

Codice Protocollo: CRP-61675

Titolo del Protocollo: “Epidemiologia e Genetica della morte improvvisa cardiaca in Sardegna e correlazione con le “canalopatie”

Coordinatore scientifico: Dr. Gavino Casu (Direttore della Unità Operativa Complessa di cardiologia della ASL di Nuoro).

Centro Coordinatore della Sperimentazione: Unità Operativa Complessa di Cardiologia dell’Ospedale San Francesco di Nuoro.

II^a Unità Operativa: Associazione per lo Studio della Trombosi in Cardiologia, Responsabile: Dott. Nicola Marziliano.

Tipologia dello studio

Studio epidemiologico-osservazionale (valutazione della distribuzione nella popolazione di patologie, di fattori di rischio e del loro eventuale rapporto)

Disegno dello studio

- Longitudinale
- Prospettico
- Non-Profit

Sintesi delle premesse teoriche:

L’incidenza della morte cardiaca improvvisa (Sudden Cardiac Death, SCD), nonostante l’impegno dei clinici, è in continuo aumento. In un importante sottogruppo di casi la SCD rimane completamente inspiegata, l’esame post-mortem è negativo, con una normale struttura cardiaca e non si evidenziano altre possibili cause della morte improvvisa. Questa forma di morte cardiaca improvvisa (SCD) viene descritta come Sindrome della Morte Improvvisa Inattesa (SUDS), ma anche come Sindrome della Morte Improvvisa Aritmica o Fibrillazione Ventricolare Idiopatica. La maggior parte di questi casi riconosce come causa dell’evento fatale un disordine elettrico cardiaco.

La Morte Cardiaca Improvvisa è dunque una devastante manifestazione di malattia cardiaca occulta, colpisce prevalentemente giovani adulti e risulta particolarmente difficile predire il rischio nei membri della famiglia. La pratica dell’autopsia nel caso di Morte Improvvisa non è diffusa né tantomeno quella dell’autopsia molecolare, soprattutto a fronte di reperti anatomo-patologici di normalità, per cui una stima attendibile della reale incidenza della SUDS è difficile da ottenere. Alcuni studi sui sopravvissuti ad arresto cardiaco hanno riportato percentuali di prevalenza di SUDS intorno al 5% con un range nella popolazione generale intorno a 3/100.000 anno. Nella popolazione generale i maschi hanno maggiori probabilità di SCD o SUDS con percentuali variabili tra il 63-68% dei casi e con una età media compresa tra 24-32 anni, tuttavia una dettagliata ricerca delle patologie cardiache può evidenziare delle differenze di genere.

La necessità di comprendere le cause correlate a morte cardiaca improvvisa inaspettata sottolinea l’importanza che in questi casi venga eseguito un completo e dettagliato esame post-mortem comprendente una valutazione istologica del miocardio; inoltre la scoperta di cause genetiche di SCD e la possibilità di identificare i geni responsabili, ha ampliato le possibilità di indagine sia su campioni ematici prelevati da soggetti sopravvissuti che su tessuto miocardico ottenuto post-mortem con tecniche definite di autopsia molecolare.

Le malattie elettriche primarie che possono condurre a morte improvvisa, sebbene a volte sporadiche, hanno un carattere di ereditarietà e la identificazione del meccanismo genico rappresenta il primo passo per un programma di prevenzione primaria. Le mutazioni geniche in questo gruppo di patologie compromettono la funzione dei canali ionici cardiaci alterando il complesso bilancio delle correnti del potenziale di azione e vengono perciò definite canalopatie (Channelopathies). In questo gruppo rientrano la sindrome del QT lungo; la sindrome del QT corto; la sindrome di Brugada; la Tachicardia Ventricolare Catecolaminergica. Recentemente anche alcuni pattern elettrocardiografici di ripolarizzazione precoce, localizzati in sede inferiore ed infero-laterale, sono stati associati a rischio di aritmie maligne. Inoltre, nell’ambito delle morti improvvise associate a particolari sottogruppi di pazienti, si è osservata una incidenza di morte cardiaca improvvisa ed inaspettata significativamente maggiore nella popolazione di pazienti epilettici con una incidenza 24 volte superiore rispetto alla popolazione generale (SUDEP: decesso improvviso ed inaspettato in soggetti con epilessia, non causato da cause accidentali o da stato di male, e con un esame autoptico

