

מוות פתאומי – בירור פתולוגי, קליני וגנטי

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל

2010



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף לאבחנת איכות

121	מבוא
122	הגדרות
122	קיצורים
123	הסיבות למוות פתאומי באנשים צעירים
124	עקרונות ביצוע הנתחה לאחר מוות פתאומי בלתי צפוי
125	אינטרפרטציית ממצאי הנתחה
127	סקר קליני לאבחון סיבת המוות
128	בירור גנטי
130	בעיות הקשורות בפירוש ויישום המידע גנטי
133	סיכום ההמלצות להקמת מערך לביצוע בדיקות גנטיות בתסמונות של SCD ואינדיקציות לביצוען
135	רשימת הספרות

הועדה לבדיקות גנטיות במחלות לב

דר' מיכאל ארז – יו"ר הועדה, ראש החוג למחלות שריר הלב והפריקרד, האיגוד הקרדיולוגי בישראל

חברי הועדה:

פרופ' אנדרי קרן – החוג למחלות שריר הלב והפריקרד, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
פרופ' סמי ויסקין – מזכיר החוג לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
פרופ' לאונרד בלידן – האגוד לקרדיולוגית ילדים
דר' אביבה לויטס – האגוד לקרדיולוגית ילדים
פרופ' אפרת להד – אגוד הגנטיקאים הרפואיים
פרופ' אילון פרס – אגוד הגנטיקאים הרפואיים

השתתפו בכתיבת המסמך:

פרופ' מיכאל גליקסון – יו"ר החוג לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
פרופ' עמוס כץ – החוג לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה, האיגוד הקרדיולוגי בישראל
פרופ' יהודה היס – מנהל המכון לרפואה משפטית
דר' גאונה אלטרסקו – אגוד הגנטיקאים הרפואיים

הועדה נתבקשה להמליץ לאגוד הקרדיולוגי על יישומן של בדיקות גנטיות בקרדיולוגיה. נושא התורשה במחלות לב סבוך וטעון מלהכיל את כל סוגי המחלות והבדיקות במסמך אחד. בחרנו להתחיל בתחום בו קיימת הסכמה רחבה בקרב המומחים העוסקים בנושא – מחלות הגורמות למוות פתאומי. לכן נקודת המוצא של המסמך הייתה בירור גנטי/משפחתי של דם לב או מוות פתאומי. בשלב הבא ניתן יהיה להרחיב את היריעה ולהכיל את ההמלצות על אותן המחלות עצמן בשל היותן גורם סיכון למוות פתאומי ו/או לאי ספיקת לב.

כאשר עוסקים במשפחה בה קרה מוות פתאומי בלתי צפוי באדם צעיר ובריא, או לאחר שאירעו הפרעות קצב מסכנת חיים באחד או יותר מבני המשפחה, המטרה היא לאבחן את הסיבה ולהעריך את הסיכון להתפתחות מחלת לב או הפרעות קצב מסכנות חיים ביתר בני המשפחה. פועל יוצא של האבחנה הוא התאמת הטיפול והמעקב הנדרשים בכל אחד מבני המשפחה. בכ- 50% מהמקרים, המוות הפתאומי בצעירים מיוחס למחלות לב תורשתיות ולעיתים הוא גם הביטוי ראשון למחלה במשפחה. מדובר במחלות גנטיות הנגרמות ע"י מוטציה נקודתית המועברת בד"כ בתורשה אוטוזומלית דומיננטית. לפי כך 50% מהקרובים בדרגה ראשונה צפויים להיות נשאים של המוטציה ורובם יבטאו את המחלה עם חדירות משתנה ותלות גיל.

ניצולים של החיאה לדם לב בלתי צפוי עוברים בדיקות רפואיות מקיפות המצביעות לרב על האטיולוגיה. כאשר עולה חשד לתסמונת לבבית תורשתית, נדרשים גם קרובי המשפחה לבצע בדיקות קליניות לאישור/שלילת האבחנה. בנוסף, ניתן לערוך בירור גנטי ב-DNA המופק מהחולים. אבחון מוטציה בגן הידוע כמחולל המחלה מאשר את האבחנה ומאפשר אבחון פרוספקטיבי של הקרובים הנשאים. כאשר הנפגע אינו בחיים הבעיה האבחונית כמו גם החרדה בקרב בני המשפחה קשים פי כמה. במצב זה, על מנת להגיע לאבחנה חייבים למצות את המרב מן הנתונים הזמינים: רמזים מהתיק הרפואי של הנפטר, הנתיחה שלאחר המוות ובדיקות בני המשפחה. המסמך מציג את עקרונות הבירור הקליני והפתולוגי במשפחות בהן אירע מוות פתאומי ודן באפשרויות ויישומים של הבירור הגנטי (1,2).

יש להדגיש שבמצב הקיים היום בארץ מרבית המשפחות הזקוקות לביצוע בדיקות גנטיות של תסמונות מוות פתאומי מופנות לביצוע הבירור במעבדות שירות בחו"ל, תהליך הגוזל זמן רב וממון רב, ולרוב מכוסה על ידי המשפחות עצמן.

מטרתנו לבסס מערך של בדיקות גנטיות בישראל אשר יאפשר בירור גנטי של מוות פתאומי.

הגדרות

אדם צעיר – שגילו מתחת ל 40 שנה

קרוב משפחה דרגה ראשונה – הורה, אח, אחות או ילד

קרוב משפחה דרגה שנייה - דוד/ה, אחיך/ית, נכד/ה, סבתה

תסמונת תורשתית – מחלה גנטית הנגרמת ע"י מוטציה נקודתית באחד מן הגנים הידועים כגורמים לתסמונת זו

סקר קליני – בדיקות רפואיות המתבצעות בבני המשפחה

פנוטיפ – הביטויים הקליניים של המחלה אצל הנבדק

מוטציה – שינוי גנטי האחראי לשינוי משמעותי במבנה, ביטוי או תפקוד החלבון המקודד, אשר גורם למחלה ושאינו מצוי באוכלוסיה בריאה

פולימורפיזם – שינוי גנטי נפוץ או נדיר הקיים באוכלוסיה בריאה ושאינו גורם במישרין למחלה

בדיקת סקר גנטית - בדיקת DNA של חולה ע"י ריצוף של מספר מצומצם של גנים מועמדים; דהינו גנים בהם תוארו בעבר מוטציות הגורמות למחלה שאובחנה אצל החולה

אבחון גנטי – בדיקת DNA למוטציה שנמצאה במשפחה ונחשבת כגורם למחלה

גנוטיפ – תוצאת האבחון הגנטי אצל הנבדק

קיצורים

LQT – תסמונת ה QT הארוך

Catecholamine dependent polymorphic ventricular tachycardia – CPVT

ARVC – קרדיומיופתיה אריתמוגנית של חדר ימין

HCM – קרדיומיופתיה היפרטרופית

DCM – קרדיומיופתיה מורחבת

LVH – היפרטרופיה של החדר השמאלי

VF – פרפור חדרים

SCD – מוות פתאומי sudden cardiac death

CSD – מחלת מערכת הולכה

הסיבות למוות פתאומי באנשים צעירים

שכיחותו של מוות פתאומי בלתי צפוי מוערכת כ- 1:100000 לשנה בצעירים עד גיל 30, ועולה באופן חד אל 1:1000 ויותר לשנה בבני 40 ומעלה. ההסבר לכך היא העלייה התלולה בשכיחות המחלה הכלילית בעשור הרביעי לחיים, אשר הופכת לגורם הדומיננטי למוות פתאומי מעבר לגיל 40-35.

