

## Artículo original

## Muerte súbita de jóvenes: rendimiento diagnóstico de un programa autonómico de autopsia molecular con secuenciación masiva



Tomás Ripoll-Vera<sup>a,b,\*</sup>, Consuelo Pérez Luengo<sup>c</sup>, Juan Carlos Borondo Alcázar<sup>d</sup>, Ana Belén García Ruiz<sup>c</sup>, Nieves Sánchez Del Valle<sup>c</sup>, Bernardino Barceló Martín<sup>b,e</sup>, Juan Luis Poncela García<sup>c</sup>, Gloria Gutiérrez Buitrago<sup>c</sup>, Concepción Dasi Martínez<sup>d</sup>, Juan Carlos Canós Villena<sup>d</sup>, Susana Moyano Corvillo<sup>d</sup>, Raquel Esgueva Pallarés<sup>d</sup>, Juan Ramón Sancho Sancho<sup>f</sup>, Gemma Guitart Pinedo<sup>g</sup>, Elena Hernández Marín<sup>h</sup>, Estela García García<sup>h</sup>, Albert Vingut López<sup>h</sup>, Jorge Álvarez Rubio<sup>a,b</sup>, Nancy Govea Callizo<sup>b,i</sup>, Yolanda Gómez Pérez<sup>a,b</sup>, Catalina Melià Mesquida<sup>a,b</sup>, Damián Heine<sup>b,i</sup>, Jordi Rosell Andreo<sup>b,i</sup> y Lorenzo Socías Crespi<sup>b,j</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa), Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>c</sup> Instituto de Medicina Legal de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>d</sup> Servicio de Histopatología, Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Análisis Clínicos y Toxicología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>f</sup> Instituto de Medicina Legal Islas Baleares, Ibiza, Islas Baleares, España

<sup>g</sup> Instituto de Medicina Legal Islas Baleares, Menorca, Islas Baleares, España

<sup>h</sup> Servicio de Química, Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Barcelona, España

<sup>i</sup> Sección de Genética, Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>j</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

## Historia del artículo:

Recibido el 29 de agosto de 2019

Aceptado el 4 de marzo de 2020

On-line el 24 de mayo de 2020

## Palabras clave:

Muerte súbita cardiaca  
Genética  
Miocardiopatías  
Canalopatías  
Mutaciones

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La muerte súbita (MS) de personas jóvenes suele tener una causa genética, por lo cual la «autopsia molecular» puede tener implicaciones importantes para los familiares. El objetivo del estudio es evaluar el rendimiento diagnóstico de un programa de autopsia molecular mediante secuenciación masiva.

**Métodos:** Estudio prospectivo de una cohorte de pacientes consecutivos de edad  $\leq 50$  años y fallecidos por MS no violenta, a los que se realizó autopsia molecular mediante paneles amplios por secuenciación masiva, con posterior cribado familiar clínico y genético. Se analizan datos demográficos, clínicos, toxicológicos y genéticos.

**Resultados:** Se estudiaron 123 casos consecutivos de MS a edades  $\leq 50$  años. La incidencia de MS fue de 5,8 casos/100.000 individuos/año, a una media de edad de  $36,15 \pm 12,7$  años; 95 (77%) eran varones. La causa fue cardiaca en el 53%; MS inexplicada en el 24%, tóxicos en el 10,6% y MS del lactante en el 4%. De las cardiacas, el 38% por cardiopatía isquémica, el 7% por miocardiopatía arritmogénica, el 5% por miocardiopatía hipertrófica y el 11% por hipertrofia ventricular izquierda idiopática. Se indicó análisis genético en 62 casos (50,4%). Se hallaron variantes genéticas en 42 (67,7%), con una media de  $3,4 \pm 4$  variantes/paciente, que se consideraron patogénicas o probablemente patogénicas en el 30,6%. De las MS inexplicadas, hasta el 70% presentó alguna variante genética. El estudio familiar permitió detectar a 21 portadores o afectados, 5 de ellos estaban en riesgo, por lo que se indicó implante de desfibrilador.

**Conclusiones:** El estudio protocolizado y exhaustivo de la MS cardiaca de personas jóvenes es factible y necesario. En un alto porcentaje la causa es genética y, por lo tanto, existen familiares en riesgo que pueden beneficiarse de un diagnóstico y un tratamiento precoces para evitar complicaciones.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Sudden cardiac death in persons aged 50 years or younger: diagnostic yield of a regional molecular autopsy program using massive sequencing

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Sudden cardiac death (SCD) in young people often has a genetic cause. Consequently, the results of “molecular autopsy” may have important implications for their relatives.

## Keywords:

Sudden cardiac death  
Genetics

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Ctra. de Manacor Km 4, 07198 Palma de Mallorca, Islas Baleares, España.  
Correo electrónico: [tripoll@hsl.es](mailto:tripoll@hsl.es) (T. Ripoll-Vera).

Our objective was to evaluate the diagnostic yield of a molecular autopsy program using next-generation sequencing.

**Methods:** We performed a prospective study of a cohort of consecutive patients who died from nonviolent SCD, aged  $\leq 50$  years, and who underwent molecular autopsy using large panels of next-generation sequencing, with subsequent clinical and genetic family screening. We analyzed demographic, clinical, toxicological, and genetic data.

**Results:** We studied 123 consecutive cases of SCD in persons aged  $\leq 50$  years. The incidence of SCD was 5.8 cases/100 000 individuals/y, mean age was  $36.15 \pm 12.7$  years, and 95 were men (77%). The cause was cardiac in 53%, unexplained SCD in 24%, toxic in 10.6%, and infant SCD in 4%. Among cardiac causes, ischemic heart disease accounted for 38% of deaths, arrhythmic cardiomyopathy for 7%, hypertrophic cardiomyopathy for 5%, and idiopathic left ventricular hypertrophy for 11%. Genetic analysis was performed in 62 cases (50.4%). Genetic variants were found in 42 cases (67.7%), with a mean of  $3.4 \pm 4$  genetic variants/patient, and the variant found was considered to be pathogenic or probably pathogenic in 30.6%. In unexplained SCD, 70% showed some genetic variant. Family screening diagnosed 21 carriers or affected individuals, 5 of whom were at risk, indicating an implantable cardiac defibrillator.

