

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO-NEFRO-TORACICHE

Ciclo XXXV

Settore Concorsuale: 06/D1 - Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

Settore Scientifico Disciplinare: MED/11 - Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

**MORTE CARDIACA IMPROVVISA IN EMILIA-ROMAGNA:
CARATTERISTICHE DELLA RETE MULTIDISCIPLINARE E
RISULTATI DEI PRIMI QUATTRO ANNI**

Presentata da: Dott. Alberto Foà

Coordinatore Dottorato

Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Supervisore

Prof. Nazzareno Galìè

Co-supervisor

Dott. Luciano Potena Dott.ssa Ornella Leone

Esame finale anno 2023

dedicata al Professor Claudio Rapezzi
maestro e amico

INDICE

ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	6
<i>Definizioni</i>	6
<i>Epidemiologia ed eziopatogenesi</i>	6
OBIETTIVI DELLO STUDIO	9
MATERIALI E METODI	10
<i>Criteri di inclusione ed esclusione</i>	10
<i>Autopsia ed esame anatomo-patologico del cuore</i>	10
<i>Analisi genetica</i>	10
<i>Ulteriori indagini</i>	11
<i>Screening clinico e strumentale dei familiari</i>	11
RISULTATI	12
<i>Caratteristiche generali della popolazione</i>	12
<i>Cause di decesso</i>	13
<i>Screening familiare</i>	15
DISCUSSIONE	16
CONCLUSIONI	21
BIBLIOGRAFIA	22
TABELLE	26
FIGURE	33

ABSTRACT

Introduzione e obiettivi dello studio: nel 2018 in Emilia-Romagna è stata instaurata una rete multidisciplinare per lo studio e la prevenzione dei casi regionali di morte cardiaca improvvisa (MCI) con la collaborazione di anatomopatologi, medici legali, genetisti e cardiologi. Il progetto è volto a integrare diverse indagini diagnostiche al fine di incrementare il numero di diagnosi e offrire uno screening clinico e strumentale ai familiari del deceduto. Lo scopo di questo studio è di descrivere le caratteristiche della rete e riportare i risultati dei primi quattro anni di attività.

Materiali e metodi: sono inclusi nella rete tutti i casi di MCI avvenuti nella regione Emilia-Romagna in soggetti con età > 1 anno e ≤ 55 anni. L'autopsia è stata eseguita secondo le raccomandazioni internazionali ed il cuore inviato all'Unità di Patologia Cardiovascolare del Policlinico di Sant'Orsola per un esame cardio-patologico dettagliato. L'analisi genetica è stata eseguita su prelievo di sangue o su tessuto miocardico, utilizzando pacchetti genici prestabiliti. In funzione delle circostanze del decesso è stata valutata l'indicazione all'esecuzione di esami tossicologici o microbiologici. Integrando le varie indagini è stata identificata la causa di decesso e in caso di patologie geneticamente determinate o nelle morti sine materia è stato avviato lo screening clinico e strumentale nei familiari.

Risultati: nei primi quattro anni di attività sono pervenuti 83 casi (età media 37 ± 12.7 anni) di MCI provenienti da diverse città della regione e con differenti percorsi di invio. In tutti i casi è stato eseguito un esame cardio-patologico completo, in 55 soggetti (66%) si è proceduto all'analisi genetica e in un terzo dei casi sono stati eseguiti accertamenti tossicologici. Finora sono stati completati 75 casi, tra i quali è stata identificata una causa certa/altamente probabile di decesso in 66 (88%). Le patologie coronariche, in particolare l'aterosclerosi, sono la causa di decesso più frequentemente diagnostica (20 casi, 27%) seguita dalle cardiomiopatie ($n=16$, 21%) con la cardiomiopatia aritmogena maggiormente rappresentata (7 casi). Sono state diagnosticate 9 patologie infiammatorie, tra le quali 8 miocarditi acute e un caso di sarcoidosi. Inoltre, in sei situazioni non è stata identificata un'unica causa sufficiente a giustificare il decesso che è stato attribuito in ciascun caso a due fattori concorrenti (ad esempio intossicazione da cocaina in coronaropatia). L'indagine genetica è stata completata in 42 casi, dei quali 9 con materiale non idoneo all'analisi. Tra i rimanenti 33 casi, in 8 è stata trovata una mutazione causativa o una variante verosimilmente patogena, in 11 è stata trovata una variante di incerto significato e in 14 casi l'analisi non ha evidenziato mutazioni o varianti. A seguito delle indagini diagnostiche è stato eseguito lo screening in 14 famiglie di probandi deceduti per patologie non acquisite identificando sei soggetti di altrettante famiglie con un fenotipo positivo o dubbio per la patologia in questione.

L'analisi genetica eseguita in questi pazienti ha rilevato in due casi (entrambi con espressione fenotipica) la mutazione causativa del probando e in altri due (uno con espressione fenotipica e una signora con fenotipo borderline) la variante verosimilmente patogena del probando. Inoltre, in ulteriori quattro soggetti, asintomatici e con esami strumentali nella norma, di due famiglie differenti è stata trovata la mutazione causativa o variante verosimilmente patogena identificata nel probando e riceveranno uno stretto follow-up clinico e strumentale. Complessivamente, in quattro soggetti di altrettante famiglie è stato impiantato un defibrillatore per la prevenzione primaria della MCI.

Conclusioni: la rete regionale dei casi di MCI in Emilia-Romagna rappresenta un modello di collaborazione multidisciplinare tra diversi specialisti, partendo in tutti i casi dal riscontro autoptico. L'integrazione delle diverse indagini ha permesso di identificare una causa di decesso certa o altamente probabile in quasi nove casi su dieci. Attraverso lo screening familiare sono stati individuati diversi soggetti affetti dalla medesima patologia del probando e in quattro casi è stato impiantato un defibrillatore per la prevenzione della morte improvvisa. I risultati ottenuti nei primi quattro anni di attività rappresentano una solida base di partenza per implementare ulteriormente i percorsi e le tecniche diagnostiche.

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano tutt'oggi un tema di grandissima rilevanza nei sistemi sanitari di tutto il Mondo, con un impatto socioeconomico estremamente elevato. La World Health Organization (WHO) nei dati forniti a dicembre 2020, ha confermato come la prima causa di morte nel Mondo siano le patologie cardiovascolari con in particolare la cardiopatia ischemica al primo posto. Infatti, nel 2019 sono stati registrati 8.9 milioni di decessi attribuiti alla cardiopatia ischemica, il 16% di tutte le morti annue. È ormai ampiamente noto che quasi tutte le malattie cardiovascolari, ed in particolare la cardiopatia ischemica, possano esordire clinicamente con la morte cardiaca improvvisa (MCI) che secondo le ultime stime rappresenta un quarto delle morti cardiovascolari e il 6-20% di tutte le morti annue^{1,2}.

Nonostante l'estrema rilevanza per la salute pubblica e le importanti ripercussioni sociali, coinvolgendo anche le fasce medio-giovani della popolazione, la MCI rimane ancora oggi una sfida nei programmi di sanità pubblica, anche nei Paesi con sistemi sanitari avanzati, perché l'imprevedibilità dell'evento rende difficile una stratificazione adeguata del rischio.

Definizioni

Nelle ultime decadi sono state utilizzate multiple definizioni di morte improvvisa e gli studi più recenti hanno implementato tale terminologia distinguendo tra eventi testimoniati e non testimoniati: nei casi testimoniati la morte naturale ed inattesa deve avvenire entro un'ora dall'insorgenza dei sintomi in un soggetto apparentemente sano o affetto da una malattia la cui gravità non era tale da farne prevedere un esito infausto rapido; nelle morti non testimoniate invece i soggetti erano stati visti in stato di buona salute nelle 24 ore precedenti il decesso.

La morte improvvisa si definisce cardiaca quando è dovuta a cause cardiache in un soggetto con malattie cardiache note o non note².

Epidemiologia ed eziopatogenesi

Sebbene la definizione di MCI sia universalmente accettata dalla comunità scientifica, i dati epidemiologici risentono ancora di una certa variabilità, dovuta principalmente all'inclusione di popolazioni estremamente eterogenee. Inoltre, le maggiori evidenze epidemiologiche derivano da registri europei e nord-americani che in larga parte non prevedono l'accertamento post-mortem delle cause del decesso, ma si basano esclusivamente sulla su una valutazione clinico-strumentale. Inoltre, alcuni registri includono anche i casi di arresto cardiaco extra-ospedaliero resuscitati grazie alle tecniche di rianimazione cardiovascolare.

I dati riportati nei registri europei e nord-americani riportano un'incidenza annua di MCI di circa 50-100 casi ogni 100.000 abitanti³. In particolare, lo studio EuReCa ONE, che comprende i dati epidemiologici provenienti da 27 paesi europei, ha stimato in Europa un'incidenza annua di

84/100.000 abitanti⁴. Un recente studio che ha analizzato quattro registri prospettici europei ha riportato un'incidenza più bassa di MCI, specificamente nel range tra i 36.8 e i 39.7 casi per 100.000 persone⁵. Al contrario, Resuscitation Outcomes Consortium (ROC), un registro che raccoglie dati di MCI in vari paesi degli Stati Uniti d'America dal 2005 al 2015, ha stimato una incidenza più alta, pari a 110.8/100.000 abitanti⁶. I dati epidemiologici sulla MCI in Australia e Nuova Zelanda provengono dal registro Aus-Roc Epistry e dall' Australian Resuscitation Outcomes Consortium. Quest'ultimo comprende 31.778 casi di arresti cardiaci extra-ospedalieri occorsi sino al 2019 e riporta un'incidenza pari a 105.5/100.000 abitanti⁷.

In Italia l'incidenza di MCI è in linea con i dati europei e mondiali attestandosi intorno a 70/100.000 abitanti/anno⁸.

La maggior parte dei casi di MCI si verifica nella popolazione adulta con un'incidenza che aumenta parallelamente all'età; tuttavia, tra gli individui di età inferiore a 35 anni l'incidenza più alta si osserva nella fascia di età compresa tra 0-5 anni⁹.

Storicamente, i dati disponibili in letteratura hanno sempre evidenziato una maggior incidenza di casi di MCI tra gli uomini rispetto alle donne, con un rischio stimato da tre a quattro volte più elevato: dati recenti suggeriscono che tale disparità sia differente a seconda delle fasce d'età, essendo più evidente tra i 35 e 50 anni^{9,10}.

Dal punto di vista etnico, è noto che i soggetti di origine afroamericana hanno tassi più elevati di MCI rispetto agli individui di discendenza caucasica o ispanica. Alcuni studi multietnici hanno inoltre confermato che l'incidenza di MCI è inferiore nei soggetti di origine asiatica, coerentemente con le stime di popolazione ed i dati epidemiologici disponibili^{11,12}.

La ricerca dei fattori di rischio per MCI ha evidenziato il ruolo dell'anamnesi familiare per cardiopatia ischemica e per arresto cardiaco oltre ai classici fattori di rischio cardiovascolare^{3,13,14}.

Dal punto di vista eziologico, la cardiopatia ischemica è stata evidenziata come causa più comune di MCI con percentuali variabili a seconda della popolazione studiata e soprattutto dell'età, sebbene dati americani riportino le malattie coronariche quali cause di decesso nel 22% di soggetti con età compresa tra i 5 e 34 anni^{3,14}.

D'altro canto, si stima che nei Paesi Occidentali il 15-17% dei casi di MCI sia causato da cardiopatie strutturali non ischemiche, ovvero le cardiomiopatie (CMP) e le anomalie cardiache congenite^{9,10,12}. Naturalmente, tali cardiopatie possono essere cause di MCI specialmente nelle fasce d'età giovanili, dove si stima contribuiscano al 30-40% dei casi^{15,16}. Un recente lavoro su un'ampia coorte svedese di 903 casi di MCI, dei quali l'88% studiato mediante esame autoptico, ha riportato una percentuale di CMP pari al 57% nei soggetti di età compresa tra i 25 e i 35 anni¹⁷.

Tra le cause eziologiche di MCI vanno annoverate le patologie primariamente aritmiche causate da una disfunzione su base genetica delle proteine dei canali ionici cardiaci che regolano il funzionamento del sistema di conduzione (canalopatie). Si ritiene che i disturbi aritmici ereditari rappresentino complessivamente l'1-2% circa delle cause di MCI nei Paesi Occidentali¹⁵.

I Registri che raccolgono i dati dei casi di MCI si focalizzano principalmente sulla MCI giovanile, in virtù delle notevoli implicazioni diagnostiche ed eventualmente terapeutiche nei familiari del deceduto. Solitamente le casistiche comprendono soggetti di età inferiore ai 35 anni ed escludono le morti improvvise in bambini di età inferiore ad 1 anno (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS), che sottintendono modalità e cause molto differenti rispetto ai pazienti pediatrici di età superiore ad un anno.

Le evidenze più solide in merito all'incidenza di MCI giovanile derivano da registri europei e australiani/neozelandesi che riportano un tasso di incidenza pari a 1.3-1.9 casi ogni 100000 persone, numero che aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età. È importante notare che in questa fascia d'età è frequente (oltre il 40% dei casi) il rilievo autoptico di cuore strutturalmente normale e il decesso viene attribuito a sindromi puramente aritmiche¹⁷⁻¹⁹.

Nel panorama italiano sono stati istituiti alcuni registri dedicati ai casi di MCI giovanile. Il primo - il Registro Regionale per la Patologia Cardio-Cerebro-Vascolare - è stato realizzato in Veneto nel 1999 e comprende eventi vascolari cerebrali oltre alle patologie cardiovascolari. In Toscana è attivo da pochi anni il progetto "ToRSADE-Tuscany Registry of Sudden Cardiac Death" (<http://www.torsade.it>) che prevede la creazione di un registro (database "ToRSADE") gestito centralmente dall'Università di Firenze per il monitoraggio delle morti improvvise giovanili e per archiviare correttamente i dati sugli atleti ritenuti non idonei dopo la prima visita sportiva. Infine, recentemente sono stati pubblicati i dati preliminari del Registro delle Morti Cardiache Improvvise della Regione Friuli Venezia Giulia che raccoglie i casi di MCI in pazienti di età inferiore ai 50 anni²⁰.

Questa grande eterogeneità dei Registri che raccolgono casi di MCI riflette una reale difficoltà organizzativa nell'instaurare delle reti multidisciplinari dedicate esclusivamente a questi pazienti. Come indicato dalle più recenti raccomandazioni internazionali, lo studio dei casi di MCI e delle relative famiglie si deve avvalere di una équipe multidisciplinare composta da anatomopatologi, medici legali, cardiologici (anche pediatrici ed aritmologi), genetisti e psicologici². Il ruolo centrale deve naturalmente essere svolto dall'esame autoptico eseguito secondo le Linee Guida dell'Associazione Europea per la Patologia Cardiovascolare²¹. A seguire o parallelamente all'autopsia, è cruciale l'avvio delle analisi genetiche (mediante prelievo di sangue o da tessuto miocardico) con l'ausilio di un genetista clinico per la corretta interpretazione delle varianti

incontrate²². Al termine del processo diagnostico comincia il percorso dello screening familiare per ricercare individui affetti dalla medesima patologia del probando ed eventualmente predisporre trattamenti preventivi.

