

Sudden cardiac arrest in children – Genetic test matter

• ירון רזון

• קרדיולוגיה ילדים

• בי"ח אסותא אשדוד



- ט.ת, בת 9 וחצי שנים
- בריאה בד"כ
- רצה לממד בזמן אזעקה
- האמא הגיעה מייד אחריה ומצאה אותה עם טונוס מוגבר, רעידות ולסת נעולה.
- לאחר מספר דקות הוחל בהחייאה ע"י שכנים על פי הנחיות מד"א.
- הגעת מד"א לאחר 20 דקות נמצאה ב VF, מעבר ל PEA אחרי דהפיברילציה וחזרה לסינוס לאחר מספר מנות אדרנלין
- פונתה לבית החולים ואושפזה בטיפול נמרץ מורדמת ומשותקת, פרוטוקול החייאה מוחית.

- אנמנזה
- ברקע בריאה

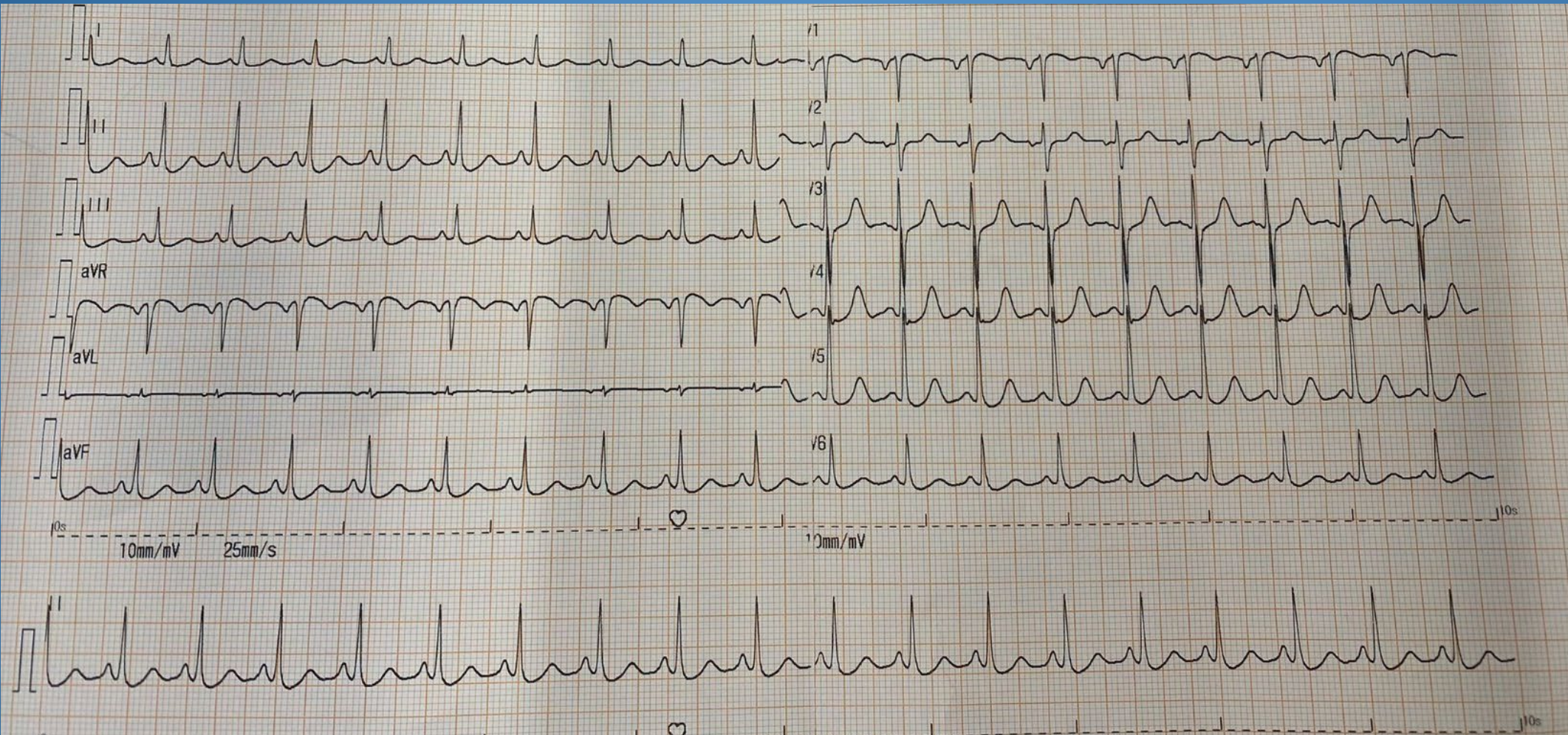
- אירוע יחיד של עילפון מספר חודשים טרם קבלתה – עילפון קצר תוך כדי פעילות על מתקן בלונה פארק, הושכבה עם הרמת רגליים והתאוששה.

- טרם האירוע הרגישה טוב ללא מחלת חום או תלונות אחרות.

- ללא סיפור של מוות פתאומי, אירועי עילפון או הפרעות קצב במשפחה.