**Conclusions:** Protocol-based and exhaustive study of SCD from cardiac causes in persons aged  $\leq 50$  years is feasible and necessary. In a high percentage of cases, the cause is genetic, indicating the existence of relatives at risk who could benefit from early diagnosis and treatment to avoid complications.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

MS: muerte súbita  
NGS: estudio genético por secuenciación masiva  
SIDS: síndrome de muerte súbita del lactante  
SUDS: síndrome de muerte súbita inexplicada  
VP/VPP: variante patogénica/probablemente patogénica  
VSI: variante genética de significado incierto

## INTRODUCCIÓN

La muerte súbita (MS) se define como el fallecimiento inesperado de una persona, aparentemente sana o con alguna enfermedad conocida, en la primera hora tras el comienzo de los síntomas o cuando se la haya visto por última vez aparentemente sana en las últimas 24 h<sup>1</sup>. En la mayoría de los casos es de origen cardíaco<sup>2</sup>. Es la principal causa de muerte en el mundo industrializado, con una prevalencia del 20%<sup>3</sup>, y tiene un efecto psicosocial devastador en las familias de las víctimas y en los medios, sobre todo si ocurre a personas jóvenes. En la mayoría de los casos, cuando estos fallecimientos afectan a individuos de edad  $< 35$ -40 años, se deben a enfermedades cardíacas con una causa genética subyacente (miocardiopatías o canalopatías), lo que implica que puede haber más familiares en riesgo, a diferencia de los individuos de más edad, que fallecen principalmente de cardiopatía isquémica<sup>2,4</sup>.

El estudio de los casos de MS recae en su mayoría dentro del ámbito de la medicina forense<sup>5,6</sup>.

Al estudio histológico completo del corazón más el estudio genético guiado por la histopatología, se lo ha denominado «autopsia molecular», y con ella se puede llegar a saber la causa final de la MS en un alto porcentaje de casos<sup>7,8</sup>. Así, ante el fallecimiento de una persona joven, además de la preceptiva autopsia judicial, es conveniente realizar una autopsia molecular en casos de miocardiopatías, autopsia clínica normal o hallazgos inespecíficos<sup>8</sup>, algo que desgraciadamente está muy poco extendido tanto en España como en otros países<sup>5,9</sup>.

El término síndrome de MS inexplicada (*sudden unexplained death syndrome* [SUDS]) se utiliza para los casos de MS de etiología no filiada pese a una autopsia y un estudio toxicológico

adecuados<sup>10</sup>, y representa aproximadamente el 40% de todas las MS de pacientes de 1 a 35-40 años<sup>6,11,12</sup>. Se estima que en torno al 10-25% de las MS inexplicadas del adulto y hasta un tercio de las MS infantiles y juveniles pueden ser causadas por canalopatías (síndrome de QT largo, síndrome de QT corto, síndrome de Brugada o taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica)<sup>2,13,14</sup>, y en estos casos la rentabilidad diagnóstica (entendida como el beneficio adicional obtenido) del estudio genético por secuenciación masiva (NGS) es del 29-32%<sup>15,16</sup>.

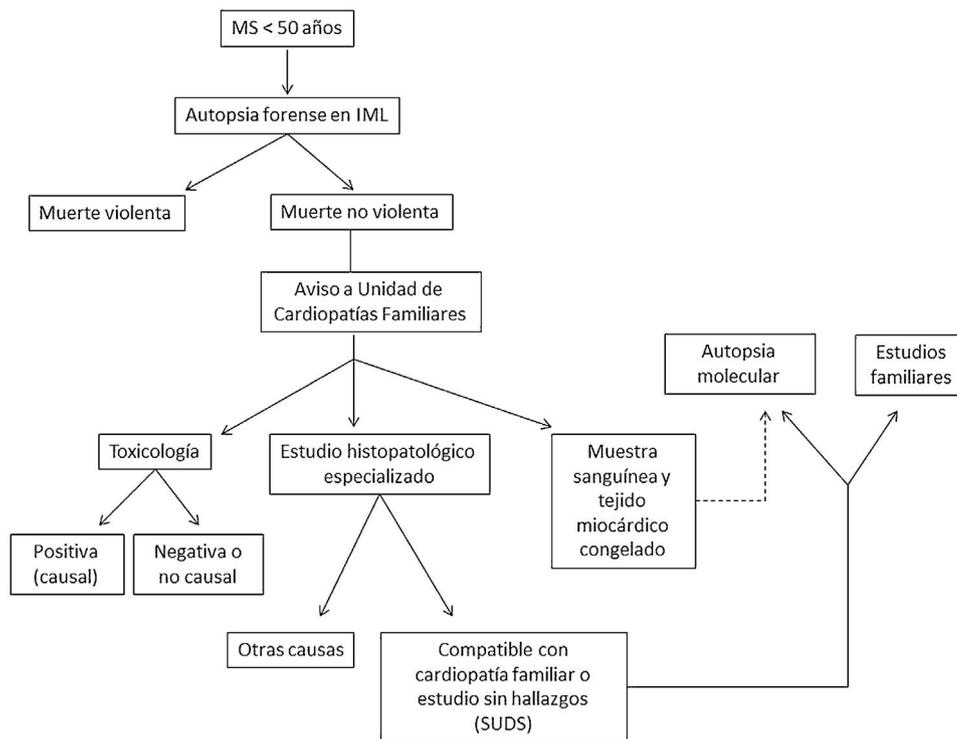
La incidencia anual de MS en las diversas series publicadas varía bastante, entre otras cosas por las diferencias en la franja de edad considerada. Se estima que entre 1 y 35-40 años varía de 1,3 a 8,5/100.000 personas-año<sup>6,11,17-19</sup>.

El objetivo del presente estudio es analizar la rentabilidad de la aplicación secuencial de una batería de pruebas diagnósticas (clínicas, histológicas y toxicológicas), que incluye el análisis genético mediante los paneles de NGS más amplios existentes y un posterior estudio familiar en cascada (estudio clínico y genético), en el diagnóstico de la MS de personas jóvenes.