Dal 2018 in Emilia-Romagna è stata instaurata una rete multidisciplinare dedicata allo studio sistematico dei casi di MCI avvenuti in tutta la regione con l'intento di fornire un percorso definito utile sia per i medici che, soprattutto, per le famiglie coinvolte²³. In questo studio vengono riportate le caratteristiche del Progetto ed analizzati i risultati a quattro anni dall'inizio.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il progetto regionale della MCI in Emilia-Romagna inaugurato nel 2018 ha permesso la creazione di una rete multidisciplinare che coinvolge le seguenti figure professionistiche: anatomo-patologi, medici legali, genetisti, cardiologi e tossicologi. Grazie alla competenza di ciascun specialista e a una continua collaborazione interdisciplinare, si è reso possibile analizzare adeguatamente tutti gli aspetti relativi ai singoli casi di MCI.

In particolare, di seguito sono riportati gli obiettivi dello studio:

- definire lo spettro eziologico della MCI nei pazienti di età medio-giovane in Emilia-Romagna, ottimizzando il numero delle autopsie diagnostiche, le diagnosi definite della patologia cardiaca causa del decesso e i possibili meccanismi patogenetici aritmogenici;
- individuare patologie cardiache genetiche potenzialmente ereditarie e definire il contributo dell'analisi genetica post-mortem (cd. autopsia molecolare) al processo diagnostico complessivo;
- individuare nei familiari di I grado del soggetto deceduto forme precliniche delle patologie in questione (prevenzione primaria) e, dove possibile, approntare misure terapeutiche, offrendo una dettagliata valutazione clinica e strumentale, eventualmente comprensiva di analisi genetica "a cascata" nei casi in cui i reperti dell'autopsia molecolare abbiano identificato plausibili mutazioni a carico di geni malattia;
- offrire in appropriato follow-up clinico e strumentale agli eventuali parenti affetti o a rischio della stessa condizione patologica consentendo una corretta gestione delle famiglie in cui è intervenuto un caso di MCI.
- valutare in casi selezionati la possibilità di estendere l'analisi genetica all'intero esoma al fine poter studiare dettagliatamente la segregazione delle varianti incontrate ed interpretarne più correttamente il risultato.

MATERIALI E METODI

Criteria di inclusione ed esclusione

Sono stati inclusi i riscontri diagnostici ospedalieri e le autopsie giudiziarie medico-legali di tutti i casi di morte improvvisa/inattesa di soggetti di età >1 anno e ≤ 55 anni, deceduti entro le 24 ore dall'insorgenza dei primi sintomi.

Oltre ai casi di età ≤ 1 anno (per evitare sovrapposizioni con la tematica della morte in culla) o >55 anni, sono stati esclusi i casi con evidenza clinica o riscontro all'autopsia di causa di morte non cardiaca e i casi in cui fattori esterni violenti siano l'unica e ovvia causa del decesso.

Autopsia ed esame anatomo-patologico del cuore

Previa esecuzione di un'autopsia completa secondo le "Recommendations on the Harmonisation of Medico-Legal Autopsy Rules produced by the Committee of Ministers of the Council of Europe"²⁴, il cuore è stato prelevato in toto, posto in formalina dopo aver praticato 2-3 tagli trasversali a livello dell'apice senza discontinuare l'organo, e inviato entro 24-48 ore al Centro di patologia cardiovascolare del Policlinico di Sant'Orsola per essere sottoposto a studio specialistico. Si segnala che al Centro cardiovascolare sono pervenuti, oltre ai casi di autopsie giudiziarie e di riscontri diagnostici, quelli di MCI di donatori multiorgano e multitessuto provenienti dalla Banca dei Tessuti Cardiovascolari dell'Emilia-Romagna, nell'ambito del programma regionale di controllo della qualità e sicurezza degli organi e tessuti dei donatori (**Figura 1**).

L'esame cardio-patologico è stato condotto secondo le Linee Guida dell'Associazione Europea per la Patologia Cardiovascolare²¹, mentre per l'esame istologico sono stati seguiti i criteri diagnostici e gli standard più aggiornati sulle patologie cardiache.

Inoltre, nel corso dell'autopsia sono stati prelevati i campioni di fluidi corporei e di tessuti da destinare alle indagini (analisi genetiche, tossicologiche, farmacogenetiche e microbiologiche) da eseguire in funzione dei reperti patologici autoptici (**Tabella 1**).

A seconda dei substrati morfologici riscontrati all'esame anatomo-patologico del cuore, le ulteriori indagini diagnostiche sono state eseguite con modalità e finalità differenti. Nella **Figura 2** è raffigurato il percorso diagnostico della rete.

Analisi genetica

Le analisi genetiche sono state eseguite con la tecnica del Next Generation Sequencing (NGS), utilizzando un pannello di 174 geni associati a cardiomiopatie, aritmie e patologie dell'aorta (TruSight Cardio Kit Illumina) e il software dedicato VariantStudio per l'identificazione delle varianti genetiche. In alternativa sono stati disegnati tre pannelli genetici "custom" dedicati rispettivamente a cardiomiopatie, aritmie e patologie dell'aorta che sfruttano la tecnologia NGS Thermofisher Ion-Torrent e il software Ion-Reporter. In casi selezionati è stata eseguita l'analisi

dell'esoma secondo le attuali raccomandazioni internazionali²⁵. Le varianti genetiche sono state classificate nelle categorie standard (benigna, probabilmente benigna, di incerto significato, probabilmente patogena, patogena) in accordo ai criteri proposti dall'American College of Medical Genetics and Genomics e dall'Association for Molecular Pathology²⁶. Le varianti patogene o probabilmente patogene eventualmente riscontrate sono state successivamente confermate con sequenziamento Sanger.

L'analisi genetica è stata eseguita in tutti i casi con:

- diagnosi patologica certa o altamente probabile di malattia cardiaca su base genetica, per conferma diagnostica e individuazione della mutazione/variante specifica;
- diagnosi patologica possibile o dubbia, per conferma diagnostica o individuazione di eventuali cause concorrenti;
- cuore strutturalmente normale, con l'obiettivo di raggiungere la diagnosi o di disporre di ulteriori elementi di valutazione diagnostica.

Ulteriori indagini

Le indagini tossicologiche sono state espletate mediante metodiche quali screening immunoenzimatici, cromatografia liquida ad alta prestazione associata alla spettrometria di massa, gas cromatografia associata alla spettrometria di massa.

Gli esami tossicologici sono stati eseguiti nei seguenti casi:

- reperti patologici indicativi di danno miocardico tossico;
- cuore strutturalmente normale e con analisi genetica negativa;
- pur in presenza di una patologia cardiaca individuata, si ponga il sospetto che una sostanza illecita o un farmaco somministrato abbia potuto contribuire al decesso.

In caso di patologie infiammatorie, specialmente in alcune forme istologiche di miocarditi, sono stati eseguiti esami microbiologici su sangue e tessuto miocardico.

Inoltre, in rari casi di sospetta cardiomiopatia da accumulo intracellulare, si è proceduto all'indagine ultrastrutturale.

Durante il processo diagnostico, la metodologia di lavoro è stata improntata alla condivisione dei dati e alla consultazione reciproca fra i vari professionisti coinvolti: una volta pervenuti alla diagnosi finale, sono state valutate collegialmente le modalità più opportune per il colloquio con i familiari. Il medico di famiglia è stato interpellato, soprattutto nelle autopsie medico-legali, per disporre di dati anamnestici e, episodicamente, coinvolto nel colloquio con i familiari.

Screening clinico e strumentale dei familiari

Lo screening cardiologico, in prima battuta per i parenti di I grado, è stato proposto in tutti i casi con diagnosi di patologia cardiaca geneticamente determinata o supposta tale.

In particolare, lo screening cardiologico è stato eseguito:

- nei casi in cui l'autopsia abbia identificato un chiaro fenotipo di cardiopatia ereditaria anche in caso di analisi genetica in corso/non eseguita/negativa;
- nei casi con cuore strutturalmente normale, dove l'analisi genetica abbia identificato una variante certamente o probabilmente patogena.

Quando l'esame patologico ha individuato una patologia coronarica/ischemica o una miocardite/malattia infiammatoria del miocardio, è stato comunque assicurato, se richiesto, un colloquio/visita clinica.

Le valutazioni clinico-strumentali, a seconda della patologia in questione e dell'anamnesi familiare/personale, hanno incluso:

- visita cardiologica con elettrocardiogramma (ECG) ed ecocardiogramma, integrati eventualmente da ECG Holter, ECG da sforzo, risonanza magnetica cardiaca (RMC);
- valutazione aritmologica con test provocativi (ad esempio test all'ajmalina);
- consulenza genetica in collaborazione con i genetisti.

In funzione dell'esito della valutazione clinica, strumentale e genetica è stato programmato il follow-up dei singoli pazienti.

RISULTATI

Caratteristiche generali della popolazione

Da giugno 2018 a giugno 2022 sono stati analizzati 83 casi di MCI provenienti dalle diverse città della regione Emilia-Romagna, in particolare: 37 da Bologna, 2 da Carpi, 1 da Cesena, 2 da Ferrara, 13 da Imola, 4 da Modena, 6 da Reggio Emilia, 5 da Parma, 6 da Ravenna, 6 da Rimini, un caso è stato inviato in consulenza dall'Anatomia Patologica di Pistoia.

Il percorso di invio è stato in 31 casi dalle Anatomie Patologiche, 49 dalle Medicine Legali, e 3 dalle famiglie del soggetto deceduto.

Analizzando le circostanze di decesso è emerso che 12 casi sono avvenuti sotto sforzo o stress emotivo, 43 casi a riposo, e in 28 decessi non è stato possibile ricostruire la dinamica. Nella maggior parte dei casi (50/83, 60.2%) il decesso è stato constatato a domicilio o sul territorio mentre nei rimanenti 33 casi i soggetti sono giunti in Ospedale e ivi dichiarati deceduti.

In poco più della metà dei casi (45/83, 54%) è stato possibile reperire delle informazioni sull'anamnesi personale o familiare dei deceduti.

Nella **Tabella 2** sono riportate le caratteristiche generali della popolazione di studio.

L'età media è stata di 37 ± 12.7 anni, con una prevalenza di soggetti di sesso maschile (61/83, 73.5%). I maschi avevano un'età al decesso (36 ± 12.7) leggermente inferiore rispetto alle femmine (39 ± 12.7).

I percorsi diagnostici praticati per giungere alla diagnosi definitiva sono stati complessi e multi-specialistici. In quasi un quarto della popolazione (19/83, 23%) l'esame autoptico patologico è stato sufficiente per individuare la causa del decesso (per la maggior parte in pazienti con malattia coronarica acuta o miocarditi particolarmente estese), nei restanti casi una diagnosi approfondita è stata raggiunta solo con percorsi più complessi, che hanno comportato il ricorso soprattutto all'analisi genetica o anche alle indagini tossicologiche (**Figura 3**).

L'analisi genetica è stata eseguita in 55 casi, dei quali 42 sono stati completati. Purtroppo, in nove casi il materiale prelevato (sangue o tessuto paraffinato) non è risultato idoneo per l'analisi. Tra i rimanenti 33 casi, in 8 è stata trovata una mutazione causativa o una variante verosimilmente patogena, in 11 è stata trovata una variante di incerto significato (variant of uncertain significance, VUS) e in 14 casi l'analisi non ha evidenziato mutazioni o varianti.

Gli esami tossicologici sono stati eseguiti in 28 soggetti (34%) e sono risultati positivi in 10 casi. Le indagini microbiologiche sono state utilizzate in 2 soli casi (4%), uno dei quali è risultato positivo per il virus dell'Influenza B, ceppo Yamagata.

Dall'integrazione dei dati anatomopatologici, genetici, tossicologici e microbiologici, sono state identificate le cause di decesso.

Cause di decesso

I dati relativi alle cause di decesso identificate finora riguardano una popolazione di 75 casi, essendo gli ultimi 8 in corso al momento delle analisi.

Tra i primi 75 casi valutati, è stata identificata una causa certa di decesso in 46 (61%) e altamente probabile in ulteriori 20 (27%), per un totale quindi che raggiunge l'88% della casistica completata finora. Al termine delle varie indagini diagnostiche, in 9 (12%) soggetti la causa di decesso è da considerarsi incerta, ovvero l'analisi anatomico-patologica ha evidenziato un cuore strutturalmente normale e le indagini genetiche non hanno individuato una mutazione causativa o una variante probabilmente patogena.

Di seguito e nella **Figura 4** sono riportate le diagnosi di decesso identificate:

- Le patologie coronariche, principalmente conseguenti ad aterosclerosi, sono risultate la causa più frequente di decesso con 20 casi (**Figura 5**).
- In 9 casi è stata riscontrata una patologia infiammatoria, rappresentata nella quasi totalità (8/9) da una miocardite acuta mentre in un soggetto è stata posta diagnosi di sarcoidosi con importante coinvolgimento cardiaco (**Figura 6**).

- Complessivamente, una cardiomiopatia (CMP) è stata diagnosticata in 16 sui 75 casi finora completati (21%), con la cardiomiopatia aritmogena (CMPA, **Figura 7**) quale CMP più frequente (7 su 16), seguita dalla cardiomiopatia ipertrofica (CMPI) con 4 casi e dalla cardiomiopatia dilatativa (CMPD) in 3 casi; infine, in un paziente è stata diagnosticata una amiloidosi cardiaca e in un altro la malattia di Anderson-Fabry.
- Al termine delle varie indagini diagnostiche, in 7 casi il decesso è stato attribuito all'intossicazione da sostanze stupefacenti.
- Inoltre, è importante sottolineare che in 6 casi non è stata identificata un'unica causa di decesso ma cause concorrenti. Nello specifico: un soggetto è deceduto per intossicazione da cocaina nell'ambito di sindrome di Brugada; in un bambino è stata trovata una anomalia coronarica minore e la generica ha rilevato una variante probabilmente patogena a carico del gene KCNQ1 associato alla sindrome del QT lungo; un caso presentava una miocardite acuta eosinofila necrotizzate associata a una variante verosimilmente patogena del gene FLNC; un soggetto è deceduto a seguito di un forte stress emotivo e presentava una cardiopatia dilatativa; in una paziente è stata evidenziata una miocardite acuta ed un ponte intramiocardico di 3 cm del ramo interventricolare anteriore; infine, un uomo è deceduto per intossicazione acuta di cocaina nell'ambito di una coronaropatia critica.
- Ulteriori cause di decesso sono: due soggetti con sindrome di Brugada, due casi di prolasso valvolare mitralico, due dissezioni aortiche, una anomalia coronarica (**Figura 8**) e un caso di annegamento.

Tra i pazienti deceduti durante o subito dopo intenso sforzo fisico, sono state identificate le seguenti diagnosi: tre casi di CMPA, due CMPI, quattro decessi per infarto miocardico acuto, una anomalia coronarica e un caso con cuore strutturalmente normale.

