

Mort sobtada en l'edat pediàtrica

Ferran Rosés-Noguer^{1,2}, Ferran Gran-Ipiña¹

¹ Unitat de Cardiologia Pediàtrica, Hospital Infantil. Campus Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ² Paediatric Cardiology Department. Royal Brompton and Harefield NHS Trust. Londres (Regne Unit)

Un episodi de mort sobtada inexplicada en adults joves i infants pot estar associat a la presència de malalties cardiovasculars i sol tenir un efecte devastador en la família i en la societat en general, ja que sovint té lloc en persones aparentment amb bona salut i sense cap malaltia de base prèvia. En aquest editorial en comentarem les definicions i les causes, i sobretot aportarem informació sobre la utilitat de l'autòpsia molecular i la importància de l'estudi familiar.

Es defineix com a síndrome de mort sobtada inexplicada (*Sudden Unexplained Death Syndrome [SUDS]*) la mort sobtada que transcorre de forma immediata o poques hores després de l'inici dels símptomes, i amb causa no explicada. En el cas que l'afectat sigui un infant de menys d'un any, s'utilitza la terminologia de síndrome de mort sobtada inexplicada del lactant (*Sudden Unexplained Death in Infancy [SUDI]*). Davant d'un d'aquests casos és obligatori portar a terme un estudi forense exhaustiu que inclogui un examen de les circumstàncies de la mort, així com un estudi infeccios, patològic i toxicològic per cercar-ne les possibles causes. Quan en l'autòpsia no s'observa cap alteració, s'assumeix com una mort sobtada de causa cardíaca. Si durant l'autòpsia, en l'estudi patològic cardiovascular, no s'observa cap alteració, es defineix com un cas de síndrome de mort sobtada arritmogènica (*Sudden Arrhythmic Death Syndrome [SADS]*), en pacients de més d'un any, o síndrome de mort sobtada del lactant (*Sudden Infant Death in Infancy [SIDS]*), si el cas té lloc en menors d'un any¹.

La incidència de mort sobtada cardíaca en la població general varia en funció dels estudis consultats, però s'estima que està entre 1,3 i 8,5 casos per cada 100.000 persones/any. De fet, en l'edat pediàtrica la incidència és més propera al límit inferior (1,3/100.000) i en l'edat adulta és més freqüent (8,5/100.000) associada a una incidència més alta de la miocardiopatia isquèmica².

La incidència de casos de SIDS s'estima en 0,4-0,5 casos per 1.000 nounats vius³, i s'observa un pic d'incidència en infants del sexe masculí entre els 2-4 mesos d'edat i en els mesos d'hivern, en els lactants que dormen boca-terrosa o amb els pares. A més, a pesar de les múltiples campanyes de sensibilització, el nombre actual de SIDS ha arribat a una fase *plateau* i el nombre de SIDS continua sent la primera causa de mort en menors d'un any fora del període neonatal.

Les causes d'un cas de mort sobtada inexplicada poden ser infeccions, asma, tromboembolisme pulmonar, malalties cardiovasculars, malalties metabòliques, neurològiques com l'epilèpsia, així com també accidents o episodis d'agressió o violència. Específicament dins les causes cardiovasculars de la síndrome de mort sobtada, té lloc per un conjunt heterogeni de malalties que de forma genèrica es poden separar en les que tenen alguna anomalia cardíaca estructural i les que són purament arrítmiques, en les quals l'estructura cardíaca és estrictament normal.

Dins de les causes estructurals, tenim les miocardiopaties hereditàries, com la miocardiopatia hipertròfica, la miocardiopatia dilatada, la miocardiopatia restrictiva, la miocardiopatia no compactada i la miocardiopatia arritmogènica. Hi ha altres causes estructurals no hereditàries, com ara la miocarditis, les cardiopaties congènites i les malalties coronàries.

Per contra, en el grup de les causes purament arritmogèniques, en què l'estructura cardíaca és estrictament normal, es pressuposa que la causa de la mort s'ha produït per l'existència d'una arrítmia que, òbviament, no es pot identificar en la necròpsia i, per tant, aquesta és estrictament normal, o altrament anomenada autòpsia «blanca». De fet, fins al 30% dels casos de SUDS presenten un estudi *postmortem* completament normal i, per tant, es pressuposa que aquestes morts són degudes a arrítmies cardíques. Dins aquest grup trobem les anomenades canalopaties, que consisteixen en malalties genètiques que afecten la funció dels canals iònics cardíacs responsables de generar els impulsos elèctrics necessaris per la contracció cardíaca. Dins d'aquest grup trobem la síndrome de QT llarg (LQTS), la síndrome de QT curt (SQTS), la taquicàrdia ventricular polimòrfica catecolaminèrgica (CPVT), la síndrome dels Brugada (BrS) i la fibril·lació ventricular idiopàtica (IVF). A part de les causes cardíques, també trobem causes metabòliques, com algunes malalties mitocondrials, i també algunes formes d'epilèpsia que s'associen a episodis de mort sobtada (*Sudden unexplained death in epilepsy [SUDEP]*)⁴.

