

Sindrome della morte improvvisa (SIDS): il punto di vista del Genetista

La Sids (dall'inglese Sudden Infant Death Syndrome) o morte in culla o morte improvvisa del lattante è il decesso improvviso e inspiegabile di un bambino al di sotto dell'anno di età. È più frequente tra uno e cinque mesi di età e rappresenta una delle principali cause di morte nel primo anno di vita



GIOVANNI SAVARESE
Direttore genetica medica

SEBBENE IL TASSO di incidenza dei casi di Sids sia drasticamente diminuito negli ultimi anni, tale sindrome rappresenta ancora oggi una delle principali cause di morte infantile post neonatale nei paesi sviluppati, con una prevalenza compresa tra 0,1 e 0,8 decessi per mille nati vivi. La SIDS riguarda quasi sempre bambini apparentemente sani e il decesso si verifica di solito durante il sonno. Le cause della morte in culla non sono ancora note. Sono noti invece alcune condizioni e fattori di rischio che aumentano la probabilità che un bambino piccolo vada incontro a morte in culla tra cui, in particolare, anomalie di aree del cervello che controllano la respirazione durante il sonno.

Sono noti svariati fattori ambientali che aumentano il rischio di morte in culla per il piccolo bambino tra cui:

- **DORMIRE** prono (a pancia in giù) piuttosto che sulla schiena;
- **IL FUMO** della madre in gravidanza;
- **DORMIRE** con i genitori o con i fratellini, dormire su materassi troppo soffici e sotto troppe coperte;
- **L'ESPOSIZIONE** passiva al fumo di sigaretta in casa;
- **L'ETÀ** della madre inferiore a 20 anni.

Gli studi genetici indicano che fino al 35% dei casi di Sids potrebbero essere spiegati da malattie familiari o genetiche come cardiomiopatie, canalopatie ioniche o disordini metabolici che non sono stati rilevati durante le procedure di autopsia forense convenzionali. In particolare, fino al 15% dei casi di Sids potrebbero essere associati a malattie cardiache ereditarie. Le canalopatie ioniche come la sindrome di Brugada (BrS), la sindrome del QT lungo (Lqts), sindrome del QT corto o tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (Cpvt), sono descritti come funzioni del canale interrotte che causano un flusso di corrente ionica disturbato e aritmie cardiache letali. Le cardiomiopatie sono caratterizzate da anomalie strutturali del cuore, come cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa, aritmogena cardiomiopatia ventricolare destra (Arvc) e cardiomiopatia ventricolare sinistra non compattata. Inoltre, malattie metaboliche ereditarie non diagnosticate come il deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media (Mcad) o il deficit del metabolismo del glucosio potrebbero contribuire alla causa della morte in un altro 1% dei neonati Sids.

I test genetici che utilizzano approcci di sequenziamento di nuova generazione (Ngs) rappresentano uno strumento efficiente e rapido che consente un indispensabile strumento diagnostico al fine di dirimere casi di morte apparentemente inspiegabili. L'utilità di un test genetico nei casi di Sids non si limita ad una mera diagnosi della causa del decesso, ma può fornire preziose informazioni in merito a patologie ereditarie consentendo l'individuazione di patologie genetiche silenti e potenzialmente fatali tanto nei

genitori, quanto in fratelli ed per future gravidanze.

