

## Opinione

# Modi nuovi per trovarsi coinvolti in una causa medico-legale. Gli incontri del terzo tipo tra cardiologi e avvocati nell'era delle linee guida e della biologia molecolare

Peter J. Schwartz

Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo e Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Pavia

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (3): 215-217)

© 2004 CEPI Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle degli Editors dell'Italian Heart Journal.

Ricevuto il 23 febbraio 2004; accettato il 24 febbraio 2004.

Per la corrispondenza:

Prof. Peter J. Schwartz

Dipartimento  
di Cardiologia  
IRCCS Policlinico  
San Matteo  
Viale Golgi, 19  
27100 Pavia  
E-mail:  
PJQT@compuserve.com

Non è certo cosa nuova che un medico si trovi coinvolto in una causa medico-legale. Il modo più comune è quello dell'imperizia (I tipo) seguito da quello della negligenza (II tipo). Nessuno più si sbalordisce per un medico – internista o chirurgo che sia – trascinato (giustamente) in tribunale per aver dimenticato una pinza nell'addome di un paziente o per aver rimandato frettolosamente a casa dal Pronto Soccorso con diagnosi di dolore intercostale un poveraccio che aveva invece un infarto acuto. Ma le cose stanno cambiando e i medici (cardiologi e non) potranno presto rischiare di trovarsi in tribunale – non sempre giustamente e non sempre per vera colpa – a causa del tumultuoso evolvere delle conoscenze, delle metodologie e della crescente diffusione delle linee guida<sup>1</sup>. Vediamo qualche esempio di cosa potrebbe succedere in un futuro molto vicino.

In era pre-molecolare quando veniva da noi una famiglia con membri affetti dalla sindrome del QT lungo (LQTS) la diagnosi era relativamente semplice. Facevamo un ECG a tutti, sintomatici e non, e quasi sempre sapevamo cosa dire. Esempio: padre, madre, due figli. Padre affetto, figlio con un episodio sincopale e QTc di 490 ms, figlia asintomatica con QTc di 430 ms. Informavamo la famiglia che il ragazzino era affetto e lo mettevamo in terapia con betabloccanti, e poi dicevamo che – buona notizia – la sorellina non aveva la malattia. Noi salutavamo, loro ringraziavano. Possiamo farlo ancora? No. Se lo facciamo, rischiamo la galera. Perché?

Perché in primo luogo adesso facciamo a tutti questi pazienti l'indagine genetica

per sapere su che gene sono le loro mutazioni e in circa il 60% dei casi sapremo qual è il preciso genotipo. Perché dobbiamo farlo? Perché vi sono importanti diversità che differenziano il management clinico tra i tre maggiori sottogruppi genetici (LQT1, se le mutazioni alterano la corrente  $I_{Ks}$ ; LQT2, se le mutazioni alterano la corrente  $I_{Kr}$ ; LQT3, se le mutazioni alterano la corrente  $I_{Na}$ ). Diverse le condizioni di rischio aritmico<sup>2</sup> (soprattutto stress fisico o emotivo per LQT1 e soprattutto riposo e sonno per LQT3), diverso il rischio di morire improvvisamente<sup>3</sup>, e diversa la risposta ai betabloccanti<sup>2,4</sup>. Quando veniamo informati dal nostro (o da un altro) laboratorio di biologia molecolare che, ad esempio, il nostro ragazzino ha la mutazione sul gene *HERG* ed è quindi un paziente LQT2 non possiamo più fermarci. A questo punto diviene imperativo vedere se la sorellina con il QT normale non è per caso una "silent mutation carrier", cioè una paziente affetta da LQTS ma con QT normale. Esistono molti di questi casi, a causa della bassa penetranza presente nella LQTS<sup>5</sup>. Nella forma più comune, LQT1, i "silent mutation carriers" sono molto frequenti, oltre il 30%<sup>2</sup>. Questi soggetti sono a rischio relativamente basso di eventi aritmici spontanei, ma sono estremamente suscettibili a sviluppare episodi di torsione di punta che possono determinare sia arresto cardiaco che morte improvvisa in condizioni molto comuni come una ipopotassiemia da diarrea o durante una terapia con uno dei tantissimi farmaci che bloccano la corrente  $I_{Kr}$  (ad esempio molti antistaminici, antibiotici-

ci, antidepressivi). Se noi facciamo lo screening molecolare nella sorellina e troviamo la mutazione possiamo darle la lista dei farmaci pericolosi e ridurremo il suo rischio di morte improvvisa. Se non lo facciamo cosa può succedere? Immaginiamo che la ragazzina abbia una tonsillite acuta che venga trattata con eritrocina e, come conseguenza, abbia un arresto cardiaco da cui venga resuscitata, ma con danni cerebrali irreversibili. A questo punto, vista la storia familiare, viene prelevato del sangue dalla ragazzina in coma e si trova che ha la stessa mutazione presente nel fratello. In altre parole, ha la LQTS e noi abbiamo fatto una diagnosi sbagliata perché ci siamo basati solo sull'ECG e non abbiamo fatto quanto *oggi* ci si aspetta da un cardiologo: che completi lo screening molecolare in tutti i familiari. A questo punto qualcuno, probabilmente l'avvocato della famiglia, chiederà conto delle nostre azioni. E noi dovremo rispondere, in tribunale. E poi verremo condannati, giustamente.