אקג בקבלתה

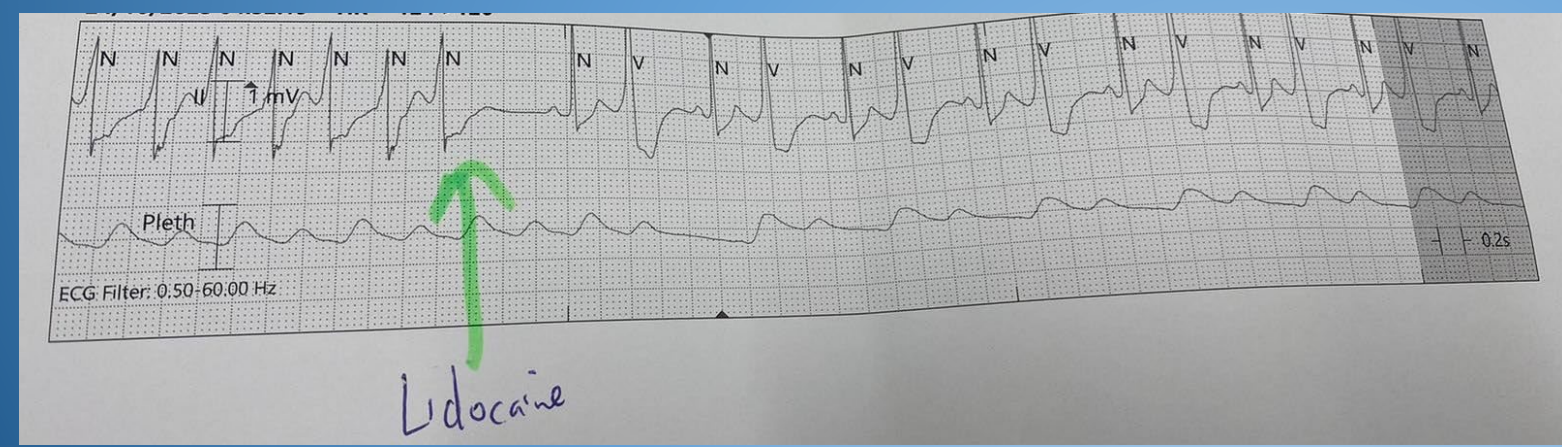
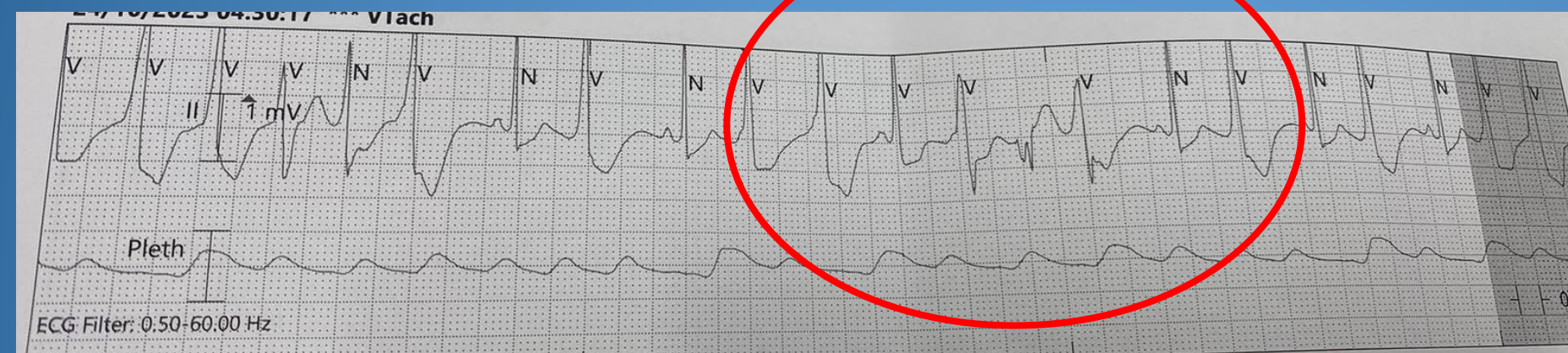
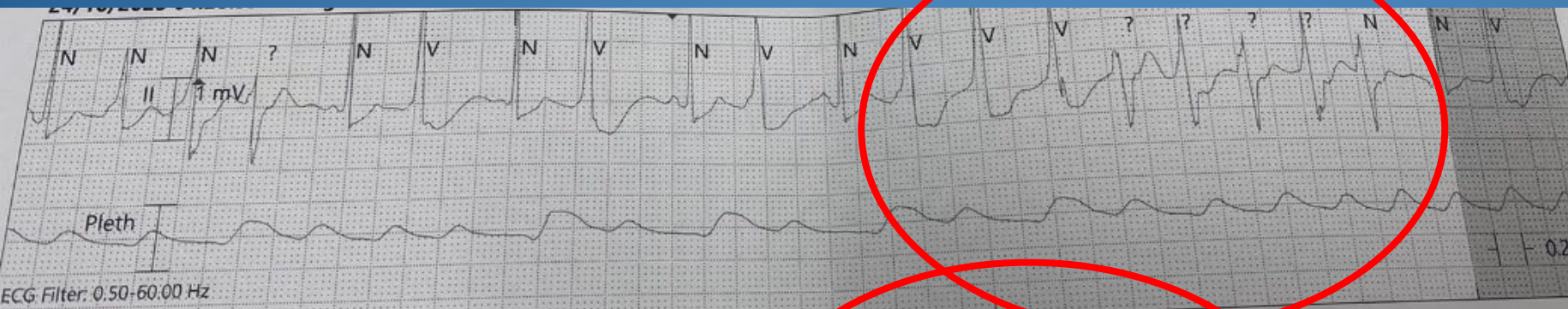
- קצב סינוס 115 לדקה
- PR מעט קצר 80 מ"ש
ללא פרהאקסיטציה
- ציר וכוחות תקינים ללא
LVH
- QTC כ 0.44-0.47
- צניחות ST קלות
קעורות ב II III AVF
5-6V
- ללא תבנית ברוגדה



- בבדיקה גופנית ללא ממצא קרדיאלי
- מעבדה תקינה. CRP תקין. טרופונין 80 בקבלה.
- אקו לב – תפקוד הלב בגבול תחתון של נורמה (לאחר החיאה ממושכת), מבנה וגודל המדורים תקין, מסתמים תקינים, מוצא קורונרים תקין.
- שתן לטוקסיקולוגיה שלילי
- EEG שבוצע לאחר הפסקת סדציה ללא פעילות אפילפטיפורמית.

במשך האישפוז פעימות חדריות מוקדמות הוחל טיפול בפרוקור ובהמשך הוחלף לאסמולול.





- ביממה שלישית לאישפוז - עליית דופק והרחבת אישונים - חשד לפרכוס.
- פעימות חדריות מוקדמות מרובות משני מקורות VT בקצב 160 עם מעבר לביגמיניה אחרי לידוקאין.

דום לב פתאומי בילדים

1-3/100000

אתיולוגיה כפי שמתואר בציר
בנוסף מחלות חריפות – מיוקרדיטיס,
קווסקי.