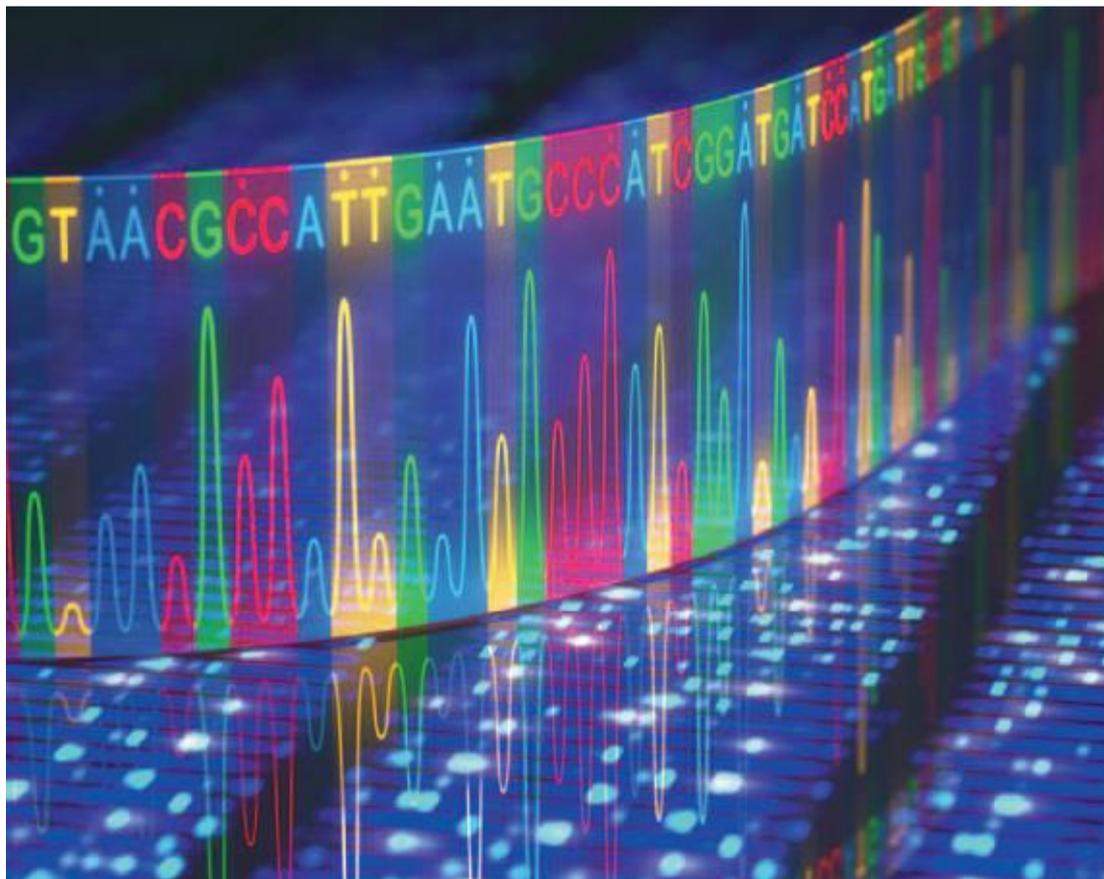
Alcuni esempi

Un primo studio basato sul sequenziamento di 104 geni associati alla morte cardiaca improvvisa aveva identificato probabili varianti patogeniche in due geni associati alla cardiomiopatia (PKP2 e Vcl) in un caso rappresentativo di Sids. Un secondo studio condotto su 47 casi danesi di morte improvvisa inaspettata nell'infanzia ha riportato probabili varianti causali nei geni associati a malattie cardiache in 16 casi (34%), dimostrando il potenziale di eseguire un'indagine molecolare nei casi di morte improvvisa. Infine, in uno studio di sequenziamento dell'intero esoma (Wes) su 161 bambini Sids focalizzato su malattie cardiovascolari e metaboliche, è stato riscontrato che il 20% dei casi presentava varianti che potrebbero essere causali, incluso il 9% con varianti in un gene del canale cardiaco, il 7% in un gene della cardiomiopatia e 1% in un gene metabolico.

Gli avanzamenti tecnologici consentono di effettuare l'intero sequenziamento dell'esoma umano (Wes) ad un costo che è di poco superiore ad un sequenziamento mirato, ma con l'impareggiabile vantaggio di poter individuare una molteplicità di potenziali cause di morte improvvisa senza limitarsi ad un pannello prestabilito di geni. Ames Centro Polidiagnostico Strumentale, leader a livello nazionale nel sequenziamento massivo parallelo, è in grado di fornire risposte a complessi rebus diagnostici grazie al sequenziamento dell'intero esoma ed alla vasta esperienza accumulata negli anni sia nel campo della diagnosi sia in quello della ricerca.



Gli avanzamenti tecnologici consentono di effettuare l'intero sequenziamento dell'esoma umano (Wes) con l'impareggiabile vantaggio di poter individuare una molteplicità di potenziali cause di morte improvvisa senza limitarsi ad un pannello prestabilito di geni



BIBLIOGRAFIA

- Köffer J, et al. Post-mortem genetic investigation of cardiac disease-associated genes in sudden infant death syndrome (SIDS) cases. *Int J Legal Med.* 2021. PMID: 32789579 Free PMC article.
- Neubauer J, Lecca MR, Russo G, Bartsch C, Medeiros-Domingo A, Berger W, Haas C. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. *Eur J Hum Genet.* 2017 Apr;25(4):404-409. doi: 10.1038/ejhg.2016.199. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28074886
- Baruteau AE, Tester DJ, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Behr ER. Sudden infant death syndrome and inherited cardiac conditions. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Dec;14(12):715-726. doi: 10.1038/nrcardio.2017.129. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28880023 Review.
- Krous HF, Beckwith JB, Byard RW et al: sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 2004; 114: 234-238