הסיבות העיקריות למוות פתאומי בגילאים הצעירים הן (3):

1. מחלה ראשונית של המיוקרד : DCM , ARVC, HCM
2. מיוקרדיטיס
3. אנומליות מולדות של העורקים הכליליים
4. מחלה כלילית מוקדמת (היפרכולסטרולמיה משפחתית וכו')
5. מחלות רקמת חיבור : מרפן, צניחת המסתם המיטרלי
6. תסמונות אריתמיות ראשוניות : תסמונת ה QT הארוך, CPVT, תסמונת ברוגדה, תסמונת ה- QT הקצר, VF אידיופטי, WPW

ככלל, המוות הפתאומי נגרם ע"י הפרעת קצב מהירה ושכיח יותר בזמן פעילות גופנית/ספורטיבית או התרגשות, אבל אינו מוגבל לנסיבות אלה (1). סיפור קליני קודם של syncope והנסיבות בהן אירעה ההתמוטטות יכולות לכוון לאטיולוגיה של הפרעת הקצב ובכך להכניס סדר קדימויות למהלכי הבירור המתקיים.

אריתמיה במצב דחק פיזי או נפשי טיפוסיות לטכיקרדיה חדרית תלוית קטכולאמינים, אנומליה של עורק כלילי ושכיחות יותר בקרדיومیופתיות, מחלה כלילית ותסמונת ה QT ארוך מסוג LQT1. לאחרון נודעה נטייה מיוחדת לגרום אריתמיה בעת שחיה ושהיה במים.

גירוי קול או התרגשות ידועים כמעוררי אריתמיה ב LQT2, כמו גם האסוציאציה לנטילת תרופות מאריכות QT. הפרעות קצב בעת שינה טיפוסיות ל- LQT3 ולתסמונת ברוגדה כשבאחרונה האריתמיה יכולה להופיע בעת מחלת חם.

אנמנזה אישית של עישון/סכרת/היפרליפידמיה לצד סיפור משפחתי עשיר של מחלה כלילית/צרברוסקולרית מוקדמת ממקמים את האטיולוגיה האיסכמית בראש סולם הסיבות להפרעת הקצב.

נתיחה לאחר המוות הינה אמצעי מוכח לאבחון של חלק גדול מהמצבים הגורמים למוות פתאומי. בדיקת מקרוסקופית ובדיקה מיקרוסקופית משלימה אמורים לזהות את המחלות הכלולות בסעיפים 5-1 וכן סיבות לא-לבביות למוות פתאומי כגון תסחיף ריאתי, דמם תת עכבישי ואפילו התקף קטלני של אסטמה (4,5). כאשר האוטופסיה מצביעה על מחלה המועברת בתורשה – משתמע מכך שיש לחפש את המחלה בקרב בני המשפחה מדרגה I ולהרחיב את הסקר הקליני לקרובי משפחה מדרגה I אצל כל קרוב בו אובחנה המחלה (cascade testing). בכ- 20% מהמקרים המוות הפתאומי נגרם ע"י אריתמיה בנוכחות לב הנראה תקין באוטופסיה. מתוך אלה, ניתן בכ- 40-50% מהמקרים להגיע לאבחנה ע"י סקר קליני בקרב קרובי המשפחה. ברב המקרים מדובר בתסמונת אריתמית אבל מקצתם מאובחנים בסוף כקרדיومیופתיה שלא אובחנה בנתיחה. היות ורבות מהמחלות שבנדון מתאפיינות בחדירות תלויות גיל, פורסמו הנחיות למעקב קליני תקופתי אחר קרובי משפחה צעירים שנמצאו "בריאים" בסקר הראשון (6). האבחנה הפתולוגית ו/או האבחנה הקלינית בקרב קרובי משפחה מאפשרת לרכז את הבירור הגנטי לגנים המועמדים הרלוונטיים. המתווה הכולל של בירור משפחתי לאחר אירוע דם לב או מוות פתאומי מוצג בתרשים 1.

עקרונות ביצוע הניתחה לאחר מוות פתאומי בלתי צפוי

נתיחה אחר המוות הינה הפרוצדורה המשמעותית ביותר לבירור סיבת המוות הפתאומי. הניתחה נחוצה בכל מקרה בו המידע הרפואי הקודם אינו מסביר את אשר אירע מעבר לספק סביר. לאחרונה פורסמו הנחיות בריטיות ואירופיות לנוהל ביצע הניתחה בקורבנות מוות פתאומי (7,8). מטרת האוטופסיה תהינה:

1. לקבוע אם המוות נבע מסיבה לבבית או אחרת
2. לקבוע את סוג מחלת הלב ואם המוות נבע מאריתמיה או סיבה מכאנית
3. לקבוע אם מדובר במצב תורשתי המחייב בדיקות בקרב קרובי משפחה
4. לשלול מוות לא טבעי, ז"א מאלימות פיזית, הרעלה או שימוש בסמים.

אין בכוונת המסמך לפרט את ההיבטים הטכניים של הניתחה אלא לדון בעקרונות הביצוע, שימור דגימות ובאינטרפרטציה קלינית לצורך אבחון מחלות לב תורשתיות.

הבדיקה הבסיסית כוללת פתיחת פריקד, בדיקת האנטומיה של האורטה, עורקי הריאה, העורקים הגדולים, הורידים, העליות והמסתמים. לאחר בחינת האנטומיה של מוצא העורקים הכליליים יש לבצע חתכים המאונכים לציר האורך של עורקים כליליים עיקריים וענפיהם האלכסוניים והשוליים כל 3 מ.מ. יש להכין בלוקים מנגעים החשודים למחלה כללית טרשתית.

משווים את משקל הלב הריק ועובי הדפנות לנורמוגרמות מקובלות בהתחשב בגיל, מין ומשקל גוף. מגובה אמצע החדר השמאלי מבצעים חתכים טרנסוורסליים עוקבים כל 1 ס"מ עד החד, לבחינת מורפולוגיית הדופן והחללים. מכינים בלוקים מסומנים משריר הדופן החופשית (קדמי, לטרלי ואחורי) הספטום (קדמי ואחורי) וחדר ימין (קדמי, לטרלי ואחורי) בכל אחת מהרמות וכן ממוצא חדר ימין, כל אחת מהעליות וכל מקום בו נצפו שינויים מורפולוגיים. איזור הקשרית הפרוזדורית-חדרית נבחן בעין. בדיקה היסטולוגית של מערכת ההולכה ע"י חתכים עוקבים אינה מומלצת כשגרה. למרות ש חסם פרוזדורי-חדרי ו WPW יכולים לגרום למוות פתאומי, לרב יקדם לכך סיפור קודם של אובדן הכרה, דפיקות לב/הפרעות קצב או גלי דלתה באקג.

הצביעות השגרתיות הן המוטוקסילין ואאוזין (H&E) וכן צביעה לרקמת חיבור (Masson, van Gielson or Sirius red). צביעות נוספות ואימונוהיסטוכימיות נעשות לפי הצורך. במידה ועולה חשד לקרדיومیופתיה מטבולית, מחלה מיטוכונדראלית או מחלת אגירה, שומרים 1 מ"מ רקמה בגלוטראלדהיד 2.5% לבדיקה אלקטרוני-מיקרוסקופית.

