

Commento editoriale

Dalla perdita alla prevenzione: cosa ci insegna la morte improvvisa giovanile

Mattia Targetti¹, Elisabetta Cerbai², Michele Emdin^{3,4}, Iacopo Olivotto¹

¹Unit Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

²Cattedra di Farmacologia, Dipartimento Neurofarba, Università degli Studi, Firenze

³Fondazione Toscana G. Monasterio, Pisa

⁴Istituto di Scienze della Vita, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

G Ital Cardiol 2022;23(3):211-213

La morte improvvisa giovanile è un evento che interessa spesso individui apparentemente sani, come nel caso degli atleti, ed è prevalentemente dovuta a patologie cardiovascolari su base congenita o geneticamente determinate^{1,2}. Tra le cause prevalenti si riscontrano sia cardiopatie strutturali quali cardiomiopatie, patologie del tessuto di conduzione, arteriopatie, miocarditi, valvulopatie e malformazioni coronariche, che forme prive di un substrato anatomopatologico evidente, le cosiddette forme "a cuore sano", legate a malattie genetiche dei canali ionici². A tutt'oggi l'epidemiologia della morte cardiaca improvvisa (*sudden cardiac death*, SCD) resta sconosciuta in molte realtà territoriali, per l'eterogeneità della popolazione in studio e delle tecniche diagnostiche utilizzate. La maggiore limitazione è però costituita dal fatto che, anche nei paesi con sistemi sanitari avanzati, la raccolta degli eventi è incompleta e non basata su protocolli sistematici. Ne conseguono, salvo rare eccezioni, analisi forzatamente retrospettive del fenomeno, con tutte le limitazioni del caso¹. Quello che ormai appare assodato è che l'incidenza della SCD nella popolazione generale incrementa con l'età, da 0.01 per 1000/anno negli individui <35 anni, a confronto di valori molto più elevati negli over 60² e che è significativamente più elevata negli atleti che nei non atleti (0.23%/anno vs 0.09%/anno) suggerendo un ruolo dell'attività fisica quale fattore scatenante³.

Poche condizioni mediche sono più traumatiche della SCD giovanile per la sua presentazione drammatica e l'impatto sulla famiglia e sulla comunità, una tragedia la cui portata umana e sociale non deve sottrarre lucidità al personale sanitario, proprio nei momenti più critici per la sua corretta gestione. Perché anche la SCD è un evento che richiede una "cura", anche nel momento in cui l'evento fatale si annuncia come un danno irreparabile. Questa deve comprendere: una diagnosi eziologica sicura, la gestione del lutto dei familiari, l'esclusione di responsabilità e la prevenzione di nuovi episodi in soggetti a rischio². In un sistema non preparato e in assenza di protocolli ben strutturati⁴, si assiste ad un fiorire di occasioni mancate, che non di rado rappresentano la regola nei casi di SCD giovanile. Ciò deriva da comportamenti errati, spes-

so legati a scelte non consapevoli: il senso di tragica futilità, il timore di esacerbare il dolore della famiglia nel chiedere il consenso ai vari approfondimenti e anche, inutile nasconderselo, un istinto di negazione potente che può coinvolgere anche l'autorità giudiziaria o il professionista medico incaricato. Queste difficoltà finiscono però per rendere vane le lezioni che ogni caso di morte improvvisa può fornirci, perdendone il possibile beneficio a favore dell'intera comunità⁵.

La posta in palio è particolarmente alta nel caso delle SCD dovute a patologie genetiche, in cui il corretto inquadramento eziologico è presupposto fondamentale per l'attuazione di misure preventive e terapeutiche a livello familiare. L'esperienza internazionale ha dimostrato che la diagnosi eziologica parte dalla raccolta sistematica dei casi tramite la creazione di registri, nazionali o regionali e dall'analisi centralizzata degli eventi da parte di un team multidisciplinare con specifica expertise nell'ambito⁶. Ad esempio, nel Regno Unito, il Cardiac Risk in the Young (St. George's University, Londra) riceve ogni anno circa 400 cuori interi da tutto il Regno Unito per esser esaminati da patologi esperti quando sussiste il sospetto di cardiopatia genetica. Negli Stati Uniti è stato sviluppato nel 2003 il database All National Collegiate Athletic Association Deaths.