Suddividendo la popolazione di studio in funzione dell'età (<40 anni e con età \geq 40 anni) si evince come la distribuzione delle diagnosi identificate sia piuttosto differente.

In particolare, tra i pazienti più giovani (41 casi, di cui 38 con processo diagnostico completato) la causa più frequente è rappresentata dalle CMP (10 casi, 26%); in 7 soggetti la diagnosi anatomicopatologica ha rivelato un cuore strutturalmente normale; in 4 casi è stata posta diagnosi di miocardite e, in parte sorprendentemente, in altrettanti soggetti (10%) è la diagnosi di decesso è legata all'aterosclerosi coronarica (**Figura 9**).

Analizzando invece i casi con età \geq 40 anni (42 casi, di cui 37 completati) si evince come tra i casi completati, la causa decesso più prevalente sia stata la patologia coronarica (16 su 37, 43%), seguita dalle CMP (6 casi, 16%) e dalle patologie infiammatorie (5 miocarditi e un caso di sarcoidosi). È

interessante notare che solo in due casi il cuore è risultato essere strutturalmente normale (**Figura 10**).

Screening familiare

A seguito del processo diagnostico dei probandi, è stato eseguito lo screening di 14 famiglie tra i 34 casi deceduti per patologie non acquisite. È doveroso sottolineare che lo screening è stato proposto in tutti i casi di malattie potenzialmente geneticamente determinante o nei casi di morte “sine materia” ma oltre la metà delle famiglie era seguita presso altri Centri o non rintracciabile.

Lo screening clinico è consistito in visita cardiologica, ECG, ecocardiogramma ed ECG-Holter 24 ore. La RMC è stata eseguita nella metà dei casi; è importante specificare la RMC non è stata proposta nelle famiglie con malattie puramente aritmiche (cuore strutturalmente normale) oppure nei soggetti non portatori della mutazione causativa identificata nel probando (geno-negativi).

Inoltre, il test all’ajmalina è stato eseguito/proposto a membri di cinque famiglie.

Per quanto concerne l’analisi genetica, questa è stata eseguita/proposta a tutti i parenti di probandi con mutazioni causative, varianti verosimilmente patogene o alcune VUS. Inoltre, in quattro famiglie è stata proposta l’analisi dell’intero esoma per comprendere meglio la segregazione delle varianti.

I percorsi diagnostici basati sull’approccio multidisciplinare, lo screening familiare e lo studio di co-segregazione nelle famiglie tra genotipo e fenotipo hanno portato all’identificazione delle seguenti situazioni:

- Familiari affetti e portatori della mutazione causativa del probando: 3 casi di CMPA associata ai geni DSP e FLNC. In due casi è stato eseguito l’impianto di defibrillatore in prevenzione primaria.
- Familiari affetti e portatori di VUS del probando: una paziente affetta da CMPD all’esame anatomico-patologico con riscontro di VUS su KCNE1, gene non associato al fenotipo; lo screening familiare ha contribuito a confermare la diagnosi anatomico-patologica di CMPD nel probando. Il ruolo della VUS è ancora da stabilire (è in programma l’analisi dell’intero esoma). Un ragazzo deceduto per sindrome di Brugada (integrazione dati anatomopatologici e clinici) con riscontro di VUS a carico del gene TGFB3; il padre ha rilevato un fenotipo borderline (test all’ajmalina dubbio) ed è risultato portatore della medesima variante del probando.
- Familiari portatori di VUS su gene potenzialmente correlato al fenotipo del probando ed espressione fenotipica manifesta: un caso (CMPA sinistra-DSP). Lo studio di segregazione della famiglia orienta per un ruolo patogeno della variante e il ragazzo è stato sottoposto ad impianto di defibrillatore in prevenzione primaria.

- Familiari portatori di VUS su gene potenzialmente correlato al fenotipo del probando ed espressione fenotipica borderline: un caso (sindrome del QT lungo-KCNQ1). Lo studio di segregazione della famiglia orienta per potenziale ruolo patogeno della VUS²⁷.
- Familiari non affetti ma portatori di mutazione causativa o variante probabilmente patogena: quattro pazienti (3 PKP2 e 1 KCNQ1) che proseguiranno uno stretto follow-up clinico e strumentale.
- Familiari non affetti e portatori di VUS su gene non correlato al fenotipo: 2 casi (KCNE1-CMPD e BAG3-CMPI).
- Familiari non affetti e non portatori della mutazione/variante riscontrata nel probando defunto: 11 casi.
- Familiari non affetti con genotipo non disponibile: 15 pazienti da rivalutare periodicamente.

Tutti i pazienti continueranno ad essere valutati longitudinalmente, con tempistiche e modalità differenti a seconda della singola malattia in questione, della espressione fenotipica e dei dati derivanti dall'analisi genetica.

DISCUSSIONE

La rete regionale per i casi di MCI occorsi in Emilia-Romagna rappresenta indubbiamente una novità del panorama nazionale ed internazionale, trattandosi infatti di un modello con caratteristiche peculiari che non sono presenti nella maggior parte dei registri dedicati a questa complessa casistica di pazienti.

I principali risultati e aspetti salienti dei primi quattro anni del Progetto sono:

- È stata creata una solida e fattiva collaborazione con gli Ospedali e i Centri di Medicina Legale dove si è verificato il decesso, coinvolgendo le differenti figure specialistiche come si evince dai molteplici percorsi diagnostici utilizzati.
- Sono stati standardizzati i protocolli diagnostici e definite le procedure dal punto di vista tecnico al fine di facilitare il percorso e incrementare il numero di diagnosi.
- La possibilità di avere a disposizione una unità di patologia cardiovascolare con competenze ultraspecialistiche e una grandissima esperienza ha permesso di raggiungere una percentuale di diagnosi certe/altamente probabili di gran lunga superiore rispetto alle casistiche internazionali.

- L'integrazione dell'esame anatomopatologico con le ulteriori indagini (genetica, tossicologia, microbiologia, clinica) ha permesso di diagnosticare uno spettro molto ampio di patologie cardiovascolari.
- La scelta di estendere il limite superiore di età fino ai 55 anni ha permesso di individuare casi con cardiomiopatie geneticamente determinate che sarebbero rimaste misconosciute precludendo quindi lo screening familiare.
- La sistematica valutazione clinica e strumentale dei parenti ha portato all'individuazione di diversi soggetti affetti dalla medesima patologia del probando e in quattro casi si è proceduto all'impianto di un defibrillatore per la prevenzione primaria della MCI, il che rappresenta l'obiettivo principale dell'intero Progetto.

Naturalmente, è facile comprendere come il tema della MCI sia inevitabilmente gravato da oggettive problematiche organizzative che rendono il percorso diagnostico travagliato se non impossibile. Infatti, l'ostacolo maggiore risiede nella necessità di fattiva collaborazione tra le diverse figure specialistiche, ciascuna con competenze chiaramente differenti anche in virtù delle affiliazioni con Strutture Ospedaliere di diverso livello. Le difficoltà organizzative così come l'incompletezza nella raccolta dei casi di MCI sono testimoniate da una recente review pubblicata dal gruppo australiano dell'Unexplained Cardiac Death Project che ha individuato 49 registri di Arresti Cardiaci e 15 di MCI, per la maggior parte concentrati in Nord America e in Europa Occidentale, con popolazioni di studio molto eterogenee. In particolare, i 15 registri di MCI coprono intervalli di età estremamente diversificati; solo 9 raccolgono dati genetici; in 8 sono stati arruolati anche pazienti sopravvissuti e in 5 i familiari dei soggetti deceduti. I casi sono identificati attraverso l'indagine autoptica in soli 2 registri; in altri 4 sono comunque riportate informazioni autoptiche²⁸.

Quantomeno in Italia, il primo scoglio da superare è la collaborazione tra medici legali e anatomopatologi: abbiamo visto infatti come anche nella nostra casistica la maggior parte dei decessi avvenga in contesti extra-ospedalieri e quindi il primo contatto sia con la Medicina Legale. Naturalmente, al medico legale sono richieste competenze molto ampie al fine di poter identificare morti traumatiche, intossicazioni da sostanze esogene, e stabilire la causa del decesso. Tuttavia, i casi di MCI sono spesso molto complessi e richiedono le competenze ultraspecialistiche di un anatomopatologo esperto in patologia cardiovascolare. Quest'ultimo aspetto è di fondamentale importanza perché sono pochi i Centri che dispongono di queste figure professionistiche, anche tra quelli che effettuano trapianti cardiaci e che quindi sono avvezzi all'istopatologia miocardica (ad esempio a seguito delle biopsie endomiocardiche di controllo nei pazienti trapiantati). Qui risiede il primo grande punto di forza della nostra rete: il Policlinico di Sant'Orsola può contare sull'Unità di

Patologia Cardiovascolare che vanta una grandissima esperienza in questo settore, dovuto alla competenza ultraspecialistica del Personale e alla consolidata collaborazione con la cardiologia e la cardiocirurgia. Dal punto di vista strettamente diagnostico possiamo vedere come questo si traduca in risultati estremamente soddisfacenti: infatti, tra i 75 casi finora completati è stata raggiunta una diagnosi certa o altamente probabile in 66 soggetti e solamente nel restante 12% l'esame anatomopatologico ha rivelato un cuore strutturalmente normale, numero nettamente inferiore rispetto ai dati noti in letteratura che raggiunge il 40%^{18,29}. Oltre alle ultraspecialistiche competenze anatomopatologiche, questo ottimo risultato è stato ottenuto grazie alla sistematicità nell'invio dei cuori e alla standardizzazione dei vari protocolli. È doveroso, tuttavia, precisare che vi è ancora molto lavoro da fare soprattutto in relazione ai prelievi per l'analisi genetica; infatti, tra i casi (n=42) con esame genetico completato, il 21% (9 casi) ha rivelato un materiale non idoneo per procedere all'analisi. Sebbene alcuni problemi tecnici siano probabilmente inevitabili, uno dei nostri obiettivi futuri è quello di abbattere tale percentuale.

Dall'analisi dei nostri risultati emerge come lo spettro eziopatogenetico sia molto ampio, sicuramente anche in relazione alla scelta di includere casi fino ai 55 anni. Nello specifico, la causa di decesso più frequentemente diagnosticata è legata a patologie coronariche (il 27% dei casi completati), specialmente l'aterosclerosi coronarica. Tale percentuale è superiore rispetto a gran parte delle casistiche internazionali che mediamente includono soggetti fino ai 40 anni, e inferiore rispetto al 40% riportato da un recente lavoro che analizzava una popolazione come età media di 75 anni deceduta improvvisamente nel 2010 in Danimarca¹⁰. Naturalmente questa variabilità di dati riflette l'andamento epidemiologico dell'aterosclerosi coronarica. Tuttavia, è interessante sottolineare che quattro pazienti con età inferiore a 40 anni - pari al 10% dei casi più giovani completati - sono deceduti per una severa aterosclerosi coronarica (3 maschi e un femmina, età media di 33 anni), in un caso con placca aterosclerotica fibrosa giovanile stenosante il ramo interventricolare anteriore. Come seconda causa di decesso più frequentemente diagnosticata nella nostra casistica figurano le CMP (16 casi su 75 completati, il 21%) con la CMPA quale entità più prevalente raggiungendo quasi la metà delle CMP (7 su 16, il 44%). Restringendo le analisi ai pazienti di età inferiore ai 40 anni, le CMP emergono come causa più frequente di decesso, raggiungendo il 26% in questa fascia d'età; anche in questo sottogruppo la CMPA è stata l'entità nosologica più frequentemente diagnosticata (5 casi su 10 CPM, il 13% dei pazienti con età < 40 anni, **Figura 11**). Questa percentuale di CMP diagnosticate nei pazienti più giovani è al centro di un range molto ampio riportato nelle analoghe casistiche nazionali ed internazionali^{17,29-32}. Al contrario, è doveroso sottolineare che in sei casi sui 37 completati con età \geq 40 anni - pari al 16% delle diagnosi completate in questa fascia d'età - è stata riscontrata una CMP. Questo risultato è

estremamente rilevante e rende giustizia alla nostra scelta di estendere il limite superiore di età fino ai 55 anni. Come sopradescritto, la stragrande maggioranza delle casistiche mondiali di MCI pone un limite di età inferiore, solitamente includendo fino ai 35-40 anni, precludendo quindi la diagnosi di un numero elevato di CMP, con inevitabili pesantissime conseguenze sui familiari del deceduto. Aneddótico in tal senso è il primo caso della nostra serie, un uomo di 49 anni deceduto improvvisamente durante attività sportiva con all'esame anatomopatologico evidenza di una CMPA sinistra e all'autopsia molecolare riscontro di una variante verosimilmente patogena a carico del gene DSP. Attraverso lo screening familiare abbiamo individuato un figlio di 19 anni, asintomatico e con ECG ed ecocardiogramma normali, che alla RMC presentava un pattern di malattia identico a quello riscontrato nel padre (**Figura 12**). È stata eseguita l'analisi genetica che ha rivelato la medesima variante verosimilmente patogena; pertanto, dopo discussione collegiale, il ragazzo è stato sottoposto ad impianto di defibrillatore sottocutaneo³³.

In merito alle diagnosi completate nella nostra popolazione, si può notare come in sei casi non sia stata identificata un'unica causa di decesso ma questo è stato attribuito a fattori concorrenti, come nel seguente caso esemplificativo. Un uomo di 44 anni deceduto con dosi elevatissime di cocaina (tali da giustificare il decesso), all'esame anatomopatologico una dilatazione del cono d'efflusso del ventricolo destro, un precedente ECG con pattern 1 di Brugada in corso di intossicazione da cocaina e all'analisi genetica una variante verosimilmente patogena a carico del gene SCN5A: il decesso è stato attribuito ad intossicazione da cocaina in sindrome di Brugada. D'altra parte, è noto in letteratura come l'effetto della cocaina possa slatentizzare un pattern di Brugada tipo 1 e rappresentare un innesco per aritmie ventricolari oltre che per trombosi coronarica acuta^{34,35}. Questo esempio rinforza ulteriormente il concetto dell'approccio sequenziale ai casi di MCI e dell'importanza di tutte le indagini diagnostiche; se ci si fosse fermati al solo esame tossicologico si sarebbe etichettato il decesso come intossicazione da cocaina, essendo in effetti le dosi rilevate della sostanza stupefacente talmente elevate da giustificare la morte dell'uomo. La completezza del processo diagnostico multidisciplinare ha invece permesso di identificare anche una malattia geneticamente trasmissibile ponendo quindi indicazione allo screening familiare (in questo caso non eseguito perché i parenti erano irrintracciabili).

Indubbiamente l'aspetto più rilevante dell'intero Progetto in termini di impatto sulla comunità è la valutazione clinica, strumentale e genetica dei familiari dei soggetti deceduti per MCI. È chiaro come la possibilità di individuare preventivamente patologie che possono manifestarsi con MCI in individui apparentemente sani ma parenti di probandi deceduti improvvisamente, debba rappresentare a tutti gli effetti l'obiettivo ultimo di ogni rete dedicata alla MCI.