e tossicologico che ne spiegano la causa”). Lo studio proposto prevede la istituzione di un Registro Regionale per la morte cardiaca improvvisa con particolare riferimento alle canalopatie. L’arruolamento dei pazienti coinvolgerà tutti i cardiologi ospedalieri, universitari e ambulatoriali delle Regione Sardegna. Verranno inseriti nello studio i pazienti con età inferiore a 50 anni:

- 1) Deceduti per morte cardiaca improvvisa con riscontro autoptico negativo.
- 2) Con canalopatia diagnosticata o sospetta:
 - a) Canalopatia già diagnosticata.
 - b) Canalopatia sospetta per sintomi o segni elettrocardiografici:
 - Sopravvissuti ad arresto cardiaco con indagini strumentali cardiologiche negative (Fibrillazione ventricolare idiopatica).
 - Pazienti con storia clinica di episodi sincopali ad eziologia non definita e/o episodi di respirazione notturna agonica
 - Pazienti con età < 40 anni che presentino episodi di “ lone atrial fibrillation” in assenza di cardiopatie strutturali
 - Storia familiare di canalopatie già diagnosticate.
 - Storia familiare di morte cardiaca improvvisa in assenza di cardiopatie strutturali
- 3) Epilessia idiopatica (in collaborazione con i centri di neurologia e neuropsichiatria infantile)

Ciascuno di questi pazienti verrà valutato da una equipe di medici cardiologi con esperienza nel management di patologie aritmiche e sottoposto ad esami strumentali dedicati alla diagnosi delle canalopatie. In tutti i probandi verrà eseguito uno studio genetico completo alla ricerca delle mutazioni genetiche causative. Tutti i pazienti che rispondono ai criteri di inclusione verranno inseriti in un data base gestito da un cardiologo esperto nella gestione della Morte Cardiaca Improvvisa.

Parole chiave:Morte improvvisa, Canalopatie, Fibrillazione ventricolare.

Obiettivo dello studio:

I) Obiettivo primario: Ridurre l'incidenza della morte improvvisa cardiaca (SCD) correlata alle canalopatie in Sardegna.

II) Obiettivi specifici:

a) l'istituzione di un Registro Regionale della Morte Improvvisa associata alle canalopatie, al fine di :

- Effettuare una stima delle dimensioni del fenomeno Morte Cardiaca Improvvisa associata a alle canalopatie in Sardegna.
- Stabilire un protocollo condiviso per la diagnosi, il trattamento, la stratificazione del rischio di morte improvvisa, l'applicazione di misure terapeutiche e profilattiche, il follow-up, e l'analisi genetica delle canalopatie, allo scopo di aumentare la considerazione e la sensibilità della popolazione sanitaria nei confronti del fenomeno morte improvvisa e migliorare il grado di utilizzo delle tecnologie biomediche nella prevenzione della morte improvvisa cardiaca.
- Individuare le basi genetiche associate alla fibrillazione ventricolare idiopatica familiare.
- Studiare la correlazione tra epilessia e morte cardiaca improvvisa allo scopo d' identificare possibili varianti geniche a carico dei canali ionici del sodio, potassio e calcio che possano determinare suscettibilità alla morte cardiaca improvvisa nei pazienti affetti da epilessia.