## MÉTODOS

Se trata de un programa asistencial iniciado en febrero de 2015 y que se mantiene hasta la fecha. Se diseñó un programa colaborativo multidisciplinario en las Islas Baleares entre los hospitales y el Instituto de Medicina Legal para el estudio completo de los casos de MS de personas jóvenes. Este instituto concentra todos los casos de MS ocurridos en las Islas Baleares, que abarca una población de 1.144.392 habitantes (Instituto Nacional de Estadística, 2016). Se formó un grupo de trabajo entre cardiólogos, forenses, patólogos, intensivistas, genetistas, biólogos y químicos, con el objetivo de protocolizar el estudio de la MS no traumática de personas de edad  $\leq 50$  años, que consistía en la realización de una autopsia completa en todos los casos, con estudio exhaustivo anatomopatológico y genético, intentando llegar al diagnóstico causal de estas MS. El programa se denomina MUSIB (MUerte Súbita Islas Baleares).

La autopsia judicial se realizó en el Instituto de Medicina Legal de las Islas Baleares según el protocolo estándar basado en las guías forenses<sup>8</sup>. El corazón y otras vísceras se enviaron al Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Barcelona, centro de referencia nacional, para su estudio macroscópico, microscópico y toxicológico. Además, se remitieron muestras de sangre al



**Figura 1.** Esquema del protocolo de estudio de la MS de jóvenes del programa MUSIB. IML: Instituto de Medicina Legal; MS: muerte súbita; MUSIB: MUerte Súbita Islas Baleares; SUDS: síndrome de muerte súbita inexplicada.

laboratorio de genética del Hospital Universitario Son Espases para el posterior análisis molecular, guiado por los resultados de la histopatología. El estudio se coordinó desde la Unidad de Cardiopatías Familiares del Hospital Universitario Son Llàtzer (figura 1).

Se recogieron datos clínicos y familiares, circunstancias de la muerte, electrocardiogramas previos (si estaban disponibles), tratamientos previos, resultados de histopatología macroscópica y microscópica y toxicología. Posteriormente se realizó estudio genético mediante NGS de todos los casos con diagnóstico de miocardiopatía en la histopatología, hallazgos inespecíficos o ausencia de cardiopatía estructural macroscópica y microscópica (SUDS). En los casos de miocardiopatías, se estudiaron paneles amplios de genes relacionados con la miocardiopatía hallada. En los casos de SUDS o hallazgos histopatológicos inespecíficos se secuenciaron por NGS paneles de entre 194 y 380 genes. Hasta 2017, se externalizaba el análisis de las muestras a los laboratorios Health in code (A Coruña), Imegen (Valencia) y Centogene (Alemania), y después se han analizado en el laboratorio de genética del Hospital Universitario Son Espases. Las variantes se filtraron utilizando un protocolo de priorización preestablecido, principalmente basado en el presumible impacto funcional de la proteína y en la frecuencia alélica. Se utilizaron asimismo herramientas informáticas de predicción *in silico*. Se reanalizó la patogenicidad de todas las variantes incluidas de acuerdo con las recomendaciones vigentes del *American College of Medical Genetics and Genomics* y la *Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP)* y se excluyeron las consideradas no patogénicas o posiblemente no patogénicas y aquellas de significado incierto que presentaran frecuencias  $\geq 0,02\%$  en las bases de datos de GnomAD, ClinVar y Exac o sin cosegregación demostrada en los casos estudiados<sup>20</sup>. Los hallazgos de variantes genéticas raras se confirmaron mediante secuenciación Sanger. Asimismo, como el protocolo conlleva el estudio familiar clínico y genético en cascada (se inicia el estudio

de todos los familiares de 1.º grado y se prosigue con los de 2.º, 3.º grado, etc., si se hallan portadores), se estudió la cosegregación de las variantes halladas en todos los casos en que ha sido posible.

Los datos se trataron con confidencialidad siguiendo la normativa vigente. El programa fue aprobado por el CEIC de las Islas Baleares.

### Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo mediante el cálculo de frecuencias de las variables cualitativas, así como la media  $\pm$  desviación estándar o la mediana [intervalo intercuartílico] para las variables cuantitativas. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0.

### RESULTADOS

Se incluyó en el estudio un total de 123 casos consecutivos de MS que ya tenían todo el estudio completo histopatológico, químico y genético, si bien hasta la fecha los casos de MS incluidos en el programa MUSIB fueron 183 en total (los casos no analizados ahora no tienen todas las pruebas concluidas). La incidencia en las Islas Baleares de MS de personas de edad  $\leq 50$  años está en 5,8 casos/100.000 individuos/año. Por sexo, la incidencia es mucho mayor en los varones (10,1 frente a 1,6). La media de edad fue  $36,15 \pm 12,7$  (intervalo, 0-50) años, 95 eran varones (77%) y 28, mujeres (23%). La media de edad de los varones fue  $37,5 \pm 11,4$  años y la de las mujeres,  $31,5 \pm 15,6$ .

La prevalencia de la MS varió en relación con la edad: la mayoría de los casos se concentran entre los 41 y los 50 años (58 casos; 47%). Los casos entre los 31 y los 40 años fueron 32 (26%); entre los 21 y los 30, 20 (16,2%); entre los 11 y los 20, 6 (4,9%), y a edad  $\leq$

10 años, 7 casos (5,7%), de los que 5 eran lactantes. En cuanto al sexo, hubo más varones en todas las franjas de edad, salvo en lactantes.

En cuanto a las circunstancias de la MS, lo más frecuente fue en reposo (28,5%), seguido de MS durante una actividad diaria leve o cotidiana (25,2%), el sueño (15,4%) y el deporte (12,2%). En 23 casos (18,7%) la circunstancia de la MS fue desconocida. Solo en 13 (10,6%) había antecedentes familiares conocidos de MS o miocardiopatía. Se realizó reanimación cardiopulmonar avanzada en 65 casos (52,8%). Practicaban deporte habitualmente (*amateurs* o profesionales) 22 (17,9%): en 13 casos (59%) el fallecimiento ocurrió durante el ejercicio; en 5 (22,7%), durante una actividad diaria leve, y en 3 (13,6%), en reposo o durante el sueño.