In Italia, la Regione Veneto ha attivato, a partire dagli anni '90, un registro per le morti improvvise giovanili, il quale ha permesso di identificare in maniera efficace l'eziologia della morte improvvisa e conseguentemente diagnosticare i parenti affetti fino a quel momento non noti. La sistematica raccolta dei casi, la loro analisi e gli studi condotti grazie a questi dati hanno poi apportato numerosi avanzamenti scientifici nel panorama internazionale delle cardiopatie associate al rischio di SCD, contribuendo in modo determinante alla comprensione del fenomeno (<https://www.dctv.unipd.it/dipartimento/sedi-e-strutture/strutture/anatomia-patologica-cardio-toraco-vascolare>).

In Toscana, il recente progetto ToRSADE ha dato avvio alla costituzione del Registro Regionale delle Morti Improvvise. Nei 30 mesi di attività di ricerca, finanziata dalla Regione Toscana, sono stati raccolti, per la sola area fiorentina, 22 casi di SCD o arresto cardiaco resuscitato, non riconducibili a cause extracardiache (es. traumatiche o tossicologiche) o ictus/infarto miocardico. Questo dato è in linea con la stima di 1 evento su 100000 individui nella popolazione generale. Tutti i casi sono stati sistematicamente analizzati mediante indagine di sequenziamento genetico di nuova generazione (*next generation sequencing*, NGS) e, per quelli di SCD, autoptica. La combinazione tra indagine autoptica e genetico-molecolare ha permesso di identificare 8 mutazioni patogeniche e si è

© 2022 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Prof. Iacopo Olivotto Unit Cardiomiopatie, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Viale Pieraccini 1, 50134 Firenze
e-mail: iacopo.olivotto@unifi.it

rivelata decisiva per la conferma diagnostica in 3 casi su 22 (www.torsade.it). Analogamente, il progetto JUST coinvolge la Scuola Superiore Sant'Anna, Università di Pisa, Fondazione Toscana G. Monasterio, AOUP e USL Nordovest e riunisce cardiologi, genetisti, medici legali, anatomopatologi proponendosi di espandere la conoscenza della morte improvvisa giovanile, di definire strategie di prevenzione e di elevare gli standard di diagnosi, prevenzione e terapia. La combinazione tra indagine autoptica e genetico-molecolare ha permesso di identificare 13 mutazioni patogeniche. I due progetti toscani hanno portato alla costituzione di un registro informatico condiviso per la raccolta retrospettiva e prospettica dei casi di morte improvvisa giovanile anche abortita e di casistiche di pazienti a rischio.

Dalle diverse esperienze nazionali e internazionali, emerge ormai in modo chiaro il necessario *modus operandi* per un corretto studio del fenomeno della morte improvvisa giovanile. Tutti i casi di SCD devono essere analizzati in modo dettagliato, a partire dall'accurata valutazione anatomopatologica: l'autopsia rappresenta la prima e talora l'unica opportunità di stabilire la causa della morte. Escluse le cause extracardiache, il cuore deve essere esaminato in modo approfondito da patologi esperti in patologie cardiovascolari, in accordo con i protocolli nazionali e le linee guida internazionali^{4,5}. La valutazione deve essere corredata da una precisa raccolta dei dati anamnestici: età, sesso, occupazione professionale, eventuale attività sportiva praticata, le circostanze della morte; l'anamnesi remota, eventuali indagini diagnostiche e strumentali precedenti, eventuali terapie farmacologiche e la storia familiare. L'esame può essere completato da indagini genetiche qualora la patologia rilevata sia geneticamente determinata o nei casi di cuore strutturalmente normale ("autopsia molecolare")^{7,8}. Nel caso di patologie ereditarie, la rete multidisciplinare deve prevedere infine lo screening cardiologico ed eventualmente genetico dei familiari per identificare soggetti affetti prima non diagnosticati e avviare così importanti misure terapeutiche e preventive del potenziale rischio aritmico⁵.