Sintesi dei criteri di inclusione:

- Soggetti appartenenti alla Regione Sardegna.
- Di entrambi i sessi .
- Età inferiore a 50 anni:
 - 1) Deceduti di morte improvvisa con riscontro autoptico negativo
 - 2) Con sospetta canalopatia o canalopatia già diagnosticata :
 - a) Canalopatia già diagnosticata
 - b) Sintomi e segni elettrocardiografici suggestivi per canalopatia:
 - Sopravvissuti ad arresto cardiaco.
 - Pazienti che presentino episodi sincopali e/o episodi di respirazione notturna agonica.
 - Pazienti < 40 anni che presentino episodi di lone atrial fibrillation (in assenza di cardiopatie strutturali)
 - c) Storia familiare di canalopatie già diagnosticate.
 - d) Storia familiare di morte cardiaca improvvisa in assenza di cardiopatie strutturali.
 - 3) Epilessia idiopatica

Sintesi dei criteri di esclusione:

- Età > 50 anni .
- Deceduti di morte improvvisa con riscontro autoptico positivo.
- Con cardiopatia strutturale dimostrata.
- Epilessia secondaria.
- Che non desiderino partecipare allo studio.

Visite ed esami previsti dallo Studio:

Indagini strumentali e test farmacologici (Unità Operativa Cardiologia Ospedale San Francesco, Nuoro)

- a) ecg basale
- b) ecg dinamico sec Holter
- c) ecg da sforzo
- d) ecocardiografico Doppler cardiaca
- e) test farmacologici (test alla Flecainide; test alla Ajmalina; test all' adrenalina)
- f) Tilting test
- g) Coronarografia
- h) TC coronarica
- i) RM cardiaca
- j) Studio Elettrofisiologico

Patologie oggetto dello studio:

- 1) Sindrome di Brugada
- 2) Sindrome del Q-T lungo (LQTS)
- 3) Sindrome del Q-T corto (SQTS)
- 4) Tachicardia Ventricolare Polimorfa catecolaminergica
- 5) Sindrome della ripolarizzazione precoce
- 6) Fibrillazione ventricolare idiopatica
- 7) Epilessia idiopatica

Indagini genetiche ed elaborazione statistica (Unità Operativa di Genetica/Statistica Cardiovascolare: Associazione per lo Studio Della Trombosi in Cardiologia "ASTC").

Ricerca di mutazioni nei geni associati a canalopatie:

-La Sindrome del QT lungo (LQTS) generalmente causata da mutazione nei geni KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 e KCNE2.

di questi geni ha individuato mutazioni in circa il 70% dei soggetti affetti.

-La sindrome del QT corto (SQTC) associata a mutazioni dei tre geni: KCNH2, KCNQ1 e KCNJ2.

-La sindrome di Brugada (BS) mutazioni su 10 geni. La mutazione a carico del gene SCN5A è il più comune genotipo riscontrato in questi pazienti (circa il 32% dei casi di BS).

-La tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT), correlata a mutazioni di RYR2; KCNJ2 e CASQ2.

-La sindrome della ripolarizzazione precoce (ER), che è stata associata con la mutazione di 6 geni (KCNJ8, CACNA1C, CACNB2b, CACNA2d, ABCC9, SCN5A)

- Fibrillazione ventricolare idiopatica "familiare": indagine genetica tesa a valutare l'associazione con la presenza di nuove geni-malattia le cui mutazioni possono essere causative di malattia.

Relativamente alle indagini genetiche dello studio saranno rispettati i seguenti requisiti:

- Non è prevista l'anonimizzazione irreversibile in modo da non precludere al paziente di poter ritirare il consenso qualora lo desiderasse.
- E' specificato che alcune delle informazioni derivanti dallo studio, allo stato attuale delle conoscenze, hanno natura di ricerca e non si può ipotizzare una ricaduta clinica diretta.
- La chiave di decodifica dei dati identificativi dei pazienti sarà tenuta dal Direttore pro-tempore della banca dati genetica, Dott. Nicola Marziliano e dal Referente Scientifico del progetto, Dott. Gavino Casu per l'intera durata del progetto.
- Al termine della ricerca i campioni di DNA saranno conservati per ulteriori 10 anni e, previo consenso del paziente, utilizzati per ulteriori indagini genetiche esclusivamente nell'ambito delle canalopatie.
- Bancaggio del DNA:
Una volta ottenuta la decodifica per il campione (semianonimizzato), a questo verrà associato un codice a barre a due dimensioni presente sul fondo delle provette utilizzate per il bancaggio stesso (CryoTube Vials-Thermo Scientific). Il software di lettura delle vials assocerà il codice a barre 2D con l'identificativo del paziente e memorizzerà la posizione della provetta all'interno del raccoglitore e tutte le volte che questa verrà da qui rimosso nonché le aliquote di DNA che volta per volta verranno prelevate.
Il software genera dei rapporti che possono essere archiviati come pdf, stampati o immagazzinati nei records cartacei del paziente semianonimizzato.
La conservazione del DNA viene in freezer controllati a -80°C i quali sono settimanalmente ispezionati per la regolarità e stabilità delle temperature.

