

LA GENETICA PER PREDIRE IL RISCHIO DI MORTE IMPROVVISA

M. Calcagnino, A. Crocamo, D. Ardissino

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

L'evoluzione della conoscenza nell'ambito della genetica cardiovascolare negli ultimi 15-20 anni ha progressivamente affinato la nostra comprensione riguardo le sindromi cardiache ereditarie associate a morte cardiaca improvvisa (Sudden Cardiac Death, SCD) ed ha portato a notevoli cambiamenti nel nostro approccio alla diagnosi clinica e nella gestione dei pazienti e delle loro famiglie. L'attività clinica tradizionale in genere non enfatizza l'uso appropriato dei test genetici come strumento clinico di routine. Tuttavia, la sempre maggiore fruibilità dei test genetici ha favorito la diffusione di queste nuove metodiche, che sono state quindi progressivamente accolte con crescente entusiasmo, spesso però, con poco riguardo per la loro utilità clinica o per l'importanza del counselling genetico familiare e dell'educazione dei pazienti¹.

Le malattie cardiovascolari sono responsabili di circa 17 milioni di morti ogni anno nel mondo, delle quali circa il 25% possono essere classificate come morte cardiaca improvvisa, che rappresenta pertanto una rilevante causa di mortalità nei paesi occidentali. Il rischio di morte cardiaca improvvisa è maggiore negli uomini rispetto alle donne, ed aumenta con l'età a causa della più alta prevalenza di malattia coronarica (Coronary Artery Disease, CAD) in età avanzata. La SCD in individui giovani ha un'incidenza stimata di 0.46-3.7 eventi per 100.000 persone-anno, corrispondente ad una stima approssimativa di 1.100-9.000 decessi in Europa ed 800-6.200 negli Stati Uniti ogni anno².

Le malattie cardiache associate a SCD differiscono nelle diverse fasce d'età. Nel giovane vi è una predominanza di canalopatie e di cardiomiopatie, oltre che di miocardite ed abuso di sostanze, mentre nella popolazione più anziana predominano le malattie croniche degenerative [CAD, scompenso cardiaco (HF) e malattie cardiache valvolari]².

L'identificazione della causa determinante di morte cardiaca improvvisa è spesso difficile: nelle vittime più anziane, più condizioni cardiovascolari croniche possono contribuire ed essere fattori confondenti; nei soggetti più giova-

ni, condizioni come canalopatie ereditarie o aritmie indotte da farmaci, in assenza di anomalie cardiache strutturali, possono celare o rendere difficile l'individuazione della causa di morte cardiaca improvvisa, anche dopo l'autopsia.

Nonostante la malattia coronarica renda conto di una grande percentuale di morti improvvise, soprattutto per i soggetti con età maggiore di 40 anni, è necessario prendere in considerazione in diagnosi differenziale anche altre patologie cardiache, tra cui le malattie genetiche, che possono colpire l'integrità del muscolo cardiaco o la sua funzione elettrica. Ogni volta che una malattia ereditaria viene identificata in una persona deceduta improvvisamente, i parenti della vittima sono a rischio di esserne affetti e potenzialmente di morire improvvisamente, in assenza di una diagnosi tempestiva e di adeguate misure di prevenzione.

