

Tre buoni motivi per richiedere sempre un'autopsia nei casi di morte improvvisa giovanile

Giulia d'Amati, Cira R.T. di Gioia, Paola F. Silenzi, Pietro Gallo

Sezione di Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, Roma

Key words:

Autopsy;
Juvenile sudden death;
Mutation analysis;
Prevention; Screening.

The aim of this review is to underline the reasons why a *post-mortem* examination has to be performed in all cases of juvenile sudden death. Sudden death in children and young adults can be caused by potentially heritable cardiovascular disorders and fatal outcome is often the first symptom in apparently healthy subjects. In these cases, a careful autopsy, performed according to a standardized protocol, becomes the sole diagnostic tool to guide clinical and molecular genetic family screening and to adopt the proper therapeutic and preventive strategies. Thus, a *post-mortem* examination is a fundamental part of a multidisciplinary approach to the issue of juvenile sudden death.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (4): 209-215)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 9 aprile 2008;
nuova stesura il 18
giugno 2008; accettato il
20 giugno 2008.

Per la corrispondenza:

Prof. Giulia d'Amati

Sezione di
Anatomia Patologica
Dipartimento di
Medicina Sperimentale
Sapienza Università
di Roma

Policlinico Umberto I
Viale Regina Elena, 324
00161 Roma
E-mail: giulia.damati@
uniroma1.it

Introduzione

Il riscontro diagnostico necroscopico (o autopsia, dal greco "guardare con i propri occhi") consiste in un esame dettagliato condotto sul cadavere e sui suoi organi interni con il fine principale di formulare una diagnosi sulla causa di morte. Esso comprende, oltre all'analisi macroscopica, anche lo studio istologico degli organi e dei parenchimi e, in casi selezionati (come ad esempio i decessi per malattie infettive o le morti improvvise [MI]), anche l'analisi microbiologica, tossicologica e le indagini biomolecolari¹.

Nel corso dell'evoluzione storica della Medicina, l'esame autoptico ha rivestito un ruolo di fondamentale importanza per la comprensione dei processi morbosi, e questo ruolo non si è affatto esaurito ai tempi attuali, specialmente per quanto concerne lo studio di nuove entità nosologiche che periodicamente fanno la loro comparsa, come nel caso dell'AIDS o della SARS. Inoltre, la continua introduzione di nuovi farmaci nei protocolli terapeutici rende necessaria la caratterizzazione delle conseguenti modificazioni d'organo, nonché del substrato morfologico dei potenziali effetti collaterali o delle complicità. La corretta descrizione dei quadri morfologici è anche determinante per l'inquadramento diagnostico di malattie su base genetica, ai fini dell'informazione e della prevenzione in ambito familiare. Inoltre, la diagnosi di causa di morte è di importanza critica ai fini della descrizione dell'epidemiologia delle malattie, su cui a sua volta si basano le scelte economiche della sanità pubblica.

È opportuno sottolineare infine il ruolo dell'autopsia nella formazione pre- e post-laurea del professionista sanitario, nell'educazione medica continua e nel controllo di qualità degli atti medici.

A dispetto dell'inevitabile utilità ai fini diagnostici, epidemiologici, didattici e scientifici, stiamo assistendo ad un declino progressivo nel numero di esami autoptici richiesti annualmente negli ospedali universitari, sia in Europa che negli Stati Uniti. In Inghilterra, ad esempio, il numero di esami effettuati attualmente è pari a circa un quarto del numero totale dei decessi². Tra i motivi invocati per spiegare questo preoccupante fenomeno vi è senza dubbio la crescita relativa dell'impatto economico di questo esame sul budget delle strutture che lo richiedono, come conseguenza dei tagli alla spesa pubblica sanitaria. Inoltre, dato l'incremento del numero di denunce da parte dei familiari per supposti errori diagnostici fatali, i medici curanti sono più restii a richiedere l'esame autoptico nei casi di patologie complesse e di difficile interpretazione in vita, anche in considerazione del fatto che spesso esso rappresenta per le famiglie un'esacerbazione del dolore per la perdita subita. Tuttavia, secondo recenti indagini, oltre l'80% dei familiari di soggetti sottoposti ad esame autoptico³ ha successivamente dichiarato di sentirsi rassicurato circa le circostanze di morte dei loro congiunti e di essere cosciente del potenziale contributo dell'autopsia al progresso del sapere medico. Inoltre, la maggior parte delle famiglie intervistate considerava l'autopsia come un completamento dell'assistenza medica prestata in vita.