כלים לברור:

• אנמנזה, בדיקה גופנית, מעבדה

• אקג

• אקו לב

לפי צורך – מבחן מאמץ, מבחני תגר,

MRI

STRUCTURAL HEART DISEASE

MYOCARDIAL DISEASE



Hypertrophic, dilated, arrhythmogenic and non-compaction cardiomyopathy

CONGENITAL HEART DISEASE



Tetralogy of Fallot, truncus arteriosus, aortic coarctation, transposition of the great arteries

VASCULAR ANOMALIES



Vascular rupture (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos)
Coronary anomalies
Aortopathy

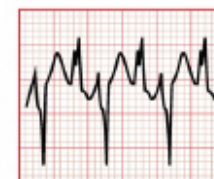
ARRHYTHMIC DISORDERS



Long QT syndrome



Brugada syndrome



Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia



Wolff-Parkinson-White syndrome



Idiopathic ventricular fibrillation



J-wave syndrome (Short QT & early repolarization)



Cardiac conduction disease

CONDITIONS WITH POTENTIAL CARDIAC INVOLVEMENT



NEUROLOGICAL DISORDERS
- Sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP)
- Epilepsy syndromes (Dravet's syndrome)
- Autonomic nervous system disorders



SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME (SIDS)

• אבחנה המבדלת לאתילוגיה של אירוע VF –

- אירוע סינקופה בעברה כנראה בזמן פעילות/סטרוס
- ללא סיפור משפחתי
- לא לקחה תרופות
- ללא עדות לקרדיומיופתיה (אקג, אקו לב)
- ללא עדות ברורה למיוקרדיטיס (ללא חום, CRP תקין, טרופונין רק מעט מוגבר, ללא שינויים מתאימים באקג, תפקוד לב סביר)
- ללא פרהאקסיטציה, ללא תבנית ברוגדה, ללא early repolarization
- QTC בגבול עליון
- במשך האישפוז פעימות מוקדמות מרובות משני מקורות עם החמרה עד הופעת VT בזמן סטרוס

- אבחנה מבדלת עיקרית
 - CPVT
 - Long QT syndrome
 - לא ניתן לשלול SUDEP
- בשל אפשרות זו נשלח דם לגנטיקה עוד באישפוז
- יום שלישי לאישפוז הופסקו תרופות הרדמה ושיתוק
- נזק נוירולוגי קשה
- יום שישי לאישפוז נקבע מוות מוחי
- לא בוצעה נתיחה לאחר המוות לבקשת המשפחה.

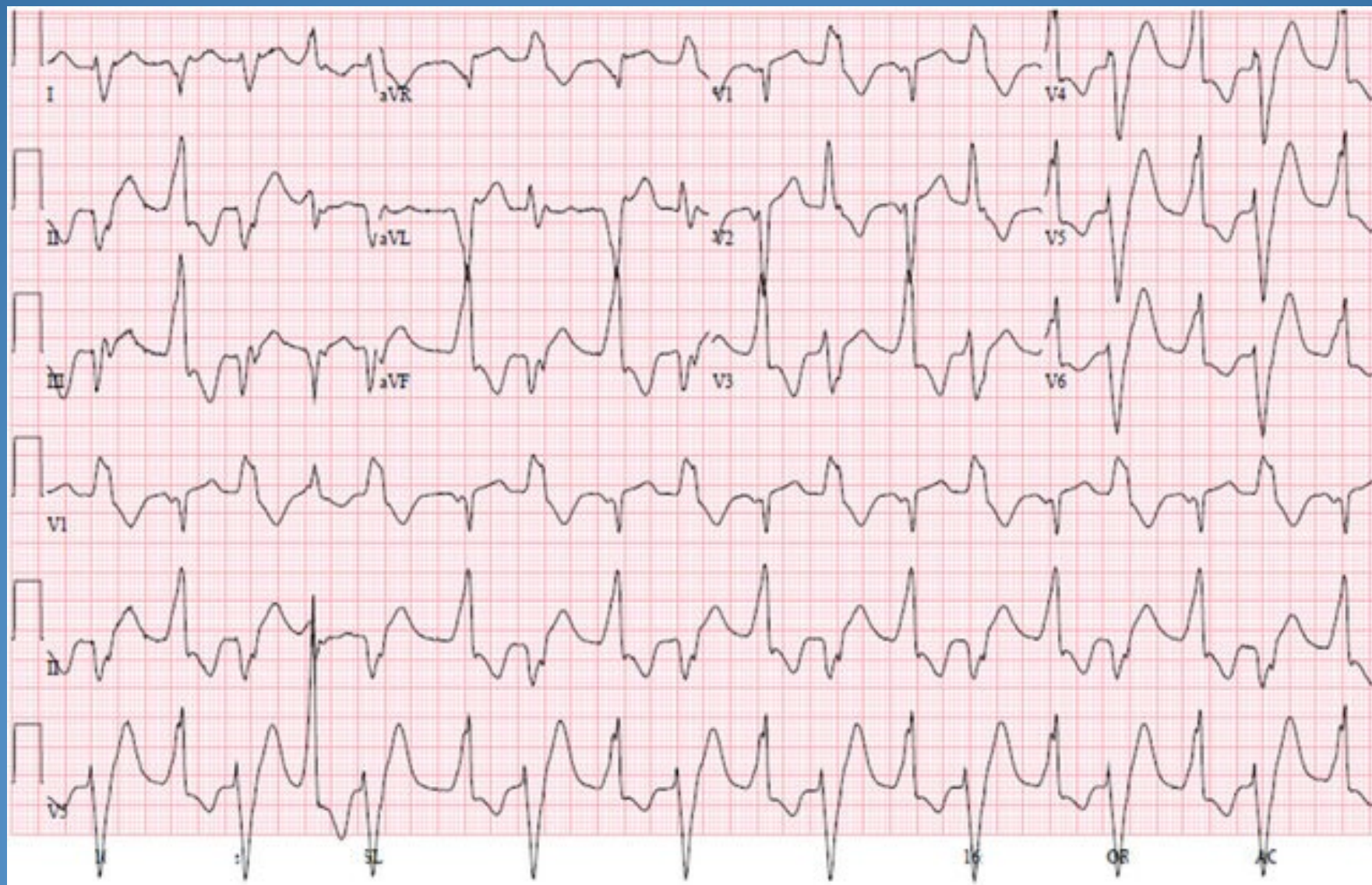
גנטיקה

- בוצע Exom Based Panel להפרעות קצב ו QT ארוך
- נמצאה הטרוזיגוטית ל Missense mutation בגן RYR2 c.533G>A
- Likely Pathogenic על פי כל ה prediction tools
- התמונה הקלינית והממצא הגנטי מתאימים ל
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia - CPVT
- הורים ושני אחים עברו אקג אקו לב ומבחן מאמץ תקינים
- בדיקה גנטית של ההורים ושני האחים שלילית
- שוחררו מהמשך מעקב