Durata dello Studio:

Il progetto prevede un periodo di reclutamento idealmente esteso a cinque anni con un follow-up protratto fino a dieci anni

Pianificazione dello studio:

- a) Costruzione della rete:
Presentazione del progetto attraverso una serie di incontri con le possibili figure sanitarie interessate: cardiologi ospedalieri ed universitari, cardiologi ambulatoriali, internisti, medici dello sport, medici dell'emergenza compresi gli operatori del 118, medici legali, anatomo-patologi, mmg, neurologi e neuropsichiatri.
- b) Condivisione con i componenti della rete degli obiettivi del progetto e delle modalità di reclutamento e di valutazione.
- c) Realizzazione di un tutorial divulgativo e successivamente anche di un sito internet dedicato al progetto
- d) Realizzazione di un data base clinico e di un data base genetico.
- e) Immediato inizio del reclutamento e della valutazione dei pazienti con inserimento nel data base clinico e genetico.

Data prevista inizio:

immediata dopo approvazione del comitato etico

Sintesi della letteratura disponibile:

1. Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Hum Mutat* 2009;30(11):1486-1511.
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(1):89-95.
3. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88(2):782-784.
4. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(19):1866-1874.
5. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(24):2291-2300.
6. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114(10):e385-e484.
7. Gussak I, Brugada P, Brugada J et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000;94(2):99-102.
8. Giustetto C, Di MF, Wolpert C et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27(20):2440-2447.
9. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(7):802-812.
10. Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M et al. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome: Consensus Report. *Circulation* 2002;106:2514-2519.
11. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111(5):659-670.
12. Napolitano, C.; Bloise, R.; Monteforte, N. et al. Sudden Cardiac Death and Genetic Ion Channelopathies: Long QT, Brugada, Short QT, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, and Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Circulation*. 2012;125:2027-2034.
13. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2010;7(1):33-46.
14. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al. Natural History of Brugada Syndrome: Insights for Risk Stratification and Management. *Circulation* 2002;105(11):1342-1347.
15. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002;105(1):73-78.
16. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003;108(25):3092-3096.

17. Eckardt L, Probst V, Smits JPP et al. Long-Term Prognosis of Individuals With Right Precordial ST-Segment-Elevation Brugada Syndrome. *Circulation* 2005;111(3):257-263.
18. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace* 2009;11(4):507-513.
19. Probst V, Veltmann C, Eckardt L et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121(5):635-643.
20. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(1):37-45.
21. Hayashi M; Denjoy I; Extramiana F et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119:2426-2434.
22. Mohamed U, Napolitano C, Priori SG. Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(7):791-797.
23. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F et al. Flecainide Therapy Reduces Exercise-Induced Ventricular Arrhythmias in Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2244-54
24. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008;358(19):2024-2029.
25. Ficker DM, So EL, Shen WK et al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology* 1998;51(5):1270-1274.
26. Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ, Kelly K, Hitiris N, Brodie MJ. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *The Lancet Neurology* 2006;5(6):481-487.
27. Nashef L, Fish DR, Garner S, Sander JW, Shorvon SD. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia* 1995;36(12):1187-1194.
28. Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia* 1997;38(1):47-55.
29. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet* 2011;378(9808):2028-2038.
30. Velagapudi P, Turagam M, Laurence T, Kocheril A. Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(3):363-370.
31. Johnson JN, Tester DJ, Bass NE, Ackerman MJ. Cardiac Channel Molecular Autopsy for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Journal of Child Neurology* 2010;25(7):916-921.
32. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic SF. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003;16(2):171-176.

.....(Firma)

Dr.Gavino Casu
Coordinatore scientifico