Chiaramente questi problemi non esistevano quando la maggior parte di noi ha acquisito la specialità in cardiologia. Ma questa non è una valida giustificazione. Le conoscenze, e quindi le nostre responsabilità, aumentano rapidissimamente. A volte, viene paura.

Altra situazione. I bambini che muoiono in culla. La *Sudden Infant Death Syndrome* (SIDS), per quanto infrequente, rimane la prima causa di morte nel primo anno di vita<sup>6</sup>. Le possibili cause di morte improvvisa nei primi mesi di vita sono molte, ma le più frequenti sono legate ad alterazioni della respirazione o della circolazione<sup>7</sup>. Per molto tempo si è ritenuto che tutte queste morti fossero inevitabili, dovute a cause irrimediabili, e che quindi di queste tragedie si potesse incolpare solo il fato crudele. Alle famiglie disperate la medicina rispondeva *"eh sì, è la SIDS, non c'è nulla da fare"*. A turbare questa tristezza serena sono arrivati dei dati che indicano come non tutte queste morti siano proprio inevitabili in quanto un certo numero di esse, non ancora quantificato, è dovuto ad aritmie fatali che hanno come substrato più comune la LQTS<sup>8</sup>, ma anche la sindrome di Brugada<sup>9</sup> e la sindrome del QT corto<sup>10</sup>.

L'ipotesi, già avanzata nel 1976<sup>11</sup>, che una causa di morte improvvisa nei giovani e nei bambini come la LQTS potesse contribuire anche ad alcune morti improvvise nell'infanzia fu il punto di partenza per una serie di osservazioni gravide di conseguenze. Dopo aver dimostrato, in uno studio prospettico su 34 000 neonati, che un intervallo QT allungato aumentava il rischio di SIDS di 41 volte<sup>11</sup>, sono giunte le prime evidenze specifiche. Due episodi diversi hanno fornito la *"proof of concept"* che casi che verrebbero o vengono diagnosticati come tipiche SIDS sono invece dovuti a LQTS. In entrambi questi casi la biologia molecolare ha dimostrato la presenza di mutazioni *de novo* su geni della LQTS<sup>12,13</sup>. In uno di questi la disponibilità dell'ECG ha dimostrato la presenza di un intervallo QT estremamente prolungato<sup>12</sup>. Questi dati non sono rimasti isolati<sup>14,15</sup> e, come già ipotizzato<sup>8</sup>, sta ora diventan-

do evidente che anche molte morti fetali tardive ed inattese sono provocate dalla LQTS<sup>16,17</sup>.

Questo significa che alcuni bambini *"morti per SIDS"* sono invece morti per LQTS. Ma la LQTS è ben curabile. Nella variante più comune, LQT1, la mortalità in pazienti trattati con betabloccanti è intorno all'1%. C'è una bella differenza! Ma per essere curata, la LQTS deve prima essere diagnosticata. Queste considerazioni conducono inevitabilmente al controverso problema dell'effettuazione di un ECG nel primo mese di vita. Infatti, le forme più gravi di LQTS che si manifestano clinicamente nell'infanzia sono praticamente sempre associate a marcati prolungamenti dell'intervallo QT e, davanti ad un ECG tipico, la diagnosi o il sospetto diagnostico non sono certo difficili. La Società Europea di Cardiologia è così ben cosciente dell'esistenza del problema, legato anche alla possibilità che alcuni paesi europei introducano nel loro Sistema Sanitario Nazionale un servizio di ECG neonatale, che ha istituito una Task Force con il compito di promulgare linee guida per aiutare i cardiologi adulti – che di solito mancano di questa esperienza specifica – a riconoscere le più importanti anomalie ECG neonatali indicando anche i passi da compiere<sup>18</sup>. Il Ministero della Salute italiano ha cofinanziato insieme alla Regione Lombardia uno studio *"pilota"* su 50 000 neonati attualmente in corso (ne sono stati arruolati circa 20 000) e la Regione Toscana ha recentemente inserito nel proprio programma di Sanità Regionale l'introduzione di un programma di prevenzione cardiovascolare comprendente l'ECG per i propri 25 000 nuovi nati all'anno. Ma intanto cosa succede e cosa devono fare i medici?