שימור דגימות

דרושה הערכות מיוחדת לשימור דגימות רקמה מקורבנות מוות פתאומי.

1. המצב המיטבי הוא לשמר בפורמלין את הלב כולו או לפחות חתך טרנסוורסלי בגובה אמצע החדר לצורך בחינה חוזרת בעתיד או הפניה למרכז המתמחה בפתולוגיה של מחלות לב ואבחון הסיבות למוות פתאומי. במידה ואין הדבר אפשרי, חשוב לתעד בתמונות מהיכן נלקחו הבלוקים השונים.

2. יש לשמר דגימות רקמה מהנפטר להפקת DNA שיאפשר אבחון גנטי של סיבת המוות. אין לסמוך על דם, אלא אם זה נלקח לפני המוות ונשמר ב-EDTA. במרבית המקרים הדם באוטופסיה עבר המוליזה ואינו מהווה מקור טוב ל DNA. DNA המתקבל מטיפת דם או רקמה שנשמרה בפורמלין יכול לשמש לריאקציות מוגדרות כגון זיהוי פלילי או אבחון מוטציה ידועה אבל אינו מומלץ לריצוף גנים ולאבחון מוטציות חדשות. ההמלצה היא לשמור בהקפאה (-80°C) - כ- 5 גרם רקמת שריר לב או רקמת טחול מהם ניתן להפיק DNA באיכות טובה ובכמות מספקת.

3. שמירה בהקפאה של רקמת שריר לב מאפשרת לזהות גנום ויראלי בחומר הגנטי, במקרים החשודים למיוקרדיטיס.

בנתיחה ייתכנו ממצאים המצביעים באופן חד משמעי על סיבת המוות. לעיתים מאבחנים מחלה ומעלים חשד גבוה לקשר סיבה-תוצאה בין המחלה למוות החולה. ממצאים אחרים נמצאים בתחום האפור בין מצב חולי לתופעה הנצפית באנשים בריאים. יש להיות ער לבעייתיות זו משום המשמעויות החלות על בני המשפחה כאשר הנתיחה הינה אבחנתית, או אינה ודאית (8,9). טבלה 1 מציגה את הממצאים הפתולוגיים לפי דרגת הסבירות להיותן הגורם למוות פתאומי.

טבלה 2 מציגה ממצאים שכיחים, המדווחים לעיתים קרובות בנתיחה אחר המוות, אשר עלולים להטות את המשך הברור הקליני והגנטי בקרובי המשפחה (8).

היפרטרופיה של החדר השמאלי

קיימת בעיה באינטרפרטציה של מימד עובי השריר בנתיחה לאחר המוות בגלל הבצקת ו *rigor mortis* המדמה סיסטולה. בפועל עובי השריר המדווח בפתולוגיה קרוב יותר למה שנמדד באקו בסיסטולה. נהוג לאבחן קרדיומיופתיה היפרטרופית כאשר משקל הלב חורג מ 95% נורמה באוכלוסיה (דהיינו מעל 500-450 גרם בדם ממוצע – מומלץ להשתמש בנורמוגרמות המופיעות בספרי פתולוגיה). במקרים הקלאסיים הדופן עוברת את ה 20 מ מ, החלל קטן וייתכן עיבוי נקודתי של האנדוקרד וליפת באזור המגע של העלה המיטרלי בספטום (בתוצאה מתנועה סיסטולית קדמית - SAM).

הממצא ההיסטולוגי הקלאסי ב קרדיומיופתיה היפרטרופית הנגרמת ע"י מוטציות בחלבוני השרקומר הוא *disarray* של המיוציטים. ממצא מוקדי של *disarray* המוגבל לצמתים האנטרו-ספטלי והפוסטרו-ספטלי יכול להימצא גם באנשים בריאים ולהיחשב כתקין. על מנת להיות אבחנתי ל HCM, *disarray* אמור להיות נוכח בלפחות 5-10% מדגימות השריר. כיוון ש *disarray* יכול להיות מוגבל לאזורים מסוימים, מומלץ לבדוק 8-10 בלוקים של שריר לב מן המחיצה ומחוצה לה כדי לשלול את האבחנה. בדיקה זו רלוונטית במיוחד כאשר ההיפרטרופיה מינימלית או בהעדר היפרטרופיה משמעותית (כפי שתואר במוטציות בטרופונין T). במקרים אלה קיומם של *disarray* וליפת (*fibrosis*) ושינויי בכלי דם אינטרהמיוקרדיאליים יכולים לבסס את האבחנה של קרדיומיופתיה היפרטרופית.

בלב ספורטאים שכיח עיבוי דופן בלווי הרחבת חדר והיסטולוגיה תקינה של השריר. ישנם מקרים בהם קיימת היפרטרופיה משמעותית עם כמות מסוימת של ליפת אבל ללא *disarray*. ממצא כזה תואר בסובלים מיתר לחץ דם ובאתלטים המשתמשים בסטרואידים אנאבוליים. היפרטרופיה "לא סגולית" שכזו אומנם מעלה את הסיכון למוות פתאומי אבל הימצאותה בנתיחה אינה מספקת לצורך קביעת סיבת המוות (טבלה 1).

הסננה שומנית

האבחנה של ARVC בנתיחה מחייבת ניסיון רב. אזורים דקים בדופן חדר ימין עד כדי התבלטות אנאוריזמתית הנובעים מהחלפת רקמת שריר בשומן ורקמת חיבור אבחנתיים לקרדיומיופתיה אריתמוגנית ARVC. לפעמים מתלווה לכך תהליך דלקתי מונונוקלארי. ב- 30% מהמקרים המחלה מערבת גם את החדר השמאלי ובמקרים נדירים היא מוגבלת לחדר השמאלי. האזורים בהם מתרכזת הפתולוגיה לפעמים קטנים עד כדי 1-2 סמ' מה שמחייב בדיקה מדוקדקת של חדר ימין. בגלל שינויים מוקדניים שקשה לגלות, העדר ממצא טיפוסי בנתיחה אינו שולל ARVC כסיבה למוות פתאומי.

בלבבות נורמאליים, להבדיל, תיתכן הסננה שומנית של חדר ימין ללא פיברוזיס, השכיחה יותר בנשים, מבוגרים או אנשים עם עודף משקל, אשר אינה נחשבת פתולוגית.

תסנין דלקתי

תסנין דלקתי המערב אזורים נרחבים של השריר והעונה על קריטריונים של Dallas, דהינו, בנוכחות נמק של קרדיומיוציטים, הינו סיבה מוכרת למוות פתאומי. ברם, קבוצות בודדות של תאים דלקתיים (מיוקרדיטיס פוקאלית) נצפו בלבבות אנשים שמתו מסיבה לא לבבית בעליל. אי לכך קיים חשש מאבחון יתר של מיוקרדיטיס היות וקביעה זו עלולה לגרום להימנעות מהמשך בירור לזיהוי מחלת לב תורשתית. קבוצות קטנות ופזורות של תאי דלקת, גם בנוכחות אימונו היסטוכימיה חיובית, אינן קבילות כסיבה למוות פתאומי. בדומה, לא ניתן להחשיב פיברויסי ממושטת/לא מוסברת כעדות למיוקרדיטיס בעבר. זיהוי זיהום ויראלי ברקמת הלב בשיטות אימונוהיסטוכימיות או RT-PCR גם הוא אינו מקובל כאמצעי לקביעת סיבת המוות אבל, במקרים מסוימים, יכול לסייע לאבחנה.

