

## **Διερεύνηση του Συνδρόμου του Αιφνίδιου Θανάτου σε Νεαρά Άτομα**

Ο αιφνίδιος θάνατος σε ένα νεαρό άτομο είναι ένα τραγικό γεγονός που επηρεάζει όχι μόνο την οικογένεια του θύματος αλλά και την κοινωνία γενικότερα. Ένα σχετικά σημαντικό ποσοστό (6-35 %) περιπτώσεων αιφνίδιου θανάτου σε νεαρά άτομα ηλικίας 1- 35 ετών παραμένει αδιευκρίνιστο, διότι δεν εντοπίζεται η αιτία θανάτου ούτε από την ιατροδικαστική εξέταση ούτε από την ιστοπαθολογική μελέτη. Οι περιπτώσεις αυτές ορίζονται ως Σύνδρομο Αιφνίδιου Αρρυθμικού Θανάτου των Νέων (ΣΑΑΘ).

Στις αδιάγνωστες αυτές περιπτώσεις φαίνεται ότι ο κατευθυνόμενος από την κλινική εξέταση και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα, στοχευμένος γενετικός έλεγχος μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό της αιτίας του αιφνίδιου θανάτου.

Σε πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο έγκριτο ιατρικό περιοδικό *Europace, Journal of the European Heart Rhythm Association*, της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, δημοσιεύονται τα αποτελέσματα μεγάλης επιδημιολογικής έρευνας για την αιτιολογία και την αξία του κλινικά καθοδηγούμενου γενετικού ελέγχου για την διερεύνηση των αιτιών του συνδρόμου του αιφνίδιου θανάτου των νέων.

Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν επιστήμονες από την Αγγλία, Ελλάδα και Κύπρο. Ο καρδιολόγος Λοΐζος Αντωνιάδης, τώως Διευθυντής της Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας και Λαρνακας και ερευνητής σε θέματα Μυοκαρδιοπαθειών και Κληρονομικών Καρδιαγγειακών Νοσημάτων (ΚΚΝ), συμμετείχε στην μελέτη αυτή και παραθέτει τα συμπεράσματα της έρευνας.

Για την διερεύνηση της αιτίας του Συνδρόμου του Αιφνίδιου Αρρυθμικού Θανάτου των νέων (ΣΑΑΘ) συνιστώνται δύο μέθοδοι διερεύνησης:

### **(1) Το πρώτο μοντέλο διερεύνησης λέγεται: *Molecular Autopsy (Μοριακή αυτοψία)***

Περιλαμβάνει την φύλαξη των ζωτικών οργάνων του θύματος και την εξέταση του νεκροτομικού υλικού ( κυρίως της καρδιάς) σε Ιατρικά Κέντρα που διαθέτουν εξειδίκευση και μεγάλη εμπειρία στην παθολογία της καρδιάς σε μια προσπάθεια να αναγνωρισθεί δομική καρδιακή νόσος όπως είναι οι Μυοκαρδιοπάθειες. Στις περιπτώσεις που η νεκροψία και η ιστοπαθολογική εξέταση είναι αρνητική για ύπαρξη μυοκαρδιοπάθειας (negative-autopsy), συνιστάται γενετική διερεύνηση (Molecular autopsy) στο φυλασσόμενο δείγμα του DNA, για γονίδια που δεν σχετίζονται με δομική καρδιακή νόσο (Genetic testing for non-structural disease). Με απλά λόγια συνιστάται γενετικός έλεγχος που δεν θα στοχεύει στα γονίδια των Μυοκαρδιοπαθειών αλλά θα στοχεύει γονίδια αρρυθμικών ηλεκτρικών συνδρόμων όπως είναι οι καναλοπάθειες ( channelopathies) και η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία.