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La morte improvvisa (MI) giovanile è dovuta nella maggior parte dei casi a cause cardiache, di cui il decesso è spesso il primo segno clinico in soggetti in apparenti buone condizioni di salute. In tali casi richiedere l'autopsia risulta di importanza fondamentale in quanto questa, se condotta secondo un protocollo standardizzato ed associata all'analisi tossicologica dei fluidi biologici e al prelievo di tessuti per le indagini molecolari, risulta l'unico strumento in grado di identificare la causa di morte. Nella MI giovanile la diagnosi autoptica guida inoltre il "counseling" e l'indagine clinica e genetico-molecolare dei familiari delle giovani vittime, che consente a sua volta di adottare le appropriate strategie terapeutiche e di prevenzione. L'esame *post-mortem* è quindi una componente necessaria e fondamentale dell'approccio multidisciplinare al problema della MI giovanile. La sistematica raccolta delle diagnosi autoptiche è inoltre l'unico strumento per ottenere dati epidemiologici circa le cause di MI in età giovanile nella nostra nazione, che sono di fondamentale importanza ai fini dell'adozione di appropriate strategie di prevenzione.

Questioni aperte. Con il termine MI cardiaca *sine materia* si definiscono i decessi che rimangono inspiegati dopo l'analisi morfologica macro- e microscopica, probabilmente dovute a malattie cardiache non strutturali geneticamente determinate, come la sindrome del QT lungo, la sindrome del QT corto, la sindrome di Brugada e quella delle tachicardie ventricolari polimorfe catecolaminergiche, dovute a mutazioni nei geni che codificano per proteine dei canali ionici della membrana miocellulare e del reticolo sarcoplasmatico. Nei casi di MI per cardiomiopatie e di MI *sine materia* risulta di fondamentale importanza effettuare un'autopsia completa di indagine molecolare ("autopsia molecolare") al fine di individuare l'esistenza di mutazioni patogene nei probandi e di poterne verificare l'eventuale presenza nei familiari di primo grado.

Le ipotesi. L'ipotesi di lavoro più plausibile e concreta per ottimizzare lo studio autoptico della MI giovanile è quella di creare dei centri diagnostici di riferimento a livello regionale.

È chiaro come l'atteggiamento del medico curante sia fondamentale nel facilitare la comprensione e l'accettazione serena da parte dei familiari dei motivi che lo inducono a richiedere l'esame autoptico, e delle ricadute positive di quest'ultimo ai fini dello studio e della prevenzione delle malattie. La capacità di comprensione e di condivisione del dolore altrui è una dote necessaria a chi affronta la professione medica, ed è indispensabile nella gestione della morte del malato, qualora questo evento si verifichi. Il ruolo del medico nei confronti del paziente non si esaurisce infatti con il decesso di quest'ultimo: esistono una serie di procedure, regolate non solo dal codice deontologico, ma anche da specifiche norme giuridiche, che vanno attivate alla morte di ciascun individuo e che competono in larga parte agli operatori sanitari, in primo luogo al medico curante. Queste procedure possono essere nel loro complesso definite come l'applicazione della *medicina necroscopica* e comprendono:

- l'accertamento della morte;
- la formulazione della diagnosi di morte;
- la comunicazione della diagnosi all'autorità competente;

- l'attivazione di procedure giudiziarie qualora insorga il sospetto che il decesso sia dovuto a cause delittuose.

La legge italiana stabilisce l'obbligatorietà di denuncia al Comune da parte dei medici curanti della causa di morte dei loro assistiti (D.P.R. 10 settembre 1990, n. 285, regolamento di polizia mortuaria; Legge del 15 febbraio 1961, n. 83, norme per il riscontro diagnostico sui cadaveri). Nel caso di decesso senza assistenza medica, la denuncia della presunta causa di morte è fatta dal medico necroscopo, nominato da ciascuna Azienda Sanitaria Locale. Laddove il semplice esame esterno del cadavere e l'evidenza delle circostanze del decesso non siano sufficienti per permettere di formulare la diagnosi di causa di morte, allora si ricorre all'autopsia. Secondo la normativa vigente nei casi di morte naturale, l'autopsia viene denominata *riscontro diagnostico necroscopico*. In sintesi la legge italiana assegna al riscontro diagnostico le seguenti finalità:

- 1) la verifica anatomica della diagnosi clinica;
- 2) il chiarimento di quesiti clinico-scientifici relativi al caso;
- 3) il riscontro di malattie infettive e diffuse o sospette tali, ai fini dell'igiene pubblica;
- 4) l'accertamento della causa della morte nelle persone decedute senza assistenza medica, trasportate in ospedale o in obitorio;
- 5) l'accertamento della causa della morte nelle persone decedute a domicilio quando sussista il dubbio sulla causa stessa.