טבלה 1. סיווג ממצאי נתיחה כהסבר אפשרי למוות פתאומי

<p>אבחנות פתולוגיות ודאיות תסחיף ריאתי מאסיבי המופריקרידיום מקרע שריר לב או אורטה קרע כורדה או שריר פאפילרי של מסתם מיטרלי עם בצקת ריאות חסימה של עורק כלילי ע"י קריש, תסחיף או דיסקציה מוצא אנומלי של עורק כלילי מעורק ריאה חסימה של מסתם/מסתם תותב ע"י קריש או גידול הפרדות של תותב עם דלף חד מיוקרדיטיס חדה מאסיבית</p>
<p>אבחנות פתולוגיות המהוות בסבירות גבוהה הסבר למוות פתאומי נגע טרשתי עם היצרות מעל 75% בעורק כלילי אחד או יותר עם או ללא צלקת של אוטם מוצא עורק כלילי שמאלי מהסינוס הקורונרי הימני עם מהלך בין הכלים הגדולים HCM, ARVC או DCM צניחת מסתם מיטרלי בנוכחות myxoid degeneration והגדלת פרוזדור שמאל או חדר שמאל היצרות של המסתם האורטלי בנוכחות LVH מחלת לב מולדת לאחר ניתוח</p>
<p>אבחנות פתולוגיות שהקשר בינן למוות פתאומי אינו וודאי אנומליות מינוריות בעורקים הכליליים וללא מעבר עורק כלילי בין הכלים הגדולים היצרות כלילית של פחות מ 75% מהלך תוך-מיוקרדיאלי של עורק כלילי (bridging) מחלת לב היפרטנסיבית, LVH אידיופתית שאינו ממלא אחר הקריטריונים ל HCM מיוקרדיטיס פוקאלית צניחת מסתם מיטרלי ללא הגדלת פרוזדור שמאל או חדר שמאל וללא קרע בכורדה ליפומה של הספטום הבין עלייתי גידול ציסטי של ה AV node או מחלת מערכת הולכה ללא הוכחה אלקטרוקרדיוגרפית מחלת לב מולדת (כולל איזנמנגר) שלא נותחה</p>

טבלה 2. התחום האפור בין פתולוגי לפיזיולוגי בממצאי הנתחה

ממצא פתולוגי	מחלה הגורמת SCD	מצב נורמאלי
הסננה שומנית של חדר ימין	ARVC	יכול להימצא בבריאים בהעדר דגנרציית מיוציטים ולייפת
היפרטרופיה של חדר שמאל	HCM	יכול להימצא בספורטאים
Myofiber disarray	HCM	ממצא מוקדי בהעדר LVH
תסנין דלקתי	מיוקרדיטיס	מוקדים קטנים של תאי דלקת ללא נמק מיוציטים

סקר קליני לאבחון סיבת המוות

מוות או כמעט-מוות פתאומי באדם צעיר הינו סיבה לפעול לאבחון מחלה תורשתית בקרב קרובי משפחה. הגישה המועדפת שואפת להגיע ראשית לאבחנה הקלינית ולכוון את הבירור הגנטי בהתאם (10-12). הגישה האלטרנטיבית מבוססת על בירור גנטי ראשוני תוך שימוש ב-DNA מהקורבן/ניצול. גישה זו ישימה במיוחד כשהמידע הקליני אינו אבחנתי או אינו זמין (13,14).

הבירור הקליני בבני המשפחה מבוסס על מידע קליני קודם. רצוי לרכז את הסיפור משפחתי בצורת עץ משפחה (לפחות 3 דורות) שיכלול שמות, גילאים, אבחנות עיקריות, אירועים של SYNCOPE או תמותה בלתי מוסברת וממצאי נתיחה אחר המוות. עץ משפחה מאפשר מבט רחב יותר על התסמונות הנחקרות, עוזר להבין את סוג התורשה ולכוון את המשך הבירור בקרב בני המשפחה.

בהעדר ממצאים מכוונים או כאשר הנתיחה שלילית, יבוצע בירור קליני משפחתי במתכונת מדורגת (cascade testing). בשלב ראשון יש לבדוק קרובים מדרגה ראשונה. בודקים קרובים דרגה II אם אין אבחנה לאחר סקר קרובים מדרגה I או כשמדובר בהסתמנות קלינית רלוונטית. בשלב הבא הבדיקות יורחבו לקרובים דרגה I של כל מי שנמצאו אצלן סימני מחלה.

הבדיקות המומלצות מרוכזות בטבלה 3. הבירור הבסיסי יעשה בכל אחד מהקרובים ויכלול אקג, מבחן מאמץ מרבי (מוגבל סימפטומים ולא מוגבל דופק שלעתים קרובות אינו מספיק בצעירים ספורטיביים), בדיקת אקו-דופלר, ניטור קצב לב 24 שעות ובדיקת רמות שומנים בדם. חשוב לציין בהפניה לבדיקת האקו שהסיבה להפניה היא מוות פתאומי במשפחה כדי לחפש קרדיומיופתיה ולהדגים כצורה יסודית גם את החדר הימני. בדיקות נוספות כגון ניטור קצב לב ממושך (loop recorder); מבחני פרובוקציה – מבחן פלקיניד לאבחון תסמונות ברוגדה ומבחן אפינפרין לאבחון CPVT ו LQT1; MRI לב עם גדוליניום, SAECG signal-averaged ECG ומבחן אלקטרופיזיולוגי יעשו על פי התוויות ספציפיות ובמסגרת מרפאה ייעודית. אבחון קרדיומיופתיה או תסמונת אריתמית ראשונית באחד או יותר מהקרובים מצביע בסבירות גבוהה שזו הייתה סיבת המוות הפתאומי ומכוון את המשך הבדיקות, המעקב והטיפול בחולים.

בהימצא תסמינים/ממצאים לא ברורים או כאשר הבדיקות מעלות חשד למחלה, יש להמשיך במעקב אחר הפרטים שבנדון. אם אירעו במשפחה 2 או יותר מקרי מוות בלתי צפוי באנשים צעירים, מצביע הדבר כמעט בבירור על קיום תסמונת תורשתית קטלנית. במשפחות אלה יש לשקול מעקב תקופתי אחר קרובי משפחה דרגה I, בפרט אלה הנמצאים בסיכון מוגבר: צעירים לפני גיוס, אלה העוסקים בספורט וכו'. הערכה תקופתית תתבצע מידי שנה עד גיל 18 וכל 3-5 בהמשך, עד גיל 40 לפחות תכלול כל פעם אקג, מבחן מאמץ מרבי, בדיקת אקו-דופלר וניטור קצב לב 24 שעות.

