiglie in cui è stata diagnosticata una cardiopatia strutturale (in particolare ARVC), o in alcuni casi di morte *sine materia*, in cui la storia clinica del probando (comprese le circostanze della morte), l'analisi dell'albero genealogico, e i risultati delle indagini cardiologiche eseguite sui parenti erano indicativi o facevano sospettare una specifica diagnosi e potevano indirizzare così l'analisi genetica per una conferma. In un solo caso è stata effettuata l'analisi genetica sul tessuto autoptico del probando (autopsia molecolare). In 13 parenti di primo grado, appartenenti a 10 delle 42 famiglie (24%) sottoposte allo *screening* cardiologico, è stata identificata una cardiopatia ereditaria. In 9 soggetti la diagnosi è stata di ARVC secondo i criteri standard²³; in una di queste famiglie il test genetico è risultato positivo per una mutazione del gene per il recettore rianodinico di tipo 2 (RyR2) sia nel probando che nei parenti affetti²⁴. In 2 casi la diagnosi è stata di HCM, in un altro è stata diagnosticata una LQTS nel fratello di un probando con autopsia cardiaca *sine materia* e in altro un caso è stata effettuata una diagnosi di BS sulla documentazione clinica della vittima, peraltro non sottoposta ad autopsia, confermata dal riscontro di un *pattern* elettrocardiografico di Brugada di tipo 2 nel fratello. In tutti questi pazienti è stata instaurata una terapia farmacologica, se necessaria, ed è stato avviato un programma di follow-up. Purtroppo non sempre lo *screening* cardiologico della famiglia riesce ad identificare i soggetti a rischio. Riportiamo più in dettaglio il caso di una famiglia il cui albero genealogico era caratterizzato da numerose morti improvvise (Figura 1A). La probanda, una donna di 32 anni, era deceduta improvvisamente a casa, a riposo. La sua autopsia non aveva documentato alterazioni cardiache né a livello macroscopico né microscopico. La sorella, di 35 anni, è stata sottoposta a un attento e accurato *screening* cardiologico, compresa la risonanza magnetica, che è risultato negativo. Il test genetico per la BS è risultato negativo in questa paziente e la diagnosi finale è stata di quella di "probabile cardiomiopatia aritmogena senza alterazioni morfologiche". Per inducibilità di tachicardia ventricolare allo studio elettrofisiologico e in considerazione della storia familiare, le è stato impiantato un defibrillatore in prevenzione primaria. Durante il follow-up, dopo circa 18 mesi, il figlio quindicenne della probanda (B.G.) è deceduto improvvisamente a riposo. Gli ECG, gli Holter ECG, i test ergometrici e la risonanza magnetica cardiaca erano sempre risultati nella norma; all'ecocardiogramma, le dimensioni del ventricolo destro apparivano sensibil-

mente aumentate, in assenza di shunt o di anomalie della cinesi segmentaria (Figure 1B-1D). Anche in questo caso, l'autopsia e l'analisi genetica per le cardiopatie aritmogene ereditarie è risultata negativa.

Riportiamo infine il caso di un'altra famiglia (Figura 2). Il probando (P.I.) era un ragazzo di 20 anni, atleta agonista, deceduto a riposo circa 1h dopo aver terminato una partita di calcetto. Un mese prima del decesso, aveva sofferto di una sindrome influenzale con febbre elevata; pochi giorni prima, aveva riferito astenia. Non erano stati segnalati elementi patologici agli ECG e agli ecocardiogrammi eseguiti nell'ambito dello *screening* cardiologico. L'autopsia ha evidenziato un'ARVC (Figura 2B). Lo *screening* cardiologico della famiglia ha permesso di diagnosticare la stessa malattia nella madre (Figura 2C, 2D), nella nonna materna e nella sorella del probando, nelle quali è stata iniziata una terapia con betabloccanti e, nella madre, con amiodarone.

Nella nostra casistica, quindi, lo *screening* cardiologico è risultato utile nell'individuare condizioni potenzialmente a rischio nel 24% delle famiglie studiate e nel 10% dei soggetti studiati. In queste persone, asintomatiche o paucisintomatiche, è stato così possibile instaurare una strategia di prevenzione, che prevedeva controlli clinici e strumentali, in genere su base annuale, eventuali terapie farmacologiche (ad es. betabloccanti nella LQTS e nella ARVC) e impianto di defibrillatore nel caso di sviluppo di eventi (aritmie, sincopi) nel corso del follow-up.

Tuttavia occorre sottolineare che gli strumenti diagnostici e di prevenzione attualmente disponibili, in casi particolari, possono non essere sufficienti per prevenire nuovi eventi fatali.