L'etiologia dels casos de mort sobtada durant el primer any de vida és molt més complexa i desconeguda. De fet, fins al 70-80% dels casos de SUDI no s'identifica una causa que justifiqui la mort de l'infant en l'estudi *postmortem*, i per això es classifiquen dins la categoria de SIDS. La teoria fisiopatològica de les SIDS més acceptada actualment consisteix en un model de triple risc⁵, en què convergeixen un pacient vulnerable amb una predisposició genètica, afegit a la presència de fenòmens externs estressants, i que té lloc en un període de desenvolupament crític. Aquests casos sovint estan associats a fenòmens externs, com el cas de nadons que dormen de bocaterrosa o que dormen al mateix llit amb els pares, i també a l'exposició al fum del tabac⁶.

L'autòpsia molecular consisteix en l'extracció d'una mostra d'ADN en els casos de mort sobtada en què no s'ha pogut establir una etiologia, amb l'objectiu de fer un estudi genètic en cerca de possibles malalties genètiques que no tenen cap alteració estructural i que, per tant, no són identificables a l'autòpsia.

La primera referència de la utilització de l'autòpsia molecular és de l'any 1999, quan el grup de la Clínica Mayo dels Estats Units va diagnosticar un cas de LQTS en una autòpsia molecular d'una jove de 19 anys que havia patit un episodi de mort sobtada en una piscina de poca profunditat⁷. Aquest fet va fer sospitar els autors que era poc probable que es tractés d'un episodi real d'ofegament i, per tant, van fer una autòpsia molecular que va revelar la presència d'una deleció al gen *KCNQ1*, responsable de la síndrome de QT llarg tipus 1. Amb aquest diagnòstic, van estudiar llavors la mare i la germana del cas índex, i van trobar també la mateixa alteració genètica, fet que va conduir a recomanar tractament preventiu mèdic davant el risc de mort sobtada que tenien, a pesar que mai havien tingut cap simptomatologia.

Així doncs, aquest cas demostra la importància de la realització de l'autòpsia molecular en casos de mort sobtada en què no s'ha pogut trobar cap alteració a l'autòpsia. No tan sols és una eina útil per identificar la causa de la mort del cas índex, sinó que també permet identificar familiars amb la mateixa alteració genètica, que potencialment presenten risc de patir un episodi de mort sobtada.

Des de la publicació del primer cas el 1999, i amb els avenços de la tecnologia en el camp de la seqüenciació genètica massiva, el nombre d'estudis científics que demostren la utilitat de l'autòpsia molecular ha crescut de forma exponencial. Estudis fets en casos de SADS, és a dir, en casos de més d'1 any d'edat, l'autòpsia molecular identifica una possible alteració genètica responsable de la mort del pacient aproximadament en el 30% dels casos⁸. En els estudis amb casos de SIDS, la utilitat reportada de l'autòpsia molecular és molt menor, i malgrat que fa uns quants anys els primers estudis mostraven un rendiment diagnòstic aproximadament del 15-20% dels casos⁹, estudis recents mostren que només aproximadament el 5% dels casos de SIDS són deguts a causes cardíaques³, i aproximadament l'1-2% són de causes no cardíaques, sobretot metabòliques i neurològiques¹⁰. Això evidencia que ens queda molt camí per recórrer en la investigació de les causes d'aquestes morts tant devastadores.

A pesar de la indubtable utilitat de l'autòpsia molecular per tal d'arribar a un diagnòstic definitiu, els resultats obtinguts d'aquesta tècnica requereixen una interpretació molt cautelosa perquè de vegades és impossible afirmar que les alteracions genètiques identificades en l'autòpsia molecular són realment les causants de la mort del pacient, ja que es donen en gens atípics o bé en gens associats a malalties conegudes però que no han estat descrites prèviament en la literatura, i per tant són considerades variants de significat incert (*variants of unknown significance [VUS]*). Aquestes variacions identificades a l'ADN tant podrien correspondre simplement a variants benignes de la seqüència d'ADN que tenen moltes persones sanes, com també ser realment alteracions que podrien ser potencialment molt greus. Així doncs, la gran pedra angular de l'autòpsia molecular rau en l'anàlisi de la relació causa-efecte d'aquestes alteracions trobades, i a saber destriar les que no tindran cap repercussió de les potencialment causants d'episodis de mort sobtada. Aquesta anàlisi és sovint molt complexa i requereix un estudi exhaustiu no tan sols des del punt de vista genètic i bioinformàtic, sinó també des del punt de vista clínic, amb la revisió cardiològica dels familiars de primer grau del cas índex. Aquest estudi es fa amb la intenció d'esbrinar si presenten alguna alteració clínica que ajudi a reforçar la relació causa-efecte entre les troballes genètiques de la persona que ha mort, amb el fenotip observat en els seus familiars directes. L'estudi compartit ajuda a destriar les variants realment importants en aquella família de les variants normals que no tenen cap importància i que simplement corresponen a canvis benignes en l'ADN, sense cap repercussió clínica. A més, ajuden a identificar si hi ha altres membres de la família en risc, o bé si la possible alteració genètica es troba només en el cas índex i, per tant, es tracta d'una mutació de *novo*.