### Resultados toxicológicos

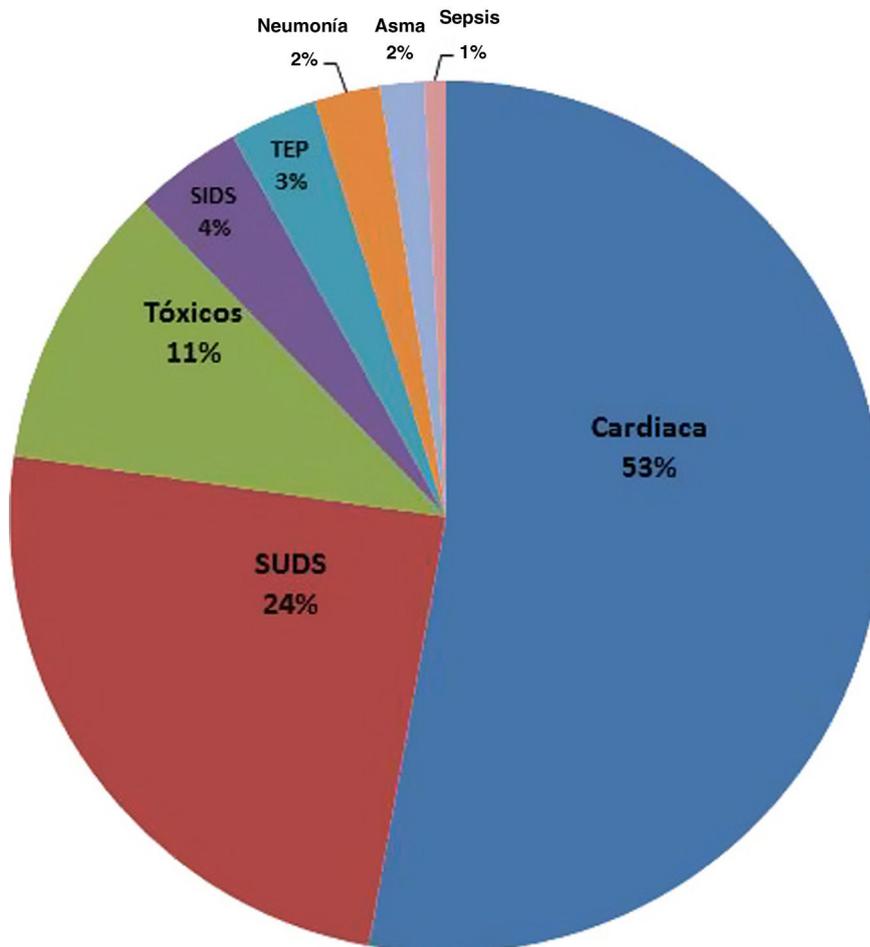
Se detectó el consumo de alguna droga o fármaco en el 51,4%, si bien solo en 13 casos (10,6%) fue claramente la causa de la MS. Un 69% había consumido algo de alcohol; el 13%, cocaína; el 8%, cannabis; el 5%, 6-monoacetilmorfina y el 2%, 3,4-metilendioxi-metanfetamina. Además se hallaron con frecuencia fármacos (principalmente benzodiacepinas), pero en la mayoría a concentraciones no tóxicas.

### Resultados histopatológicos

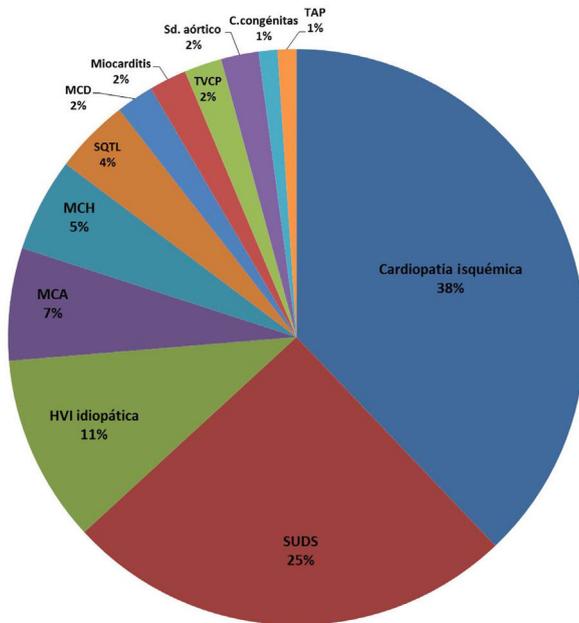
La histopatología definió la MS como cardíaca en 95 casos: 65 (52,8%) con cardiopatía estructural y 30 (24,4%) con autopsia blanca (SUDS), y en 13 (10,6%) se debió a tóxicos. Otras causas menos frecuentes fueron: MS del lactante (*sudden infant death syndrome* [SIDS]) (4,1%), tromboembolia pulmonar (3,2%), neumonía (2,4%), asma (1,6%) y sepsis (0,8%) (figura 2).

Más específicamente, desglosando las causas cardíacas (n = 95, histopatología positiva + SUDS), en 36 (38%) se debió a cardiopatía isquémica; en 6 (7%), a miocardiopatía arritmogénica; en 5 (5%), a miocardiopatía hipertrófica; en 10 (11%), a hipertrofia ventricular izquierda idiopática; en 30 (31%), a SUDS (finalmente un 25%, porque la autopsia molecular permitió diagnosticar síndrome de QT largo en 4 casos y taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica en 2), y otros casos menos frecuentes: miocardiopatías dilatadas, 2 (2%); miocarditis, 2 (2%); síndromes aórticos agudos, 2 (2%); cardiopatía congénita compleja con bloqueo auriculoventricular, 1 (1%), y taponamiento cardíaco agudo, 1 (1%) (figura 3).

Los casos de SUDS fueron un total de 30 (el 66,7% varones), a una media de edad de  $36,7 \pm 10,9$  años. El 30% eran deportistas. Las circunstancias de la MS fueron: el 23,3% durante el sueño, el 20% en reposo, el 23,3% en una actividad diaria leve y el 23,3% haciendo deporte. Tenían antecedente familiar de MS o miocardiopatía el 13,3%.



**Figura 2.** Causas de MS en la serie MUSIB de 123 casos. MUSIB: MUerte Súbita Islas Baleares; SIDS: síndrome de muerte súbita del lactante; SUDS: síndrome de muerte súbita inexplicada; TEP: tromboembolia pulmonar.