Algoritmi diagnostici per lo *screening* delle famiglie con storia di morte improvvisa

I familiari delle vittime di morte cardiaca improvvisa rappresentano, nell'ambito della popolazione generale, un sottogruppo ad alto rischio su cui concentrare le strategie di prevenzione della morte improvvisa, attraverso un'accurata valutazione clinico-strumentale ed eventualmente genetica, che permetta la diagnosi tempestiva di cardiopatie subcliniche e quindi l'applicazione di algoritmi di stratificazione del rischio e di possibili terapie (Figura 3).

Analisi *post mortem* del probando

Il presupposto fondamentale per condurre una valutazione clinica della famiglia è l'acquisizione di tutte le informazioni sul probando. Al centro di questa analisi è ovviamente l'indagine autoptica. In un recente articolo pubblicato su questo giornale sono state ampiamente argomentate le ragioni dell'importanza dello studio autoptico nella morte cardiaca improvvisa come pure l'importanza di criteri accurati e uniformi da utilizzare nello studio del cuore di soggetti morti improvvisamente²². Nei casi in cui l'esame autoptico appare incompleto o non fornisce dettagli importanti, deve essere incoraggiata, con il consenso della famiglia, una rivalutazione da parte di un anatomo-patologo esperto. La conferma di una malattia sporadica (ad es. un'origine anomala delle coronarie), infatti, esclude la necessità di una valutazione della famiglia, mentre l'identificazione di una cardiomiopatia ereditaria obbliga a promuovere la valutazione dei familiari. In caso di cuore strutturalmente normale, la causa più probabile della morte è rappresen-

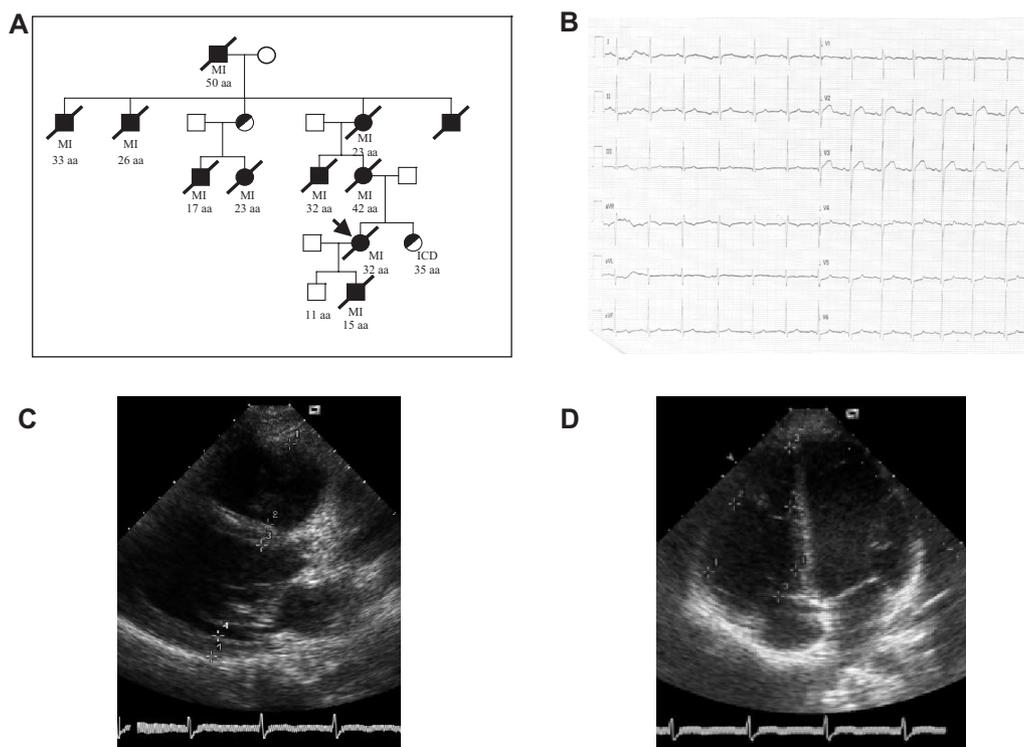


Figura 1. A: albero genealogico della famiglia di P.C. La probanda è indicata dalla freccia. B: ECG del figlio della probanda (B.G.). C: ECG in proiezione parasternale asse lungo e D, in proiezione apicale 4 camere, del figlio della probanda all'ultimo controllo prima della morte improvvisa. ICD = defibrillatore impiantabile; MI = morte improvvisa.