Quando eseguire un test genetico cardiaco

Le decisioni riguardanti la necessità di procedere con i test genetici dovrebbero basarsi principalmente sul valore clinico che l'informazione genetica può fornire nella cura dei pazienti e delle loro famiglie. I test genetici non sono necessari per stabilire una diagnosi nella maggior parte delle malattie. Il loro ruolo principale nell'ambito cardiaco, attualmente, è quello di sottoporre a screening i familiari dei pazienti affetti da malattie cardiache ereditarie ed identificare i casi di malattia subclinica con necessità di sorveglianza medica. In alcune circostanze, i test genetici possono aiutare a stabilire una diagnosi in caso di presentazioni cliniche equivocate, tenendo conto comunque che le informazioni genetiche richiedono molto spesso un'interpretazione cauta, simile ad altri test clinici che forniscono risultati diagnostici utili, ma talvolta inconcludenti. Considerando la bassa prevalenza delle sindromi ereditarie aritmiche, la valutazione clinica e le decisioni relative all'utilità dei test genetici dovrebbero essere effettuate da medici con competenze dedicate e specifiche anche nell'interpretazione dei dati genetici. Sono dunque necessari Centri altamente specializzati e consulenti genetici addestrati e focalizzati sulle aritmie ereditarie, soprattutto in considerazione della difficoltà diagnostica di tali sindromi, della loro potenziale letalità, della consapevolezza delle implicazioni di una diagnosi sbagliata, che può essere fatale o avere conseguenze per tutta la vita, e al fine di migliorare il rapporto costo-efficacia dei test genetici¹.

Test genetici e problemi etici

I test genetici per la suscettibilità o predisposizione alla SCD sollevano molte questioni quali la privacy, la tutela assicurativa, la discriminazione sul lavoro e la possibilità di tutela pubblica. Mentre i test genetici di suscettibilità per alcune condizioni ad esordio tardivo (ad esempio, il cancro al seno) possono essere rinviati fino a quando i pazienti non raggiungono la maggior età, la possibilità di un trattamento di profilassi efficace in alcune sindromi aritmiche ereditarie (ad es. Sindrome del QT lungo, LQTS) rende necessario lo screening dei soggetti a rischio già nelle prime fasce d'età. I contesti etici, legali e sociali di questi temi emergenti sono complessi e devono essere attentamente esaminati¹.

Stima del rischio di morte cardiaca improvvisa

La capacità clinica di identificare i fattori di rischio che predispongono ad aritmie potenzialmente fatali e SCD è purtroppo ancora limitata: gli indicatori di rischio sono al massimo in grado di individuare ampie categorie di persone con rischio più elevato, ma rimangono lontani dall'essere in grado di quantificare il rischio individuale di morte improvvisa³.

Sulla base delle nostre attuali conoscenze, la propensione a morire improvvisamente nasce da una 'tempesta perfetta' ovvero dall'interazione di un substrato vulnerabile (variazioni delle proprietà elettriche e meccaniche del cuore acquisite o genetiche) con molteplici fattori transitori che partecipano ad innescare l'evento fatale². Tuttavia, la scarsità di schemi di stratificazione del rischio per SCD rappresenta il denominatore comune in diverse categorie di malattie cardiovascolari (cardiopatía ischemica, canalopatie e cardiomiopatie).

Il termine "medicina personalizzata" è stato recentemente introdotto in riferimento alla capacità di integrare markers clinici, molecolari e ambientali di rischio di ammalarsi o di morire. Allo stato attuale, la genetica clinica può quindi avere un ruolo nel definire un approccio personalizzato alla prevenzione della SCD, mediante l'integrazione dei dati clinici, ambientali e molecolari³.

Ruolo dei test genetici nelle vittime di morte cardiaca improvvisa

La morte cardiaca improvvisa è un evento tragico e devastante. Le Linee Guida ESC, recentemente pubblicate, per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa, introducono e valorizzano il ruolo dei test genetici per le vittime di morte cardiaca improvvisa². L'identificazione della causa di una morte improvvisa fornisce alla famiglia una comprensione parziale e l'iniziale razionalizzazione della tragedia inaspettata, e permette di comprendere se il rischio di morte improvvisa può estendersi ai familiari. Di conseguenza, sembra ragionevole che tutte le vittime di morte improvvisa inspiegabile siano sottoposte a perizia post-mortem per indagare un'eventuale origine cardiaca primitiva. Sono state pertanto sviluppate Linee Guida mirate per definire protocolli per l'esame autoptico del cuore e per il campionamento istologico, così come per la tossicologia e l'indagine molecolare, al fine di promuovere uno standard comune per l'autopsia e superare il problema dell'"underdiagnosis".