È importante sottolineare come il riscontro autoptico sia *obbligatorio* nel caso di persone decedute senza assistenza medica in qualsiasi luogo e poi trasportate in ospedale o in un deposito di osservazione. In tutti gli altri casi esso è facoltativo ed è disposto di autorità, non essendo richiesto il consenso dei familiari. Un'eccezione a questa regola è prevista dalla Legge n. 31 del 2 febbraio 2006, sul riscontro diagnostico nella morte inaspettata del feto e nella sindrome della MI del lattante, che colpisce un infante ogni 500-1000 nati e si pone come la più frequente causa di decesso nel primo anno di vita. Questa legge stabilisce infatti che i lattanti morti improvvisamente entro 1 anno di vita senza causa apparente ed i feti deceduti anch'essi senza causa apparente dopo la 25ª settimana di gestazione debbano essere sottoposti a riscontro diagnostico con il consenso di entrambi i genitori. La legge stabilisce inoltre l'adozione di un unico protocollo autoptico a livello nazionale e prevede l'individuazione di centri di riferimento regionali, universitari od ospedalieri, per l'effettuazione del protocollo autoptico.

Ruolo dell'autopsia nello studio delle malattie cardiovascolari

Il contributo dell'esame *post-mortem* allo studio e alla prevenzione delle malattie cardiovascolari è di grande importanza ed è ancora estremamente attuale: ad esempio, l'autopsia riveste a tutt'oggi un ruolo cardine nella descrizione dell'epidemiologia e dei fattori di rischio dell'aterosclerosi e delle sue complicanze cardiache e cerebrali, che risulta particolarmente importante ai fini della prevenzione⁴⁻⁶; essa contribuisce inoltre alla verifica dell'efficacia di determinate terapie, nonché delle loro complicanze, come recentemente dimostrato dallo studio dei risultati a lungo

termine dell'angioplastica coronarica percutanea con stent medicati⁷. Sull'analisi morfologica al tavolo autoptico si basa inoltre la verifica dell'efficacia di metodiche di imaging cardiovascolare^{8,9}. All'autopsia dobbiamo infine le prime descrizioni dettagliate di nuove entità nosografiche, come nel caso della cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro¹⁰ o del ventricolo sinistro non compatto¹¹, nonché un contributo agli studi di correlazione genotipo-fenotipo nell'ambito delle cardiomiopatie su base genetica.

Quanti e quali motivi per richiedere sempre l'autopsia nei casi di morte improvvisa giovanile?

La MI è un evento naturale, repentino ed inaspettato che si verifica entro 1-6h dalla manifestazione dei sintomi in soggetti apparentemente sani, o le cui condizioni non fossero tali da renderne prevedibile il decesso. La MI giovanile per definizione colpisce soggetti di età >1 anno, mentre il limite superiore di età varia tra 35 e 40 anni a seconda delle diverse casistiche riportate. L'incidenza di questo evento negli Stati Uniti varia tra 1.3 a 8.5 per 100 000 individui/anno¹², verosimilmente in rapporto all'arco di età considerato, mentre è pari a circa 1 per 100 000 individui/anno in Italia¹³. L'esame *post-mortem* in questi casi è indispensabile, poiché comporta delle potenziali ricadute al fine di prevenire la perdita di ulteriori giovani vite¹⁴.

Le implicazioni della diagnosi autoptica nella morte improvvisa giovanile

La corretta identificazione delle cause della MI giovanile è possibile solo attraverso un accurato esame *post-mortem*; la sistematica raccolta delle diagnosi autoptiche è l'unico strumento per ottenere dati epidemiologici circa le cause di MI in età giovanile nella nostra nazione, che sono di fondamentale importanza ai fini dell'adozione di appropriate strategie di prevenzione.

A questo riguardo, studi autoptici sistematici condotti sino ad oggi nelle Regioni Veneto e Lazio^{15,16} hanno evidenziato come solo una minoranza dei casi (20-30%) di MI giovanile sia dovuta a cause extracardiache e mostrano risultati analoghi circa la distribuzione delle cause cardiache di morte (Tabella 1)^{16,17}. Si rileva infatti come circa un quarto delle MI giovanili sia secondario a complicanze dell'aterosclerosi coronarica, mentre le anomalie congenite delle coronarie sono responsabili del 2-4% dei decessi; un ulteriore 20-25% complessivo di MI giovanili è secondario a cardiomiopatie, tra cui la più frequente è la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (responsabile del 12% e del 13% delle MI, rispettivamente nel Lazio e nel Veneto) seguita dalla cardiomiopatia ipertrofica. Vi è una maggiore variabilità tra le due diverse casistiche per quanto riguarda la frequenza della miocardite (2-10%), del prolasso della valvola mitrale (3-11%) e, soprattutto, della MI *sine materia*. Quest'ultimo termine definisce i decessi che rimangono inspiegati dopo l'analisi morfologica macro- e microscopica. La frequenza della MI *sine materia* è molto variabile, non solo a livello italiano, ma anche nelle casistiche provenienti da altre nazioni, e va complessivamente dal 6% al 40% dei casi di MI giovanile riportati in lettera-