Torniamo alla bambina morta a 4 mesi di vita ed in cui è stata fatta inizialmente la diagnosi di SIDS ma che poi lo screening molecolare, identificando una mutazione sul gene *KCNQ1* già nota in altre famiglie con LQTS, ha dimostrato essere in realtà morta per LQTS<sup>13</sup>. Immaginiamo che la madre di questa bambina, che è stata ovviamente informata della diagnosi definitiva, venga da noi e ci chieda *"Mi scusi, se fosse stato fatto un ECG alla mia bambina sarebbe stato possibile fare la diagnosi giusta?"*. Noi non potremmo che rispondere *"Quasi certamente, sì"*. E se poi questa madre continuasse chiedendoci *"Mi scusi ancora, ma se fosse stata fatta la diagnosi e si fossero iniziate le cure la mia bambina sarebbe morta?"* noi cosa potremmo rispondere se non *"Quasi certamente, no"*. E allora la madre probabilmente ci direbbe *"Ma perché nessuno ci ha informato? Perché nessuno ci ha detto che esiste una malattia abbastanza rara che può uccidere i bambini ma che è ben curabile e che si può scoprire facilmente facendo un semplice ECG? Io e mio marito paghiamo premi di assicurazione per proteggerci dall'improbabile rischio di eventi anche meno frequenti; avremmo certamente pagato – se necessario – per far fare un ECG alla nostra bambina e non correre questo rischio terribile. Chi si è arrogato il diritto di non informarci neppure?"*. Io credo che in un futuro vicino que-

ste domande saranno rivolte ai medici non più da genitori in lutto, ma dai loro avvocati. E a quel punto, le risposte si dovranno dare in tribunale.

Di esempi se ne possono fare molti altri, ma per il momento fermiamoci qui. I due che ho fatto riguardano delle realtà cliniche che conosco molto bene. A chi legge ne verranno in mente altri. Il punto che desideravo fare è che tutto sta cambiando molto rapidamente. Quando i pazienti vengono da noi sempre più spesso hanno già letto su Internet quanto si sa sulla loro malattia e quanto si sa su di noi personalmente come medici più o meno esperti delle patologie che spingono alla visita. Ci si attende, giustamente, che il medico segua la letteratura più recente e quando questa suggerisce comportamenti clinici diversi da quelli tradizionali (vedi l'esempio fatto sopra sulla bambina con un QT normale ma sorella di un bambino affetto e portatore di mutazione nota) questi vengano prontamente implementati. Forse una maggiore presa di coscienza ed un'ampia discussione all'interno della cardiologia e della medicina italiana, come hanno già e bene iniziato a fare De Servi e D'Agostino proprio su queste pagine<sup>19</sup>, potrebbero evitare situazioni che possono oscillare tra l'increscioso ed il tragico.

## Bibliografia

1. Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist Ahlberg N. The legal implications of medical guidelines. A Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999; 20: 1152-57; *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 1632-8.
2. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome. Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.
3. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-74.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-23.
5. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome. Clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-33.
6. Schwartz PJ. The quest for the mechanisms of the sudden infant death syndrome. Doubts and progress. *Circulation* 1987; 75: 677-83.
7. Schwartz PJ, Southall DP, Valdes-Dapena M. The sudden infant death syndrome: cardio-respiratory mechanisms and interventions. *Ann NY Acad Sci* 1988; 533: 1-474.
8. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M. Prolonged repolarization and sudden infant death syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 4th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004, in press.
9. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000; 355: 808-9.
10. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965-70.
11. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1709-14.
12. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343: 262-7.
13. Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001; 358: 1342-3.
14. Towbin JA, Ackerman MJ. Cardiac sodium channel gene mutations and sudden infant death syndrome: confirmation of proof of concept? *Circulation* 2001; 104: 1092-3.
15. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001; 286: 2264-9.
16. Miller TE, Estrella E, Myerburg RJ, et al. Recurrent third trimester fetal loss and maternal mosaicism for long QT syndrome. *Circulation* 2004, in press.
17. Schwartz PJ. Stillbirths, sudden infant deaths and long QT syndrome. Puzzle or mosaic, the pieces of the jigsaw are being fitted together. *Circulation* 2004, in press.
18. Schwartz PJ, Garson A Jr, Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Wren C. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1329-44; *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 138-53.
19. De Servi S, D'Agostino P. Cardiologi e malpractice: tempi maturi per affrontare un problema scottante. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 978-80.