Purtroppo, anche quando viene eseguita l'autopsia, una proporzione di morti improvvise, molto variabile nelle diverse casistiche (da 2 al 54%), rimangono inspiegabili². La morte improvvisa inattesa con autopsia-negativa (Sudden Unexpected Death, SUD) è definita come una morte improvvisa che si verifica entro un'ora dall'inizio dei sintomi e spesso colpisce i giovani (età ≤ 35 anni), in assenza di un'identificazione macroscopica ed anatomica della causa della morte. In questi casi è incoraggiata ed indicata la raccolta e la conservazione di campioni biologici della vittima per l'estrazione del DNA, al fine di consentire la cosiddetta "autopsia molecolare"². L'autopsia molecolare permette la diagnosi post-mortem della presenza di canalopatie cardiache che possono spiegare fino al 15-25% dei casi di sindrome di morte improvvisa su base aritmica². Recenti documenti di consenso per la diagnosi e la gestione

delle aritmie ereditarie affermano che per le vittime SCD, in presenza di sospetto di canalopatie, dovrebbe essere sempre considerato l'uso di un test molecolare mirato successivo all'autopsia¹⁻⁴. Nell'ambito di SUD autopsia-negative, l'analisi genetica mirata dei canali ionici (RYR2, KCNQ1, KCNH2 ed SCN5A) dovrebbe essere considerata, nel tentativo di stabilire la probabile causa e le modalità della morte e per facilitare l'identificazione di parenti potenzialmente a rischio. Si raccomanda, in particolare, di considerare i dati anamnestici che possono suggerire una diagnosi clinica circostanziata, come ad esempio la Sindrome del QT Lungo (LQTS), la Tachicardia Ventricolare Polimorfa Catecolaminergica (CPVT), o la Sindrome di Brugada (BrS), in base alle circostanze ed alla clinica contemporanea all'evento fatale: lo stress emotivo, lo stimolo acustico, l'annegamento o l'evento occorso durante il sonno⁴. Test genetici specifici sono consigliati per i familiari in seguito all'individuazione di una mutazione che provoca la patologia nella vittima: il valore della diagnosi genetica post-mortem in una vittima di SCD comporta quindi l'estensione dello screening genetico ai familiari. Diversi studi hanno dimostrato che esiste una predisposizione genetica a morire improvvisamente⁵⁻⁸. Questo suggerisce che la predisposizione alla morte improvvisa è scritta nei geni: tutto ciò incoraggia le indagini molecolari per identificare marcatori genetici in grado di prevedere la SCD.

Ruolo dei test genetici nei sopravvissuti ad arresto cardiaco extra-ospedaliero

Le Linee Guida e i documenti di consenso degli esperti⁴ affermano che nel paziente superstite ad un arresto cardiaco extra-ospedaliero *sine causa*, i test genetici dovrebbero essere guidati dai risultati della valutazione clinica ed essere utilizzati con lo scopo primario di effettuare uno screening nei familiari di primo grado, possibili portatori della patologia a livello subclinico. Inoltre si sottolinea che, in assenza di un sospetto clinico specifico di cardiomiopatia o canalopatia, non vi è indicazione ad effettuare test genetici. Quando una diagnosi è evidente o fortemente sospetta, si raccomanda invece di effettuare il test genetico del probando al fine di permettere lo screening "a cascata" dei familiari.

In quasi tutte le forme di cardiomiopatie ereditarie e di disturbi elettrici primari, è comune la penetranza incompleta o inducibile (ad esempio mediante farmaci): in tali casi, in aggiunta alla valutazione clinica dei membri della famiglia, i test genetici possono essere utili per la conferma della diagnosi. Viceversa, un approccio con test genetici "ad ampio spettro", senza un valido sospetto diagnostico, non è consigliato e dovrebbe essere evitato nei sopravvissuti ad arresto cardiaco inspiegabile, per ridurre al minimo i costi ed evitare di dover interpretare reperti genetici incerti, in assenza di un chiaro fenotipo patologico.