È in questo scenario che si inserisce l'articolata rete multidisciplinare dell'Emilia-Romagna per la raccolta e lo studio dei casi di SCD giovanile, creata nel 2018. In questo lavoro, Leone et al.⁹ descrivono l'organizzazione della rete originata su iniziativa di anatomopatologi, cardiologi e genetisti del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi col supporto della Regione Emilia-Romagna, dall'Università di Bologna, l'Autorità Giudiziaria e della rete integrata dei servizi regionali tra cui quella per le donazioni e trapianti. Il protocollo organizzativo prevede l'adozione di una terminologia condivisa, l'individuazione di precisi criteri di inclusione ed esclusione, l'ottimizzazione del numero delle autopsie diagnostiche, garantendo la standardizzazione dell'esame autoptico. Quando indicato, è prevista l'analisi genetica con tecniche NGS, secondo pannelli specificamente creati e dedicati a cardiomiopatie, canalopatie o patologia aortica. I dati così ottenuti vengono poi discussi collegialmente con i professionisti coinvolti e, una volta ottenuta la diagnosi finale, viene valutata insieme al medico curante la modalità di coinvolgimento dei familiari, ai quali viene infine proposto lo screening cardiologico e l'eventuale consulenza genetica.

Già nei primi 2 anni di attività della rete multidisciplinare dell'Emilia-Romagna per la raccolta e lo studio dei casi di SCD giovanile sono stati esaminati 50 casi di SCD provenienti da tutta la regione, nella maggior parte dei casi comprensiva

dell'analisi del cuore in toto. Questo approccio sistematico e sequenziale ha permesso di stabilire con precisione l'epidemiologia dei casi di SCD, le circostanze e la causa della morte, ambito in cui l'esame anatomopatologico è stato talora sufficiente ma che nella maggior parte dei casi ha richiesto approfondimenti genetici oltre che tossicologici. Complessivamente, i casi, infatti, di SCD a cuore strutturalmente normale o con reperti aspecifici erano il 44%. Una percentuale non trascurabile era rappresentata dalle cause tossicologiche che sono state esclusivamente o in concorso la causa del decesso. Il 10% dei casi di SCD si sono verificati durante attività sportiva, confermando anche in questa casistica la rilevanza epidemiologica della correlazione tra sport e SCD, eventi che sebbene significativamente ridotti dall'introduzione dello screening ECG pre-partecipativo obbligatorio¹⁰ di fatto rimangono ancora una sfida diagnostica decisamente attuale; sullo sfondo rimane sempre l'importanza di una capillare ed estensiva diffusione di competenze e di strumentazione adatta a efficaci manovre rianimatorie da parte degli astanti, che rappresenta l'ultimo step della rete di protezione dagli eventi di SCD nei casi in cui i passaggi preventivi non siano stati sufficienti.

Nella serie di Leone et al., la causa più frequente di SCD sono state le malattie del miocardio (genetiche o acquisite), seguite da patologia coronarica e da sindromi aritmiche primitive, forme cioè a cuore strutturalmente normale. Queste ultime risultano significativamente meno prevalenti rispetto ad altre casistiche presenti in letteratura, suggerendo che molte morti di causa "ignota" siano in realtà legate ad una insufficiente resa diagnostica al tavolo autoptico.

Risultato di grande interesse è il dato relativo allo screening familiare. Circa il 30% delle famiglie di soggetti deceduti per cause ereditarie, certe o presunte, si sono sottoposte a indagini cardiologiche mirate. Nel 13% dei casi sono stati identificati soggetti affetti da cardiomiopatie o canalopatie non precedentemente note, di cui uno con profilo di rischio aritmico elevato, tale da costituire indicazione a impianto di defibrillatore in prevenzione primaria. Il 58% dei familiari sottoposti a test genetico sono risultati portatori della mutazione, di cui 4 portatori di mutazione patogenetica o potenzialmente tale per gene desmosomiale e dei canali ionici (3 PKP2 e 1 KCNQ1), genotipo che merita attenzione e relative misure di stile di vita anche nei soggetti che non hanno manifestazioni fenotipiche di malattia¹¹.

L'esperienza di Leone et al. ha infine permesso di focalizzare la principale criticità legata allo studio della SCD, che consiste nella ricezione di materiale biologico insufficiente o non idoneo all'estrazione del DNA per le indagini genetiche. Per questo motivo, oltre al cuore e al sangue intero, deve essere effettuato il prelievo *post-mortem* di altri tessuti (milza, fegato), allo scopo di aumentare la probabilità di successo della diagnosi genetica.