Tabella 1. Substrato morfologico delle morti improvvise giovanili di natura cardiaca. Confronto tra la casistica della Regione Veneto e quella della Regione Lazio.

| | Regione Veneto ^a 1979-1999 (n=273) | Regione Lazio ^b 2001-2005 (n=100) |
|----------------------------------|---|--|
| Cardiomiopatia aritmogena | | |
| del ventricolo destro | 13% | 12% |
| Cardiomiopatia ipertrofica | 7% | 4% |
| Cardiomiopatia dilatativa | 4% | 4% |
| Aterosclerosi coronarica | 19% | 24% |
| Patologie coronariche | | |
| non aterosclerotiche | 2% | 4% |
| Ipertrafia ventricolare sinistra | 2% | 9% |
| Miocardite | 10% | 2% |
| Prolasso della valvola mitrale | 11% | 3% |
| Cardiopatie congenite | 10% | 10% |
| Alterazioni del sistema | | |
| di conduzione | 9% | 2% |
| Dissezione aortica | 5% | 3% |
| <i>Sine materia</i> | 6% | 20% |
| Altro | 2% | 3% |

^adati da Corrado et al.¹⁷; ^bdati da Gioia et al.¹⁶.

tura¹⁵⁻²⁰. Queste differenze sono ascrivibili, almeno in parte, alla mancata standardizzazione della definizione di MI giovanile (range di età, intervallo tra la presentazione dei sintomi e la morte) e alla mancanza di uniformità dei protocolli metodologici e dei criteri diagnostici all'indagine autoptica.

A questo riguardo, un discorso particolare merita il protocollo di indagine autoptica delle MI *sine materia*. È noto infatti come alla base di questi eventi possano esservi malattie cardiache non strutturali geneticamente determinate, come la sindrome del QT lungo, la sindrome del QT corto, la sindrome di Brugada e quella delle tachicardie ventricolari polimorfe catecolaminergiche, dovute a mutazioni nei geni che codificano per proteine dei canali ionici della membrana miocellulare e del reticolo sarcoplasmatico²¹. Lo screening genetico molecolare *post-mortem* di queste patologie ("autopsia molecolare") ha permesso di identificare in casistiche selezionate di MI giovanili *sine materia* fino al 35% di casi di mutazioni putative dei canali ionici²²⁻²⁴. Poiché spesso la MI è la prima manifestazione clinica di queste malattie, si comprende quale sia l'importanza di effettuare un'autopsia completa di indagine molecolare nei casi di MI *sine materia*, al fine di individuare l'esistenza di mutazioni patogene nei probandi e di poterne verificare l'eventuale presenza nei familiari di primo grado. Per un approfondimento sull'autopsia molecolare nella MI si rimanda alla rassegna pubblicata recentemente su questa rivista da Carturan et al.²⁵.

L'ottimizzazione della diagnosi autoptica nella MI giovanile, che è un presupposto fondamentale per disegnare l'epidemiologia e contribuire alla prevenzione di questo fenomeno, dipende largamente dall'adozione di un protocollo di indagine standardizzato, che includa la raccolta della storia clinica e delle circostanze della morte, lo studio morfologico di organi e tessuti ed, in particolare, del cuore, a livello macro- e microscopico, le indagini tossicologi-

che sui fluidi biologici ed anche, ove necessaria, l'analisi molecolare sui tessuti autoptici. Un importante contributo in questa direzione a livello nazionale viene dal Gruppo di Studio Italiano di Patologia Cardiovascolare²⁶ e, più recentemente, a livello europeo, dall'Associazione Europea di Patologia Cardiovascolare²⁷.

Il "counseling" familiare

Una volta effettuata l'autopsia, un compito fondamentale è quello della comunicazione della diagnosi di morte alle famiglie. Informare le famiglie è un atto doveroso, ed è inoltre assolutamente necessario in quei casi in cui la MI giovanile svela l'esistenza di una cardiomiopatia o di una malattia dei canali ionici, geneticamente determinata. Per i familiari si tratta di un lutto devastante, che lascia in loro una traccia indelebile. Fornire loro una diagnosi è sicuramente necessario, ma non è sufficiente: essi chiedono una spiegazione sui motivi del decesso, vogliono sapere se e come si sarebbe potuto evitare e, soprattutto, vogliono sapere se esiste il rischio che un altro evento si verifichi in seno alla stessa famiglia. Il risultato dell'autopsia guida il "counseling" familiare: nel caso venga individuata una patologia cardiaca acquisita (ad esempio una miocardite virale) come substrato morfologico del decesso, i parenti possono essere rassicurati sul fatto che questa diagnosi non comporta un aumento del rischio di MI in seno alla stessa famiglia. Se invece viene diagnosticata una cardiomiopatia familiare (come la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro o la cardiomiopatia ipertrofica), o se il caso viene inquadrato tra le MI *sine materia* i familiari devono essere indirizzati verso uno screening clinico-cardiologico ed eventualmente genetico-molecolare.