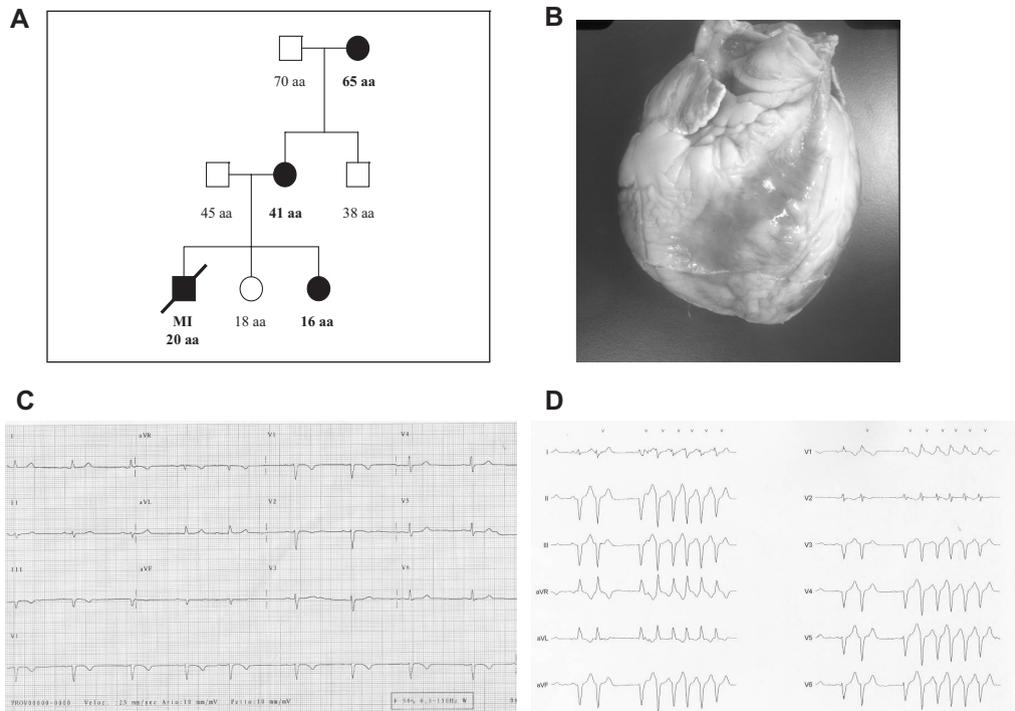


Figura 2. A: albero genealogico della famiglia di P.I. B: esame macroscopico del cuore del probando (P.I.). Presenza di area di depressione a livello infundibolare di 5 cm relativa a dilatazione aneurismatica; gli spessori della parete del ventricolo destro sono rappresentati da miocardio e da tessuto fibroadiposo, prevalentemente a livello della parete anteriore e laterale (gentile concessione Prof. G. d'Amati). C: ECG della madre del probando, che mostra ritmo sinusale, bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche e onda T negativa in V1-V2. D: monitoraggio elettrocardiografico delle 24h della madre del probando, che mostra una sequenza di tachicardia ventricolare non sostenuta.

tata dalle sindromi aritmiche ereditarie, come evidenziato nelle casistiche sopra citate. Tuttavia, anche in assenza di evidenti alterazioni macroscopiche o microscopiche nel cuore del probando, le cardiopatie strutturali restano parte integrante della diagnosi differenziale e devono essere sistematicamente ricercate nella valutazione delle famiglie.

Di supporto allo studio autoptico è un'accurata valutazione della storia clinica del probando, che deve comprendere il suo stato di salute generale, gli stili di vita, la storia di pregresse malattie o di sintomi (in particolare sincope, presincope, palpitazioni, dolore toracico, epilessia), l'analisi di precedente documentazione medica con particolare riguardo a precedenti esami elettrocardiografici. Un ruolo cruciale della raccolta di dati riguarda ovviamente le modalità della morte, luogo e circostanze (a riposo, durante o dopo sforzo, nel sonno, preceduta o meno da sintomi), la presenza o meno di testimoni dell'evento. Nelle sindromi aritmiche ereditarie, ad esempio, i fattori scatenanti l'evento aritmico possono essere addirittura gene-specifici, anche se non in senso assoluto: nella LQTS 1, le aritmie sono prevalentemente indotte dall'esercizio fisico; nella LQTS 3 e nella BS, la morte improvvisa avviene più spesso nel sonno; nella LQTS 2 gli stimoli uditivi e gli stress emotivi sono eventi scatenanti abbastanza comuni.

L'anamnesi familiare e l'albero genealogico

Nell'ambito dei familiari è importante indagare non solo i casi di morte improvvisa (compresi quelli di sindrome della morte improvvisa infantile), ma anche quelli di scompenso cardiaco e/o di trapianto cardiaco, che possono suggerire la presenza di una cardiopatia strutturale. È utile anche inter-

rogare sulle circostanze di morti accidentali o per incidenti stradali per valutare se l'evento possa essere riconducibile a una morte improvvisa o provocato da un episodio sincopale. L'anamnesi del singolo familiare è volta a identificare segni di possibile origine cardiaca e particolarmente sintomi suggestivi quali sincope, presincope, palpitazioni e dolore toracico. L'anamnesi si accompagna alla compilazione di un albero genealogico che comprenda almeno 3 generazioni. L'analisi dell'albero genealogico permette di selezionare i membri della famiglia che necessitano dello *screening* cardiologico, e può fornire informazioni sulla modalità di trasmissione di una cardiopatia ereditaria e sul suo grado di penetranza nell'ambito di una determinata famiglia.