CPVT

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

- מתאפיינת בהופעת הפרעות קצב חדריות/סינקופה במאמץ או גרוי סימפטטי
- הממצא האופייני – Bi-directional VT במאמץ
- נגרם בד"כ ממוטציה בגן RYR2 ל Ryanodine Receptor הגורמת ל gain-of-function של תעלות הסידן עם שחרור יתר של סידן כתגובה לגרוי סימפטטי.
- בד"כ אוטוזומלי דומיננטי ובשכיחות גבוהה De novo mutation.
- (גנים נוספים TRDN-encoded triadin או CASQ2-encoded calsequestrin בד"כ AR)
- טיפול: חסמי בטא עם פלקנייד או חסמי תעלות סידן, left cardiac sympathetic denervation
- המנעות מ ICD



CPVT

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

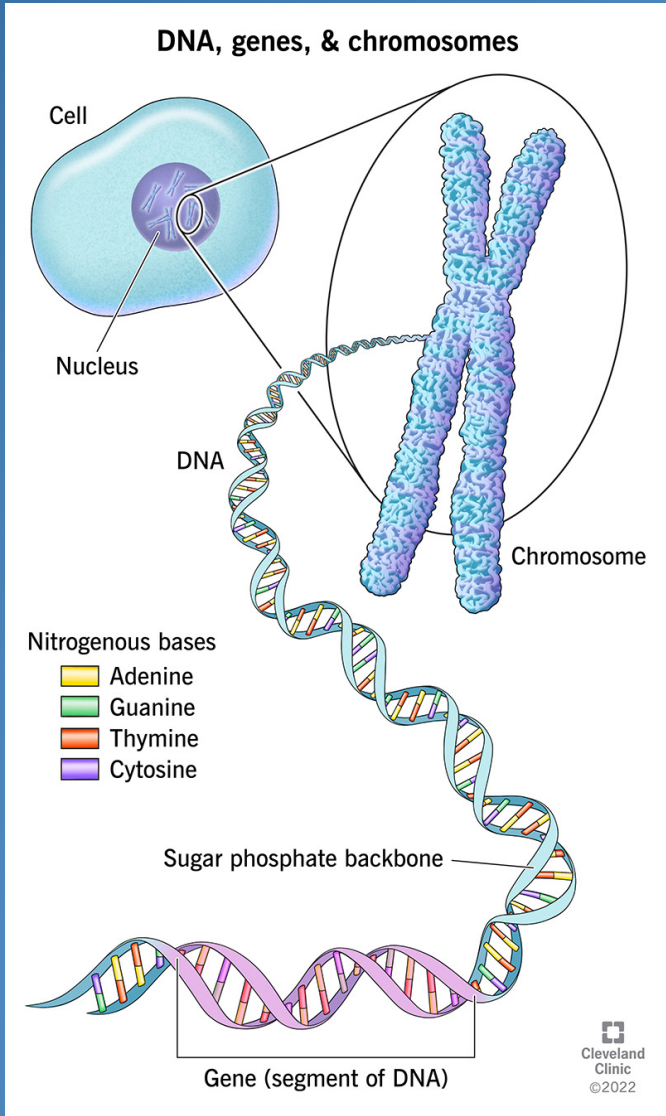
- מתאפיינת בהופעת הפרעות קצב חדריות/סינקופה במאמץ או בגרוי סימפטטי
- הממצא האופייני – Bi-directional VT במאמץ
- נגרם בד"כ ממוטציה בגן RYR2 ל Ryanodine Receptor הגורמת ל gain-of-function של תעלות הסידן עם שחרור יתר של סידן כתגובה לגרוי סימפטטי.
- בד"כ אוטוזומלי דומיננטי ובשכיחות גבוהה De novo mutation.
- (גנים נוספים TRDN-encoded triadin או CASQ2-encoded calsequestrin בד"כ AR)
- טיפול: חסמי בטא עם פלקנייד או חסמי תעלות סידן, left cardiac sympathetic denervation
- המנעות מ ICD

חשיבות קביעת אבחנה גנטית במקרים של דום לב פתאומי בלתי מוסבר:

- תכנון אסטרטגיות למניעת מוות פתאומי (במקרים בהם המטופל שרד)