**Figura 3.** Causas cardiacas de MS (n = 95, histopatología positiva + casos de SUDS). HVI: hipertrofia ventricular izquierda; MCA: miocardiopatía arritmogénica; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; SUDS: síndrome de muerte súbita inexplicada; SQTL: síndrome de QT largo; TAP: taponamiento agudo pericárdico; TVCP: taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica.

### Resultados genéticos

Se realizó análisis genético en 62 casos (50,4%) (tabla 1); a todos los casos de causa cardíaca (excepto el de cardiopatía congénita y el de taponamiento) y los 5 SUDS. Se hallaron una media de  $3,4 \pm 4$  variantes genéticas/paciente en un total de 42 pacientes (67,7%). Se catalogó la variante de significado incierto (VSI), VP o VPP en 40 casos (rendimiento del 64,5%). Si se consideran solo las VP o VPP, el rendimiento fue del 30,6%.

En las miocardiopatías, la rentabilidad del análisis genético fue la siguiente: de 6 casos de miocardiopatía arritmogénica, se hallaron variantes en 2; de 5 casos de miocardiopatía hipertrófica, en 4; de 10 casos de hipertrofia ventricular idiopática, en 6, y de 2 casos de miocardiopatía dilatada, 1 variante cada uno (tabla 1).

En los SUDS, se realizó análisis genético en todos los casos, y este permitió encontrar VSI, VP o VPP en 21 (70%): 15 relacionadas con canalopatías (10 de síndrome de QT largo, 3 de síndrome Brugada y 2 de taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica) y 10 con genes estructurales (tabla 1). Si se tiene en cuenta solo las VP o VPP, el rendimiento es del 26,6%.

Respecto a los casos de SIDS, se han estudiado 5 casos, 4 de ellos ocurridos durante el sueño. Se halló alguna variante en 3 casos, todas VSI, 2 en relación con canales iónicos (1 taquicardia ventricular catecolaminérgica, 1 bloqueo auriculoventricular) y 1 en relación con miocardiopatía (tabla 1).

### Resultados del estudio familiar

Se indicó estudio familiar a todos los que tuvieron estudio genético realizado, y acudieron a consulta 26 familias y 104 individuos (media, 4/familia); hasta el momento se ha diagnosticado a 21 portadores o afectados. De estos, se ha indicado implante de desfibrilador como prevención primaria, con base en la estratificación de riesgo, a 5 familiares: 3 miocardiopatías hipertróficas, 1 miocardiopatía arritmogénica y 1 taquicardia ventricular

catecolaminérgica. Uno de ellos ha tenido ya una descarga apropiada.

En los SUDS se ha estudiado hasta la fecha a 25 familiares; por el momento se ha encontrado a 3 afectados de síndrome de QT largo y 2 de taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica (figura 4).

El estudio familiar ha permitido demostrar la cosegregación de varias variantes genéticas y, por lo tanto, confirmar su patogenicidad. Es el caso de las variantes p.Ser1103Tyr en el gen *SCN5A* (VPP), que produce QT largo; p.Phe3790Leu en el gen *RyR2* (VPP), que produce taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; p.Arg652Lys en el gen *MHY7* (VP), que produce miocardiopatía hipertrófica, y p.Lys834Argfs\*3 en *DSG2* (VPP), que produce miocardiopatía arritmogénica. Asimismo se considera posible cosegregación (solo 1 familiar afecto con la variante) en los casos de p.Arg22Gln en *KCNH2* (VPP), que produciría QT largo, y p.Arg439Cys en *LMNA* (VPP), que produciría miocardiopatía dilatada/hipertrófica, así como los casos de p.Ala688Thr en *FLNC* (VSI), que produciría miocardiopatía hipertrófica, y p.Tyr57His en *NEBL* (VSI), que produce miocardiopatía hipertrófica (hipertrofia ventricular idiopática por autopsia), hallados en 2 familiares afectados en cada caso, pero no solo 2 generaciones.

### DISCUSIÓN

La MS es una de las principales causas de muerte en países industrializados, con especial relevancia cuando ocurre a personas jóvenes, y precisa un abordaje multidisciplinario debido a las causas genéticas subyacentes<sup>5</sup>. En nuestro estudio, más de la mitad de los casos tuvieron causa cardíaca y, en concreto, más de un 20% por miocardiopatía. Es conocido que hasta un 40% de las MS de jóvenes son inexplicadas (SUDS) pese a un estudio histopatológico y toxicológico apropiado, y en estos casos es obligatorio excluir una cardiopatía arritmogénica primaria subyacente debido a que puede haber familiares en riesgo<sup>6,11,12</sup>. En nuestro estudio, un 24,4% se catalogó de SUDS tras la histopatología y toxicología, y en el 70% de estos se encontró alguna variante genética.

La NGS se presenta como una herramienta muy útil en el estudio de casos de MS, y sobre todo para el posterior estudio familiar<sup>13,21</sup>. Esta nueva herramienta ha sustituido a la autopsia molecular «tradicional», utilizada previamente, que se centraba en unos pocos genes: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* y *RyR2*<sup>14,22</sup>, mediante secuenciación Sanger, en la que el rendimiento diagnóstico estaba en torno al 0-35%<sup>23,24</sup>. En la autopsia molecular con NGS en familias con SUDS de 1-35 años, la tasa de éxito en identificar VP o VPP está en torno al 30-35%<sup>15,16,25</sup>. Pensamos que hoy en día los exomas no aportan ventajas sobre los paneles amplios de NGS, debido a la posibilidad de falsos negativos y falsos positivos (más VSI, en torno a 13/caso, y de difícil interpretación).