Le indagini strumentali cardiologiche

Il numero e il tipo di esami necessari per un accurato *screening* familiare dipende dall'identificazione o meno di una cardiopatia strutturale nel probando e nell'anamnesi della famiglia. In caso di HCM o DCM, ad esempio, l'esecuzione di un ECG e di un ecocardiogramma possono essere sufficienti ai fini dello *screening*, attraverso l'applicazione di specifici criteri diagnostici mentre ulteriori esami possono essere impiegati, ad esempio, per la stratificazione del rischio aritmico. In caso di morte improvvisa *sine materia*, e in assenza di un'anamnesi familiare positiva per cardiopatie, l'analisi deve essere necessariamente più estesa e approfondita.

Nello *screening* delle malattie cardiovascolari ereditarie, la caratteristica elettrocardiografica più importante è rappresentata dalle anomalie della ripolarizzazione, quasi sempre espressione di una cardiopatia sottostante. La pre-

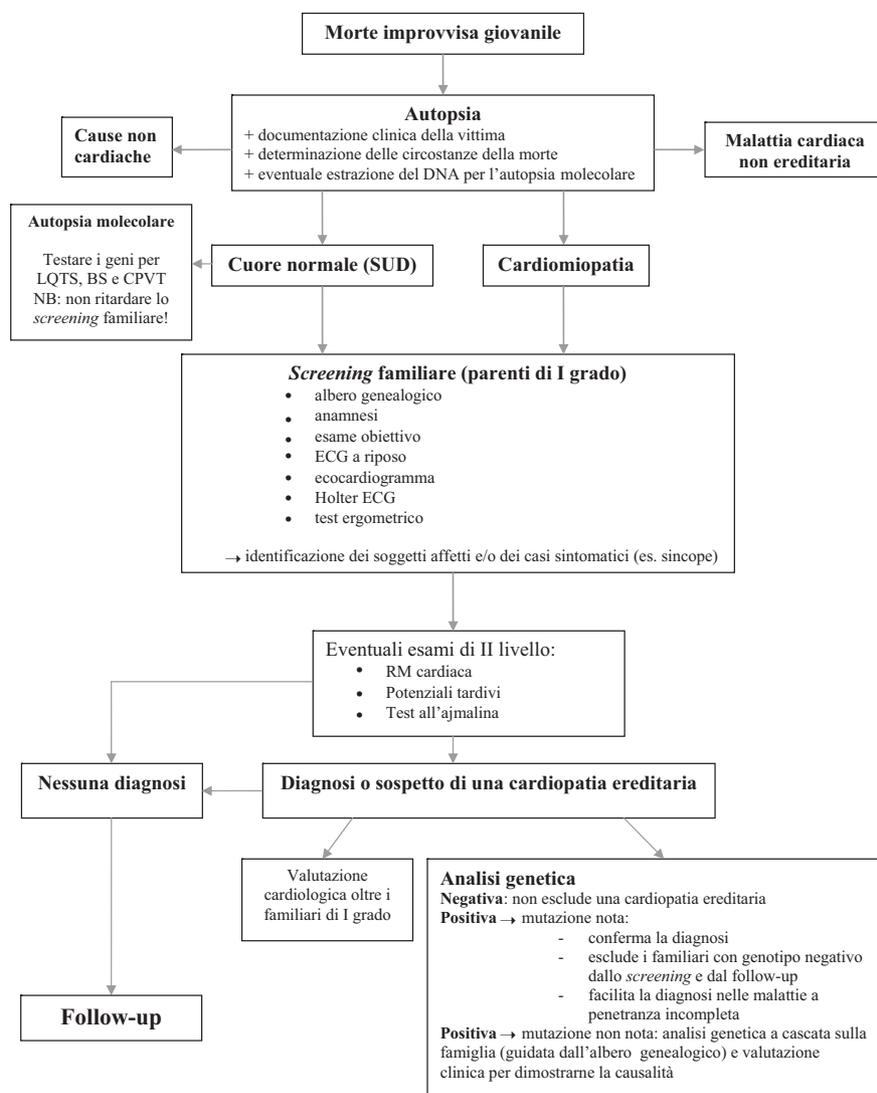


Figura 3. Algoritmo diagnostico nello screening della morte cardiaca improvvisa giovanile.

BS = sindrome di Brugada; CPVT = tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica; LQTS = sindrome del QT lungo; RM = risonanza magnetica; SUD = morte cardiaca non spiegata.