## **(2) Το δεύτερο μοντέλο διερεύνησης λέγεται : *Clinical Guided Genetic Screening***

Περιλαμβάνει σαν πρώτο μέτρο την κλινική και λεπτομερή καρδιολογική διερεύνηση της οικογένειας του θύματος με σκοπό να ανιχνεύσει στους συγγενείς του θύματος κάποιο Κληρονομικό Καρδιαγγειακό Νόσημα (ΚΚΝ). Ο έλεγχος περιλαμβάνει μελέτη του οικογενειακού ιστορικού, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηχοκαρδιογράφημα και άλλες απεικονιστικές εξετάσεις ανάλογα με την περίπτωση. Στο πρώτο άτομο που θα αναγνωριστούν κλινικά ευρήματα ΚΚΝ ( Index case) διενεργείται κατευθυνόμενη γενετική διερεύνηση με βάση τα κλινικά ευρήματα. Με απλά λόγια εάν από την κλινική διερεύνηση των γονιών ή των αδελφών του θύματος τεθούν υπόνοιες για ύπαρξη Μυοκαρδιοπάθεια τότε συνιστάται να γίνει γενετικός έλεγχος στο άτομο που παρουσιάζει τα παθολογικά ευρήματα και ο οποίος θα περιλαμβάνει τα γονίδια που αφορούν την μυοκαρδιοπάθεια αυτή. Παρομοίως εάν από την κλινική διερεύνηση προκύψουν ευρήματα καναλλοπαθειών (channelopathies) τότε θα γίνει γενετικός έλεγχος για τα γονίδια των καναλλοπαθειών. Εάν εντοπιστεί παθογόνος μετάλλαξη στο μέλος της οικογένειας του θύματος που παρουσιάζει τα ύποπτα κλινικά ευρήματα τότε θα γίνει προσπάθεια ανίχνευσης του γονιδίου αυτού και στο DNA του θύματος ( στο αίμα ή το ιστολογικό υλικό του θύματος που έχει φυλαχθεί). Με την μέθοδο αυτή ο κλινικά κατευθυνόμενος γενετικός έλεγχος οδηγεί στον εντοπισμό της αιτίας του αιφνίδιου θανάτου του νεαρού ατόμου.

Τα συμπεράσματα της έρευνας έδειξαν ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων ( 65% περιπτώσεων ) ο αιφνίδιος θάνατος των νέων οφείλεται κυρίως σε καρδιαγγειακά αίτια. Στις ηλικίες κάτω των 20 ετών οι κυριότερες αιτίες ήταν οι μυοκαρδιοπάθειες, συγγενείς καρδιοπάθειες, μυοκαρδίτιδες και συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων. Στις ηλικίες άνω των 20 ετών κυριαρχούσε η στεφανιαία νόσος κυρίως στα άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό.

Στο υλικό που μελετήθηκε, η νεκροψία και νεκροτομή δεν εντόπισαν την αιτία θανάτου στο 18% των περιπτώσεων αιφνίδιου θανάτου. Είκοσι οικογένειες αποδέχθηκαν να υποβληθούν σε λεπτομερή καρδιολογικό έλεγχο με σκοπό την διερεύνηση της αιτίας του αιφνίδιου θανάτου. Η μελέτη έγινε με τους δύο τρόπους που προαναφέρθηκαν. Η αιτία θανάτου εντοπίστηκε στο 25% των οικογενειών που ερευνήθηκαν. Σε τρεις οικογένειες υπήρχαν διαγνωστικά κριτήρια υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας και μυοκαρδιοπάθειας δεξιάς κοιλίας αντίστοιχα, τα οποία επιβεβαιώθηκαν και γενετικά τόσο στο DNA της οικογένειας όσο και στο DNA του θύματος. Σε δύο οικογένειες υπήρχαν στοιχεία συνδρόμου Long QT και πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας αντίστοιχα, που και αυτά επιβεβαιώθηκαν από τον γενετικό έλεγχο στο DNA της οικογένειας και στο DNA του θύματος.