- זיהוי קרובי משפחה בסיכון

- משמעויות מבחינת תכנון משפחה עתידי

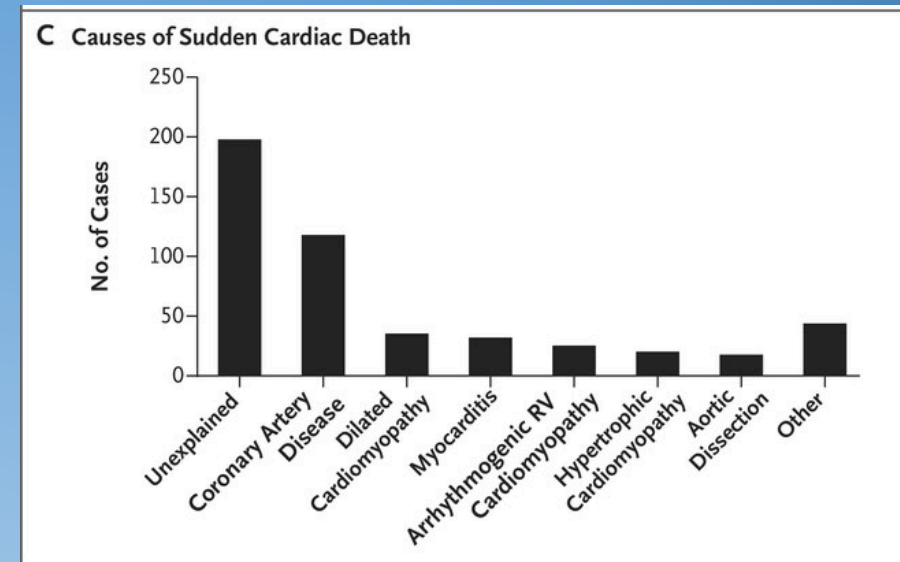
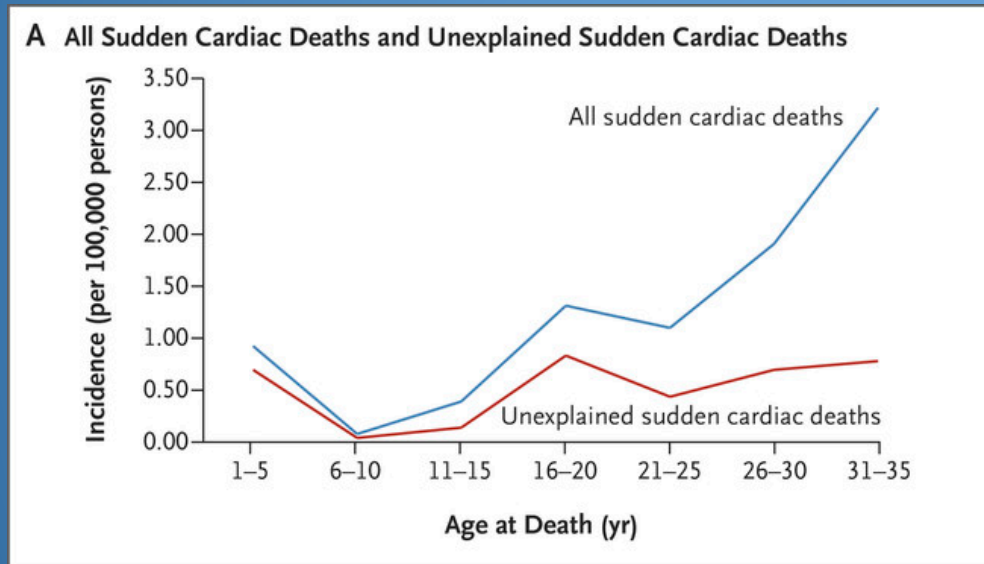


מה יעילות הבדיקה הגנטית?

A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults.

Bagnall RD, et al. N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2441-52.

- צעירים בגיל שנה עד 35 שנים מאוסטרליה וניוזילנד. 2010-2012.
- מוות פתאומי ללא סיבה.
- 490 מקרים של מוות פתאומי ללא סיבה ברורה, מתוכם 198 לא מוסברים גם לאחר PM, היסטולוגיה וטוקסיקולוגיה.



A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults.

Bagnall RD, et al. N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2441-52.

- 113/198 נלקח DNA
- מתוך ה 113 ל 27% (31) נמצא וריאנט Pathogenic/Likely Pathogenic
- (בבדיקת Whole Exom נמצאו גם 4 וריאנטים של אפילפסיה, מתוך 62 שנבדקו)
- מתוך 91 משפחות שנבדקו ב 12 הגיעו לאבחנה (Chanelopathy,)
(Cardiomyopathy)

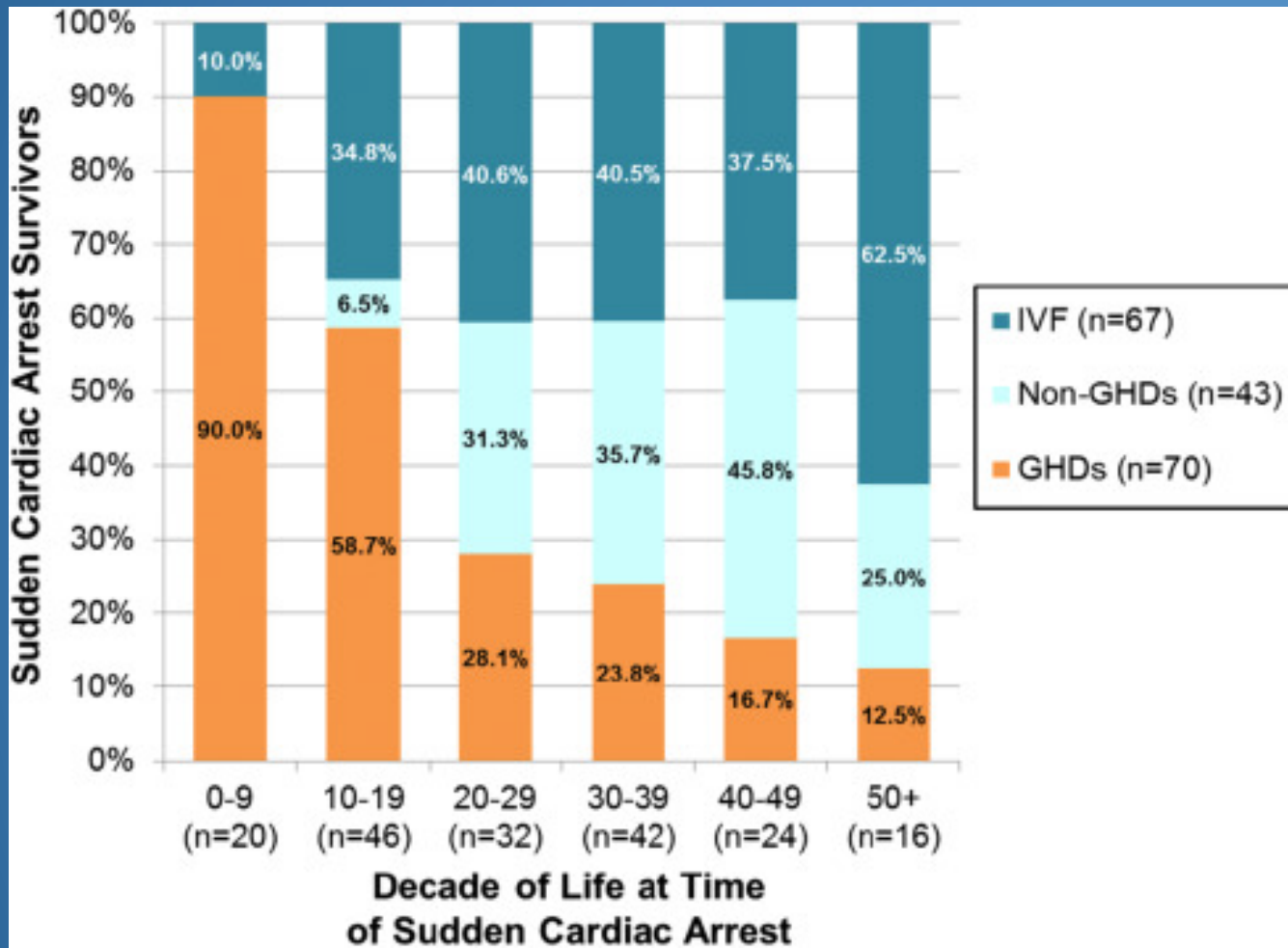
Role of genetic heart disease in sentinel sudden cardiac arrest survivors across the age spectrum.

