



■ ORIGINAL ARTICLE

Clinical and genetic yield of familial screening after a sudden unexplained death at a young age

Przemysław Chmielewski^{1*}, Michał Świerczewski^{1*}, Bogna Foss-Nieradko¹, Joanna Ponińska², Elżbieta Katarzyna Biernacka³, Ilona Kowalik⁴, Małgorzata Stępień-Wojno¹, Ewa Michalak¹, Grażyna Truszkowska², Rafał Baranowski⁵, Maria Bilińska⁵, Rafał Płoski^{2,6}, Zofia Teresa Bilińska¹

¹Unit for Screening Studies in Inherited Cardiovascular Diseases, Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology, Warszawa, Poland

²Molecular Biology Laboratory, Department of Medical Biology, Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology, Warszawa, Poland

³Department of Congenital Heart Diseases, Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology, Warszawa, Poland

⁴Clinical Research Support Center, Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology, Warszawa, Poland

⁵1st Department of Arrhythmia, Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology, Warszawa, Poland

⁶Department of Medical Genetics, Warsaw Medical University, Warszawa, Poland

*Both authors equally contributed to the study.

- Nagły zgon sercowy (SCD) stanowi 20% wszystkich zgonów w Europie i około 50% zgonów sercowo naczyniowych.
- U młodszych pacjentów (<45 r.ż.) SCD jest najczęściej związany ze strukturalną nieniedokrwienną lub pierwotnie elektryczną chorobą serca o możliwym genetycznym podłożu.
- Prawdopodobne jest, iż patogenne mutacje mogą występować również u członków rodziny.



- Wykonanie *screeningu* u krewnych pierwszego pozwala na zapobiegnięcie kolejnym tragediom.
- Wykonanie badania autopsyjnego pozwala na wytypowanie przypadków w których do zgonu doszło najprawdopodobniej w mechanizmie SCD.
- Bardzo często odstępuje się jednak od wykonania autopsji, również w przypadku zgonów młodych osób



- Ocena wartości diagnostycznej przesiewowej oceny klinicznej i genetycznej krewnych pierwszego stopnia młodych ofiar nagłej niewyjaśnionej śmierci (SUD) którzy nie byli poddani badaniu autopsyjnemu.



- **Uczestnicy:** 87 krewnych 65 młodych ofiar SUD z 39 rodzin.
- **Okres:** 2016 do 2019.
- **Badanie Kliniczne:** Obejmowało przegląd historii medycznej, badanie fizykalne, EKG, echokardiografię, monitoring Holtera, rezonans magnetyczny serca, testy wysiłkowe oraz testy z użyciem blokerów kanałów sodowych.
- **Badanie Genetyczne:** Przeprowadzono za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) w 39 rodzinach.