Se presenta un estudio prospectivo de autopsia exhaustiva molecular en casos de MS de jóvenes para demostrar su rentabilidad diagnóstica. Se consiguió ácido desoxirribonucleico (ADN) en todos los casos en que se indicó estudio genético, al tratarse de un estudio diseñado a tal efecto; el ADN se extrajo de tejido miocárdico en los casos con sangre no apta o ADN extraído de baja calidad, a diferencia de estudios previos<sup>25</sup>. Al incluirse todos los casos consecutivos ocurridos en nuestra comunidad y centralizados en un único Instituto de Medicina Legal, no hay casos perdidos como también ocurre en otros estudios. Se utilizó secuenciación masiva por NGS mediante paneles amplios de entre 194 y 380 genes relacionados con MS arritmica, muy por encima de otros estudios similares. Se ha demostrado que con estudios con paneles amplios de genes aumenta hasta en un 20% la posibilidad de hallar variantes patogénicas<sup>26,27</sup>. Las variantes genéticas halladas se han clasificado siguiendo las recientes directrices de

**Tabla 1**

Pacientes con MS y estudio genético realizado: datos clínicos, genéticos y familiares, ordenados por la causa de la MS

Caso	Edad (años)	Sexo	Causa MS	Gen afectado	Mutación	Clasificación mutación ACMG	Enfermedad relacionada con la mutación	Deportista	Actividad a la MS	Antecedente familiar de MS o miocardiopatía	N.º de familiares estudiados	N.º de familiares afectados (o portadores)	Cosegregación de variante-fenotipo	DAI implantados en familiares
6	42	M	MCH	MYH7	p.Arg652Lys	VP	MCH	n/d	n/d	n/d	10	6	Sí	1
16	31	M	MCH	LMNA	p.Arg439Cys	VPP	MCD	No	Reposo	Sí	3	1	Sí	1
30	42	M	MCH	WT	No			No	Actividad leve	No				
36	25	V	MCH	JUP	p.Asp723_Tyr724del	VSI	MCA	No	n/d	No				
43	26	V	MCH	FLNC	p.Ala688Thr	VSI	Miocardiopatía	No	Actividad leve	Sí	5	2	Sí	1
14	39	V	HVI idiopática	TTN	p.Tyr27100fs	VPP	MCH	No	Reposo	No	5	0		0
18	37	V	HVI idiopática	MYLK	p.Thr1748 =	VPB	SdAo	No	Reposo	No				
21	45	V	HVI idiopática	WT	No			No	Reposo	No				
31	47	M	HVI idiopática	WT	No			No	n/d	Sí	2	1		0
35	47	V	HVI idiopática	TTN	Gly25650Ser	VSI	Miocardiopatía	No	Reposo	No				
44	38	V	HVI idiopática	FLNC/KCNE	p.Pro632His/ p.Val47Ile	VSI/VSI	Miocardiopatía/ SQTL	No	n/d	Sí	2	0		0
45	43	V	HVI idiopática	NEBL	p.Tyr57His	VSI	Miocardiopatía	No	n/d	No	9	2	Sí	0
48	40	V	HVI idiopática	WT	No			Sí	Actividad leve	No	2	0		0
51	36	V	HVI idiopática	PKP2, JUP	p.Arg490Trp/ p.Val159Leu	VSI/VSI	MCA	No	Reposo	No				
53	29	V	HVI idiopática	DSG2	p.Thr335Ala	VPP	MCA	n/d	n/d	n/d				
12	24	V	MCA	WT	No			Sí	Deporte	No	1	0		0
15	33	V	MCA	WT	No			Sí	Actividad leve	No				
24	31	V	MCA	WT	No			No	Actividad leve	No	2	0		0
26	44	V	MCA	TTN	p.Pro12648Leu	VPB	Miocardiopatía	Sí	Deporte	No	9	0		0
28	26	V	MCA	DSG2	p.Lys834Argfs*3	VPP	MCA	No	Actividad leve	No	7	3	Sí	1
34	32	V	MCA	CSRP3	p.Val190Leu	VSI	Miocardiopatía	Sí	Deporte	No	3	0		0
52	47	V	MCD	RBM20	p.Thr653Ile	VPP	MCD	No	n/d	No				
54	19	V	MCD	PPA2	p.Glu172Lys	VP	MCD	No	Actividad leve	Sí				
19	18	M	Miocarditis	WT	No			No	Sueño	No	3	0		0

**Tabla 1** (Continuación)

Pacientes con MS y estudio genético realizado: datos clínicos, genéticos y familiares, ordenados por la causa de la MS