L'importanza dello screening familiare

L'identificazione della causa del decesso nei casi di SCD/SUD ha implicazioni importanti per il benessere psicosociale dei familiari: l'individuazione

di una precisa diagnosi eziologica può fornire conforto ai parenti della vittima, ma soprattutto è fondamentale per i familiari che possono essere a rischio di sviluppare la stessa patologia. Una volta identificata l'eziologia della morte cardiaca improvvisa, lo screening a cascata nei parenti di primo grado, quando appropriato e possibile, è un importante passo successivo: qualora vengano identificati nella vittima un fenotipo e/o una mutazione legati ad una patologia aritmogena ereditaria, è necessario sottoporre i familiari a valutazione clinica ed effettuare l'analisi genetica con l'obiettivo di diagnosticare l'eventuale presenza della patologia in altri membri della famiglia¹⁻¹⁵. Ciò permette di applicare appropriate strategie di prevenzione per i membri della famiglia portatori della mutazione e/o delle caratteristiche fenotipiche della patologia. Per esempio, nelle canalopatie cardiache, i risultati dei test genetici effettuati post-mortem possono influenzare direttamente il trattamento dei familiari, proprio allo stesso modo in cui l'analisi genetica influenza le scelte clinico-terapeutiche nei parenti di un probando vivente portatore di una determinata mutazione.

Lo screening clinico e genetico dei parenti di un caso di SUD, offrono pertanto un'importante opportunità di identificare i membri della famiglia a rischio ed avviare strategie di prevenzione.

La diagnosi di una patologia aritmogena ereditaria è stabilita in circa il 50% delle famiglie colpite da una morte improvvisa¹, con particolare frequenza per quanto riguarda le canalopatie (ad esempio LQTS, Sindrome di Brugada e Tachicardia Ventricolare Polimorfa Catecolaminergica) e le forme a volte subcliniche di cardiomiopatie [cardiomiopatia ipertrofica (HCM) e cardiomiopatia aritmogena (AC), in particolare] o di ipercolesterolemia familiare. Come conseguenza di questi risultati, quando l'autopsia non è disponibile per la vittima e/o quando l'autopsia non riesce a rilevare anomalie ed i risultati tossicologici e strutturali sono normali, i parenti di primo grado della vittima devono essere informati del potenziale rischio di eventi simili e devono essere sottoposti a valutazione clinica cardiaca¹.

Lo screening familiare dei parenti di primo grado delle vittime di morte improvvisa è un intervento importante per identificare le persone a rischio, consigliare trattamenti disponibili e prevenire adeguatamente la morte improvvisa. Attualmente, solo il 40% dei familiari a rischio sono sottoposti a screening¹⁻⁹, in parte a causa della mancanza di adeguate infrastrutture, ma anche a causa dell'ansia e dell'angoscia associate all'esperienza personale di un'aritmia pericolosa per la vita o di un recente lutto in famiglia legato verosimilmente ad una condizione cardiaca ereditabile. Come recentemente raccomandato, sarebbe indicato e necessario valutare i bisogni psicosociali di questi pazienti e delle loro famiglie anche mediante un approccio multidisciplinare, all'interno di Centri specializzati¹.

Sono stati proposti vari protocolli per lo screening dei familiari delle vittime di morte improvvisa. Questi protocolli di solito seguono un approccio graduale, iniziando con le indagini a basso costo ed elevata sensibilità, per poi passare ad ulteriori esami più specifici, sulla base dei primi risultati e della storia familiare¹⁻¹⁰. Quando vi è il sospetto di una determinata diagnosi, in base alla presenza di anomalie strutturali o elettriche, è indicato seguire la procedura standard per la diagnosi di tale patologia.