סוג הסקר	אוכלוסייה נבדקת	בדיקות
בירור בסיסי	קרובים דרגה I	תיעוד רפואי, עץ משפחה 3 דורות אקג, אקו-דופלר, מבחן מאמץ, הולטר, שומנים בדם
בירור בנוכחות מחלה או ממצא מחשיד (יעשה במסגרת מרפאה ייעודית)	סינקופה חוזר חשד ל- ARVC ספק HCM חשד ל- CPVT חשד ל- LQT1 חשד לברוגדה	Tilt, Loop recorder MRI עם גדוליניום, SAECG MRI עם גדוליניום מבחן מאמץ מרבי, מבחן אפינפרין מבחן אפינפרין מבחן פלקייניד/אז'מלין
מעקב	ממצאים לא ברורים ≥2 מקרי SCD במשפחה	על פי סוג הממצא אקג, אקו-דופלר, מבחן מאמץ, הולטר

בירור גנטי

במשפחה עם היסטוריה של SCD, אבחון המוטציה האחראית למחלה מאפשר זיהוי הנשאים ויעוץ גנטי משפחתי. טבלה 4 מציגה את התסמונות הלבביות התורשתיות שמהוות סיבות שכיחות למוות פתאומי ואת הגנים העיקריים המוכרים כיום כגורמים לתסמונות אלה (2). התורשה במרבית המקרים היא אוטוזומלית דומיננטית עם חדירות משתנה ותלוית גיל. בשל הטרוגניות גנטית, קיימים מספר גנים אחראיים לכל אחת מהתסמונות שבאות בחשבון באבחנה המבדלת. ברב המשפחות קיימת "מוטציה פרטית" שנוצרה de novo באחד הדורות הקודמים. ככל שהמחלה "ממארת" יותר, כך קטן מספר הנשאים שבחיים. זיהוי המוטציה בגן הגורם לאחת המחלות המצוינות מטה קובע אבחנה מולקולארית ובאופן מיידי יוצר אמצעי פשוט, זמין ואמין לאבחון יתר בני המשפחה (15-16). השיקולים הרלוונטיים להחלטה על ביצוע בדיקות גנטיות כוללים:

1. נוכחות DNA מפרט שלקה בדם לב וקיומם של בני משפחה החשודים כסובלים מאותה המחלה.
2. התועלת הקלינית הצפויה כתוצאה מן האבחנה הגנטית ובפרט אבחנה מוקדמת של מצב הנשאות כמו גם התועלת של שליטה וודאית של המחלה בחלק מבני המשפחה (חסכון בבדיקות תקופתיות, הפחתת הגבלות, אפקט פסיכולוגי).
3. קיומה של הצדקה להתערבות מילדותית.
4. קיומו של טיפול יעיל למניעת התפתחות המחלה, בכלל זה התערבות למניעת המצב בו הביטוי הראשון למחלה הינו מוות פתאומי.
5. קיומם של גנים מועמדים שבדיקתם צפויה לאבחן מוטציות באחוז משמעותי מן החולים במחלה הספציפית.
6. שיקולי עלות המתבססים על גודל הגנים שיש לבדוק, התרומה הסגולית של גן (באחוזים) לאבחון המחלה, והיכולות הטכניות שתלויות בשיטת הבדיקה ובסוג המוטציות (2,15).
7. זמינות השרות הגנטי המולקולארי לריצוף הגנים שמפורטים בטבלה 4.

האסטרטגיה המקובלת ביותר היא לבצע ריצוף לגנים מועמדים (candidate genes) שהוכחו בעבר כגורמים ודאיים ונפוצים לתסמונות המסוימות (טבלה 4). אפשר לצמצם את מספר הגנים לריצוף ע"י ניתוח תאחיזה, זאת במידה ויש דם/DNA מכמה חולים ודאיים. שיטה זאת טובה במיוחד לשלילת מעורבות גנים גדולים ויקרים לריצוף כגון תעלת הנתרן SCN5a, הגן לרצפטור לריאנודין RyR2, והגן לחלבון C קושר המיוזין MyBPC3. תהליך האבחון הגנטי פשוט וזול בהרבה כאשר מוטציה נמצאה בעבר בבן משפחה (קרוב או רחוק) של החולה או כאשר קיימות מוטציות אנדמית בעדה. במצב זה יש להתחיל את הבירור ע"י בדיקה למוטציה נקודתית.

בהסתמך על שיקולים אלה מוצעים הקווים המנחים הבאים:

- בדיקות גנטיות תעשנה ב DNA של בן משפחה חולה, נפטר מהמחלה או נשא ודאי (obligatory carrier). בהמצא מוטציה, מומלץ לבצע איבחון גנטי משפחתי למוטציה נקודתית, תחילה בקרובים מדרגה I, והלאה לפי התוצאות.
- אבחנה גנטית מומלצת וכדאית (COST EFFECTIVE) בתסמונות ה- CPVT וה- QT הארוך. ניתן להגיע לאבחנה גנטית בעד 70% מהמקרים בהם קיימת אבחנה קלינית ודאית ובעלות של \$5000-10000 לכל מוטציה.
- אפשר להיעזר במציאת מוטציה בגן אופייני למחלה לצורך אבחנה דפניטיבית בנוכחות ממצאים קליניים מכוונים. דוגמה לכך הן מוטציות בגנים של Long QT1 ו CPVT שמומלץ לחפש בנוכחות ביטויים קליניים טיפוסיים, כגון אובדן הכרה או מוות פתאומי שאירעו בעת מאמץ או שחיה (13-15).
- בתסמונת ברוגדה וב VF אידיופטי סיכויי האבחון נמוכים והעלות גבוהה.
- יש הצדקה להגיע לאבחנה גנטית בקרדיומיופתיות על מנת לבצע איבחון מוקדם של נשאות בקרב בני המשפחה (6,16). יישום זה משמעותי במיוחד בנוכחות פנוטיפ קליני מינורי ו/או התבטאות אריתמית קטלנית כשלב ראשוני של המחלה (לדוגמה מוטציות טרופונין T ב HCM, מוטציות ב lamin A/C ב DCM עם מחלת מערכת הולכה או פלקופילין-2 בקרדיומיופתיה של חדר ימין). הערכת עלות-תועלת נעשה לאחרונה בנוגע לאיבחון גנטי של קרדיומיופתיה היפרטרופית ומצביעה (בהתבסס על הטכנולוגיה הקיימת) על עלות של כ- \$20000 לשנת חיים שניתן לחסוך (17).
- במרבית המקרים האבחנה הראשונית של קרדיומיופתיה נעשית באמצעים הקליניים המקובלים ולא מומלץ להשתמש בכלים גנטיים כתחליף לאבחון קליני ראשוני של מחלות אלה.

רשימת הגנים בטבלה 4 מציגה רק את הגנים העיקריים המוכרים כיום כגורם לתסמונות הקליניות שבנדון. רשימה זו צפויה להתעדכן ולהתאריך עם הזמן. נמנענו מלהכליל תסמונות נדירות ורב מערכתיות, תסמונות שהגנטיקה שלהן לא מוגדרת דייה, תסמונות פוליגניות (שנגרמות ע"י שילוב של שינויים גנטיים מרובים עם שינויים סביבתיים) ואבחנות גנטיות שהתועלת בהן נמוכה בשל נדירותן או העדר תרומה משמעותית של המידע הגנטי להתנהלות הקלינית.