Lo screening delle famiglie

Lo screening clinico-cardiologico delle famiglie è estremamente importante nell'identificare parenti di primo grado a rischio di MI nei casi di cardiomiopatia e nelle MI *sine materia*; in quest'ultima evenienza, lo screening clinico-cardiologico orienta l'analisi mutazionale sui tessuti autoptici dei probandi ed è di essenziale utilità laddove quest'ultima non sia disponibile o non dia esito positivo per mutazioni note. Infatti, se i potenziali vantaggi dell'autopsia molecolare sono innegabili, è opportuno ricordare che, a fronte dei costi e dei tempi di indagine, nonché della necessità di disporre di laboratori attrezzati allo scopo sul territorio, la resa diagnostica dell'indagine genetico-molecolare in questo ambito non supera attualmente il 35%. Questi risultati sono in linea con osservazioni cliniche, che mostrano come l'analisi genetico-molecolare sia attualmente in grado di identificare mutazioni patogene nel 70% circa dei pazienti con sindrome del QT lungo e nel 10-20% di quelli con sindrome di Brugada^{28,29}. D'altro canto, la penetranza incompleta e la variabilità dell'espressione del fenotipo clinico sono frequenti nelle sindromi aritmiche familiari: in particolare, la sindrome del QT lungo ha una penetranza del 25% nelle famiglie, ed i criteri diagnostici convenzionali hanno una sensibilità pari al 38% nell'identificare i portatori delle mutazioni patogene³⁰. Inoltre, circa il 20% dei portatori di mutazioni patogene del recettore rianodinico di tipo 2 (RyR2) non mostra un fenotipo clinico di tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica³¹. Di conseguenza, l'esame clinico delle

famiglie può rivelarsi insufficiente e va quindi integrato, ove necessario, con l'analisi genetico-molecolare sui tessuti del probando; nel caso infatti venga riscontrata una mutazione patogena, questa può essere ricercata nei familiari, permettendo di identificare i portatori clinicamente silenti.

In base alla nostra personale esperienza¹⁶ nei casi di MI giovanile *sine materia*, o quando l'autopsia identifichi una cardiomiopatia come substrato del decesso improvviso, lo screening clinico dei familiari di primo grado, che deve includere la raccolta di un'accurata anamnesi familiare, l'ECG a riposo e sotto sforzo, l'ecocardiogramma e l'esame Holter, è in grado di individuare soggetti clinicamente affetti nel 25% delle famiglie dei probandi; l'analisi genetico-molecolare ha consentito di individuare mutazioni patogene di RyR2, KCNQ1 e KCNH2 nel 20% dei probandi. I nostri risultati sono sostanzialmente in accordo con quelli di Behr et al.³², che hanno identificato soggetti clinicamente affetti nel 22% delle famiglie esaminate. Questa percentuale sale al 28% in una casistica recentemente pubblicata da Tan et al.³³. Questi ultimi hanno confermato la diagnosi clinica in circa la metà delle famiglie con l'esame genetico-molecolare e, in base ai risultati di quest'ultimo, hanno potuto identificare portatori silenti di mutazioni patogene in seno alle famiglie studiate. L'esame clinico guidato dai risultati dell'autopsia mostra quindi una buona efficacia nell'identificare i familiari di primo grado affetti, e l'analisi mutazionale sui tessuti autoptici può fornire importanti informazioni aggiuntive, permettendo di identificare eventuali portatori sani di mutazioni patogene.

In conclusione, la diagnosi autoptica nei casi di MI giovanile ha una ricaduta potenziale di estrema importanza sulla prevenzione di nuove fatalità, ed è parte essenziale dell'approccio multidisciplinare a questo problema. Possiamo affermare quindi che il vero buon motivo per chiedere l'autopsia rimane, secoli dopo Morgagni, quello di ottenere una diagnosi: ciò che al giorno d'oggi aumenta il valore della diagnosi autoptica, tanto da poterla definire essenziale nell'ambito della MI giovanile, è che questa indirizza tanto il "counseling" quanto l'indagine clinica delle famiglie. Con ciò ci piace concludere citando la frase che il prof. Lucio Armani aveva fatto incidere alla fine del 1800 nella sala anatomica dell'Ospedale degli Incurabili di Napoli: "*Hic est locus ubi mors gaudet succurrere vitae*".

Casi clinico-patologici esemplificativi

Un ragazzo di 17 anni muore improvvisamente durante una discussione con gli amici³⁴. L'analisi della sua storia clinica evidenzia la presenza di episodi di dispnea notturna limitati all'infanzia ed un episodio lipotimico sotto sforzo all'età di 12 anni, a seguito del quale venivano effettuati una visita cardiologica con ECG standard ed ecocardiogramma, ed un elettroencefalogramma, con esito negativo. Dai 12 ai 16 anni pratica attività sportiva, che viene interrotta a causa di una frattura ossea.

