

Ani Kardiyak Ölümelerde Moleküler Otopsinin Önemi; Timothy Sendromu

83. BÖLÜM

Çetin Lütfi BAYDAR
Abdulkadir YILDIZ

GİRİŞ

Ani kardiyak ölüm (AKÖ) dünyada tüm ölümlerin %15-20'sini oluşturan bir halk sağlığı sorunu (1) olup kalıtsal bir kalp rahatsızlığının tek semptomu olarak ortaya çıkabileceğinden klinisyenler için önemli bir zorluk teşkil eder (2).

AKÖ, sağlıklı olarak bilinen veya ani ölümcül sonuca yol açacak şiddette bir hastalığı olduğu öngörülmeyen bir kişide semptomların başlangıcından itibaren bir saat içinde gerçekleşen kardiyak nedeni, doğal ve beklenmeyen ölümcül olay olarak tanımlanmıştır (3). Literatürde histopatolojik ve toksikolojik incelemelerin de yapıldığı detaylı otopsi çalışmalarına göre AKÖ'lerinin nedenleri arasında koroner aterosklerotik hastalığın ilk sırada yer aldığı, diğer nedenlerin ise hipertrofik kardiyomyopati, kalp tamponadı, myokardit, perikardit, kalp kapak hastalıkları gibi hastalıklar ve ani açıklanamayan kalp ölümü (AAKÖ) olduğu bildirilmiştir (4-10). AAKÖ dışındaki sözü edilen diğer nedenler adli tıp uzmanlarınca rutin otopsi uygulamalarıyla belirlenebilmekle birlikte birçok otopsi çalışmasında kardiyogenetik incelemelerin yapılmasında kısıtlılık yaşandığı ve bu nedenle ani açıklanamayan kalp ölümü sıklığının %3 ile %15,2 arasında olduğu bildirilmiştir (4, 6-8, 10, 11). 40 yaş altı genç ani ölüm olgularında ise ani açıklanamayan kalp ölümü sıklığı %30 ile %40'lara kadar çıkmaktadır (12, 13).

Yapılan çalışmalar AAKÖ'nün katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (KPVT), Uzun-QT sendromu (UQTS), Andersen's sendromu, Timothy sendromu (TS) ve Brugada sendromu gibi sendromlardan sorumlu patojen gen mutasyonları (CASQ2, hRyR2, KCNQ1, KCNH2 ve SCN5A gibi) ve/veya varyantları ile ilişkili olabileceğini, özellikle de genç ani ölüm olgularının %25-30'undan bu patojen gen mutasyonlarının sorumlu olduğunu göstermiştir (14-16). 35 yaş altı ani kardiyak ölümelerde ise ölüm nedeni olarak bu hastalıkların insidansı %40'a kadar yükselmektedir (17, 18). Ayrıca aritmojenik hastalıklara bağlı ani ölüm insidansları ile ilgili verilerin eksik olabileceği, boğulma, trafik kazaları gibi nedenlere atfedilen genç yaş ölümlerinin bir kısmının UQTS ve KPVT'li hastalarda efor, duygusal stres ile ortaya çıkmış ventriküler aritmeye bağlı gerçekleştiği de bildirilmiştir (13, 15). Bu hastalıklar nadiren kalpte yapısal bozukluğa neden olmaktadır. Bu hastalıklara bağlı ölümlerin postmortem incelemesinde ise genellikle normal histopatolojik ve toksikolojik sonuçlarla ölüm sebebi belirlenememekte ve "negatif otopsi" olarak değerlendirilmektedir (13). Kapsamlı bir otopsiye rağmen ölüm sebebinin belirlenemediği AAKÖ olgularında cesetten alınacak kan örneğinde genetik test yapılması altta yatan ölüm sebebini aydınlatılabilir. Moleküler otopsi olarak adlandırılan bu işlem, postmortem kan örneğinden DNA ekstraksiyonu yapılmasına ve ardından

ayene ve incelemeleri yaptırmayı reddetmiştir. Bu yönüyle koruyucu hekimlik uygulaması bu olguda risk altındaki bireylere ulaşma açısından yarım kalmış olsa da açıklanamayan kalp ölümü olarak değerlendirilebilecek bir ölümün etiyojisi belirlenmiş oldu.