טבלה 4 : תסמונות קליניות הגורמות SCD והגנים שבדיקתם מומלצת במסגרת בירור גנטי

Syndrome	Principle genes	Diagnostic yield	Other genes	Comments
CPVT	RyR2	50-70%	CASQ2, KCNJ2	CASQ2-recessive
LQT	KCNQ1, KCNH2, SCN5a	50%-60%	KCNE1, KCNE2	KCNQ1 and KCNE1 in JLN
HCM	MYH7, MyPBC3, TNNT2	50%	TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC	PRKAG2 and LAMP2 in HCM+WPW
DCM + CSD	LMNA	30%	SCN5a	
ARVC	PKP2, DSP, DSG3, DSC2	40-50%	JUP	
Brugada	SCN5a	25%		
No diagnosis, negative autopsy	RyR2, KCNQ, KCNH2	30%	SCN5a if SCD during sleep, CASQ2 if recessive	More effective in ≥ 2 familial cases of SCD

הערות לטבלה 4:

ריצוף הגנים למיוזין ו MyBPC3 יאבחן 80% מהמוטציות שניתן לזהות כיום בקרדיומיופתיה היפרטרופית. סקר טרופונין T יאבחן 5% נוספים, הוספנו גן זה בגלל הקשר שלו למוות פתאומי בנוכחות היפרטרופיה מינימלית. אין כיום הצדקה לבדיקות גנטיות שגרתיות בקרדיומיופתיה מורחבת משפחתית: ידועים כ 20 גנים שגורמים למחלה זו אולם כולם יחד יתנו אבחנה גנטית בלא יותר מ 30% מהמשפחות. למרות האמור לעיל, הגן ל Lamin A/C אחראי לכ- 5% מסה"כ DCM ועד- 30% מ DCM עם מחלת מערכת הולכה והפרעות קצב חדריות. הוא מזהה מחלה עם פרוגנוזה גרועה, בה תואר מוות פתאומי לפני הרחבה או ירידה משמעותית בתפקוד חדר שמאל. לא הכללנו תסמונות ה- QT הקצר בשל היותה נדירה מאוד. תסמונות זו נגרמת ע"י מוטציות אחרות בגנים של LQT, בעיקר KCNQ1, KCNH2. תסמונות טימוטי ואנדרסון (תסמונות ה QT הארוך LQT7, LQT8) הינן תסמונות נדירות מאוד ובעלות ביטויים רב מערכתיים.

ניתן לאבחן למעלה מ 95% מהמוטציות בגן הענק לריאנודין (RyR2) ע"י בדיקת "איזורים חמים" שגודלם פחות מ 1/3 מגודל הגן. בדיקה ל CASQ2 מוצדקת כאשר התורשה היא רצסיבית או באוכלוסיה אנדמית.

בדיקה גנטית כאמצעי איבחון ראשוני במוות פתאומי

הכוונה לסקר המתבצע ב DNA של החולה שלקה בדם לב בהעדר אבחנה קלינית ברורה. בעוד השיטה תקפה בנוכחות פנוטיפ קליני מובהק, היא בעייתית מאוד כאשר סיבת המוות לא ידועה ובפרט כאשר לא ניתן לתקף את האבחנה המולקולרית (מוטציה) ביחס לפנוטיפ אצל קרובי המשפחה. לפיכך, בהעדר אבחנה קלינית מכוונת, יש לשקול ביצוע בדיקות גנטיות ב DNA מנפטר עם אוטופסיה שלילית רק לאחר סקר קליני שלילי בקרב בני משפחה. הסיכוי להגיע לאבחנה עולה משמעותית אם יש יותר ממקרה אחד של SCD באותה המשפחה (10,14,15). מציאת מוטציה שכבר ידועה (ממשפחות אחרות עם SCD) תקדם את האבחנה במשפחה. שינוי גנטי חדש שיוגדר בתנאים אלה כמוטציה חדשה עלול להוות בעיה. התוצאה תהיה קבילה רק אם יהיה צפוי שינוי מובהק במבנה החלבון וכאשר הבדיקה הוגבלה מראש למספר קטן של גורמים מוכרים וחזקים ל SCD, שהרצף הגנטי שלהם נלמד במאות אנשים. נכון להיום קיימת הצדקה לסקר מצומצם של RyR2 ושל KCNQ1. בהעדר ממצא ניתן להרחיב את הסקר ל- KCNH2 ול- SCN5a, בפרט אם המוות הפתאומי אירע בזמן שינה, ול CASQ2 אם קיים חשד מבוסס לתורשה רצסיבית.