Da Behr et al.²¹, modificata.

senza, in un adulto, di onde T negative nelle derivazioni precordiali di destra è fortemente suggestiva di ARVC, mentre onde T negative in V4-V6 si possono riscontrare in HCM, DCM, ARVC con coinvolgimento del ventricolo sinistro e nella LQTS. Nei pazienti con HCM, l'ECG è uno strumento di *screening* molto sensibile, mostrando nella maggior parte dei casi anomalie della ripolarizzazione nelle derivazioni che esplorano il ventricolo sinistro, deviazione assiale sinistra e onde Q patologiche; i criteri di voltaggio per ipertrofia ventricolare sinistra non sono invece suggestivi di HCM quando rappresentano una caratteristica isolata. Nella LQTS, oltre al prolungamento dell'intervallo QTc secondo i criteri di malattia, e quindi diagnostico, sono frequenti le anomalie della morfologia dell'onda T; il *pattern* ST-T è spesso genotipo-specifico. La sindrome del QT corto è caratterizzata da un intervallo QT <320 ms e da onde T strette e di basso voltaggio²⁵. La BS può essere diagnosticata o sospettata in presenza dei tre *pattern* elettrocardiografici descritti in questa malattia²⁶.

L'ecocardiogramma rappresenta l'esame di prima linea nello *screening* delle cardiopatie strutturali. Mentre nella HCM e nella DCM, un ecocardiogramma normale, insieme con un ECG normale, escludono praticamente l'espressione clinica della malattia, nella ARVC l'esame risulta meno sensibile. L'ecocardiogramma è usualmente normale nelle malattie ereditarie dei canali ionici.

Il test ergometrico è parte integrante dello *screening* cardiologico, principalmente per valutare l'induzione di aritmie da sforzo nei casi di ARVC, LQTS e CPVT. Nella LQTS, inoltre, può evidenziare caratteristicamente un mancato accorciamento dell'intervallo QTc all'aumentare della frequenza cardiaca. Nella HCM, invece, il test ergometrico non ha valore diagnostico ma piuttosto un importante ruolo nella stratificazione del rischio aritmico: un inadeguato incremento della pressione arteriosa sistolica durante lo sforzo (<20 mmHg) rappresenta infatti uno dei fattori di rischio per morte improvvisa nella HCM²⁷. Sfortunatamente, sia il test ergometrico sia l'ECG basale sono

scarsamente sensibili nei casi di origine anomala delle coronarie e nella coronaropatia ostruttiva silente, patologie comunque non ereditarie e che quindi non rappresentano l'obiettivo principale dello *screening* familiare.

Il monitoraggio elettrocardiografico delle 24h permette di valutare la presenza di tachi- o bradiaritmie spontanee, di anomalie di conduzione, nonché l'analisi dell'intervallo QT e del tratto ST in V1-V3 nei casi di BS. È consigliabile utilizzare apparecchiature che riproducono le 12 derivazioni elettrocardiografiche per una valutazione completa della morfologia delle extrasistoli oltre che del numero.

La ricerca dei potenziali tardivi può rappresentare uno strumento utile nel sospetto di ARVC, di cui costituiscono un criterio diagnostico minore. La loro presenza è altresì aspecifica in altre malattie del miocardio e nella BS.

La risonanza magnetica del cuore è indicata principalmente nella diagnosi di ARVC. È necessario però che il Centro in cui viene eseguita sia esperto in questa malattia per evitare diagnosi errate o sospetti diagnostici basati su rilievi strumentali inesatti. Può essere utile sottoporre a risonanza anche soggetti con ecocardiogramma di qualità subottimale, in cui si vuole escludere la presenza di alterazioni miocardiche patologiche, come la HCM²⁸ o il miocardio non compatto.

Il test provocativo con un bloccante dei canali del sodio (principalmente il test all'ajmalina, che ha emivita più breve rispetto alla flecainide) può slatentizzare il *pattern* elettrocardiografico caratteristico della BS, che è dinamico e spesso occulto. Questo test è raccomandato nei familiari di un probando con diagnosi clinica di BS, in soggetti con *pattern* di Brugada di tipo 2 o 3, nei casi di sincope non spiegata nei parenti di vittime di SUD, specialmente quando la storia clinica e le circostanze della morte improvvisa sono suggestive di BS (ad es. morte durante il sonno).

Il follow-up

Dall'insieme delle indagini cardiologiche si possono profilare tre scenari: diagnosi di malattia, sospetto diagnostico e cuore apparentemente normale. Nel primo caso andrà effettuata un'adeguata stratificazione del rischio aritmico del soggetto affetto al fine di un'appropriata strategia di prevenzione della morte improvvisa. Nei casi sospetti o apparentemente normali, sarà comunque utile ricontrollare questi soggetti per un tempo che andrà valutato caso per caso sulla base delle caratteristiche della patologia sospettata. Infatti, alcune malattie possono presentare una penetranza in rapporto all'età (ad es. HCM), mentre altre, prive di substrato morfologico, possono manifestare una variabilità fenotipica spontanea nel tempo (come nei quadri elettrocardiografici non sempre diagnostici nella BS o nella LQTS). Nelle situazioni dubbie può essere utile estendere la valutazione cardiologica oltre i parenti di primo grado.