SONUÇ

Moleküler otopsinin özellikle negatif otopsi olarak tanımlanan tüm ölümlerde rutin otopsi uygulamasına sokulması, nedeni belirlenemeyen birçok ölümün etiyojisinin aydınlatılmasını sağlayacağı gibi ölenlerin ailelerine genetik danışmanlık yapılarak risk altında olan bireylerin tespiti, erken tanısı ve tedavisini hatta ilerleyen genetik çalışmalarla bu hastalıkların bir sonraki nesle geçişinin önlenmesini de sağlayabilir. Ayrıca artık genomik tıp çağında olduğumuz bu dönemde gerek temel tıp eğitiminde gerekse tıpta uzmanlık eğitiminde hasta yakınlarıyla iletişim, detaylı anamnez, soy geçmiş sorgulanması, pedigrı analizleri, genetik geçişli hastalıklar ve moleküler otopsi dahil olmak üzere genetik incelemeler konularının daha ön plana çıkarılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;116(12):1887-906.
- Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, et al. Cardiac channelopathies and sudden death: recent clinical and genetic advances. *Biology*. 2017;6(1):7.
- 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(6):691-705.
- Ding Z, Yang M, Wang Y, et al. Retrospective analysis of 769 cases of sudden cardiac death from 2006 to 2015: a forensic experience in China. *Forensic Sci Med Pathol*. 2017;13(3):336-41.
- Rao D, Sood D, Pathak P, et al. A cause of sudden cardiac deaths on autopsy findings; a four-year report. *Emerg*. 2014;2(1):12.
- Wang H, Yao Q, Zhu S, et al. The autopsy study of 553 cases of sudden cardiac death in Chinese adults. *Heart Vessels*. 2014;29(4):486-95.
- Wu Q, Zhang L, Zheng J, et al. Forensic pathological study of 1656 cases of sudden cardiac death in southern China. *Medicine*. 2016;95(5).
- Barranco R, Vernazza N, Ventura F. Forensic pathological study of 334 cases of sudden cardiac death in Genoa (Italy) district. A seven-year report. *Rom J Leg Med*. 2019;27(1):10-5.
- Ifteni P, Barabas B, Gavris C, et al. Sudden cardiac death: autopsy findings in 7200 cases between 2001 and 2015. *Am J Forensic Med Pathol*. 2017;38(1):49-53.
- Yildiz A, Gürpınar SS, Yagci FE et al. Retrospective Analysis of Sudden Cardiac Deaths in a 10-Year Autopsy Series in the City of Isparta in Turkey. *Am J Forensic Med Pathol*. 2020. Volume Publish Ahead of Print - Issue - doi: 10.1097/PAF.0000000000000593
- Srivatsa UN, Swaminathan K, Munavara KSA, et al. Sudden cardiac death in South India: incidence, risk factors and pathology. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2016;16(4):121-5.
- Letsas KP, Efremidis M, Sideris A. Sudden cardiac death in the young: The emerging role of molecular autopsy. *Hellenic Journal of Cardiology: HJC= Hellenike Kardiologike Epitheorese*. 2017;58(2):151-2.
- Semsarian C, Ingles J, Wilde AA. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1290-6.
- Behr ER, Casey A, Sheppard M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart*. 2007;93(5):601-5.
- Tester DJ, Ackerman MJ. The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Current opinion in cardiology*. 2006;21(3):166-72.
- Sutphin BS, Boczek NJ, Barajas-Martinez H, et al. Molecular and functional characterization of rare CACNA1C variants in sudden unexplained death in the young. *Congenit Heart Dis*. 2016;11(6):683-92.
- Campuzano O, Sanchez-Molero O, Allegue C, et al. Post-mortem genetic analysis in juvenile cases of sudden cardiac death. *Forensic Sci Int*. 2014;245:30-7.
- Marcondes L, Crawford J, Earle N, et al. Long QT molecular autopsy in sudden unexplained death in the young (1-40 years old): Lessons learnt from an eight year experience in New Zealand. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196078.
- Semsarian C, Hamilton RM. Key role of the molecular autopsy in sudden unexpected death. *Heart Rhythm*. 2012;9(1):145-50.
- Han D, Xue X, Yan Y, Li G. Dysfunctional Cav1.2 channel in Timothy syndrome, from cell to bedside. *Experimental Biology and Medicine*. 2019;244(12):960-71.
- Walsh MA, Turner C, Timothy KW, et al. A multicentre study of patients with Timothy syndrome. *Ep Europace*. 2018;20(2):377-85.
- Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. CaV1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*. 2004;119(1):19-31.
- Napolitano C, Splawski I, Timothy KW, et al. Timothy syndrome. *GeneReviews* [Internet]: University of Washington, Seattle; 2015.
- Splawski I, Timothy KW, Decher N, et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium chan-

- nel mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(23):8089-96.
25. Lo-A-Njoe SM, Wilde AA, van Erven L, et al. Syndactyly and long QT syndrome (CaV1.2 missense mutation G406R) is associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2005;2(12):1365-8.
 26. Wilde AA, Behr ER. Genetic testing for inherited cardiac disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2013;10(10):571.
 27. Mellor G, Raju H, de Noronha SV, et al. Clinical characteristics and circumstances of death in the sudden arrhythmic death syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(6):1078-83.
 28. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation*. 2000;102(6):649-54.
 29. Tan HL, Hofman N, Van Langen IM, et al. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiologic and genetic examination in surviving relatives. *Circulation*. 2005;112(2):207-13.
 30. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation*. 1999;99(4):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(1):69-74.
 32. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(1):51-9.
 33. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13(8):1077-109.
 34. Gollob MH, Blier L, Brugada R, et al. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27(2):232-45.
 35. Bişgin A, Bozdoğan ST. Ani Kardiyak Ölümde Moleküler Otopsi Çalışması: Adli Tıpta Genomik ve İyi Hekimlik Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Adli Tıp-Özel Konular*. 2018;4(2):11-4.