Al termine della valutazione clinica e strumentale, sono stati identificati sei soggetti di altrettante famiglie con un fenotipo positivo o dubbio (questi ultimi verranno seguiti nel tempo) per la patologia che ha causato il decesso nel probando. L'analisi genetica eseguita in questi pazienti ha rilevato in due casi (entrambi con espressione fenotipica) la mutazione causativa del probando, in altri due (uno con espressione fenotipica e una signora con fenotipo borderline) la variante verosimilmente patogena del probando e infine due soggetti (uno con espressione fenotipica e una signora con fenotipo dubbio) la medesima VUS del probando. Inoltre, in ulteriori quattro soggetti, asintomatici e con esami strumentali nella norma, di due famiglie differenti è stata trovata la mutazione causativa o variante verosimilmente patogena identificata nel probando (feno negativi-positivi). In particolare, tre parenti di un ragazzo deceduto per CMPA sono portatori della medesima mutazione causativa a carico del gene PKP2 per cui riceveranno un follow-up clinico e strumentale molto stretto. Complessivamente, in quattro soggetti di altrettante famiglie è stato impiantato un defibrillatore per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa.

Anche dalla nostra esperienza si evince come lo screening familiare sia un percorso complesso e dispendioso, che richiede tempo per valutare l'eventuale manifestazione fenotipica di malattie con nota penetranza incompleta ed espressione genica variabile. Inoltre, l'intero processo diagnostico è gravato da importanti difficoltà di natura psicologica da parte dei parenti delle vittime che durante ciascuna valutazione clinica o strumentale inevitabilmente rivivono il dramma della perdita improvvisa di un membro della famiglia. Non è sorprendente in tal senso che nella nostra casistica una quota dei familiari abbia preferito soprassedere ad alcune indagini di screening o abbia deciso di interrompere il follow-up.

Altro tema delicato in questo contesto clinico è l'interpretazione dei risultati dell'analisi genetica eseguita nel probando e la preparazione dei relativi familiari che vengono sottoposti al prelievo. Solitamente le aspettative delle famiglie nei confronti della genetica sono molto elevate in quanto vi è sempre la lecita speranza di trovare delle risposte ad un evento fatale. Nella nostra esperienza abbiamo potuto apprezzare come l'esecuzione di colloqui familiari congiunti con la contemporanea presenza di cardiologi e genetisti sia di grande ausilio per spiegare in maniera più efficace come debbano essere interpretati i risultati dell'analisi genetica e quali possano essere le correlazioni con il fenotipo in questione.

Una ulteriore ricaduta dell'intero Progetto, primariamente da un punto di vista conoscitivo ma con un auspicabile impatto clinico in futuro, è rappresentata dalle nuove varianti di sequenza che necessariamente un percorso del genere consente di identificare ma che solo raramente riesce a gestire clinicamente, cioè a trasformare da varianti "di incerto significato" a "probabilmente patogene". A tal proposito, ci auguriamo che un contributo prezioso possa derivare dall'analisi

dell'intero esoma che è stata finora proposta a quattro famiglie e che rappresenta un aspetto da potenziare nella nostra rete.

CONCLUSIONI

La rete regionale dedicata alla MCI in Emilia-Romagna rappresenta una novità nel panorama scientifico in relazione alla sistematica collaborazione multidisciplinare e al percorso diagnostico integrato che in tutti i casi parte dal riscontro autoptico. A quattro anni dall'inizio del Progetto si evince come questo modello permetta di raggiungere una diagnosi certa o altamente probabile in quasi nove casi su dieci, percentuale di gran lunga più elevata rispetto ai dati noti in letteratura. L'inclusione nello studio di un'ampia fascia di età - diversamente dalle casistiche analoghe nazionali ed internazionali - ha portato all'identificazione di un discreto numero di cardiopatie geneticamente determinate anche nei soggetti più "anziani", con essenziali implicazioni diagnostiche e terapeutiche nei familiari. Complessivamente, attraverso lo screening integrato da valutazioni cliniche, indagini strumentali e genetiche, sono stati identificati diversi parenti affetti dalla medesima patologia del probando e in quattro casi è stato impiantato un defibrillatore per la prevenzione della morte improvvisa, che rappresenta il fine ultimo del Progetto.

Gli incoraggianti risultati ottenuti nei primi quattro anni di attività sono una solida base di partenza per implementare ulteriormente i percorsi e le tecniche diagnostiche. In particolare, nel futuro ci auguriamo di potenziare ulteriormente le analisi genetiche, con la speranza di ottenere informazioni interessanti dall'esame dell'intero esoma nelle famiglie in cui le correlazioni tra fenotipo e genotipo risultano incerte.

BIBLIOGRAFIA

1. Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, Ursell PC, Kim AS, Sporer K, Yeh C, Colburn B, Clark NM, Khan R, Hart AP, Moffatt E. Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death: POST SCD Study. *Circulation*. 2018;137:2689–2700.
2. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, Chugh SS, Cornel MC, Gardner K, Ingles J, James CA, Juang JM, Kääh S, Kaufman ES, Krahn AD, Lubitz SA, MacLeod H, Morillo CA, Nademanee K, Probst V, Saarel E V., Sacilotto L, Semsarian C, Sheppard MN, Shimizu W, Skinner JR, Tfelt-Hansen J, Wang DW. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *J Arrhythmia*. 2021;37:481–534.
3. Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, Sanders P. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ*. 2019;28:6–14.
4. Gräsner J-T, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, Wnent J, Tjelmeland IBM, Ortiz FR, Maurer H, Baubin M, Mols P, Hadžibegović I, Ioannides M, Škulec R, Wissenberg M, Salo A, Hubert H, Nikolaou NI, Lóczi G, Svavarsdóttir H, Semeraro F, Wright PJ, Clarens C, Pijls R, Cebula G, Correia VG, Cimpoesu D, Raffay V, Trenkler S, Markota A, Strömsöe A, Burkart R, Perkins GD, Bossaert LL. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016;105:188–195.
5. Jean-Philippe E, Lerner I, Valentin E, Folke F, Böttiger B, Gislason G, Jonsson M, Ringh M, Beganton F, Bougouin W, Marijon E, Blom M, Tan H, Jouven X. Incidence of Sudden Cardiac Death in the European Union. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1818–1827.
6. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O’Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67–e492.

7. Bray J, Howell S, Ball S, Doan T, Bosley E, Smith K, Dicker B, Faddy S, Thorrowgood M, Swain A, Thomas A, Wilson A, Shipp C, Walker T, Bailey P, Finn J. The epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest in Australia and New Zealand: A binational report from the Australasian Resuscitation Outcomes Consortium (Aus-ROC). *Resuscitation*. 2022;172:74–83.
8. Autore C, Pagannone E, Re F, Romeo D, Musumeci B, Baratta P, Marino L, Cauti FM, Zachara E. [Cardiologic assessment of surviving family members of young victims of sudden cardiac death: diagnostic yield]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010;11:557–565.
9. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, Ilias N, Vickers C, Dogra V, Daya M, Kron J, Zheng Z-J, Mensah G, McAnulty J. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1268–1275.
10. Skjelbred T, Rajan D, Svane J, Lynge TH, Tfelt-Hansen J. Sex differences in sudden cardiac death in a nationwide study of 54 028 deaths. *Heart*. 2022;108:1012–1018.
11. Shah KS V, Shah AS V, Bhopal R. Systematic review and meta-analysis of out-of-hospital cardiac arrest and race or ethnicity: black US populations fare worse. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:619–638.
12. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104:2158–2163.
13. Adabag AS, Luepker R V, Roger VL, Gersh BJ. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:216–225.
14. Jayaraman R, Reinier K, Nair S, Aro AL, Uy-Evanado A, Rusinaru C, Stecker EC, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Risk Factors of Sudden Cardiac Death in the Young: Multiple-Year Community-Wide Assessment. *Circulation*. 2018;137:1561–1570.
15. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015;116:1887–1906.
16. Puranik R, Chow CK, Duflo JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm*. 2005;2:1277–1282.
17. Stattin EL, Hagström E, Dahl N, Strömsöe A, Delgado-Vega AM, Klar J, Svennblad B, Börjesson M, Wisten A. Cohort profile: the Swedish study of Sudden cardiac Death in the Young (SUDDY) 2000-2010: a complete nationwide cohort of SCDs. *BMJ Open*. 2022;12:e055557.
18. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, Bundgaard H, Svendsen JH, Haunsø S, Tfelt-Hansen J. Nationwide study of sudden cardiac death in

persons aged 1-35 years. *Eur Heart J*. 2011;32:983–990.

19. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, Davis AM, Thompson T, Connell V, Wallace J, Naylor C, Crawford J, Love DR, Hallam L, White J, Lawrence C, Lynch M, Morgan N, James P, du Sart D, Puranik R, Langlois N, Vohra J, Winship I, Atherton J, McGaughran J, Skinner JR, Semsarian C. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2016;374:2441–2452.
20. Errico SD, Bergamini PR, Fattorini P, Zanconati F, Bussani R, Cova MA, Pagnan L, Belgrano M, Gasparini P, Girotto G, Lenarduzzi S, Addobbati R, Rakar S, Aleksova A, Ferro MD, Zecchin M, Sinagra G. Il Registro Regionale delle Morti Cardiache Improvvise in età giovanile del Friuli Venezia Giulia . Protocolli operativi e risultati di un progetto multidisciplinare. 2022;23:827–835.
21. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d’Amati G, de Gouveia RH, di Gioia C, Fabre A, Gallagher PJ, Leone O, Lucena J, Mitrofanova L, Molina P, Parsons S, Rizzo S, Sheppard MN, Mier MPS, Kim Suvarna S, Thiene G, van der Wal A, Vink A, Michaud K. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch*. 2017;471:691–705.
22. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, Papatheodorou E, Ware JS, Papadakis M, Tadros R, Cole D, Skinner JR, Crawford J, Love DR, Pua CJ, Soh BY, Bhalshankar JD, Govind R, Tfelt-Hansen J, Winkel BG, van der Werf C, Wijeyeratne YD, Mellor G, Till J, Cohen MC, Tome-Esteban M, Sharma S, Wilde AAM, Cook SA, Bezzina CR, Sheppard MN, Behr ER. Utility of Post-Mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2134–2145.
23. Leone O, Agostini V, Graziosi M, Rossi C, Pelletti G, Foà A, Guadagnini G, Riefolo M, Ziacchi M, Fais P, Pelotti S, Rapezzi C, Seri M. [Sudden cardiac death in young people and in adults: primary and contributing causes. The experience of the multidisciplinary network in Emilia-Romagna]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2022;23:200–210.
24. Brinkmann B. Harmonization of medico-legal autopsy rules. Committee of Ministers. Council of Europe. *Int J Legal Med*. 1999;113:1–14.
25. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, Morales A, Taylor MRG, Vatta M, Ware SM. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* [Internet]. 2018;20:899–909. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0039-z>
26. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL. Standards and guidelines for the interpretation of

sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2015;17:405–424.

27. Pelletti G, Leone O, Garagnani M, Foà A, Graziosi M, Rossi C, Rapezzi C, Pelotti S. The uncertainty of causes of sudden cardiac death: the promising role of the molecular autopsy and family screening to weight scientific evidence. *Minerva Medicolegale.* 2020;140.
28. Paratz ED, Rowsell L, Zentner D, Parsons S, Morgan N, Thompson T, James P, Pflaumer A, Semsarian C, Smith K, Stub D, La Gerche A. Cardiac arrest and sudden cardiac death registries: a systematic review of global coverage. *Open Hear.* 2020;7:e001195.
29. Bagnall RD, Singer ES, Tfelt-Hansen J. Sudden Cardiac Death in the Young. *Heart Lung Circ.* 2020;29:498–504.
30. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus J-L, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, Mellor G, Merghani A, Malhotra A, Behr E, Sharma S, Sheppard MN. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2108–2115.
31. Thiene G. Sudden cardiac death in the young: a genetic destiny? *Clin Med.* 2018;18:s17–s23.
32. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *Am J Med.* 2016;129:1170–1177.
33. Graziosi M, Leone O, Foà A, Agostini V, Ditaranto R, Foroni M, Rossi C, Lovato L, Seri M, Rapezzi C. Postmortem diagnosis of left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: the importance of a multidisciplinary network for sudden death victims. “HIC mors gaudet succurere vitae”. *Cardiovasc. Pathol. Off. J. Soc. Cardiovasc. Pathol.* 2020;44:107157.
34. El Mazloum R, Snenghi R, Zorzi A, Zilio F, Dorigo A, Montisci R, Corrado D, Montisci M. Out-of-hospital cardiac arrest after acute cocaine intoxication associated with Brugada ECG patterns: Insights into physiopathologic mechanisms and implications for therapy. *Int. J. Cardiol.* 2015;195:245–249.
35. Morentin B, Ballesteros J, Callado LF, Meana JJ. Recent cocaine use is a significant risk factor for sudden cardiovascular death in 15-49-year-old subjects: a forensic case-control study. *Addiction.* 2014;109:2071–2078.

TABELLE

Tabella 1. Campionamento per eventuali indagini di laboratorio

Analisi	Campione	Quantità	Aspetti tecnici e conservazione
<i>Genetica e Microbiologia</i>	Sangue venoso periferico	6 ml	provette con EDTA da conservare a -80°
	Biopsia splenica	1 cm	eppendorf da conservare a -80°
	Biopsie miocardiche (2 frammenti apicali)	ciascuna di 0.5 cm	eppendorf da conservare a -80°
<i>Tossicologia</i>	Sangue venoso periferico	10 ml	provette con fluoruro di sodio/ossalato di potassio da conservare a -20°
	Urine	10 ml	provetta da conservare a -20°
	Bile	quanto disponibile	provetta da conservare a -20°
	Contenuto gastrico	10 ml (segnalare volume totale)	provetta da conservare a -20°
	Capelli	0.3 g	da conservare a -20°
	Biopsia splenica	5 g	provetta da conservare a -20°
<i>Ultrastruttura</i>	Biopsia miocardica (solo in caso di fenotipo cardiaco ipertrofico sospetto per patologia da accumulo)	0.5 cm circa	provetta con glutaraldeide da conservare a -4°

Tabella 2. Casistica della rete regionale della morte cardiaca improvvisa in Emilia-Romagna dopo quattro anni dall'inizio delle attività.