L'analisi genetica

La base genetica delle cardiopatie strutturali primitive e delle sindromi aritmiche ereditarie è stata ampiamente dimostrata e precisata nel corso del passato decennio²⁹⁻³⁵ e gli studi in questo campo sono sempre in continua evoluzione. Tuttora non appare sempre agevole trasferire le tecniche dell'analisi genetica dai laboratori di ricerca all'arena clinica anche se per alcune patologie sono stati fatti numerosi passi in avanti. Un documento recentemente pubblicato da parte dell'Heart Rhythm UK Group fornisce le

raccomandazioni concernenti le indicazioni cliniche per avviare un'indagine genetica³⁶. Tra i principali fattori che influenzano il ruolo clinico dell'analisi genetica vengono segnalati la sensibilità variabile, ma spesso insufficiente (ampia eterogeneità genetica della malattia e molti geni non ancora identificati), la specificità di nuove mutazioni (possibili polimorfismi non causativi), e le problematiche di costo/efficacia ancora non adeguatamente analizzate e comunque differenti da malattia a malattia (diverso numero e dimensioni dei geni da analizzare).

L'analisi genetica nei familiari

L'analisi genetica deve essere sempre accompagnata da un adeguato *counseling*, svolto da un *team* medico che comprenda un genetista o un cardiologo esperto in questa materia. La finalità del *counseling* è quella di spiegare il significato di una malattia genetica, le modalità di trasmissione, il trattamento e le strategie di prevenzione da attuare sulla base delle evidenze disponibili, al fine di promuovere da parte dell'interessato scelte informate e consapevoli e adattamento psicologico alla propria condizione di rischio. L'analisi genetica, nel contesto in esame, è rivolta esclusivamente alle malattie e alle sindromi ereditarie monogeniche, prime fra tutte la LQTS, BS, HCM e ARVC. Poiché non tutti i geni responsabili sono stati identificati, l'assenza di una mutazione in uno dei geni noti responsabili di una determinata patologia non esclude la diagnosi. Una positività dell'analisi genetica (isolamento di una mutazione causale in un individuo affetto), invece, facilita la diagnosi nei familiari soprattutto nelle malattie a penetranza incompleta o in quelle con fenotipo morfologico normale (disturbi elettrici primitivi). L'individuazione dei soggetti con genotipo positivo permette di attivare strategie di controllo nel tempo e di prevenzione primaria della morte improvvisa. La sensibilità dell'analisi genetica e l'indicazione alla sua applicazione variano a seconda delle diverse patologie. Nella LQTS, quando la diagnosi clinica è definita, la sensibilità dell'analisi genetica è del 70% circa e la sua positività ha una considerevole rilevanza per la gestione clinica e terapeutica e per la prognosi. In questo caso, l'estensione dell'analisi genetica ai familiari rappresenta un metodo di *screening* più efficace (anche dal punto di vista del rapporto costo/efficacia) rispetto all'approccio clinico. Quando la diagnosi clinica di LQTS è incerta o *borderline*, la sensibilità dell'analisi genetica si riduce al 45% circa³⁷; la diagnosi va esclusa dopo accurate e ripetute valutazioni elettrocardiografiche. Nella CPVT, causata in circa la metà dei casi da mutazioni del gene RyR2, la sensibilità dell'analisi genetica nei pazienti con diagnosi clinica certa è del 50% circa. Tuttavia ottenere un test genetico positivo è di enorme valore in questa patologia, difficile diagnosticare nei familiari affetti asintomatici (ECG a riposo ed ecocardiogramma normali) e nella quale la maggior parte dei pazienti è asintomatica prima dell'evento letale (che si verifica generalmente al di sotto dei 20 anni)^{38,39}.

La sensibilità dell'analisi genetica nella BS è del 30-40%⁴⁰. Un test positivo permette naturalmente un rapido ed accurato *screening* dei familiari. Malgrado ciò, a causa della bassa sensibilità e della limitata utilità nella gestione clinica e terapeutica del singolo paziente, l'analisi genetica nella BS risulta meno importante rispetto ad altre malattie e soprattutto rispetto alle indicazioni che possono fornire gli esami strumentali (ECG, test provocativi).

Nella HCM, l'analisi genetica risulta positiva nel 60% dei casi⁴¹ ed è dunque raccomandata come parte integrante dello *screening* familiare quando un gene causale viene identificato in un componente affetto. Al contrario, la base genetica della DCM è difficile da identificare. Fanno eccezione i casi con DCM e blocco atrioventricolare nel probando o quando esista una storia familiare con membri affetti da DCM e blocchi atrioventricolari, in cui un difetto sul gene della lamina A/C è identificabile fino al 30% dei casi⁴². L'analisi dell'albero genealogico e le modalità di trasmissione (autosomica dominante, recessiva, *X-linked*, matrilineare) possono indirizzare la ricerca. Tuttavia, il test genetico non è raccomandato nella DCM isolata.