Giudicessi JR, Ackerman MJ. Int J Cardiol. 2018 Nov 1;270:214-220.

- Mayo clinic, שורדים של SCA – ילדים ומבוגרים. שנים 1999-2017
- השוואה בין ילדים עד גיל 18 שנים למבוגרים
- כולם עברו אנמנזה, מעבדה, אקג ואקו לב. לפי קליניקה – מאמץ, MRI, מבחני תגר.
- בדיקה גנטית בוצעה כשהיה חשד קליני למחלה גנטית
- 180 מטופלים, גיל ממוצע 28 שנים.
- מחלה גנטית - ילדים 75%, מבוגרים 24%

Role of genetic heart disease in sentinel sudden cardiac arrest survivors across the age spectrum.

Giudicessi JR, Ackerman MJ. Int J Cardiol. 2018 Nov 1;270:214-220.



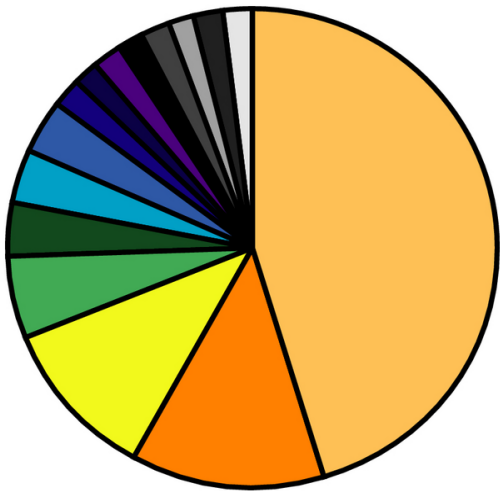
גנטיקה:
 נבדקו 125/180
 93% – Certain GHD
 60% – Probable GHD
 מתאימה
 ב IVF רגישות נמוכה מאד 1/49

	All SCA	Pediatric SCA	Adult SCA	P-value [†]
	(n=180)	(n=53)	(n=127)	
Cardiac Channelopathies	48 (26.7%)	31 (58.5%)	17 (13.4%)	<0.0001
Cardiomyopathies	17 (9.4%)	6 (11.3%)	11 (8.7%)	0.8
Other Etiologies	12 (6.7%)	1 (1.9%)	11 (8.6%)	0.1

Clinical and Genetic Findings in Children Presenting With Ventricular Fibrillation as the First Manifestation of Cardiovascular Disease

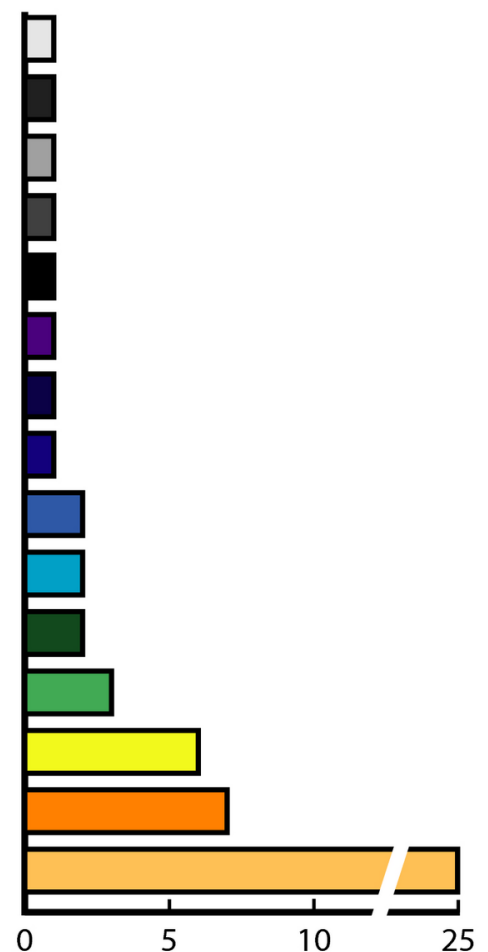
. J Am Heart Assoc. 2020 May 18;9(10):e016322. Hyland RJ, et al.

B



- Idiopathic VF (n=25)
- CPVT (n=7)
- HCM (n=6)
- ACM - ARVC (n=3)
- ACM - LD (n=2)
- LQTS (n=2)
- WPW (n=2)
- Myocarditis (n=1)
- MVP (n=1)
- CALM (n=1)
- ER (n=1)
- WPW/LVNC (n=1)
- Histiocytoid CM (n=1)
- Anomalous RCA (n=1)
- TRDN-KO (n=1)

C



Gen T	P/LP	VUS
1	1	0
0		
0		
0		
1*	0	0
1	1	0
1	0	0
0		
0		
2	0	0
2*	2	0
3	3	0
4	2	1
6	5	0
14	1†	4