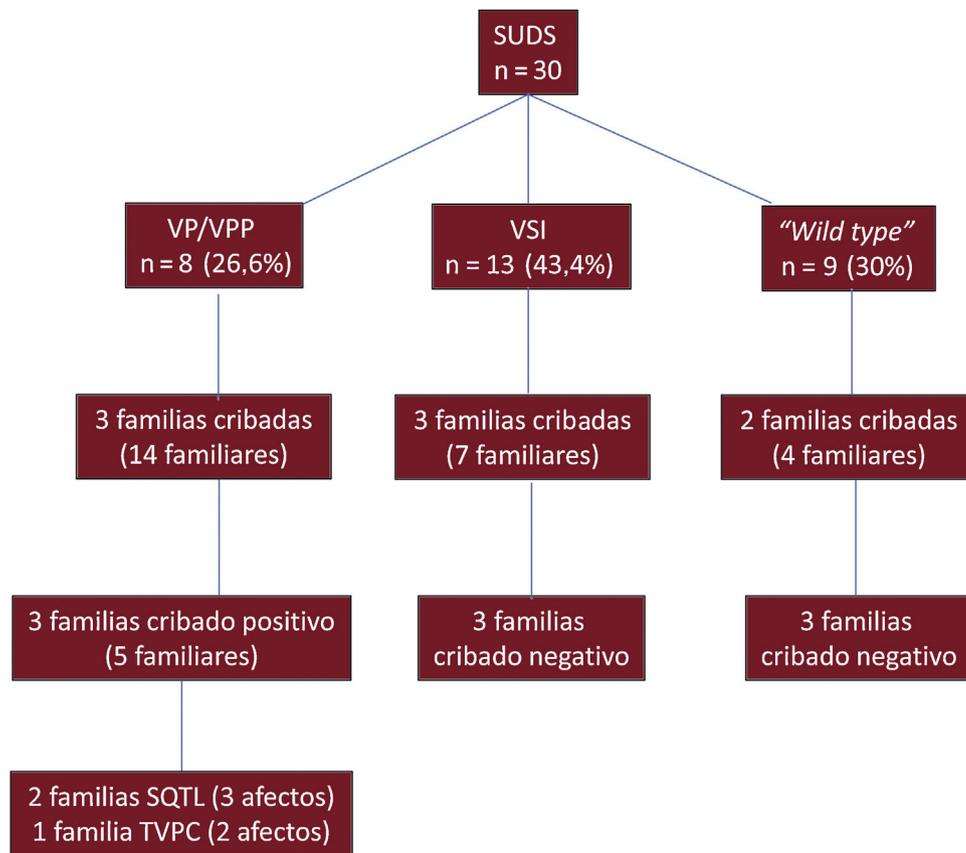
Caso	Edad (años)	Sexo	Causa MS	Gen afectado	Mutación	Clasificación mutación ACMG	Enfermedad relacionada con la mutación	Deportista	Actividad a la MS	Antecedente familiar de MS o miocardiopatía	N.º de familiares estudiados	N.º de familiares afectados (o portadores)	Cosegregación de variante-fenotipo	DAI implantados en familiares
37	25	M	Miocarditis	WT	No			No	Actividad leve	No				
5	24	V	SdAo	TGFBR2	p.Phe467Cys/ p.Gly490Ala	VP	Síndrome Loeys-Dietz	Sí	n/d	No	3	0		0
49	43	V	SdAo	SMAD3	p.Gly245Arg	VP	Síndrome Loeys-Dietz	n/d	Actividad leve	No	6	1		0
1	19	V	SUDS	RyR2	p.Phe3790Leu	VPP	TVPC	Sí	Deporte	Sí	6	2	Sí	1
2	24	V	SUDS	WT	No			Sí	Reposo	No	3	0		0
3	16	V	SUDS	WT	No			Sí	Deporte	No				
4	50	M	SUDS	WT	No			Sí	Deporte	No				
8	31	M	SUDS	SCN10A, FHOD3	?	VSI	Síndrome de Brugada/MCH	No	Actividad leve	No	1	0		0
9	33	M	SUDS	COL4A1	?	VSI	Angiopatia hereditaria	n/d	Actividad leve	No				
10	47	M	SUDS	WT	No			No	Actividad leve	No				
11	32	V	SUDS	SNTA1	?	VSI	SQTL	Sí	Actividad leve	No	5	0		0
13	34	M	SUDS	SCN5A	p.Ser1103Tyr	VPP	SQTL	Sí	Deporte	Sí	3	2	Sí	0
17	37	V	SUDS	KCNQ1	p.Gly621Ser	VSI	SQTL	No	n/d	No				
20	25	V	SUDS	KCNH2	IVS11 + 20G >T	VPP	SQTL	No	Actividad leve	No				
22	32	V	SUDS	SCN5A/SLMAP	p.Gln692Lys/ IVS8-4G >A	VSI/VSI	SQTL/Síndrome de Brugada	No	Reposo	No				
23	32	M	SUDS	KCNH2/JPH2	p.Arg1041Lys/ p.Asp454- Argfs*23	VSI /VSI	SQTL/ Miocardiopatía	No	Reposo	No				
25	22	M	SUDS	TGFBR1	p.Ile339Met	VSI	Síndrome de Loeys-Dietz	No	Actividad leve	No				
29	48	F	SUDS	MYBPC3/SCN2B	p.Val321Met/ p.Thr204Met	VSI/VSI	Miocardiopatía/ canalopatía	No	Sueño	No				
32	44	V	SUDS	WT	No			Sí	Actividad leve	No	1	0		0
33	48	V	SUDS	SCN5A	p.Glu428Lys	VSI	SQTL	Sí	Deporte	No				
39	42	V	SUDS	WT	No			No	n/d	No				
41	22	V	SUDS	KCNQ1	p.Ala287Ser	VSI	SQTL	No	Sueño	No	1	0		0
42	40	F	SUDS	KCNH2	p.Arg744*	VP	SQTL	No	n/d	No				
46	36	V	SUDS	DSC2/PKP2	p.Gly286Val/ p.Gln62Lys	VSI/VSI	MCA	No	Reposo	No				
47	42	V	SUDS	KCNH2	p.Arg22Gln	VPP	SQTL	Sí	Deporte	No	5	1	Sí	0
50	49	M	SUDS	WT	No			No	Reposo	Sí				
55	46	V	SUDS	MYBPC3	p.Arg726Cys	VPP	Miocardiopatía	n/d	Sueño	No				

**Tabla 1** (Continuación)

Pacientes con MS y estudio genético realizado: datos clínicos, genéticos y familiares, ordenados por la causa de la MS

Caso	Edad (años)	Sexo	Causa MS	Gen afectado	Mutación	Clasificación mutación ACMG	Enfermedad relacionada con la mutación	Deportista	Actividad a la MS	Antecedente familiar de MS o miocardiopatía	N.º de familiares estudiados	N.º de familiares afectados (o portadores)	Cosegregación de variante-fenotipo	DAI implantados en familiares
56	17	V	SUDS	<i>TTN</i>	p.Thr34393Pro	VSI	Miocardiopatía	n/d	Actividad leve	Sí				
57	45	V	SUDS	<i>DSC2/SCN10A</i>	p.Ala133Thr/ p.Met1161Thr	VSI/VSI	MCA/síndrome de Brugada	n/d	Reposo	No				
58	40	V	SUDS	<i>WT</i>	No			No	Sueño	No				
59	49	V	SUDS	<i>WT</i>	No			No	Sueño	No				
61	50	V	SUDS	<i>RyR2</i>	p.Pro1583Ser	VPP	TVPC	n/d	Sueño	n/d				
62	50	V	SUDS	<i>MYBPC3</i>	p.Arg891- Alafs*160	VP	MCH	n/d	Sueño	No				
7	1	M	SIDS	<i>TRPM4</i>	p.Gly298Leu	VSI	BAV congénito	n/d	Sueño	No	3	0		0
27	0	M	SIDS	<i>MYPN</i>	p.Trp7Glyfs*26	VSI	Miocardiopatía	n/d	Sueño	No	2	0		0
38	0	V	SIDS	<i>WT</i>	No			n/d	Reposo	No				
40	0	V	SIDS	<i>WT</i>	No			n/d	Sueño	No				
60	0	M	SIDS	<i>CASQ2</i>	p.Asp398del	VSI	TVPC	N/d	Sueño	No				

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics; BAV: bloqueo auriculoventricular; DAI: desfibrilador automático implantable; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; M: mujer; MCA: miocardiopatía arritmogénica; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MS: muerte súbita; n/d: información no disponible; NGS: estudio genético por secuenciación masiva; SUDS: síndrome de muerte súbita inexplicada; SdAo: síndrome aórtico; SIDS: síndrome de muerte súbita del lactante; SQTL: síndrome de QT largo; TVPC: taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; V: varón; VP: variante patogénica; VPB: variante probablemente benigna; VPP: variante probablemente patogénica; VSI: variante genética de significado incierto; WT: *wild type* (ausencia de mutaciones).