Infine, lo *screening* di tutti i possibili geni candidati nella ARVC consente una diagnosi nel 40% dei casi. La genotipizzazione degli individui affetti, allo scopo di avviare uno *screening* "a cascata" nei familiari, è particolarmente importante in questa patologia, in considerazione della sua penetranza bassa e correlata all'età, della variabilità dell'espressione fenotipica, spesso caratterizzata da anomalie minime e aspecifiche nelle fasi iniziali della malattia⁴³.

L'autopsia molecolare

Recentemente sono stati pubblicati studi che sottolineano l'importanza dell'analisi genetica *post mortem* (autopsia molecolare) nei casi di morte cardiaca improvvisa giovanile *sine materia*^{44,45}. Tester et al.⁴⁶ hanno effettuato un'analisi genetica retrospettiva, valutando 60 esoni nei geni associati a LQTS, accanto a un'analisi sistematica del gene RyR2 (implicato sia nella CPVT-1 sia nella ARVC) in 49 casi di morte cardiaca improvvisa giovanile con cuore strutturalmente normale: una mutazione presumibilmente patogena era presente in più di un terzo dei casi di SUD, e nel 15% dei casi si trattava di mutazioni del gene RyR2. Chugh et al.⁴⁷ hanno trovato mutazioni nel gene HERG, implicato nella LQTS2, in tessuto in 2 di 12 soggetti vittime di SUD. Al momento, comunque, uno *screening* genetico sistematico si può effettuare soltanto in un numero molto limitato di laboratori dedicati, è molto costoso e richiede tempi lunghi. Inoltre, l'autopsia molecolare presenta molti limiti, se utilizzata a prescindere da uno *screening* cardiologico familiare: 1) in assenza di una storia clinica dettagliata del probando non è possibile effettuare un'analisi genetica mirata; 2) a causa della sua bassa sensibilità, l'analisi genetica condotta sulla vittima di SUD non consente di identificare tutti i casi di cardiomiopatia o di malattia dei canali ionici che lo *screening* familiare è in grado di precisare; 3) il numero limitato di studi condotti ad oggi su questo metodo non suggeriscono una sua superiorità rispetto all'analisi genetica convenzionale sui familiari vivi, guidata dai risultati della valutazione clinica³⁶.

Conclusioni

La morte cardiaca improvvisa giovanile può essere causata da cardiopatie ereditarie. L'esame autoptico sistematico del cuore e la ricostruzione della storia clinica del probando sono il punto di partenza per selezionare quei casi in cui avviare uno *screening* cardiologico familiare, secondo precisi algoritmi diagnostici, al fine di prevenire, nei parenti vivi, eventi fatali correlati a cardiomiopatie o ad aritmie su base genetica. Ad oggi, il numero di famiglie nelle quali non si raggiunge una diagnosi, e i cui membri restano

quindi potenzialmente a rischio, è ancora molto elevato. Le cardiopatie ereditarie sono infatti patologie rare e spesso a bassa penetranza, per cui, in assenza di sintomi e di anomalie evidenti agli esami strumentali, lo *screening* cardiologico può risultare negativo. Ancora limitato appare il numero delle famiglie che decidono di sottoporsi a un attempto *screening* cardiologico soprattutto per limiti organizzativi. È necessaria quindi una maggiore informazione sulla gestione della morte improvvisa cardiaca giovanile nell'ambito delle strutture sanitarie, al fine di procurare un più efficace supporto da parte dei medici e dei cardiologi curanti alle famiglie colpite da questi eventi, incoraggiare maggiormente la valutazione cardiologica dei parenti presso i Centri di riferimento per la morte improvvisa e di promuovere assetti organizzativi adeguati.

Riassunto

La morte cardiaca improvvisa costituisce una delle principali cause di morte nei paesi industrializzati. In Italia l'incidenza di questo fenomeno è stimata intorno a 0.7/1000 abitanti/anno. La morte cardiaca improvvisa è la principale causa di morte improvvisa in bambini, adolescenti e giovani adulti. Si verifica spesso in soggetti apparentemente sani e può rappresentare la prima manifestazione di una patologia cardiaca sottostante. Questa problematica è divenuta di particolare interesse da quando è stato dimostrato che i defibrillatori impiantabili sono in grado di prevenire la morte improvvisa in popolazioni selezionate ad alto rischio. L'indagine autoptica eseguita sulla vittima documenta, in un'elevata percentuale dei casi (40% circa), la presenza di una malattia cardiaca ereditaria con o senza evidente substrato morfologico (morte improvvisa non spiegata). In questo contesto, lo *screening* cardiologico dei familiari dei soggetti deceduti improvvisamente, oltre a poter consentire l'identificazione della malattia nei casi senza substrato morfologico, è utile per predisporre strategie di prevenzione della morte improvvisa in altri membri della stessa famiglia. In questa rassegna viene esaminata la letteratura a riguardo e vengono analizzati gli algoritmi diagnostici per lo *screening* delle famiglie con storia di morte improvvisa. Viene riportata inoltre l'esperienza in questo campo maturata nella Regione Lazio nel periodo compreso tra il 2001 e il 2008.