L'esame autoptico, completo delle indagini tossicologiche (risultate negative), mostra a livello cardiaco un'infiltrazione di tipo prevalentemente adiposo del ventricolo

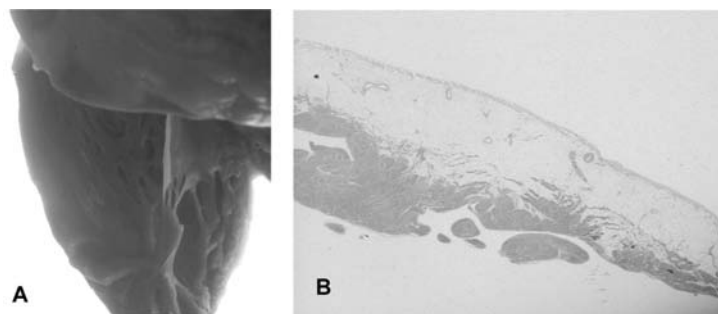


Figura 1. A: cuore del probando; parete libera del ventricolo destro. Si noti la porzione di miocardio della parete anteriore con marcato assottigliamento della componente miocardica che risulta sostituita da tessuto adiposo (positiva la prova della transilluminazione). B: quadro microscopico della stessa parete; si evidenzia un'infiltrazione transmurale di tipo fibroadiposo del miocardio ventricolare (ematossilina-eosina 2.5×).

destro, limitata alle pareti anteriore (Figura 1) e laterale e all'infundibolo polmonare, ove è presente un microaneurisma. Il quadro morfologico cardiaco risulta diagnostico per una forma segmentale di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Tra i familiari sottoposti a controllo cardiologico solo la madre manifesta all'esame ECG sotto sforzo una tachicardia ventricolare polimorfa (Figura 2A) che regredisce alla somministrazione di acebutolo (400 mg/die), per cui viene posta diagnosi di tachicardia ventricolare polimorfa cateolaminergica. In terapia con beta-bloccante, dopo un episodio di sincope, le viene impiantato un defibrillatore. A distanza di 1 anno, anche la sorella minore durante un esame ECG sotto sforzo manifesta un'aritmia ventricolare monomorfa che regredisce alla somministrazione di acebutolo (100 mg/die). Divenuta successivamente sintomatica, viene messa in terapia con beta-bloccante. L'esame genetico effettuato sul miocardio fissato in paraffina del probando e sui campioni di sangue dei familiari mette in evidenza una mutazione "non senso" del gene RYR2 nel probando e nelle due familiari affette (Figure 2B e 2C).

Una donna di 30 anni muore improvvisamente a casa dopo essere stata svegliata dal riposo notturno a causa del pianto della figlia neonata. Assidua frequentatrice di palestra per attività sportiva non agonistica, da 2 anni assume fluoxetina su prescrizione medica per sindrome ansiosa.

L'esame autoptico, completo dell'esame tossicologico (risultato negativo anche per la fluoxetina), non mostra alterazioni macro- e microscopiche a livello cardiaco (Figura 3). Il caso viene quindi classificato come MI *sine materia*. Il caso viene quindi classificato come MI *sine materia*. Il riesame a posteriori di un esame ECG eseguito qualche mese prima evidenzia allungamento dell'intervallo QT (QTc 548 ms), indirizzando verso la diagnosi di sindrome del QT lungo (Figura 4A). L'esame cardiologico dei familiari individua la stessa alterazione del segmento QT nell'esame ECG di uno dei due fratelli (maschio, 35 anni, QTc 489 ms), anch'egli, peraltro, in trattamento con la fluoxetina prescrittagli da un medico per sindrome depressiva (Figura 4B). L'esame genetico effettuato sul miocardio fissato in paraffina della probanda e sui campioni di sangue dei familiari non mette in evidenza alcuna mutazione nei geni KCNQ1, KCNH2 e SCN5A.