Casi	Sesso età (anni)	Diagnosi AP	Genetica	Tossicologia	Microbiologia	Diagnosi finale	Screening familiare
1	M, 49	CMPA Vsn	VUS (Varsome): c.1150 C>G p.Leu384Val, gene TMEM43 Variante verosimilmente patogena (Varsome): c.3533 T>G pLeu1178Arg, gene DSP	Non eseguita	Non eseguita	CMPA Vsn	Figlio: geno+ DSP, feno+ (CMPA-Vsn)
2	M, 29	Miocardite eosinofila necrotizzante	Non eseguita	Negativa	Non eseguita	Miocardite eosinofila necrotizzante	Non eseguito
3	F, 28	Miocardite linfocitaria multifocale	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita (materiale non idoneo)	Miocardite linfocitaria multifocale	Non eseguito
4	M, 15	CMPA-Vdx	Mutazione causativa (ClinVar e VarSome): c.1643 delG - p.Gly548Valfs562X, gene PKP2	Non eseguita	Non eseguita	CMPA-Vdx	Madre: geno+, feno- Padre: geno+, feno- Fratello: geno+, feno- Fratello: geno-, feno- Zio materno: geno+, feno- Cugina: geno-, feno- Cugino: geno-, feno-
5	F, 44	Miocardite eosinofila necrotizzante	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Miocardite eosinofila necrotizzante	Non eseguito
6	M, 9	Miocardite linfocitario-macrofagica diffusa	Non eseguita	Non eseguita	Virus dell'Influenza B (ceppo Yamagata)	Miocardite linfocitario-macrofagica virale diffusa	Non eseguito
7	M, 1	Anomalia coronarica minore in cuore strutturalmente normale	VUS (Varsome): c.136G>A p.Ala46Thr, gene KCNQ1	Negativa	Non eseguita	Anomalia coronarica minore + sospetto LQTS	Padre: geno-, feno- Madre: geno+, feno-borderline Nonno materno: geno+, feno- Nonna materna: geno-, feno- Sorella: feno-
8	F, 39	CMP con fenotipo dilatativo	VUS (Varsome): c.181A>G, p.Ile61Val, gene KCNE1	Non eseguita	Non eseguita	CMP con fenotipo dilatativo	Madre: geno+, feno+ (CMPD) Padre: geno-, feno- Fratello: geno+, feno- Figlia: feno-
9	M, 32	Cuore strutturalmente normale	Non eseguita (materiale non idoneo)	Non eseguita (materiale non idoneo)	Non eseguita (materiale non idoneo)	Probabile aritmia cardiaca primaria	Fratello: feno-
10	M, 43	Sarcoidosi cardiaca massiva	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Sarcoidosi cardiaca massiva	Non eseguito
11	M, 48	IMA inferiore sinistro-destro da rottura di placca aterosclerotica sub-occlusiva della Cdx con trombosi acuta	Non eseguita	Elevate quantità di cocaina, benzoilecgonina, alcool etilico, cannabinolo	Non eseguita	Infarto miocardico acuto e assunzione cocaina	Non eseguito
12	F, 36	IMA antero-settale sinistro da erosione di placca aterosclerotica (stenosi 90%) dell'IVA con trombosi acuta	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Infarto miocardico acuto	Non eseguito
13	F, 15	Miocardite linfocitaria multifocale	Non eseguita	Negativa	Sangue e tessuto miocardico: negativi Parvovirus-B19, CMV, Adenovirus, EBV, HHV6	Miocardite linfocitaria multifocale	Non eseguito
14	M, 50	IMA antero-laterale sinistro e settale da rottura di placca aterosclerotica dell'IVA (stenosi 90%) con trombosi	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	IMA antero-laterale sinistro e settale da rottura di placca aterosclerotica dell'IVA	Non eseguito

		acuta				(stenosi 90%) con trombosi acuta	
15	M, 42	Tamponamento cardiaco da rottura dell'aorta intrapericardica in dissecazione aortica acuta di tipo A	VUS: c.703G>C p.Val235Leu, gene TGFB2 VUS: c.1486C>G p.Leu496Va, Gene MYLK VUS (VarSome e ClinVar): c.1828-3C>G, gene COL5A1	Non eseguita	Non eseguita	Tamponamento cardiaco da rottura dell'aorta intrapericardica in dissecazione aortica acuta di tipo A	Non eseguito
16	M, 46	Cuore strutturalmente normale	Nessuna mutazione causativa o variante	Non eseguita	Non eseguita	Probabile aritmia cardiaca primaria	Non eseguito
17	F, 49	Dilatazione del ventricolo destro con diffusa infiltrazione adiposa del miocardio	Nessuna mutazione causativa o variante	Non eseguita	Non eseguita	Probabile aritmia cardiaca primaria	Non eseguito
18	M, 23	Cuore strutturalmente normale	Nessuna mutazione causativa o variante	Debole positività al THC	Non eseguita	Nessuna mutazione causativa o variante	Padre: feno- Madre: feno- Fratello: feno- Sorella: feno-
19	M, 47	IMA settale con aterosclerosi subocclusiva dell'IVA con placca instabile	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	IMA settale con aterosclerosi subocclusiva dell'IVA con placca instabile	Non eseguito
20	F, 39	CMPD biventricolare versus CMPA	Non eseguita (materiale non idoneo)	Non eseguita	Non eseguita	CMPD biventricolare versus CMPA	Madre: feno- Fratello: feno-
21	M, 32	Miocardite tossica in cuore strutturalmente normale	Non eseguita	Morfina nel range della letalità (sangue: 0,556 µg/ml di morfina libera)	Non eseguita	Intossicazione acuta da eroina con lesioni miocardiche tossiche	Non eseguito
22	M, 36	EPA in cuore con moderata ipertrofia miocardica concentrica e fibrosi Vsn e S, moderata aterosclerosi coronarica	Non eseguita	Presenza di alcool etilico: sangue 3.7 g/l urine:4.3 g/l contenuto gastrico: 3.4 g/l	Non eseguita	Probabile aritmia da intossicazione acuta da alcool in cardiopatia secondaria multifattoriale	Non eseguito
23	M, 19	Severo PVM con rotture di corde tendinee	Non eseguita	Negativa	Non eseguita	Probabile aritmia cardiaca in severo PVM con rottura di corde	Eseguito a Reggio Emilia
24	M, 51	CMPD	Nessuna mutazione causativa o variante	Non eseguita	Non eseguita	CMPD	Fratello: feno-
25	M, 21	CMPI	Mutazione causativa (VarSome): c.4525G>T (p.Glu1509Ter), gene MYH6 VUS (assente in GnomAD e ClinVar): 31:c.4525G>T (p.Glu1509T), gene BAG3 gene GLA: WT	Negativa	Non eseguita	CMPI	Sorella: geno+(BAG 3), feno-
26	M, 44	Cardiopatia dilatativa biventricolare con dilatazione dell'efflusso Vdx e fibro-adiposi del Vdx	VPP (VarSome) c4208G>A p.Gly1403Glu, gene SCN5A	Sangue: dosi tossiche e potenzialment e letali di cocaina	Non eseguita	Sindrome di Brugada + dosi tossiche/letali di cocaina	Non eseguito (famiglia non rintracciabile)
27	M, 18	CMPA-Vsn vs CMPD post-miocarditica	Eseguita: materiale non idoneo	Non eseguita	Non eseguita	CMPA-Vsn	Famiglia seguita in altra sede
28	M, 19	CMPA biventricolare	Eseguita: materiale non idoneo	Negativa	Non eseguita	CMPA biventricolare	Famiglia seguita in altra sede
29	F, 43	Cuore con fibrosi lieve-moderata Vsn e infiltrazione adiposa Vdx	Eseguita: materiale non idoneo	Non eseguita	Non eseguita	Probabile aritmia cardiaca primaria	Screening a Bolzano
30	F, 41	Dissecazione coronarica acuta distale IVP in assenza di fenotipo anatomico-	VPP (VarSome) e VUS in ClinVar): c.3719T>A (p.Ile1240Asn) gene	Non eseguita	Non eseguita	Dissecazione coronarica acuta distale	Famiglia seguita presso altra sede

		patologico di CMPI	MYBPC3. Pannello genetico vascolare: WT				
31	M, 51	Miocardite linfocitaria focale in cuore con lieve ipertrofia Vsn e S	Nessuna mutazione o variante	Non eseguita	Non eseguita	Miocardite linfocitaria focale	Famiglia seguita in altra sede
32	M, 21	CMPI	Materiale non idoneo	Negativa	Non eseguita	CMPI	Non eseguito
33	M, 53	IMA laterale sinistro in erosione di placca della Cdx (stenosi 80%) con trombosi acuta e stenosi aterosclerotica IVA del 90%	Mutazione G20210A del gene della Protrombina. Mutazione C677C sul gene MTHFR	Non eseguita	Non eseguita	IMA in severa aterosclerosi coronarica e trombosi acuta	Famiglia seguita in altra sede
34	F, 27	Cuore strutturalmente normale	Eseguita: materiale non idoneo	Negativa	Non eseguita	Probabile aritmia cardiaca primaria	Non eseguito
35	F, 54	IMA antero-settale da dissezione IVA	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	IMA antero-settale da dissezione IVA	Non eseguito
36	M, 25	Autopsia ed esame del cuore in altra sede	VPB (VarSome): c.880G>C (p.Gly294Arg), gene TGFB3	Negativa	Non eseguita	Sindrome di Brugada (ECG e esame patologico del cuore)	Madre: geno-, feno- Padre: geno+, feno dubbio
37	M, 17	Cuore strutturalmente normale	Eseguita: materiale non idoneo	Negativa	Non eseguita	Trauma cranico e annegamento	Non eseguito
38	M, 21	Severa miocardite subacuta necrotizzante	VPP (VarSome e OMIM): c.8034delC p.Cys2679fsTer6, gene FLNC	Negativa	Non eseguita	Severa miocardite e VPP nel gene FLNC (possibile CMPD/CMPA sinistra)	Padre: geno+, feno+ (CMPD versus CMPA Vsn) Fratello: feno-
39	M, 31	Cuore strutturalmente normale	Nessuna mutazione o variante	Dosi tossiche di metadone	Non eseguita	Intossicazione da metadone	Non eseguito (senza fissa dimora)
40	M, 52	Erosione di placca IVA (stenosi 75%) con trombosi acuta, in ipertrofia miocardica asimmetrica Vsn e S	Nessuna mutazione o variante	Negativa	Non eseguita	Trombosi coronarica acuta	Non eseguito
41	M, 32	ischemia acuta nella parete anteriore del ventricolo sinistro in decorso intramiocardico IVA	Nessuna mutazione o variante	Negativa	Non eseguita	Ischemia acuta della parete anteriore del ventricolo sinistro	Non eseguito
42	M, 45	Trombosi acuta con erosione di placca IVA (stenosi 75%)	Non eseguita	Sangue: concentrazioni tossiche di cocaina (374 ng/ml)	Non eseguita	Trombosi coronarica acuta + dosi tossiche di cocaina	Non eseguito
43	F, 22	Cuore strutturalmente normale con singolo focoloio di miocardite nel ventricolo destro	VUS (ClinVar): c.184C>A (p.Gln62Lys), gene PKP2	Non eseguita	Non eseguita	Probabile aritmia cardiaca primaria	Non eseguito
44	M, 55	Cardiopatía dilatativa su verosimile base multifattoriale	VUS (VarSome): c.1186C>G (p.Leu396Val), gene RYR2i VUS (VarSome,e ClinVar), c.1186C>G (p.Leu396Val), gene CTNNA3	Negativa	Non eseguita	Cardiopatía dilatativa + VUS gene RYR2i, + condizione di stress emotivo	Non eseguito (per motivi medico-legali)
45	M, 22	Cuore strutturalmente normale	Nessuna mutazione o variante	Non eseguita	Non eseguita	Probabile aritmia cardiaca primaria	Non eseguito
46	F, 46	Severa CMP amiloidotica AL	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Morte aritmica in severa CMP amiloidotica AL	Non eseguito
47	F, 53	Rottura di placca ateromasica calcifica ostruttiva IVA e embolizzazione	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Morte aritmica in sindrome coronarica acuta	Non eseguito
48	F, 43	Dissecazione aortica di tipo III	VUS probabilmente benigna PRKAG2(NM_016203.4): c.355C>T (p.Arg119Ter)	Non eseguita	Non eseguita	Dissecazione aortica acuta	Non eseguito
49	M, 41	Erosione di placca ateromasica IVA (stenosi 90%) con trombosi acuta e aspetti di iniziale ischemia miocardica antero-settale sinistra	Non eseguita	Negativa	Non eseguita	Erosione di placca ateromasica IVA (stenosi 90%) con trombosi acuta e aspetti di iniziale ischemia miocardica	Non eseguito

						antero-settale sinistra	
50	M, 30	Ipertrofia miocardica asimmetrica S e Vdx	VUS (ClinVar) in eterozigosi nel gene DSP (NM_004415.4) ex19: c.2684A>G (p.Tyr895Cys)	Non eseguita	Non eseguita	CMPI	Seguiti presso altro centro
51	M, 45	Cardiopatia con alterazioni aspecifiche	In corso	Cocaina, eroina e alcolemia superiore a 2 g/l	Non eseguita	Intossicazione acuta da cocaina ed eroina	Non eseguito
52	M, 20	Moderata ipertrofia asimmetrica infero-laterale e settale	In corso	Concentrazioni tossiche di cocaina nel sangue	Non eseguita	Intossicazione acuta da cocaina	Non eseguito
53	19, M	Cardiomiopatia aritmogena biventricolare con prevalente interessamento del Vsn	Mutazione causativa gene DSP: c.2333_2334delTC (p.Leu778ProfsTer10).	Non eseguita	Non eseguita	CMPA sinistra	Padre: geno+, feno+ Madre: geno-, feno-, Fratello: geno-feno-
54	36, M	Lieve dilatazione del cono di efflusso del ventricolo destro, in cuore per il resto non alterato	In corso	Concentrazioni tossiche di eroina	Non eseguita	Intossicazione acuta da eroina	Non eseguito
55	33, M	Erosione di placca aterosclerotica critica	In corso	Negativa	Non eseguita	Infarto miocardico acuto da erosione di placca critica	Non eseguito
56	8, M	Origine anomala del tronco comune della coronaria sinistra dal seno di Valsalva destro, variante anatomica con decorso retro-aortico	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Anomalia coronarica	Non eseguito
57	44, M	Miocardite linfocitaria multifocale in lieve fibroadiposi del Vsn	Nessuna mutazione o variante	Non eseguita	Non eseguita	Miocardite acuta	Fratello: feno- Fratello: feno-
58	40, M	Cardiomiopatia da accumulo, localizzazione di malattia di Anderson-Fabry associata a miocardite linfocitaria-macrofagica multifocale	Mutazione causativa p. LEU 414CysfsTer4 nell'esone 7 nell'esone del gene GLA	Non eseguita	Non eseguita	Malattia di Anderson-Fabry	Famiglia seguita in altra sede
59	47, M	Dilatazione del ventricolo destro con ectasia del cono di efflusso, e fibrosi miocardica interstiziale destra lieve-moderata.	Nessuna mutazione o variante	Non eseguita	Non eseguita	In corso di definizione	In programma
60	55, F	Infarto miocardico acuto infero-laterale sinistro e settale posteriore secondario a trombosi del ramo del margine ottuso.	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Infarto miocardico acuto	Non eseguito
61	45, M	lieve cardiopatia dilatativa aspecifica, con fibrosi miocardica lieve-moderata	Materiale non idoneo	Concentrazioni e tossiche di cocaina	Non eseguita	Intossicazione acuta da cocaina	Non eseguito
62	33, M	Cuore strutturalmente normale	Nessuna mutazione o variante	Non eseguita	Non eseguita	Morte aritmica in cuore strutturalmente normale	Non ancora eseguito
63	39, F	Miocardite linfocitaria moderata settale e decorso intramiocardico dell'IVA (3.5 cm lunghezza; 3.5 mm spessore)	In corso	Non eseguita	Non eseguita	Miocardite acuta linfocitaria e ponte miocardico IVA	Non eseguito
64	54, M	"Trombosi acuta del ramo interventricolare anteriore in erosione di placca fibrolipidica stenotomica il 70% circa del lume."	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Infarto miocardico acuto	Non eseguito
65	42, F	Rimodellamento morfologico del ventricolo sinistro secondario a prolasso della valvola mitrale secondario a prolasso della valvola mitrale	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Prolasso valvolare mitralico	Non eseguito
66	37, F	Cuore strutturalmente	In corso	Negativa	Non eseguita	Aritmia in cuore	Non ancora eseguito