La raccolta di un'anamnesi accurata è il primo passo per raggiungere una diagnosi post-mortem, preliminarmente all'esplorazione attiva dei membri della fa-

miglia. Quando la vittima è giovane, l'attenzione dovrebbe essere focalizzata su cardiomiopatie e canalopatie. Si raccomanda l'eventuale valutazione dei sintomi cardiaci premonitori (ad es. sincope o presunta storia di "epilessia"), unitamente ad un'esplorazione esaustiva delle circostanze della morte, oltre che la raccolta di informazioni cliniche ed eventuali indagini cardiache effettuate ante-mortem, se disponibili. Quando la vittima ha un'età di ≥ 40 anni, dovrebbe essere valutata la presenza di fattori di rischio per CAD (per esempio fumo attivo o passivo, dislipoproteinemia, ipertensione arteriosa o diabete). Inoltre, dovrebbe essere raccolto un pedigree completo di tre generazioni, con la registrazione di tutte le morti improvvise e delle malattie cardiache della famiglia¹¹. Occorre impegnarsi per recuperare le vecchie cartelle cliniche e/o precedenti esami. I membri della famiglia che presentano sintomi di una possibile condizione cardiaca patologica (sincope, palpitazioni, dispnea o dolore toracico), dovrebbero avere la priorità nella valutazione. La valutazione di base raccomandata per i familiari di primo grado di una vittima di SCD è illustrata nella tabella I. In assenza di una diagnosi familiare certa, i soggetti in età infantile devono essere controllati almeno con un ECG basale, e un ecocardiogramma.

In considerazione del fatto che molte malattie aritmogene ereditarie sono caratterizzate da penetranza età-correlata oltre che ad espressione incompleta, gli individui più giovani dovrebbero essere seguiti con follow-up clinici ad intervalli regolari. Gli adulti asintomatici, dopo una valutazione esaustiva negativa, possono essere esclusi dal follow-up, a meno che non compaiano sintomi o nuove informazioni su un'eventuale patologia a carattere familiare.

Tabella I - Diagnostic approach for family members of sudden unexplained death syndrome or sudden arrhythmic death syndrome victims.

<i>Approach</i>	<i>Action*</i>
History taking and physical examination	<ul style="list-style-type: none"> • Personal clinic history. • Family history focused on cardiac diseases or sudden deaths.
ECG	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline 12-lead ECG with standard and high precordial leads. • 24-hour ambulatory ECG. • Exercise stress test. • Signal-averaged ECG. • Provocative test with ajmaline/flecainide (when Brugada syndrome is suspected).
Cardiac imaging	<ul style="list-style-type: none"> • Two-dimensional echocardiography and/or CMR (with or without contrast).
Genetic testing	<ul style="list-style-type: none"> • Targeted molecular testing and genetic counselling if there is the clinical suspicion of a specific disease. • Referral to a tertiary centre specialized in evaluation of the genetics of arrhythmias.

CMR = Cardiac Magnetic Resonance; ECG = ElectroCardioGram.

*The recommendations in this table are based on the consensus of this panel of experts and not on evidence-based data. Tratta da: 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2015; 36:2793-2867².

Quando si sospetta una malattia aritmogena ereditaria, i campioni di DNA della vittima sono la migliore fonte di informazioni per l'esecuzione di una autopsia molecolare. In caso di individuazione di una mutazione genetica patologica, ai membri della famiglia dovrebbe essere offerta la possibilità di sottoporsi a screening genetici predittivi. Il "diritto di non sapere" e la possibilità di rifiutare lo screening molecolare dovrebbe essere incluso in ogni comunicazione ed informazione preliminare fornita ai parenti. In assenza di campioni biologici prelevati dalla persona deceduta, si può considerare di effettuare uno screening genetico nei familiari di primo grado nel caso vi sia un forte sospetto clinico della presenza di una malattia ereditaria a carico dei membri della famiglia. Al contrario, in assenza di indizi clinici per una determinata patologia e di una valutazione clinica esaustiva, lo screening genetico comprendente un ampio pannello di geni non va eseguito.