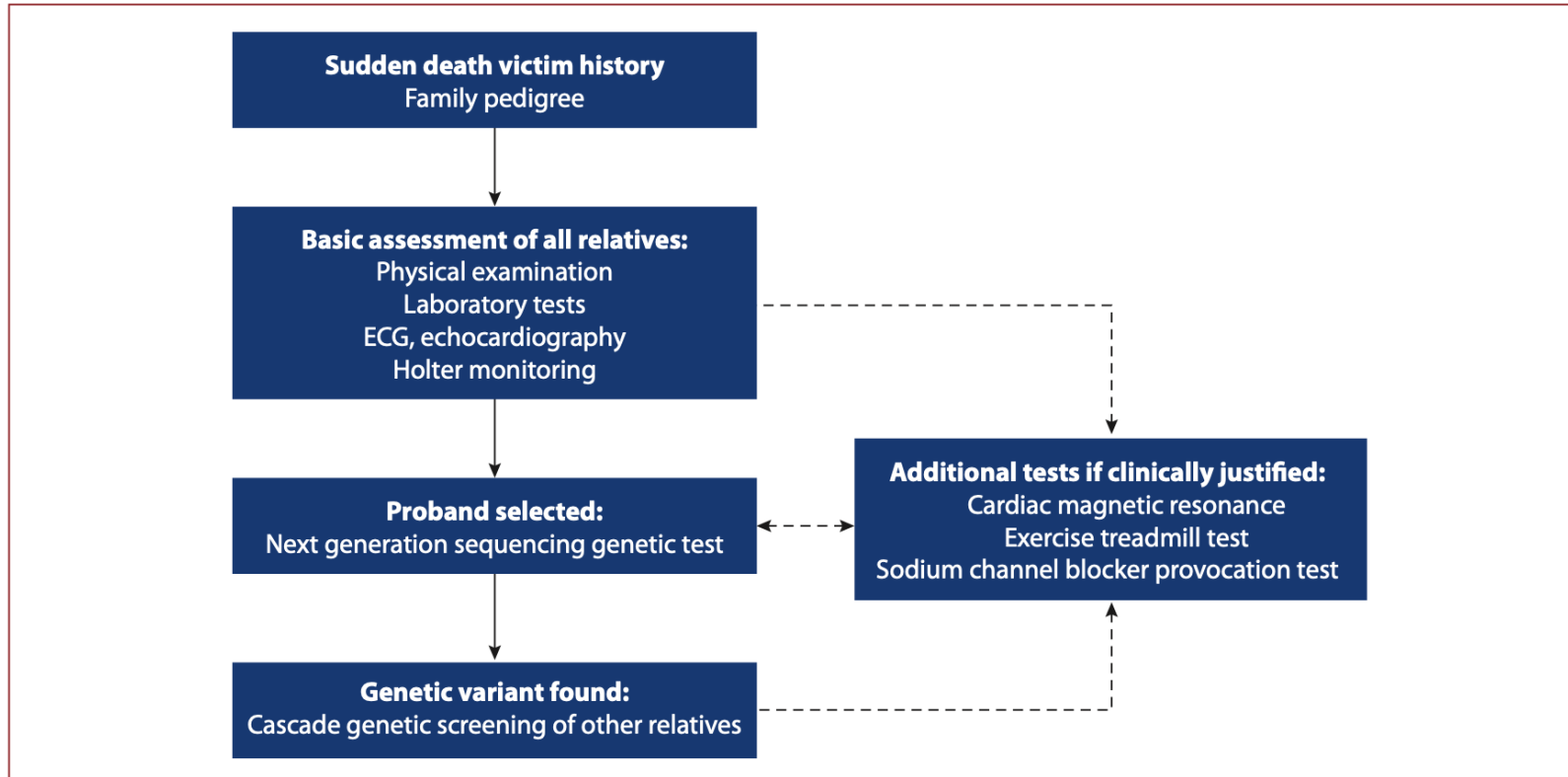


Table 1. Basic characteristics of sudden unexplained death victims within examined families

	All n = 65	Reference n = 39	Other n = 26	P-value
Male sex	49 (75%)	30 (77%)	19 (73%)	0.72
Age at death, years	36 (9)	33 (7)	39 (9)	0.002
Known death circumstances	25 (38%)	16 (41%)	9 (35%)	0.60
Death during exercise/stress	9 (14%)	6 (15%)	3 (12%)	0.66
Death at rest/sleep	16 (25%)	10 (26%)	6 (23%)	0.81

Number of subjects is expressed as n (%). Continuous variables are shown as means (standard deviations). The reference victim denotes an individual whose death prompted the family to undertake screening

Table 2. Baseline characteristics of the screened relatives of the sudden unexplained death victims

	All n = 87	Probands n = 39	Other n = 48	P-value
Age, years	37 (15)	38 (14)	36 (16)	0.60
Male sex	38 (44%)	18 (46%)	20 (42%)	0.68
Symptoms				
Asymptomatic	46 (53%)	13 (33%)	33 (69%)	0.001
Palpitations	21 (24%)	14 (36%)	7 (15%)	0.02
Faintness	11 (13%)	7 (18%)	4 (8%)	0.21
Syncope	10 (11%)	7 (18%)	3 (6%)	0.10
Arrhythmias and conduction disturbances				
Ventricular arrhythmia	15 (17%)	8 (21%)	7 (15%)	0.47
Atrial fibrillation	3 (3%)	1 (3%)	2 (4%)	1.00
Atrioventricular block	4 (5%)	2 (5%)	2 (4%)	0.65

Number of subjects is expressed as n (%). Continuous variables are shown as means (SDs). Probands denote those family members in whom the diagnosis of a cardiovascular disorder of probably genetic origin was either established or seemed most likely and who were selected for next-generation sequencing



- **Ocena kliniczna:** Definitywne diagnozy postawiono w 17 (44%) rodzinach. Zidentyfikowane choroby obejmowały HCM, DCM, ARVC oraz LQTS. Definitywne i prawdopodobne diagnozy postawiono w 22 rodzinach (56,4%).
- **Ocena genetyczna:** Warianty powodujące chorobę znaleziono u 18% probandów, wszystkie w rodzinach z definitywną diagnozą. Warianty o nieznanym znaczeniu zidentyfikowano u 2 probandów.