בוסטון
55 ילדים (0-18) שעברו VF ושרדו
עד לבי"ח. 1992-2019

35 עברו בדיקה גנטית

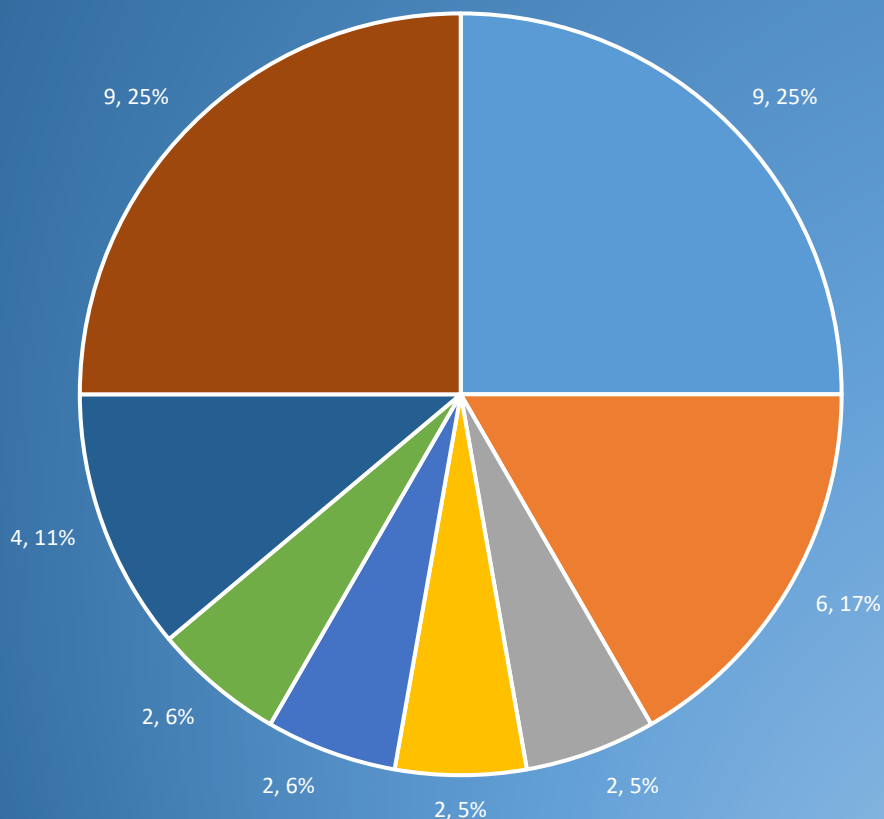
מתוך 21 עם תמונה קלינית ל 14
נמצא ממצא גנטי מתאים – 67%

מתוך 14 ללא ממצא קליני רק לאחד
ממצא גנטי P/LP (42% – 15/35).

שניים עם אירוע במאמץ ללא ממצא
אחר נמצאו חיוביים ל CPVT.

Impact of genetic tests on survivors of pediatric sudden cardiac arrest.

Chiu SN, et al. Arch Dis Child. 2022 Jan;107(1):41-46



□ Long QT syndrome

■ CPVT

■ Brugada syndrome

■ ARVC

□ HCM

■ LVNC

□ Others

■ Idiopathic VF

- ילדים 1-20 שנה. טיוואן. 1995-2018
- שרדו SCA או סינקופה עם VT מתועד, ללא מחלה ידועה לפני.

- 36 מטופלים. 26 עברו בדיקה גנטית

- מתוך 26 שנבדקו ל 22 ממצא גנטי חיובי. 14 פתוגני, 8 Likely P (84%)

- 8/10 ילדים גנטיקה חיובית ללא כל פנוטיפ!

Key Question

What is the yield and diagnostic utility of genetic testing in apparently unexplained cardiac arrest (UCA)?