Nel complesso, la rete multidisciplinare dell'Emilia-Romagna per lo studio della SCD giovanile rappresenta un modello vincente di integrazione tra specialisti in diverse discipline ed evidenzia l'estrema importanza di coinvolgere figure con specifiche ed elevate competenze scientifiche nell'ambito della morte improvvisa e delle sue cause. Si tratta di un esempio virtuoso di *networking* tra la rete multidisciplinare e il tessuto organizzativo regionale, che permette da una parte di identificare precocemente soggetti a rischio, con evidente impatto in termini di vite salvate, e dall'altra di ampliare le conoscenze

scientifiche per meglio comprendere e prevenire gli eventi di SCD. L'esperienza dell'Emilia-Romagna arricchisce così il panorama dei registri regionali, ancora scarsamente popolato, e offre un esempio prezioso che, una volta implementato con l'esperienza maturata negli altri Centri, fornisce lo stimolo ed il prezioso *know-how* per la realizzazione, ormai urgente, di reti analoghe laddove non ancora presenti, elemento da cui un sistema sanitario avanzato non può più prescindere. Proprio per questo, l'esperienza autonoma delle regioni richiama con forza la necessità di un quadro organico nazionale, regolato da leggi apposite, che incentivi l'attivazione di tutti gli strumenti a nostra disposizione per una diagnosi delle cause di SCD con la partecipazione attiva del sistema sanitario e delle autorità dello stato.

È all'analisi della Camera di Deputati una proposta di legge in merito a "Disposizioni per l'introduzione dell'obbligo di diagnosi autoptica istologica e molecolare nei casi di morte improvvisa in età infantile e giovanile", primo firmatario On. Paolo Siani¹². La proposta, presentata il 2 luglio 2021 e assegnata alla XII Commissione Affari sociali, non ha ancora iniziato l'iter parlamentare ma presenta numerosi spunti interessanti, tra cui:

- l'obbligatorietà dell'autopsia comprensiva di prelievi per esame tossicologico e molecolare per le morti improvvise giovanili entro i 40 anni di età o entro i 50, "nei casi in cui ci siano condizioni cliniche che fanno presupporre un importante impatto per i familiari viventi";
- la creazione di una rete di riferimento nazionale e "di un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale incentrato sulla morte improvvisa giovanile, con le aziende ospedaliere universitarie", in questo simile a quanto già intrapreso – ad esempio – dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi sulla scorta del progetto ToRSADE;
- interventi di formazione, prevenzione, promozione della ricerca scientifica e la creazione di un Registro Nazionale, con la rete di riferimento e l'Istituto Superiore di Sanità.

L'onere economico stimato per un'iniziativa di questa portata è di circa 2 milioni di euro l'anno; un impegno modesto, dimostrazione del fatto che infrastrutture e conoscenze sono già largamente disponibili sul territorio. È la volontà politica a livello nazionale che può segnare un passo ulteriore nell'attuazione del diritto alla salute individuale e della collettività, a partire dalle esperienze regionali come quelle di Emilia-Romagna, Veneto e Toscana.

BIBLIOGRAFIA

1. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med* 2016;37:2441-52.
2. Rizzo S, Carturan E, De Gaspari M, Pilichou K, Thiene G, Basso C. Update on cardiomyopathies and sudden cardiac death. *Forensic Sci Res* 2019;4:202-10.
3. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1959-63.
4. Basso C, Aguilera B, Banner J, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017;471:691-705.
5. Priori SG, Blomström-Lundqvist C.

- 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J* 2015;36:2757-9.
6. Paratz ED, Rowsell L, Zentner D, et al. Cardiac arrest and sudden cardiac death registries: a systematic review of global coverage. *Open Heart* 2020;7:e001195.
7. Tester DJ, Ackerman MJ. The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:166-72.
8. Neves R, Tester DJ, Simpson MA, Behr ER, Ackerman MJ, Giudicessi JR. Exome sequencing highlights a potential role for concealed cardiomyopathies in youthful sudden cardiac death. *Circ Genom Precis Med* 2021 Dec 24. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003497 [Epub ahead of print].
9. Leone O, Agostini V, Graziosi M, et

al. La morte improvvisa giovanile e in età adulta: cause e concause. L'esperienza della rete multidisciplinare in Emilia-Romagna. *G Ital Cardiol* 2022;23:200-10.

10. Zorzi A, Vio R, Bettella N, Corrado D. Criteria for interpretation of the athlete's ECG: a critical appraisal. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020;43:882-90.
11. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1290-7.
12. Proposta di legge Siani: "Disposizioni per l'introduzione dell'obbligo di diagnosi autoptica istologica e molecolare nei casi di morte improvvisa in età infantile e giovanile". Camera dei Deputati, atto 3192 del 2 luglio 2021.