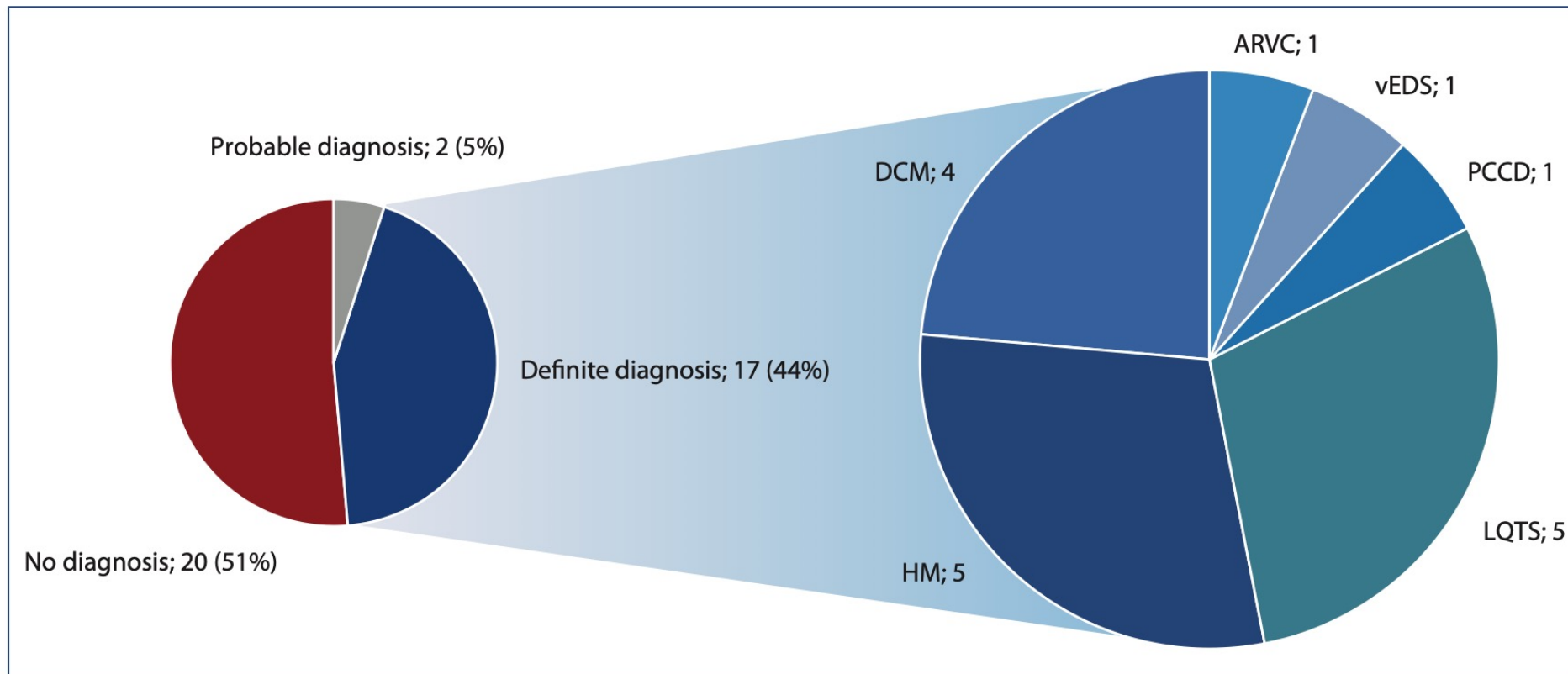


Figure 2. Diagnostic yield of the screening in the families of sudden unexpected death victims

Abbreviations: ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LQTS, long QT syndrome; PCCD, progressive cardiac conduction disease; vEDS, vascular Ehlers-Danlos syndrome



Table 3. Variants in genes associated with cardiovascular disorders identified in the relatives of sudden unexplained death victims

Gene	Variant	Chromosomal locations	Protein	Type	Pathogenicity	Variant carriers	Affected relatives	SUDS in the family	Clinical diagnosis
MYH7	NM_000257.4: c.715G>A	chr14- 23431602	p.Asp239 Asn	Missense	P	1	1	1	HCM
LMNA	NM_170707.4: c.575A>T	chr1- 156134464	p.Asp192 Val	Missense	P	1	1	1	DCM
TTN	NM_001267550.2: c.93166C>T	chr2- 178548460	p.Arg 31056Ter	Nonsense	P	3	1	2	DCM
TTN	NM_003319.4: c.16553-1G>C ^N	chr2- 178631301	-	Splicing	LP	1	1	1	DCM
PKP2	NM_004572.4: c.929_951dup	chr12- 32877928	p.His318 TrpfsTer10	Frame- shift	P	6	4	1	ARVC
KNCQ1	NM_000218.3: c.728G>A	chr11- 2572057	p.Arg116 His	Missense	P	1	1	3	LQTS
RYR2	NM_001035.3: c.5105A>G ^N	chr1- 237614233	p.Tyr1702 Cys	Missense	VUS	2	0	4	-
SCN2B	NM_004588.4:c. 625_626delAAinsCC	chr11- 118166909	p.Asn209 Pro	Missense	VUS	5	1	3	BrS susp.
COL3A1	NM_000090.4: c.2338-1G>T ^N	chr2- 189001535	-	Aplicing	LP	3	1	2	vEDS

All the listed variants were heterozygous

Abbreviations: ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BrS susp., suspicion of Brugada syndrome; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LP, likely pathogenic; LQTS, long QT syndrome; ^N, novel; P, pathogenic; vEDS, vascular Ehlers-Danlos syndrome; VUS, variant of unknown significance



- Badanie to podkreśla znaczenie rodzinnego badania przesiewowego w zapobieganiu kolejnym incydentom SUD, nawet gdy nie ma dostępnych wyników autopsji. Wykonanie badań genetycznych jest szczególnie przydatne w rodzinach z wyraźnym fenotypem choroby.