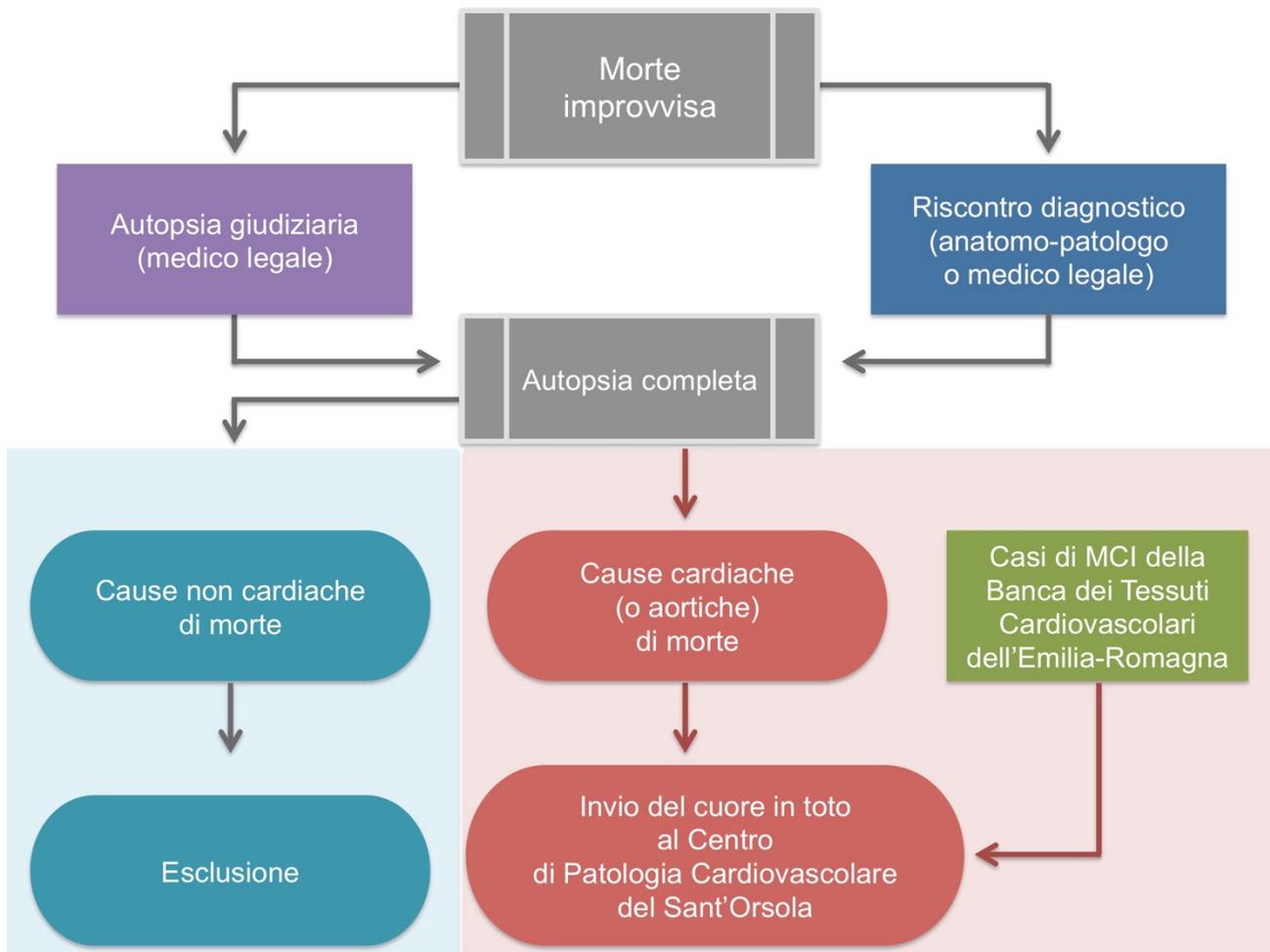
		normale				strutturalmente normale	
67	44, M	Cardiomiopatia aritmogena biventricolare	Nessuna mutazione o variante	Non eseguita	Non eseguita	Cardiomiopatia aritmogena	Non eseguito (famiglia non rintracciabile)
68	50, M	Trombosi acuta occlusiva dell'IVA da rottura di placca ateromastica fibro-calcifica stenosante in grado severo il lume	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Infarto miocardico acuto	Non eseguito
69	39, M	Ectasia del cono di efflusso del ventricolo destro e lieve fibrosi miocardica interstiziale	In corso	Non eseguita	Non eseguita	In corso di definizione	Non ancora eseguito
70	43, M	Cuore strutturalmente normale	In corso	Non eseguita	Non eseguita	In corso di definizione	Non ancora eseguito
71	31, M	Placca aterosclerotica fibrosa giovanile dell'IVA stenosante severamente il lume a monte di decorso intramiocardico (1 cm con spessore di 2.2 mm)	In corso	Non eseguita	Non eseguita	Aterosclerosi giovanile	Famiglia seguita in altra sede
72	40, M	Erosione di placca aterosclerotica severamente stenosante il lume della coronaria destra, con trombosi del lume residuo, in cuore con ischemia miocardica plurifocale in varia fase evolutiva	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Infarto miocardico acuto	Non eseguito
73	48, M	Quadro anatomico-patologico macroscopico ed istologico compatibile con CMPI	In corso	Non eseguita	Non eseguita	CMPI	Famiglia seguita in altra sede
74	24, F	Dilatazione del ventricolo destro con aneurisma del cono di efflusso e lieve miocardite linfocitaria plurifocale	In corso	In corso	Non eseguita	In corso di definizione	Non ancora eseguito
75	30, M	Placca aterosclerotica critica dell'IVA e aterosclerosi moderata/subcritica negli altri rami coronarici, in cuore con lieve fibrosi miocardica interstiziale	Non eseguita	Dosi letali di oppiacei e cocaina	Non eseguita	Intossicazione da oppiacei e cocaina con sottostante coronaropatia	Non eseguito
76	51, M	Trombosi acuta da rottura di placca aterosclerotica dell'IVA stenosante l'80%, in cardiopatia ischemica cronica.	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Infarto miocardico acuto	Non eseguito
77	31, M	Cuore strutturalmente normale	In corso	Non eseguita	Non eseguita	In corso di definizione diagnostica	Non ancora eseguito
78	40, M	Miocardite linfocitaria-macrofagica plurifocale in fase subacuta di moderata entità, in cuore lievemente dilatato, con fibrosi miocardica interstiziale lieve-moderata	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Miocardite acuta linfocitaria	Non eseguito
79	49, F	Cuore strutturalmente normale	In corso	Non eseguita	Non eseguita	In corso di definizione diagnostica	Non ancora eseguito
80	38, F	Moderata dilatazione del ventricolo destro con lieve ectasia del cono di efflusso, fibro-adiposi sostitutiva nel ventricolo destro e lieve fibrosi miocardica interstiziale nel Vsn e setto	In corso	Non eseguita	Non eseguita	Cardiomiopatia aritmogena	In programma
81	48, M	Cardiopatia dilatativa con alterazioni aspecifiche	In corso	In corso	Non eseguita	In corso	Non ancora eseguito
82	52, M	Adiposi infiltrativa Vdx diffusa e focolai di adiposi infiltrativa Vsn, in cuore peraltro non alterato	In corso	Non eseguita	Non eseguita	In corso di definizione diagnostica	Non ancora eseguito
83	48, M	Trombosi acuta da rottura di	Non eseguita	Non eseguita	Non eseguita	Infarto miocardico	Non eseguito

		placca fibro-ateromasica del Cx, stenosante in grado critico il lume, con emorragia intra-placca e trombosi acuta nel lume residuo, in cardiopatia ischemica cronica e aterosclerosi occlusiva dell'IVA.				acuto	
--	--	--	--	--	--	-------	--

VUS: variant of uncertain significance; CMPA: cardiomiopatia aritmogena; CMPD: cardiomiopatia dilatative; CMPD: cardiomiopatia dilatativa; IMA: infarto miocardico acuto; IVA: ramo interventricolare anteriore; Vsn: ventricolo sinistro; Vdx: ventricolo destro.

FIGURE

Figura 1. Percorsi di invio dei cuori al Centro di Patologia Cardiovascolare del Policlinico di Sant'Orsola.



MCI: morte cardiaca improvvisa.

Figura 2. Flow-chart del percorso diagnostico dei casi di morte cardiaca improvvisa.

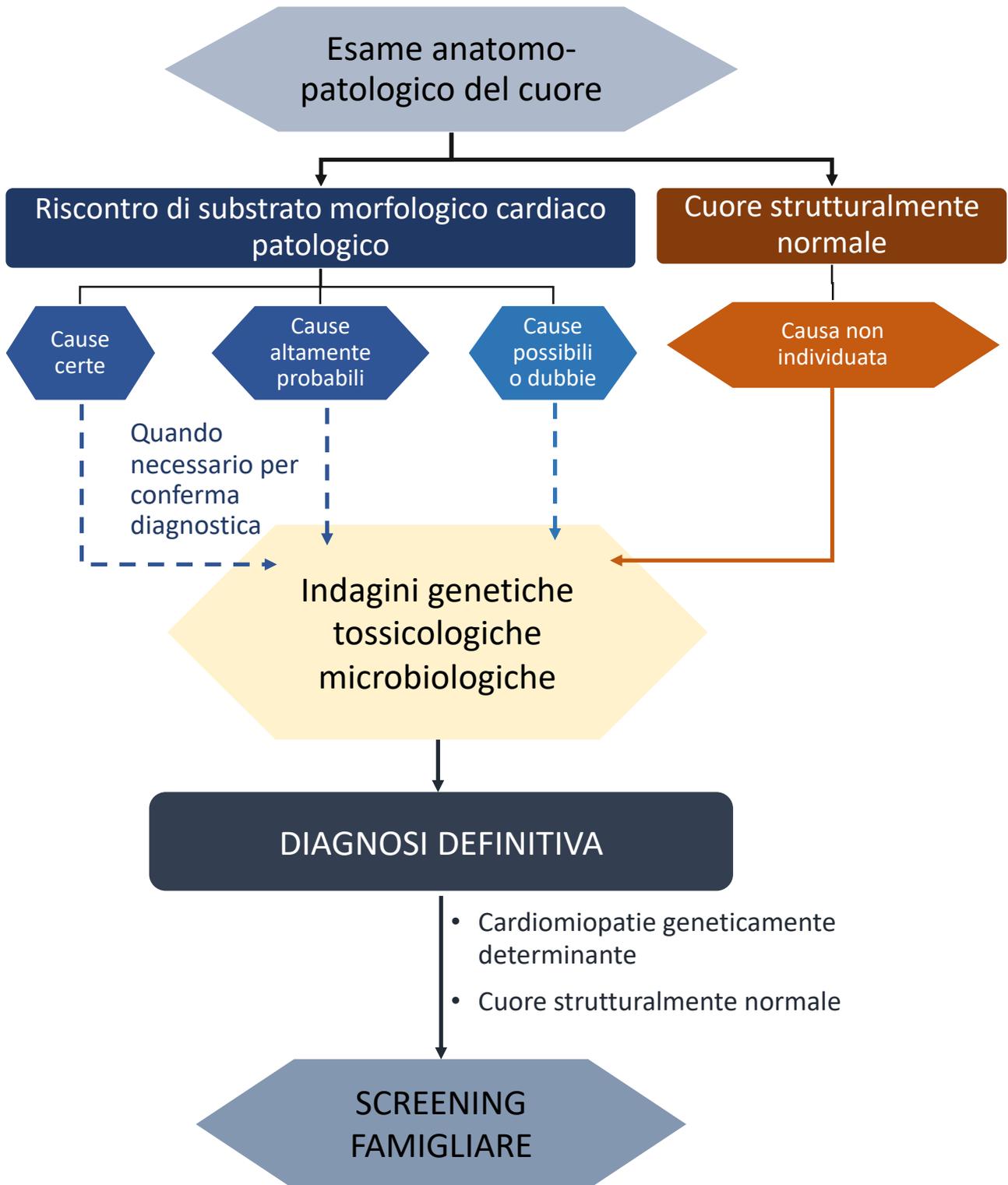
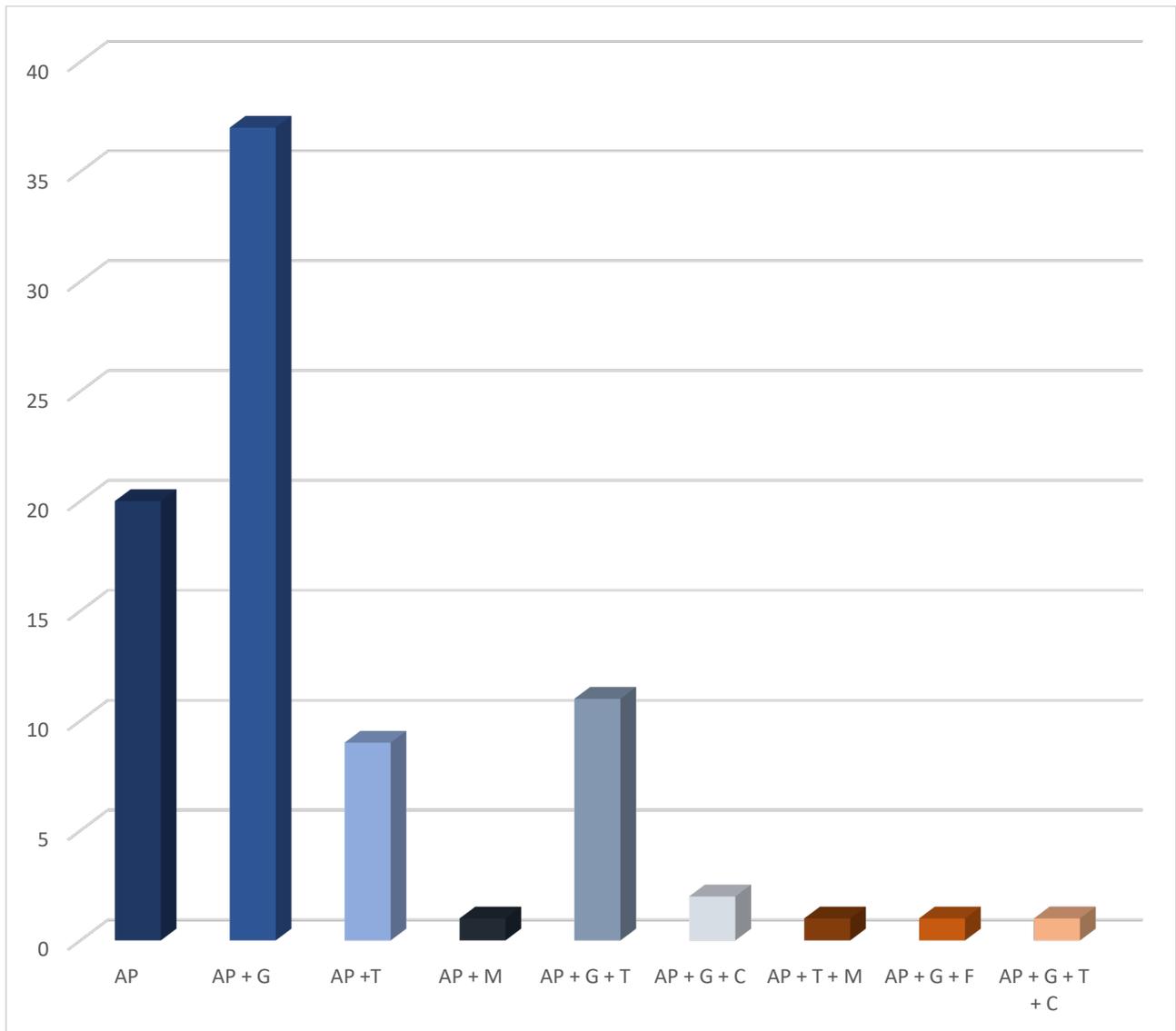
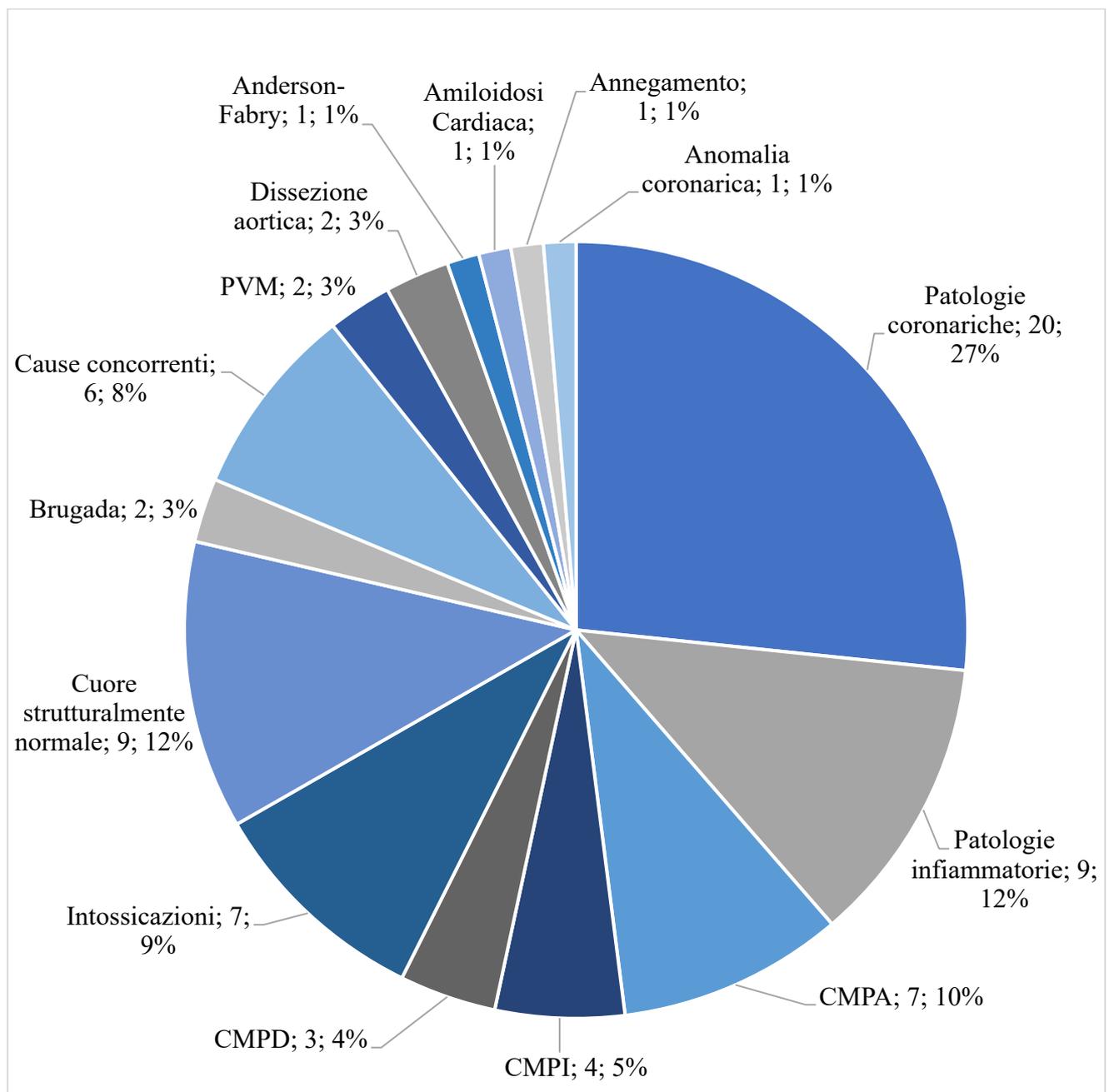