Davant un cas de mort sobtada, l'estudi de tots els familiars de primer grau té una importància especial de cara a identificar persones que puguin tenir la mateixa malaltia que el cas índex. De fet, en estudis fets en casos de SADS s'ha observat que l'estudi exhaustiu dels familiars de primer grau ha arribat a trobar un diagnòstic probable en fins

el 50% dels casos¹¹. La utilitat de l'estudi cardiovascular dels fills de casos de SADS ha estat estudiat recentment i pot ajudar a identificar la causa de la mort en el 30% dels casos¹².

Aquest fet no és estrany, ja que la majoria de causes de mort sobtada presenten una patró d'herència autosòmica dominant.

Les proves recomanades per aquest estudi cardiovascular inclouen la realització d'una història familiar de fins a tres generacions per cercar possibles altres casos de mort sobtada en persones joves, síncope, epilèpsia, ofegaments, etc. A més, és necessari fer una exploració física completa, un electrocardiograma, un ecocardiograma, un Holter i una prova d'esforç a tots els familiars de primer grau. Aquestes proves no són invasives i permeten descartar o confirmar la presència d'una alteració cardíaca en la majoria de casos. De totes formes, quan les proves són normals és aconsellable fer un estudi amb ressonància magnètica cardíaca, i també fer tests de provocació farmacològica amb ajmalina/flecaïnida, o adrenalina.

Sovint, davant un cas de mort sobtada, la situació emocional fa que es demori la consulta a equips especialistes en malalties cardíques hereditàries. A més, en tractar-se d'un cas de mort sobtada, la custòdia i l'estudi de les causes està sota custòdia judicial i medicolegal, de manera que es necessiten diversos mesos per tal de concloure el cas i enviar un informe definitiu a la família. En altres casos té lloc la situació inversa, i és la mateixa família qui davant la falta de respostes busca professionals experts en aquestes situacions per estudiar els familiars de primer grau.

Davant un episodi de mort sobtada és essencial l'abordatge del cas índex i la família des d'un punt de vista multidisciplinari. Per tal d'arribar a oferir una atenció integral i d'excel·lència, es requereix una estreta col·laboració entre jutges, metges forenses, genetistes, consellers genètics i bioinformàtics, cardiòlegs d'adults i pediàtrics experts en malalties cardíques hereditàries i arrítmies, neuròlegs, experts en malalties metabòliques, pediatres d'atenció primària i metges de família, i infermeres especialitzades. A més, la naturalesa sobtada i inexplicada de la majoria de casos provoca una situació d'estrès emocional molt important als familiars, així que és especialment rellevant que els equips multidisciplinaris comptin també amb psicòlegs i amb grups d'ajuda i associacions de pacients.

Bibliografia

1. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C et al. HRS/EHRA/APHR Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. Expert Consensus Statement on Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA and APhRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;e75-e106.
2. Ackerman MJ. State of postmortem genetic testing known as the cardiac channel molecular autopsy in the forensic evaluation of unexplained sudden cardiac death in the young. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32Suppl2:S86-9.
3. Tester DJ, Wong LCH, Chanana P, Jaye A, Evans JM, FitzPatrick DR et al. Cardiac Genetic Predisposition in Sudden Infant Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1217-27.
4. Auerbach DS, Jones J, Clawson BC, Offord J, Lenk GM, Ogiwara I et al. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One*. 2013;8:e77843.
5. Guntheroth WG, Spiers PS. The Triple Risk Hypotheses in Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics*. 2002;110:e64.
6. Wilders R. Cardiac ion channelopathies and the sudden infant death syndrome. *ISRN Cardiol*. 2012;2012:846171.
7. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ, Edwards WD. Molecular diagnosis of the inherited long-QT syndrome in a woman who died after near-drowning. *N Engl J Med*. 1999;341:1121-5.
8. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation*. 2005;112:207-13.
9. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2000;343:262-7.
10. Tester DJ, Wong LCH, Chanana P, Gray B, Jaye A, Evans JM et al. Exome-Wide Rare Variant Analyses in Sudden Infant Death Syndrome. *J Pediatr*. 2018;203:423-8.e11.
11. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J*. 2008;29:1670-80.
12. Wong LC, Roses-Noguer F, Tili JA, Behr ER. Cardiac evaluation of pediatric relatives in sudden arrhythmic death syndrome: a 2-center experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:800-6.