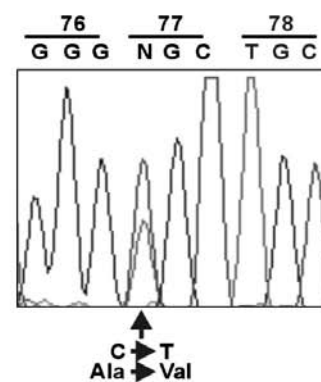
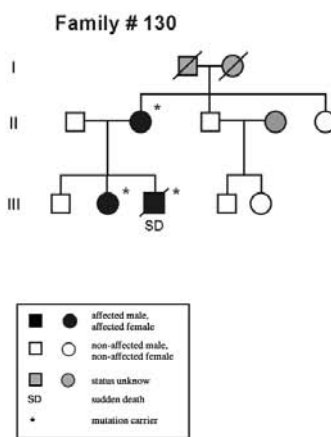
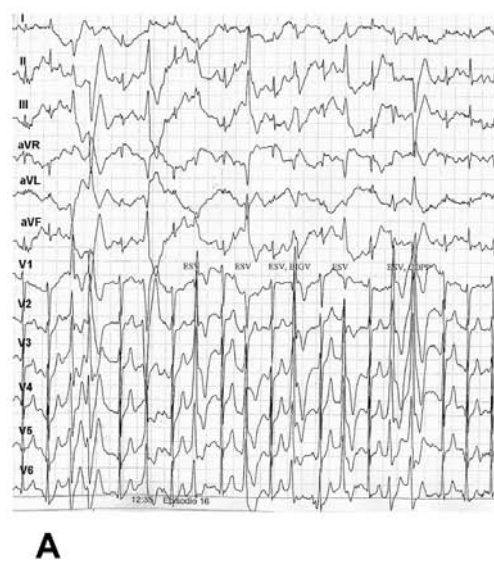


Figura 2. A: esame ECG sotto sforzo della madre del probando. Il tracciato mostra complessi ventricolari prematuri multifocali, sia isolati che in coppia. B: albero genealogico della famiglia. C: sequenza dell'esone 3 del recettore rianodinico di tipo 2 con evidenza della mutazione non senso C→T che porta alla sostituzione aminoacidica Ala77Val, presente nei tre componenti affetti della stessa famiglia. Da d'Amati et al.³⁴, modificata.

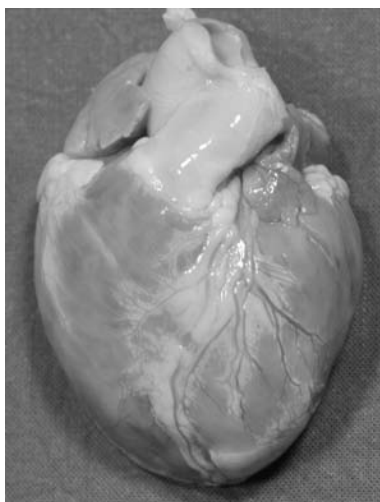


Figura 3. Cuore della probanda: aspetto macroscopico. Cuore di dimensioni normali (peso 290 g) ed esente da alterazioni degne di rilievo.

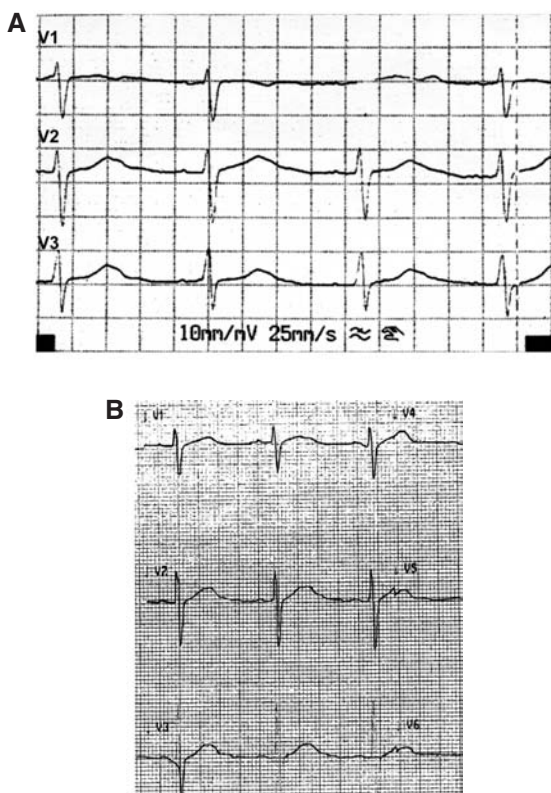


Figura 4. A: esame ECG della probanda: si noti in V_2 l'allungamento del tratto QT (QT/QTc 520/548 ms). B: esame ECG del fratello della probanda: presenza in V_2 dell'allungamento del tratto QT (QT/QTc 482/498 ms).

Riassunto

Lo scopo di questa rassegna è di evidenziare le ragioni per cui l'esame autoptico dovrebbe essere sempre richiesto nei casi di morte improvvisa giovanile. Questo evento può riconoscere come substrato una cardiomiopatia o un'aritmia cardiaca, geneticamente determinate, di cui la morte improvvisa è spesso il primo segno clinico in soggetti in apparenti buone condizioni di salute. Il primo

buon motivo per richiedere l'autopsia è che questo esame, condotto secondo un protocollo standardizzato (che include l'analisi tossicologica dei fluidi biologici e il prelievo di tessuti, preferibilmente non fissati, per le indagini molecolari) è l'unico strumento in grado di identificare la causa di morte. Altri due ottimi motivi derivano dal fatto che la diagnosi autoptica guida il "counseling" e l'indagine clinica e genetico-molecolare dei familiari delle giovani vittime, che consente a sua volta di adottare le appropriate strategie terapeutiche e di prevenzione. L'esame *post-mortem* è quindi una componente necessaria e fondamentale dell'approccio multidisciplinare al problema della morte improvvisa giovanile.