Parole chiave: Cardiomiopatie; Genetica; Morte cardiaca improvvisa; Sindromi aritmiche ereditarie.

Bibliografia

1. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large US community. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1268-75.
2. Del Vecchio M, Padeletti L. La morte cardiaca improvvisa in Italia. Dimensioni, percezioni, politiche ed impatto economico-finanziario. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (Suppl 1-11): S5-S23.
3. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2005.
4. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1187-97.
5. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296: 1593-601.
6. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden death in young athletes. *Lancet* 2005; 366 (Suppl 1): S47-S48.

7. Neuspiel DR, Kuller LH. Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *JAMA* 1985; 254: 1321-5.
8. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
9. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 399-408.
10. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, et al. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004; 141: 829-83.
11. Puranik R, Chow CK, Duflo JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1277-82.
12. di Gioia CR, Autore C, Romeo DM, et al. **Sudden cardiac death in younger adults: autopsy diagnosis as a tool for preventive medicine.** *Hum Pathol* 2006; 37: 794-801.
L'importanza dell'indagine autoptica nello studio della morte improvvisa giovanile. L'esperienza nella Regione Lazio.
13. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 290-300.
14. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation* 2000; 102: 649-54.
15. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 1039-44.
16. Virmani R, Burke AP, Farb A. Sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol* 2001; 10: 211-8.
17. Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexplained death in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 118B-21B.
18. Behr ER, Casey A, Sheppard M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart* 2007; 93: 601-5.
19. Behr E, Wood DA, Wright M, et al. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1457-59.
20. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005; 112: 207-13.
21. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, et al. **Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families.** *Eur Heart J* 2008; 29: 1670-80.
Una rassegna sul ruolo dello screening cardiologico familiare nei casi di morte improvvisa sine materia.
22. d'Amati G, Di Gioia CR, Silenzi PS, Gallo P. Tre buoni motivi per richiedere sempre un'autopsia nei casi di morte improvvisa giovanile. *G Ital Cardiol* 2009; 10: 209-15.
23. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994; 71: 215-8.
24. d'Amati G, Bagattin A, Bauce B, et al. Juvenile sudden death in a family with polymorphic ventricular arrhythmias caused by a novel RyR2 gene mutation: evidence for specific morphologic substrates. *Hum Pathol* 2005; 36: 761-7.
25. Napolitano C, Bloise R, Priori SG. Long QT syndrome and short QT syndrome: how to make correct diagnosis and what about eligibility for sports activity. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 250-6.
26. Antzelevic C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. *Circulation* 2005; 111: 659-70.
27. Thaman R, Elliot PM, Shah JS, et al. Reversal of inappropriate peripheral vascular responses in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 883-92.
28. Carsten R, Norbert MW, Michael JH, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 855-61.
29. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Documents on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965-91.
30. Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004; 109: 30-35.
31. Priori SG, Napolitano C, Vicentini A. Inherited arrhythmia syndromes: applying the molecular biology and genetic to the clinical management. *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 9: 93-101.
32. Towbin JA, Bowles NE. The failing heart. *Nature* 2002; 415: 227-33.
33. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 927-35.
34. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005; 96: 800-7.
35. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109: 2394-97.
36. **Heart Rhythm UK Familial Sudden Death Syndrome Statement Development Group. Clinical indications for genetic testing in familial sudden cardiac death syndromes: an HRAUK position statement.** *Heart* 2008; 94: 502-7.
Raccomandazioni sull'indagine genetica nel Regno Unito: costo-efficacia, counseling e autopsia molecolare nelle singole patologie aritmiche genetiche.
37. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome. Clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-33.
38. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74.
39. Tester DJ, Kopplin LJ, Will ML, Ackerman MJ. Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (RyR2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1099-105.
40. Chen PS, Priori SG. The Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1176-80.
41. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107: 2227-32.
42. Mestroni L, Taylor MR. Lamin A/C gene and the heart: how genetics may impact clinical care. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1261-2.
43. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1813-21.
44. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Association for European Cardiovascular Pathology. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008; 452: 11-8.
45. Thiene G, Becker AE, Buja LM, et al. Toward a cardiovascular pathology training report on the forum held in Vancouver, March 6, 2004, Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2005; 14: 312-9.
46. Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1380-4.
47. Chugh SS, Senashova O, Watts A, et al. Postmortem molecular screening in unexplained sudden death. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1625-9.