בעיות הקשורות בפירוש ויישום המידע גנטי

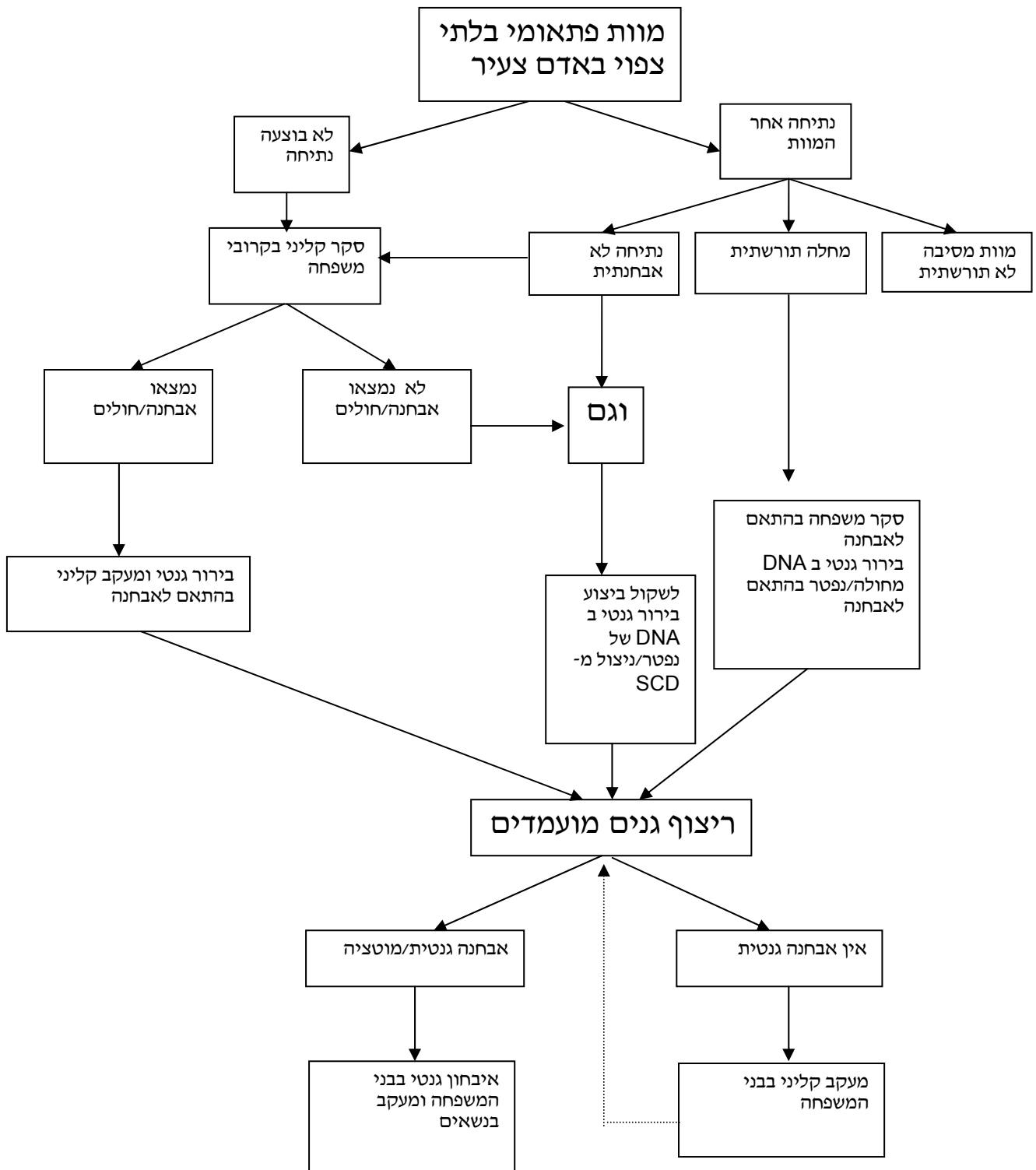
מחברי המסמך רואים חשיבות רבה בהגדרת רשימת בדיקות גנטיות שיש לבצען במסגרת בירור מוות פתאומי, אשר תהיינה זמינות במעבדות בארץ כשירות קליני. ברם בדיקות כאלה יבוצעו רק כאשר יש להן השלכה מעשית על מניעת אירועי מוות פתאומי בבני משפחה ומבלי לפגוע בזכויות הפרט לסודיות רפואית. מידע גנטי הינו מידע פרטי רגיש המוגן ע"י חוק הגנטיקה. רגישותו המיוחדת נובעת ממשמעויות פרוגנוזיות של המידע ומן ההשלכות החברתיות, תעסוקתיות וביטוחיות, בפרט כש מדובר באנשים בריאים. חולים ונשאים זכאים לבקש שלא להכליל מידע גנטי אודותיהם ברשומה הרפואית הרגילה שאמורה להכיל את המידע הקליני הרלוונטי. ההפניה לבירור גנטי תעשה לאחר שיקול דעת מעמיק, זאת בשל הרגישות המיוחדת של מידע גנטי וההשלכות הפסיכולוגיות, האתיות והחוקיות שעלולות להתעורר נוכח הממצאים. הייעוץ יינתן רק ע"י מי שמומחיותו בכך ולאחר שבוצע בירור קליני ופתולוגי יסודי בנפטר ובבני המשפחה. ייעוץ גנטי ויעוץ קרדילולוגי לחולה ולבני משפחתו יקדם לביצוע הבדיקות הגנטיות תוך הדגשת הפוטנציאל הגלום באבחנה לצד הבעיות הקשורות לחשיפה למידע הגנטי ופערי המידע הקיימים בתחום. בהתקבל התוצאה יש להזמין את המשפחה לייעוץ נוסף לפרש את הממצאים ולדיין את המשמעות על המשך הבירור הגנטי במשפחה, הטיפול והמעקב הקליני ועל תכנון המשפחה (16). הגישה לאבחון קדם לידתי משתנה במערכות חוק ותרבויות שונות וכפופה במידה רבה להעדפות האיטיות ותפיסת מצב החולי. זוגות רבים יהססו להביא לעולם ילד עם תסמונת לבבית הכרוכה בסיכון מוגבר למוות פתאומי בגיל צעיר. ברם, מלבד כמה מוטציות קטלניות, מדובר במחלות המאפשרות הישרדות עד גיל מבוגר. היעוץ צריך להיות

מוכן להציג בפני ההורים לעתיד באופן שקול את מגוון האופציות ואת המשמעויות הפוטנציאליות של סלקציה קדם-לידתית כמו גם של הבאת ילד נשא לעולם.

אידיאלית, כדי להיחשב מוטציה גורמת מחלה, פולימורפיזם גנטי צריך לגרום לשינוי משמעותי במבנה החלבון, להיות נוכח בכל החולים באותה המשפחה, ולא להימצא באנשים בריאים, כולל 100 איש מאותו המוצא האתני אליו משתייך החולה. במקרים רבים מוצאים "מוטציה חדשה" בחולה יחיד. הדבר נהיה יותר ויותר שכיח כאשר בודקים בטריות של גנים מועמדים בסדרות של דגימות DNA מחולים. בהעדר יכולת להוכיח סגרגציה בין הממצא הגנטי למצב החולי בקרב קרובי משפחה, לא קל להבחין בין פולימורפיזם נדיר למוטציה גורמת מחלה. לאחרונה רבו גם התיאורים של חולים עם "מוטציות מרובות" – 2 או יותר מוטציות בשני גנים או שני אללים שונים באותו הגן. תופעה זו תוארה בעד 5% בסדרות של קרדיומיופתיה היפרטרופית או אריתמוגנית ודווחה גם בקרדיומיופתיה מורחבת ותסמונות אריתמיות. בחלק מהמקרים אכן מדובר בשילוב של 2 מוטציות מזדמנות ומקרים אלה מתאפיינים לרב במחלה קשה. מקרים אחרים הם שילוב של מוטציה אמיתית עם פולימורפיזם נדיר הקיים באוכלוסיה שמשפיע כביכול על חומרת המחלה. סיטואציה זו צפויה להפך יותר ויותר שכיחה ככל שיקטנו המחירים ויגדלו היקפי ריצוף הגנום. בכל אופן, בהעדר ודאות מהי המוטציה האחראית למחלה נוצרת בעיה כבירה בנוגע לאבחון ויעוץ גנטי משפחתי. לכל טעות משמעות כבדה במיוחד כאשר מדובר באבחון מוקדם של קרובי משפחה או איבחון קדם-לידתי.

כדי להימנע ממצבים אלה, מוטב לתכנן את הבירור הגנטי לכל משפחה בנפרד תוך התחשבות במספר הפרטים החולים וחומרת ההסתמנות. להבדיל מבדיקות גנים למטרות מחקר, בבירור גנטי קליני במשפחות קטנות עדיף להימנע מבדיקת גנים שהקשר שלהם למחלה לא הוכח חד משמעית במחקרים קודמים. מאותה הסיבה עדיף להימנע מביצוע בדיקות גנטיות בבן משפחה שמצבו הקליני אינו ודאי.

לסיום נדגיש שהאבחון הגנטי מועיל רק כאשר הוא מצביע על המוטציה הגורמת למחלה. בדיקה גנטית שלילית אינה שוללת את קיומה של מחלה ולא של תסמונת תורשתית. לכן יש חשיבות לשמור דגימות ה DNA מכמה שיותר פרטים נגועים (affected) במשפחה על מנת לאפשר בדיקות נוספות בעתיד לאור ההתפתחות המתמדת המתרחשת בתחום.



סיכום ההמלצות להקמת מערך לביצוע בדיקות גנטיות בתסמונות של

SCD ואינדיקציות לביצוען

נכון להיום אין בארץ גורם המבצע בדיקות גנטיות למחלות לב כשירות קליני אלא לצרכי מחקר בלבד. מחברי המסמך סבורים שיש מקום להגדיר רשימת בדיקות גנטיות שיש לבצע למטרת בירור מוות פתאומי, אשר תהיינה זמינות כשירות קליני ואשר ייכללו בסל הבריאות.

בדיקות כאלה יבוצעו רק כאשר יש להן השלכה מעשית על מניעת אירועי מוות פתאומי בבני משפחה ויאושרו רק בהמלצת מי שמומחיותו בכך לאחר שבוצע בירור קליני ופתולוגי יסודי של כל הממצאים בנפטר ובבני משפחתו.