Conclusioni

Il management clinico dei pazienti e delle famiglie con sospette sindromi aritmiche geneticamente determinate, che possono esporre al rischio di morte cardiaca improvvisa, può giustificare l'uso di test genetici. La decisione di effettuare l'analisi genetica dovrebbe essere basata sul valore clinico delle informazioni ottenute e deve tenere in considerazione gli aspetti etici e psicosociali legati ai risultati di tale indagine. Ciò richiede un approccio multidisciplinare che coinvolga specialisti e consulenti qualificati. Sono necessari Centri specializzati, con un approccio di cura mirato alle sindromi aritmiche ereditarie, con l'obiettivo di scoraggiare test genetici casuali dopo una valutazione iniziale insufficiente e l'assenza di un'adeguata consulenza: un approccio clinico specializzato permetterà la gestione più completa e conveniente dei pazienti e delle loro famiglie.

Il campo della genetica cardiovascolare sta evolvendo rapidamente; rimane pertanto necessaria la sorveglianza, nell'ambito dei futuri sviluppi, da parte di gruppi di Esperti. Finora, al meglio delle nostre conoscenze, le informazioni genetiche possono essere usate per guidare la stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa solo in poche patologie, quali la Sindrome del QT lungo e la cardiomiopatia dilatativa correlata a mutazioni della lamina A/C¹²⁻¹⁴.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Michael H. Gollob, MD (Chair) 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. *Can J Cardiol* 2011; 27:232-245
- 2) 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015; 36:2793-2867
- 3) *Priori SG.* Genetic testing to predict sudden cardiac death: current perspectives and future goals. *Indian Heart J* 2014; 66:s58 es60
- 4) *Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H,*

- McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP.* HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace* 2011; 13:1077-1109
- 5) *Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P.* Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99:1978-83
 - 6) *Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, Arbogast P, Raghunathan TE, Cobb LA.* Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998; 97:155-160
 - 7) *Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, Tanck MW, Koch KT, Alings MW, Arnold AE, de Boer MJ, Gorgels AP, Michels HR, Verkerk A, Verheugt FW, Zijlstra F, Wilde AA.* Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation* 2006; 114:1140-45
 - 8) *Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A, Marsman RF, de Jong JS, Blom MT, Scicluna BP, Jukema JW, Bindraban NR, Lichtner P, Pfeufer A, Bishopric NH, Roden DM, Meitinger T, Chugh SS, Myerburg RJ, Jouven X, Kaab S, Dekker LR, Tan HL, Tanck MW, Wilde AA.* Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet* 2010; 42:688-691
 - 9) *Christiaans I, Birnie E, Bonzel GJ, Wilde AA, van Langen IM.* Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1201-07
 - 10) *McGorrian C, Constant O, Harper N, O'Donnell C, Codd M, Keelan E, Green A, O'Neill J, Galvin J, Mahon NG.* Family-based cardiac screening in relatives of victims of sudden arrhythmic death syndrome. *Europace* 2013; 15:1050-58
 - 11) *Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C.* Executive summary: HRS/ EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; 15:1389-1406
 - 12) *Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, Jons C, Shimizu W, Wilde AA, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Ackerman MJ, Cypress M, Gray DA, Hofman N, Kanters JK, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Towbin JA, Vincent GM, Lopes CM.* Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation* 2012; 125:1988-96
 - 13) *Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gattman E, Peterson DR, Benhorin J, Towbin JA, Keating MT, Priori SG, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Andrews ML, Feng C, Hall WJ, Medina A, Zhang L, Wang Z.* Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation* 2002; 105:794-799
 - 14) *Van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Pilotto A, Pasotti M, Jenkins S, Rowland C, Aslam U, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charon P, Pinto YM.* Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/c mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:493-500
 - 15) *Ingles J, Semsarian C.* Sudden cardiac death in the young: a clinical genetic approach. *Intern Med J* 2007; 37:32-37