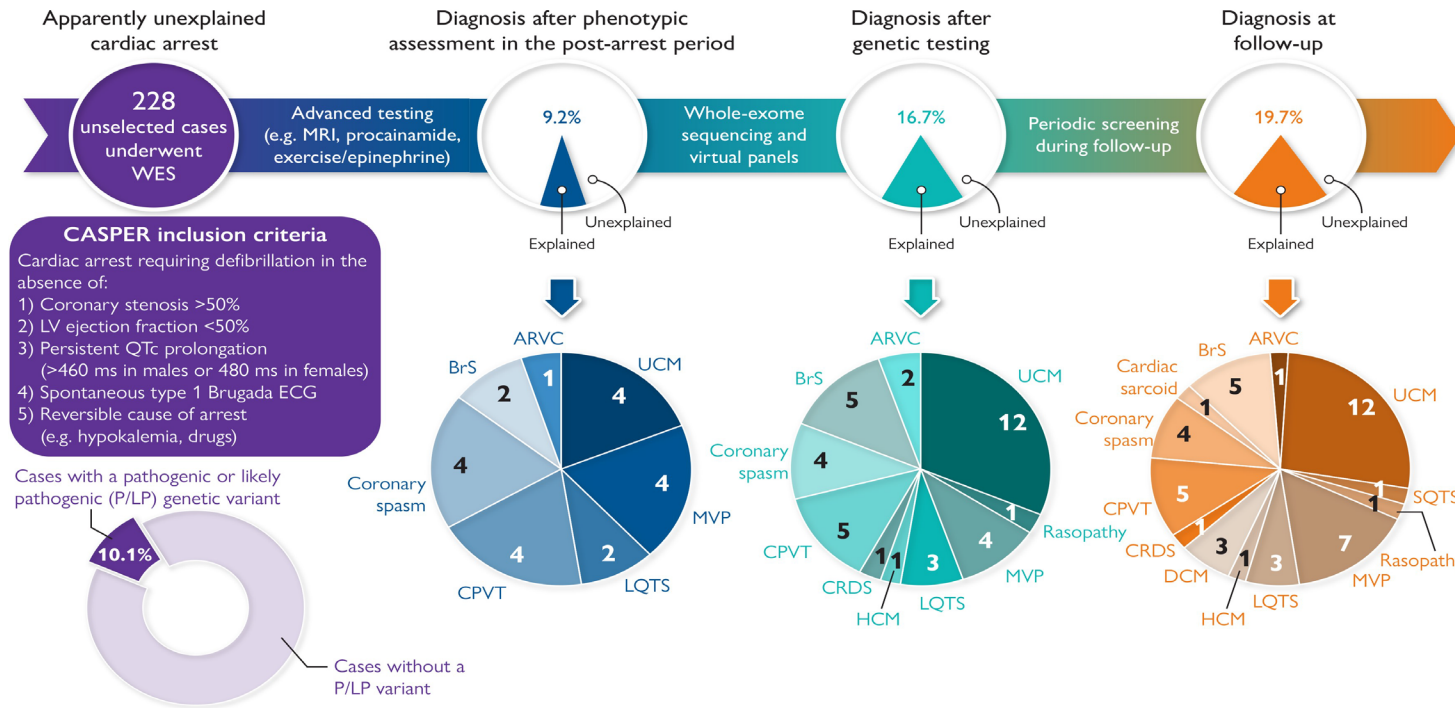
Key Finding

Among 228 UCA survivors, whole-exome sequencing identified a pathogenic or likely pathogenic genetic variant in arrhythmia or cardiomyopathy genes in 10% of cases. When added to phenotyping, genetic testing increased the proportion of “explained” cases from 9% to 18%.

Take Home Message

Genetic testing including assessment of arrhythmia and cardiomyopathy genes should be performed in unexplained cardiac arrest.

Importance of genetic testing in unexplained cardiac arrest



מאגר CASPER מקודה –
 Cardiac Arrest Survivors with Preserved EF

- מטופלים מבוגרים, גיל ממוצע 39, שעברו דום לב עם אקג אקו לב וקורנרים תקינים
- וריאנטים של קרדיומיופתיה נמצאו גם ללא עדות לקרדיומיופתיה בבדיקה - הפרעת קצב יכולה להיות הפרזנטציה לפני הופעה של הפנוטיפ.

2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families

Stiles MK, et al. Heart Rhythm. 2021 Jan;18(1):e1-e50

Recommendations for genetic evaluation of SCA survivors

COR	LOE	Recommendations	References
1	B-NR	1. Genetic evaluation of SCA survivors is recommended for those with a diagnosed or suspected genetic cardiac disease phenotype when the results are likely to influence diagnosis, management, or family screening.	84,311-322
1	B-NR	2. When genetic evaluation is performed in an SCA survivor with a suspected or diagnosed genetic cardiac disease phenotype, it is recommended that evaluations include only genes where there is robust gene-disease association.	81,308
2b	B-NR	3. When genetic evaluation is performed in an SCA survivor with a suspected or diagnosed genetic cardiac disease phenotype, assessment of genes or genomic regions that are not known to be causally related may be considered in select circumstances.	84
2b	B-NR	4. Genetic evaluation of SCA survivors without a distinct genetic cardiac disease phenotype may be considered in select circumstances.	82,84,209,246,323-330
3: No Benefit	C-EO	5. Genetic testing in SCA survivors with a well-established nongenetic cause of SCA is not recommended.	

סיכום

- דום לב פתאומי בילדים הוא אירוע נדיר אך טראומטי למשפחה ולסביבה
- בילדים רב המקרים נגרמים ע"י מחלות גנטיות או IVF
- חשיבות האבחנה הגנטית ברורה
- הסיכוי למצוא אבחנה גנטית בילד לאחר אירוע של SCA תלוי בתמונה הקלינית ויכול להגיע ל 80% בנוכחות תמונה קלינית מתאימה למחלה גנטית.
- בילדים עם נזק נוירולוגי קשה, כמו במקרה זה, לא ניתן לבצע את כל הברור הקליני הנדרש ולכן לבדיקה הגנטית חשיבות יתרה, גם במקרים בהם אין ממצאים המכוונים לאבחנה ברורה.



תודה רבה

Table 1: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Score; Adapted from [9]

Exercise stress test or Holter monitoring during exertional activity (REQUIRES ≥ 1 exercise stress test/ambulatory Holter finding)^{*1}

Inducible bidirectional ventricular tachycardia at HR >100 bpm	4
Inducible PVCs in bigeminy and bidirectional couplets at HR >100 bpm	2
Inducible PVCs at HR >100 bpm	1

Baseline HR QTc²

QTc ≤ 420 ms	0.5
421 < QTc < 460 ms	0
QTc ≥ 460 ms	-0.5

CPVT genetic test

Positive for ACMG-graded pathogenic variant	4
Positive for ACMG-graded likely pathogenic variant	2
Positive for a variant of uncertain significance	0
Negative CPVT genetic test (RYR2, CASQ2, TRDN and CALM1-3)	-1

Holter

Ambulatory ventricular ectopy (>2% of total beats)	-1
--	----

Imaging (TTE or cardiac MRI/CT)³

Evidence of ischemic or structural heart disease	-2
--	----

Age

≥ 50 years at time of sentinel event	-1
---	----

Family history^{*}

First-degree relative with definitive CPVT	1.5
Suspicious autopsy-negative SCD (e.g., exertional, near drowning) in a first- or second-degree relative ≤ 45 years	1
Unexplained autopsy-negative SCD in a first- or second-degree relative ≤ 45 years	0.5

CPVT score (requires an exercise stress test/ambulatory Holter finding):
 3.5–12 points: high pretest probability of CPVT (definite/probable CPVT $\geq 90\%$ likelihood).
 2–3 points: intermediate pretest probability of CPVT (possible CPVT, $\approx 50\%$ likelihood).
 0.5–1.5 points: low pretest probability of CPVT (nondiagnostic).
 ≤ 0 points: no evidence of CPVT.
 No score: indeterminate.

^{*} Only award points once for the highest score within this category.
¹ In the absence of digitalis use/toxicity.
² Points should not be awarded for QTc values derived from electrocardiograms obtained within one week of a cardiac event (e.g., faint, cardiac arrest).
³ For the purposes of calculating the CPVT score, imaging parameters defined as left ventricular ejection fraction <55%, left ventricular end-diastolic dimension >58 mm for females and >64 mm for males, regional wall motion abnormalities and presence of significant valvular heart disease.

ACMG: American College of Medical Genetics; CT: Computed tomography; HR: Heart rate; MRI: Magnetic resonance imaging; PVC: Premature ventricular contraction; QTc: Corrected QT interval; SCD: Sudden cardiac death; TTE: Transthoracic echocardiogram.