בדיקות גנטיות יאושרו רק לאחר ייעוץ גנטי ויעוץ קרדילוגי לחולה או לבני משפחתו, במצבים הבאים:

1. במחלות לב תורשתיות העלולות לגרום למוות פתאומי או במחלות לב (קרדיומיופתיות, הפרעות הולכה) הכרוכות בתחלואה משמעותית, ובהן אותרה המוטציה האחראית למחלה אצל החולה – **יש התוויה למתן יעוץ גנטי וביצוע בדיקת איבחון גנטית-נקודתית בקרובי משפחה מדרגה ראשונה**. ניתן להרחיב את הסקר לקרובים מדרגה II בהתאם לתוצאות.

2. במקרה של ניצול ממוות לבבי פתאומי ללא סיבה ידועה לפני גיל 40 יבוצעו אצלו הבדיקות הבאות: אקג, אקו לב, צינטור כלילי, הולטר, מבחן מאמץ, MRI לב ומבחני פרובוקציה אפינפרין ופלקיניד או אגמלין. קרובי משפחה דרגה I יעשו בירור קליני כמשתמע מן האבחנה או את מלוא הבדיקות כמפורט בסעיף 2, כאשר האבחנה אינה ברורה. **ניתן להמשיך לבירור גנטי רק בהסתמך על האבחנה הקלינית המשוערת על פי רמזים קליניים או רמזים בבדיקות הנוספות בהתאם לסדר קדימויות הבא:**

קדימות גבוהה: (מומלץ לבצע)

תסמונת ה QT הארוך: הגנים KCNQ1, KCNH2, SCN5a

תסמונת CPVT: האיזורים שבסיכון של הגן RYR2 המקדד לרצפטור לריאנודין. הגן CASQ2 יבדק כאשר יש חשד לקרבת משפחה בין הורים.

קדימות בינונית: (רצוי לבצע)

קרדיומיופתיה היפרטרופית: MyBPC3 MYH7 TNNT2

קרדיומיופתיה מורחבת: LMNA

קרדיומיופתיה אריתמוגנית ARVD: DSP, PKP2 ובהמשך DSG3, DSC2

קדימות נמוכה (אפשר לבצע אך התועלת שנויה במחלוקת):

תסמונת ברוגדה: הגן SCN5a

3. במקרה של נפטר מוות פתאומי ללא סיבה ידועה לפני גיל 35 (גיל 40 בנוכחות סיפור משפחתי קודם של מוות פתאומי לפני גיל 35) וללא כל ממצא מכוון באוטופסיה או בעברו הרפואי יעברו קרובי משפחה דרגה I בירור קליני כולל בדיקה גופנית, אקג, אקו, ומבחן מאמץ, ופרופיל שומנים בדם. בהיעדר ממצא קליני בבירור אצל בני המשפחה **מומלץ לבצע בדיקה גנטית על DNA שיופק מדמו או רקמותיו של הנפטר**. הבדיקה תושפע מ מהנסיבות הקליניות של האירוע, לדוגמא:

כאשר מוות פתאומי אירע בעת מאמץ, שחיה או התרגשות יבדקו הגנים RYR2 KCNQ1 ובשלב הבא KCNH2. מכיוון ש CPVT הנגרם ממוטציות בגן CASQ2 הוא מצב אוטוזומלי רצסיבי, יש לשקול את בדיקתו כאשר עולה חשד למצב קרבת משפחה בין הורי הנפטר.

כאשר המוות הפתאומי אירע במצב מנוחה/שינה יש לבדוק את הגנים KCNH2 ו SCN5a.

במקרה של מוות פתאומי עם ממצאי נתיחה או היסטוריה קודמת המחשידים לקרדיומיופתיה היפרטרופית, יש לשקול ביצוע בדיקה גנטית על DNA של הנפטר הכוללת ריצוף לטרופונין T - TNNT2, מיוזין MYH7 וחלבון קושר המיוזין MyBPC3. בהימצא עדות פאתולוגית לקרדיומיופתיה אריתמוגנית (ARVD) יש לשקול בדיקת הגנים PKP2, DSP ובהמשך DSG3, DSC2 ב-DNA של הנפטר. במקרה של מוות פתאומי על רקע קרדיומיופתיה מורחבת מתחת לגיל 40, בפרט כאשר יש סיפור של מחלת מערכת הולכה, ובהעדר מחלה כלילית או מיוקרדיטיס באוטופסיה יש לשקול בדיקה ב-DNA של הנפטר לגן LMNA.

4. במקרה של נפטר מוות פתאומי ללא סיבה ידועה לפני גיל 30, אם לא ידוע דבר על נסיבות הפטירה, ובהעדר ממצא מכוון באוטופסיה ובבירור המשפחתי, קיימת אפשרות לבצע בדיקות גנטיות בדם או ברקמות הנפטר בסדר הבא:

- CPVT1 - הגן RYR2 - האיזורים שבסיכון
- LQT - הגנים KCNQ1, KCNH2 ורק בסוף SCN5a,

במצב המתואר מעלה אך בהעדר DNA מהנפטר – יבוצעו הבדיקות הקליניות המפורטות לעיל בבני המשפחה. יש לשקול ביצוע ובדיקות גנטיות ספציפיות רק במי שיהיו להם ממצאים המצביעים בכיוון של אחת התסמונות הגנטיות המפורטות בסעיף 2.

1. Noseworthy PA, Newton-Chen C. Genetic Determinants of Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2008;118:1854-1863.
2. Priori SG, Napolitano C. Role of molecular analyses in cardiology: Part I: Mendelian diseases, Cardiac Channelopathies. *Circulation* 2006;113:1130-1135
3. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS et al. Sudden death in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009;119:1085-1092.
4. Amital H, Glikson M, Burstein M et al. Clinical characteristics of unexpected death among young enlisted military personnel: results of a three decade retrospective surveillance. *Chest* 2004; 126: 528-533.
5. diGioia CRT, Autore C, Romeo DM et al. Sudden cardiac death in young adults: autopsy diagnosis as a tool for preventive medicine, *Human Pathology* 2006;37:794-901.
6. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman SE, Taylor MRG, Towbin JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy – a heart failure society of America practice guideline. *J Cardiac Fail* 2009;15:83-97.
7. The Royal College of pathologists. Guidelines on autopsy practice. Scenario 1: Sudden death with likely cardiac pathology.
8. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008;452:11-18
9. Davies MJ. The investigation of sudden death. *Histopathology* 1999, 34:93-98
10. Tan HL Hofman N, van Langen IM, et al. Sudden unexpected death. Heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005;112: 207-213.
11. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008; 29:1670-1690.
12. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic Assessment of Patients With Unexplained Cardiac Arrest. *Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER)*. *Circulation* 2009;120:278-285.
13. Tester DJ SD, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1380-4.
14. 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.
15. Bai R, Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: How to prioritize access to genetic testing. *Circulation* 2009.
16. Garratt CJ, Elliott P, Behr E et al. The heart rhythm UK familial sudden death syndromes statement development group. Clinical indications for genetic testing in familial sudden death syndromes: an HRUK position statement. *Heart* 2008;94:502-507.
17. Wordsworth S, Leal J, Blair E, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010 doi:10.1093/eurheartj/ehq067