Figura 3. Combinazione delle diverse indagini utilizzate nel percorso diagnostico.



AP: anatomia patologica; C: clinica; F: farmacologia; G: genetica; M: microbiologia; T: tossicologia.

Figura 4. Cause di decesso nei 75 casi completati.



CMPI: cardiomiopatia aritmogena; CMPD: cardiomiopatia dilatativa; CMPI cardiomiopatia ipertrofica; PVM: prollasso valvolare mitralico.

Figura 5. Uomo di 41 anni deceduto per infarto miocardico acuto con trombo murale ed emorragia di placca fibro-lipidica stenosante il 90% del ramo interventricolare anteriore.

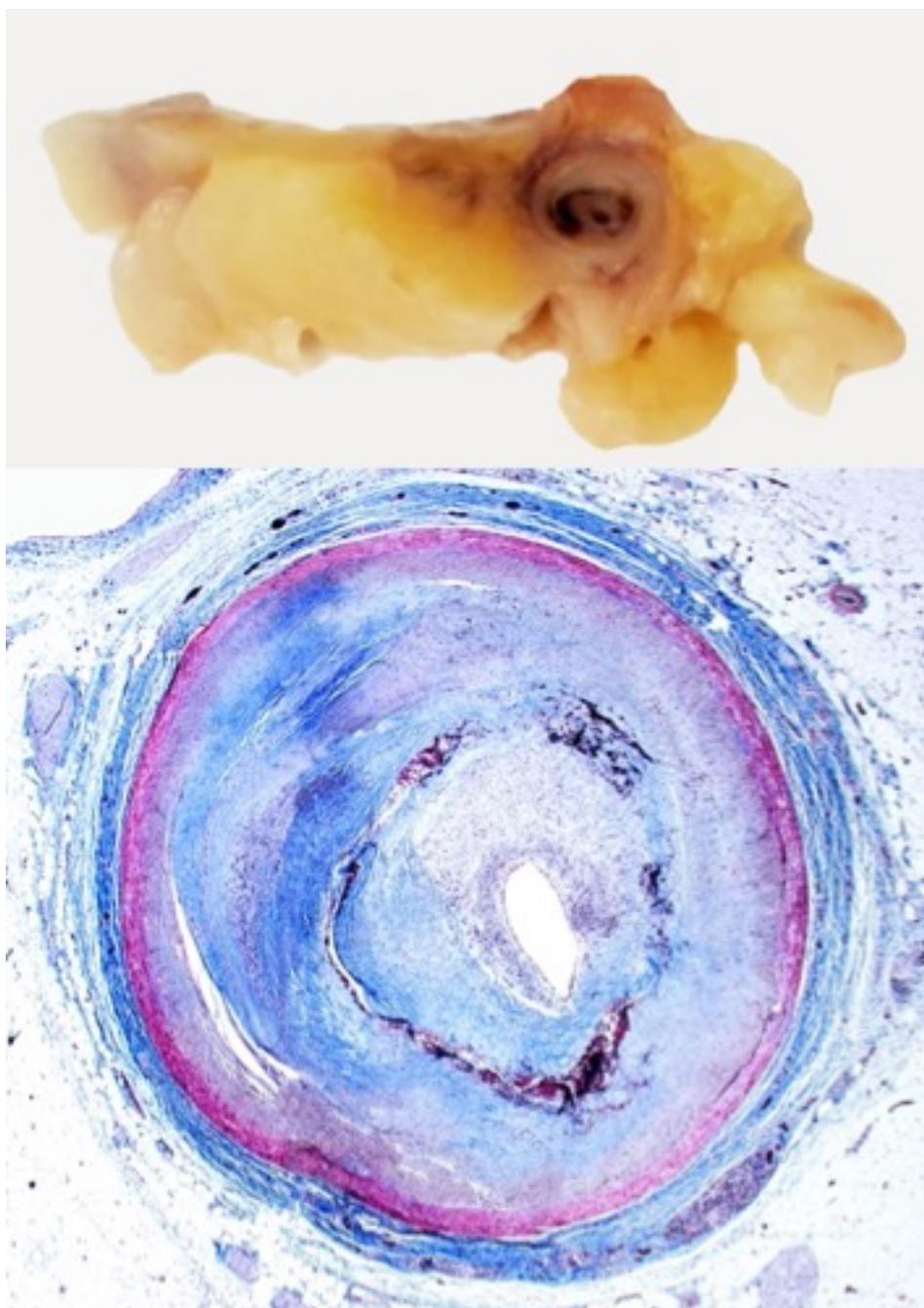


Figura 6. Patologie infiammatorie riscontrate nella casistica.

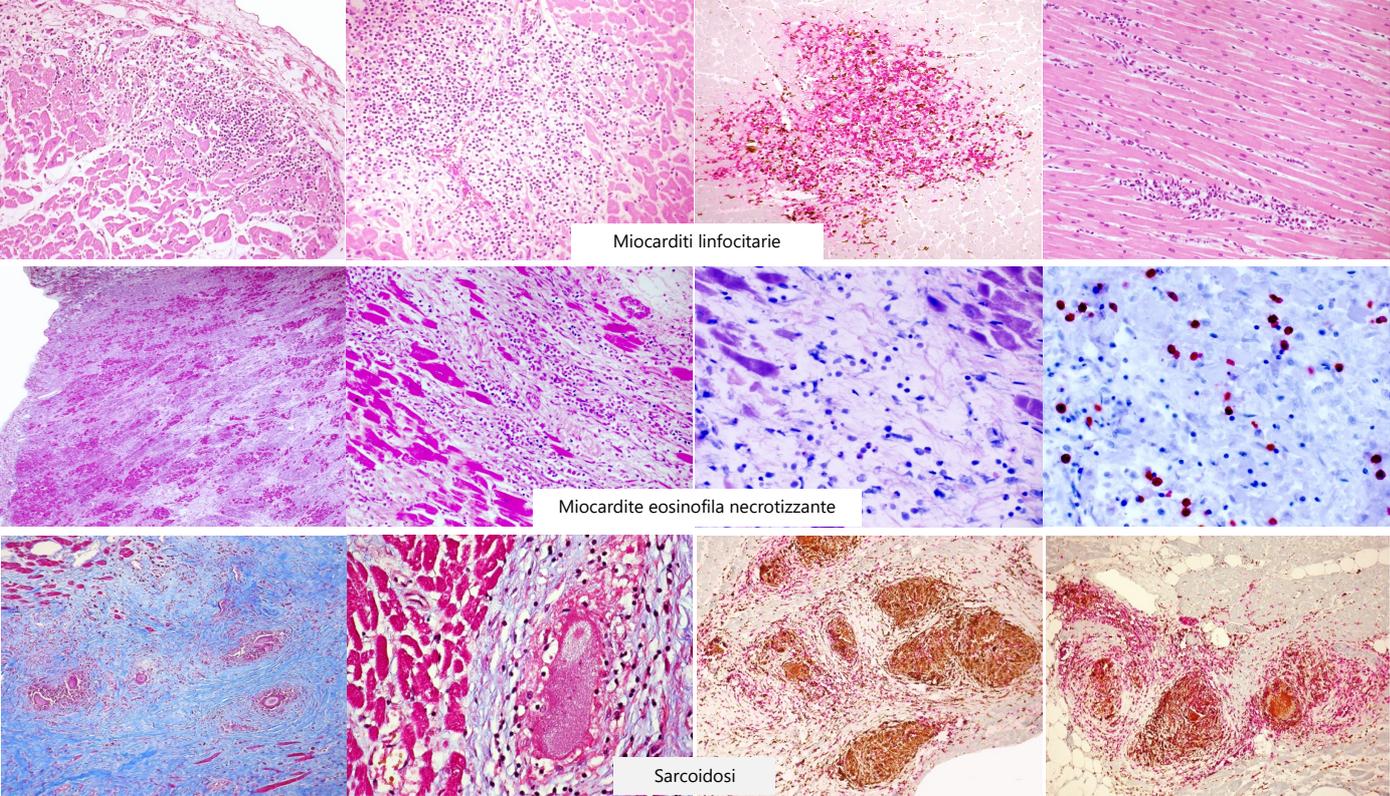


Figura 7. Ragazzo di 15 anni deceduto improvvisamente dopo attività sportiva per cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro.