Parole chiave: Analisi mutazionale; Autopsia; Morte improvvisa giovanile; Prevenzione; Screening.

Ringraziamenti

Questa rassegna è stata possibile grazie a Fondazione Antonio Valentino Onlus e Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica (MIUR). Ringraziamo i nostri colleghi cardiologi prof. Camillo Autore, dr.ssa Elisabetta Zachara, dr.ssa Daniela Romeo, che seguono da anni le famiglie dei probandi.

Bibliografia

1. Maresi E, Franco V, d'Amati G. Il riscontro diagnostico necroscopico. In: Ruco L, Scarpa A, eds. Anatomia patologica: le basi. Torino: UTET, 2008: 1-41.
2. Sheaff MT, Hopster DJ. Post mortem technique handbook. 2nd edition. London: Springer-Verlag, 2005.
3. Royal College of Pathologists. Guidelines for post mortem reports. London: Royal College of Pathologists, 1993.
4. McMahan CA, McGill HC, Gidding SS, et al, for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. PDAY risk score predicts advanced coronary artery atherosclerosis in middle-aged persons as well as youth. *Atherosclerosis* 2007; 190: 370-7.
5. Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB, Laurberg JM, Falk E. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. *Stroke* 2007; 38: 2698-705.
6. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 940-9.
7. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193-202.
8. MacNeill BD, Lowe HC, Takano M, Fuster V, Jang IK. Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1333-42.
9. Espinola-Zavaleta N, Munoz-Castellanos L, Attié F, et al. Anatomic three-dimensional echocardiographic correlation of bicuspid aortic valve. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 46-53.
10. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129-33.
11. Burke A, Mont E, Kutys R, Virmani R. Left ventricular noncompaction: a pathological study of 14 cases. *Hum Pathol* 2005; 36: 403-11.
12. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 1039-44.
13. ISTAT. Annuario statistico italiano 2001. <http://www.istat.it>.
14. Schwartz PJ, Crotti L. Can a message from the dead save lives? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 247-9.

15. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 290-300.
Rassegna completa ed utile dal punto di vista metodologico.
16. di Gioia CR, Autore C, Romeo DM, et al. Sudden cardiac death in younger adults: autopsy diagnosis as a tool for preventive medicine. *Hum Pathol* 2006; 37: 794-801.
Casistica recente che fornisce un'analisi dettagliata delle cause di morte improvvisa giovanile in Italia e fornisce un esempio dell'utilità di un protocollo di indagine multidisciplinare.
17. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 399-408.
Casistica che fornisce un'analisi dettagliata delle cause di morte improvvisa giovanile in Italia.
18. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, et al. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004; 141: 829-34.
19. Puranik R, Chow CK, Dufflou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1277-82.
20. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1388-92.
21. Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW Jr, et al. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation* 2007; 116: 2325-45.
22. Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexpected death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1380-4.
23. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 240-6.
24. Di Paolo M, Luchini D, Bloise R, Priori SG. Postmortem molecular analysis in victims of sudden unexplained death. *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25: 182-4.
25. Carturan E, Basso C, Thiene G. Autopsia molecolare nella morte improvvisa. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 752-9.
Rassegna completa ed utile sulla problematica della morte improvvisa giovanile *sine materia*.
26. Gruppo di Studio Italiano di Patologia Cardiovascolare. Linee guida sullo studio della morte improvvisa. A cura di Caruso G, Maresi E, d'Amati G. <http://www.unict.it/GSIPC>.
Protocollo completo per l'indagine autoptica della morte improvvisa giovanile.
27. Basso C, Burke M, Fornes P, et al, on behalf of the Association for European Cardiovascular Pathology. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008; 452: 11-8.
Protocollo completo per l'indagine autoptica della morte improvvisa giovanile.
28. Splawski I, Shen J, Timothy KW, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000; 102: 1178-85.
29. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-6.
30. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-33.
31. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74.
32. Behr E, Wood DA, Wright M, et al, on behalf of the Sudden Arrhythmic Death Syndrome Steering Group. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1457-9.
33. 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.
34. d'Amati G, Bagattin A, Bauce B, et al. Juvenile sudden death in a family with polymorphic ventricular arrhythmias caused by a novel RyR2 gene mutation: evidence of specific morphological substrates. *Hum Pathol* 2005; 36: 761-7.