Η έρευνα αυτή έδειξε ότι ο κλινικά καθοδηγούμενος γενετικός έλεγχος έχει σημαντική διαγνωστική σημασία και μπορεί να εντοπίσει την αιτία του αιφνίδιου θανάτου σε νεαρά άτομα που παραμένουν αδιάγνωστα από την ιστοπαθολογική διερεύνηση. Βοηθά επίσης στο να εντοπισθούν πάσχουσες οικογένειες με ΚΚΝ που δεν κατέστη δυνατό να διαγνωστούν από τον συνήθη έλεγχο (υποκλινικές μορφές).

Ο γενετικός έλεγχος χρησιμοποιείται σήμερα σε ευρεία έκταση σαν διαγνωστικό εργαλείο σε περιπτώσεις ΣΑΑΘ. Σύμφωνα με τις πρόσφατη αναφορά (statement) Ομάδας Ειδικών ( Expert Consensus Statement), σε περιπτώσεις ΣΑΑΘ θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο περιεκτικής ή στοχευμένης γενετικής ανάλυσης για συγκεκριμένη ομάδα γονιδίων ( ion channel genetic testing : RYR2, KCNQ1, KCNH2, και SCN5A). Γενετικός έλεγχος για τα συγκεκριμένα γονίδια συνιστάται επίσης ( Recommended) εάν υπάρχουν περιστασιακά στοιχεία που κατευθύνουν στην διάγνωση συνδρόμου LQTS και πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (CRVT).

Είναι πολύ σημαντική η ανεύρεση της αιτίας του θανάτου σε περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου νεαρών ατόμων, διότι σε ένα μεγάλο ποσοστό οφείλονται σε Κληρονομικά Καρδιαγγειακά Νοσήματα (ΚΚΝ) και ενδεχόμενα να υπάρχουν και άλλα άτομα στην οικογένεια του θύματος που να πάσχουν από το ίδιο νόσημα και να μη το γνωρίζουν. Τονίζεται ότι σε ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων τα ΚΚΝ δεν δίνουν ενοχλήματα, ή αν δίδουν υποεκτιμούνται και μπορεί η πρώτη και τελευταία εκδήλωση να είναι το επεισόδιο του ΑΚΘ. Υπολογίζεται ότι σε ποσοστό 22-53% των οικογενειών με το ΣΑΑΘ εντοπίζεται κάποιο ΚΚΝ.

Ο καρδιολογικός έλεγχος της οικογένειας του θύματος είναι πολύ σημαντικός στο να εντοπιστούν και άλλα άτομα στην οικογένεια του θύματος που να πάσχουν από το ίδιο νόσημα και να μη το γνωρίζουν και ενδεχόμενα να ευρίσκονται σε κίνδυνο. Ο γενετικός έλεγχος με την μεθοδολογία που περιγράφουμε θα επιβεβαιώσει την κλινική διάγνωση και θα ανιχνεύσει ασυμπτωματικούς φορείς της νόσου. Ο εντοπισμός των ατόμων αυτών και η κατάλληλη θεραπευτική τους αντιμετώπιση είναι σημαντική για την πρόληψη των επιπλοκών της νόσου και του ΑΚΘ. Παράλληλα στους συγγενείς του θύματος με αρνητικό κλινικό και γενετικό έλεγχο θα δοθεί η διαβεβαίωση ότι δεν πάσχουν από το συγκεκριμένο νόσημα και ότι ο κίνδυνος ΑΚΘ είναι χαμηλός. Η συγκεκριμένη διαδικασία έχει εφαρμοστεί και σε αριθμό αδιευκρίνιστων περιπτώσεων ΣΑΑΘ στη Κύπρο με σημαντικά θετικά αποτελέσματα.

Επισυνάπτεται το πλήρες άρθρο.

Δημοσιεύθηκε στο Ιατρικό περιοδικό: Europace (2017) 0,1-9

doi:10.1093/europace/euw362

### **Λοΐζος Αντωνιάδης**

Καρδιολόγος

MD PhD FESC FACC

Διεύθυνση Κλινικής: Ρωμανού 8 Λυκαβητός, Λευκωσία

E-mail : [lantonio@cytanet.com.cy](mailto:lantonio@cytanet.com.cy)

Τηλ: 99608403