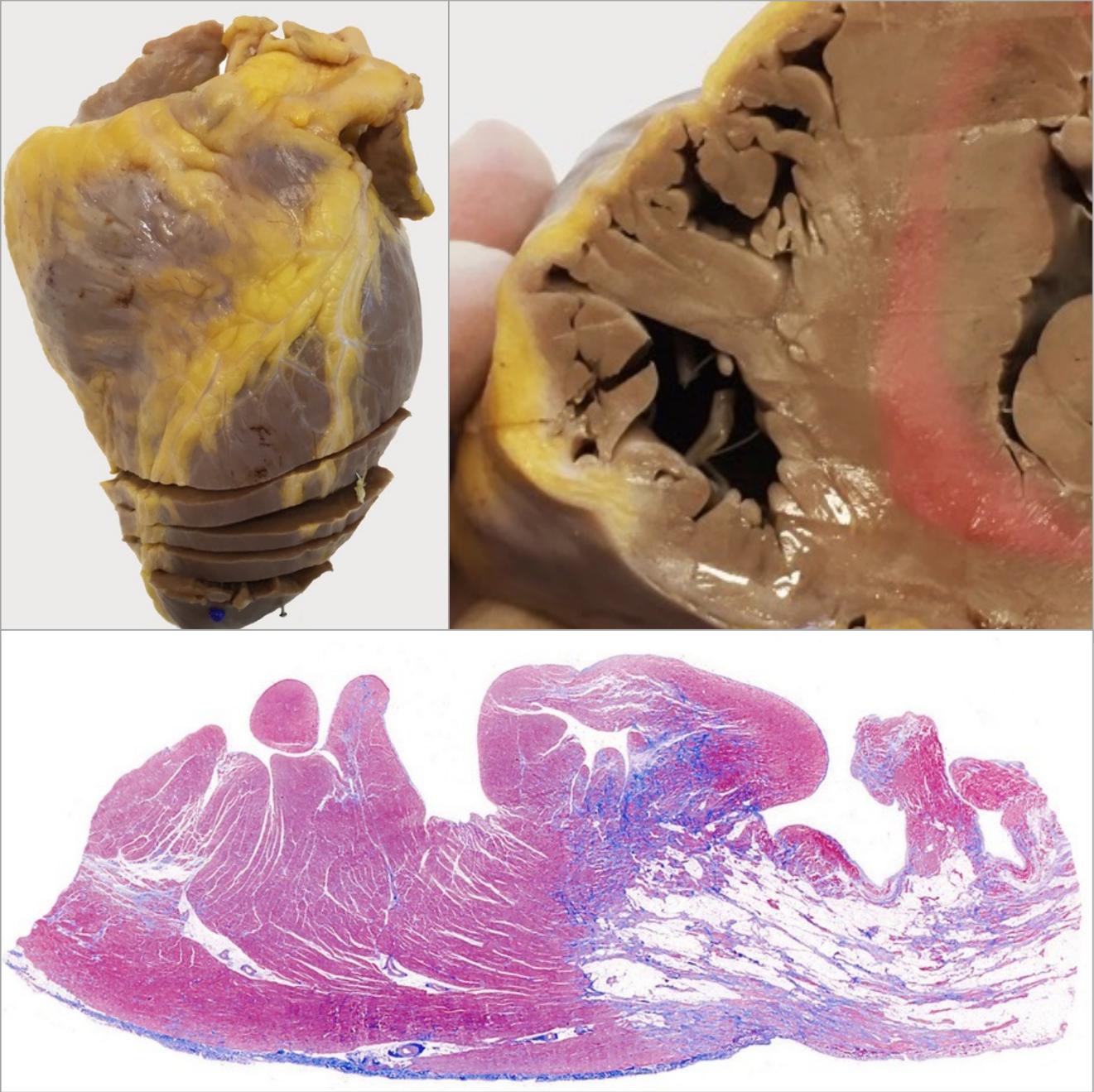
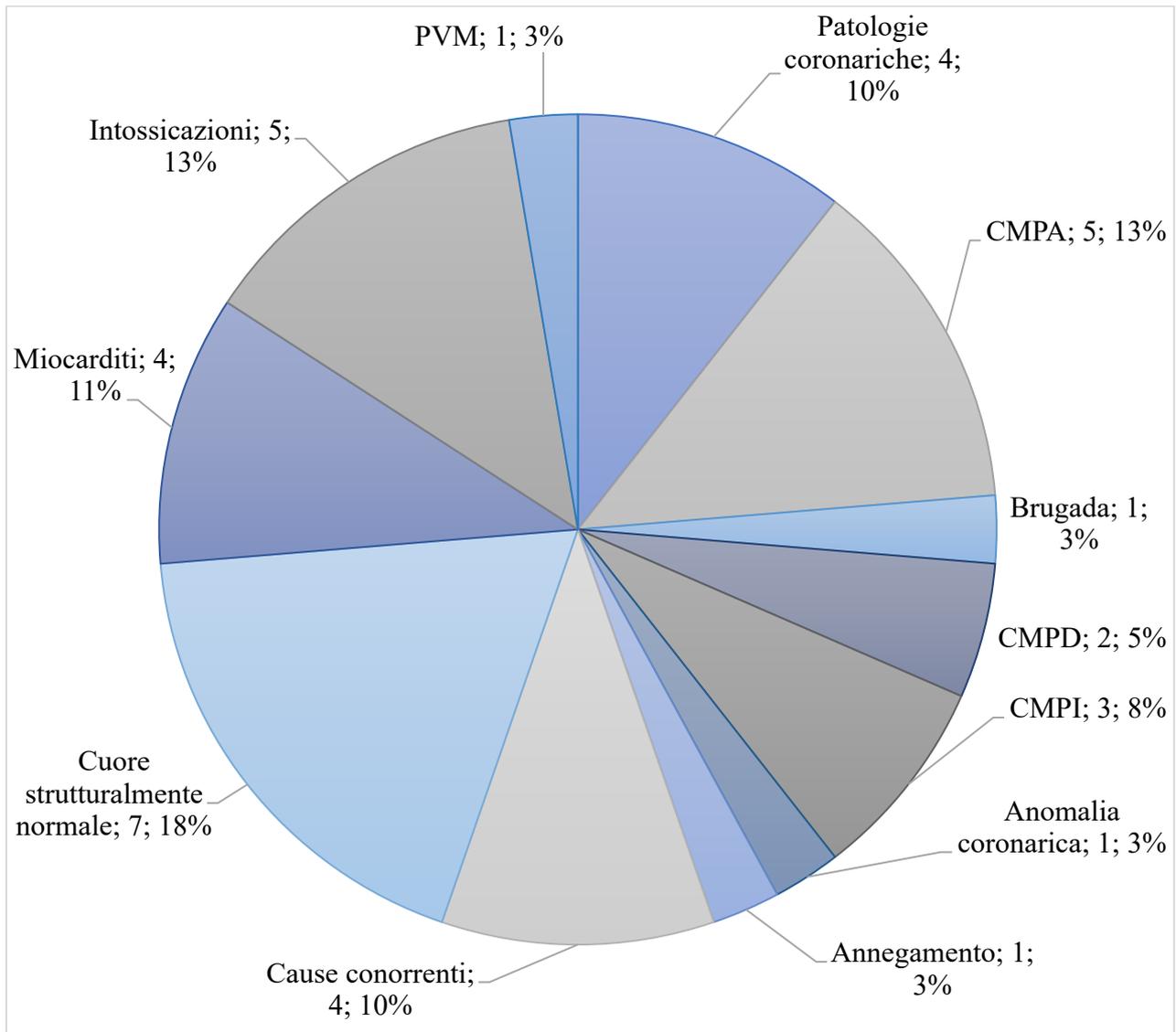


Figura 8. Origine anomala del tronco comune della coronaria sinistra dal seno di Valsalva destro, variante anatomica con decorso retro-aortico.

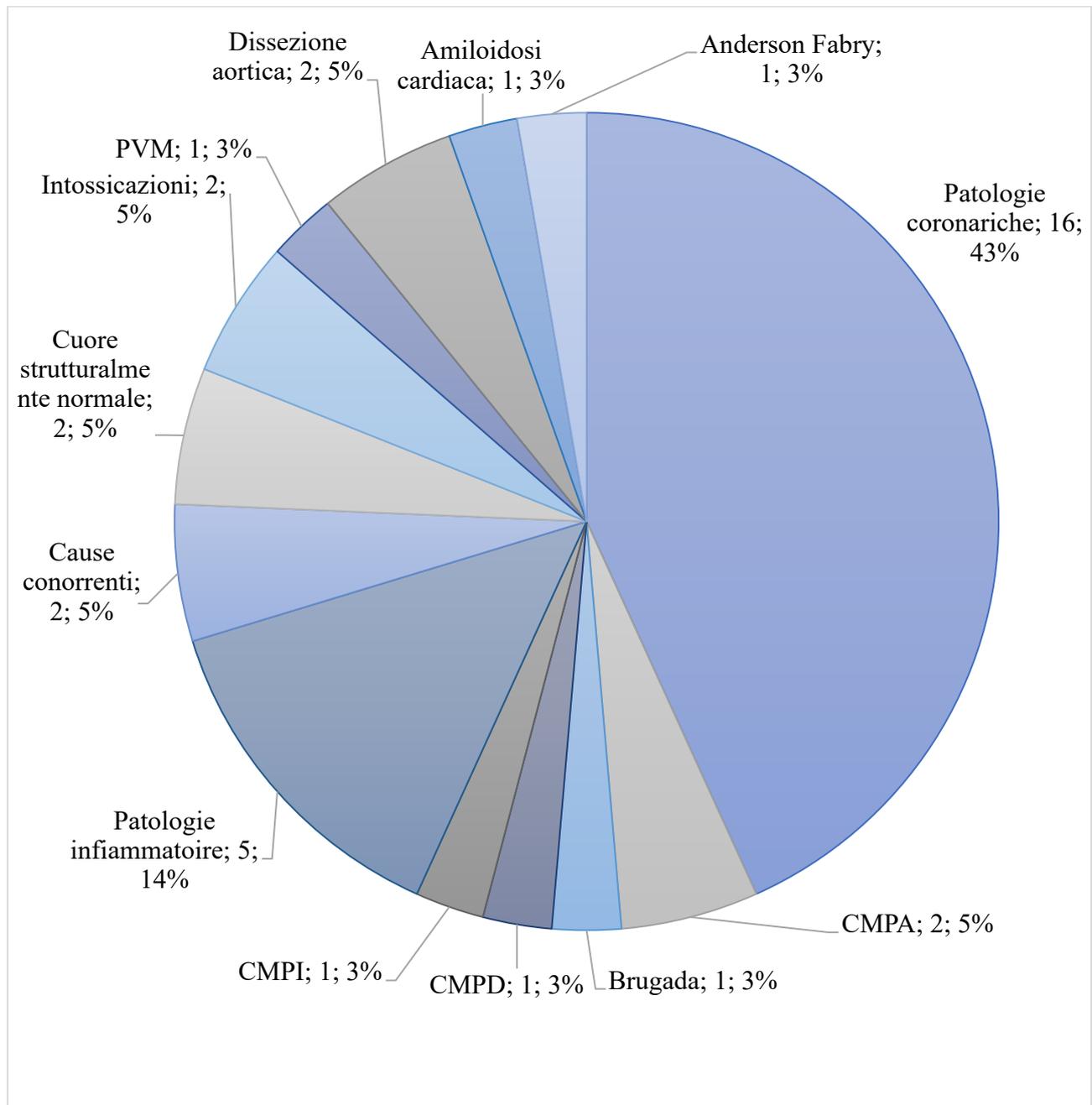


Figura 9. Diagnosi definitive nei 38 casi completati con età inferiore ai 40 anni.



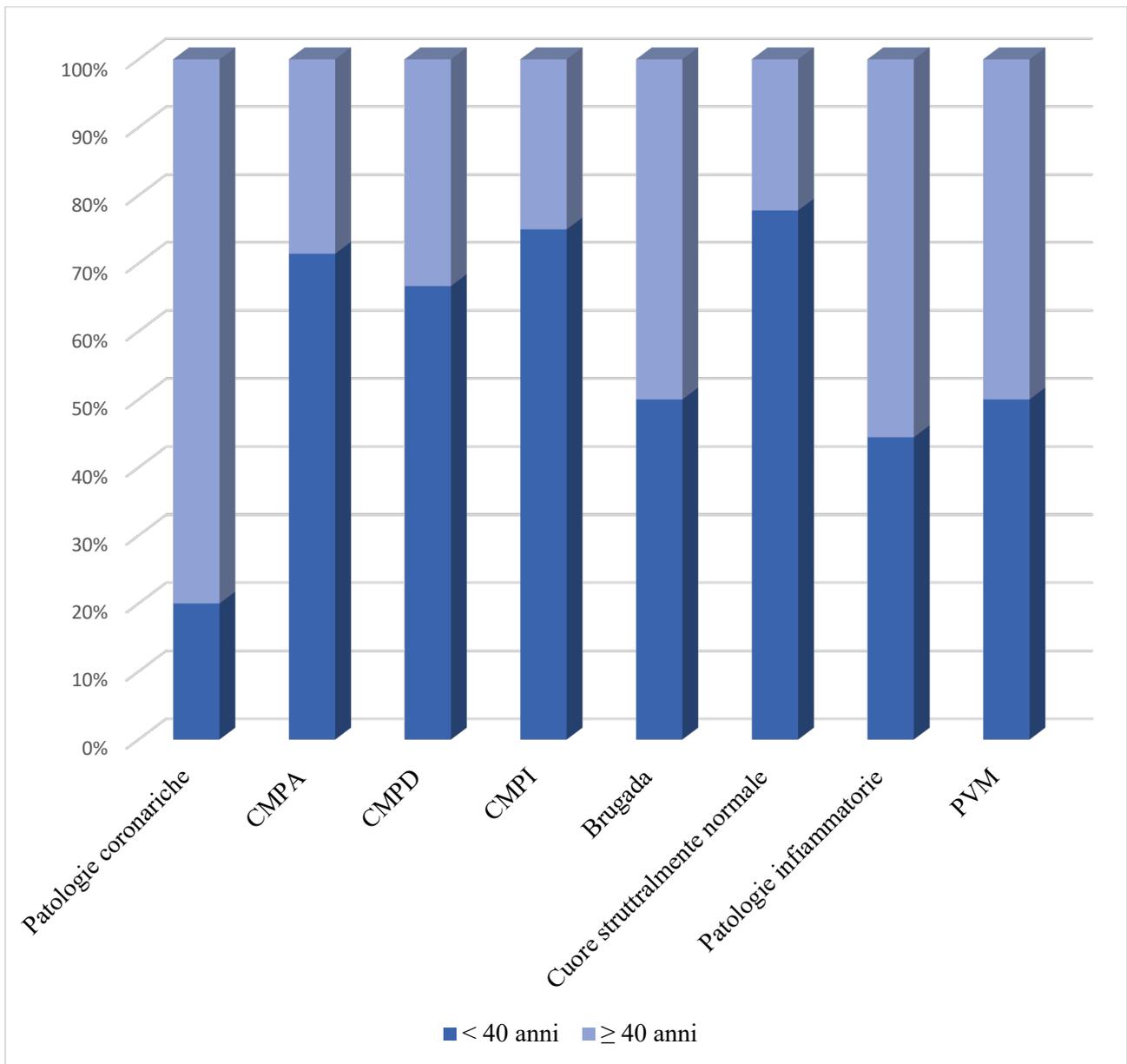
CMPA: cardiomiopatia aritmogena; CMPD: cardiomiopatia dilatativa; CMPI cardiomiopatia ipertrofica; PVM: prolasso valvolare mitralico.

Figura 10. Diagnosi definitive nei 37 casi completati con età ≥ 40 anni.



CMPA: cardiomiopatia aritmogena; CMPD: cardiomiopatia dilatativa; CMPI cardiomiopatia ipertrofica; PVM: prolasso valvolare mitralico.

Figura 11. Distribuzione delle diagnosi in funzione dell'età.



CMPA: cardiomiopatia aritmogena; CMPD: cardiomiopatia dilatativa; CMPI cardiomiopatia ipertrofica; PVM: prolasso valvolare mitralico.

Figura 12. Famiglia affetta da cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro. Medesimo pattern di malattia in padre deceduto e figlio con espressione fenotipica, entrambi portatori di variante probabilmente patogena a carico del gene DSP.