**Figura 4.** Diagrama de flujo de la serie de pacientes con MS y diagnóstico necrópsico de SUDS: rendimiento del análisis genético y del cribado familiar. MS: muerte súbita; NGS: estudio genético por secuenciación masiva; SIDS: síndrome de muerte súbita del lactante; SUDS: síndrome de muerte súbita inexplicada; VP: variante patogénica; VPP: variante probablemente patogénica; VSI: variante de significado incierto; SQTl: síndrome de QT largo; TVPC: taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica.

la ACMG/AMP<sup>20</sup>. Nuestra rentabilidad ha sido del 64,5% si se incluyen VSI, VP y VPP, y del 27,4% si solo se consideran VP y VPP. Lo mismo ocurre con los casos de SUDS, la rentabilidad considerando VSI, VP y VPP fue del 70%, cifra que sería superior que en los demás estudios, aunque si se excluye las VSI, se reduce hasta el 26,6%. El posterior estudio familiar ha permitido demostrar en varios casos la cosegregación de estas VSI o VPP con el fenotipo, con lo que ha mejorado la rentabilidad diagnóstica general al 30,6%, que sin duda seguirá aumentando tras más años de estudio y seguimiento de familiares, dado el alto porcentaje de estos con fenotipo negativo en el momento del estudio, normalmente por ser más joven que el fallecido. Hay que ser prudentes a la hora de interpretar las variantes identificadas en la autopsia molecular, y siempre hay que hacerlo dentro del marco del estudio clínico y familiar<sup>27</sup>.

La incidencia en las Islas Baleares de MS de personas de edad  $\leq$  50 años se sitúa en 5,8 casos/100.000 habitantes/año, superior a la mayoría de las series previas, en parte influida por la alta tasa de turistas que visitan las Islas Baleares. Si se excluye a los fallecidos desplazados, la incidencia baja a 4,2 casos/100.000 habitantes/año, cifra que no obstante sigue siendo mayor que en otras series (que además no mencionan si se incluye a pacientes desplazados)<sup>6,11,19</sup>. No hemos identificado en nuestra serie una alta frecuencia de alguna mutación fundadora que justificase esa mayor incidencia. Sí pensamos que podría tener también cierta influencia el hecho de que más del 50% de las MS tenían resultados toxicológicos positivos, si bien solo en el 10,6% fue la causa fundamental de la muerte (principalmente en relación con la cocaína). Quizá en algunos casos el tóxico, ya sea alcohol, droga ilícita o fármaco sicotrópico, podría haber actuado como factor precipitante de la muerte en el seno de una enfermedad de base.

En referencia a la edad de la población estudiada, no hay un punto de corte uniforme en todos los estudios publicados; algunos señalan en 40 años la edad para definir la «MS de joven»<sup>28</sup>. Nosotros elegimos 50 años porque pensamos que, aunque aumentaría mucho la incidencia de cardiopatía isquémica, merecían estudio las MS de esta franja de edad para que no quedasen sin diagnosticar casos hereditarios, como así ha sido: entre los 40 y los 50 años, se detectaron 25 casos de cardiopatías potencialmente hereditarias: 2 miocardiopatías hipertróficas, 5 hipertrofias ventriculares idiopáticas, 1 miocardiopatía arritmogénica, 1 miocardiopatía dilatada, 1 síndrome aórtico y 15 SUDS. En los casos de SUDS se han hallado VSI, VP o VPP en 9 (60%) y VP/VPP en 6 (40%) (3 relacionadas con miocardiopatías, 2 síndromes de QT largo y 1 taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica). Por lo tanto, pensamos que la autopsia molecular debe hacerse extensiva también a esta franja de edad, dado que el número de familias que pueden beneficiarse es considerable.

En la [tabla 2](#) se presentan los datos comparativos de las diferentes series similares publicadas<sup>6,11,12,19,25–27,29–34</sup>.

En los SIDS se pueden identificar variantes de canales hasta en un 10% y trabajos recientes con NGS apuntan a también un 4-7% de variantes sarcoméricas<sup>16,17</sup>. En nuestra serie de 5 casos hallamos alguna variante en 3, todas VSI, 2 en relación a canales y 1 a miocardiopatía.

El estudio familiar ha permitido además de demostrar la cosegregación de algunas variantes, detectar familiares afectados o portadores que precisan seguimiento. De hecho, se han implantado ya 5 desfibriladores como prevención primaria en familiares afectados con la misma enfermedad que el probando y estratificación de riesgo desfavorable, y 1 de ellos ya ha tenido una descarga apropiada.

**Tabla 2**  
Series publicadas sobre MS. Datos comparativos

Referencia	Años	Población	Intervalo de edades	Tipo de estudio	Incidencia/100.000 habitantes/año	N total	Causa cardiaca, %	cardiopatía isquémica, %	Miocardiópatías, %	SUDS, %	N.º de genes estudiados	Técnica de secuenciación	Estudio familiar	Rendimiento diagnóstico general
Lahrouchi et al. <sup>29</sup>	1985-2015	Nueva Zelanda, Dinamarca, Reino Unido, Países Bajos	1 a 64	Retrospectivo		302					77	NGS	Sí	39%
Eckart et al. <sup>12</sup>	1998-2008	Estados Unidos	≥ 18	Retrospectivo		902	79,3	56,6		20,7	No genética		No	
Tester et al. <sup>30</sup>	1998-2010	Estados Unidos	1 a 69	Prospectivo		173					6	Sanger	No	
Winkel et al. <sup>19</sup>	2000-2006	Dinamarca	1 a 35	Retrospectivo	2,8	469	67	13		29	No genética		No	
Margey et al. <sup>11</sup>	2005-2007	Irlanda	15-35	Retrospectivo	2,85	116		20,7		26,7	No genética		No	
Jiménez-Jáimez et al. <sup>31</sup>	No se especifica	Granada, España	No se especifica	Retrospectivo		30*				50	4-242	Sanger o NGS	Sí	33,30%
Hertz et al. <sup>32</sup>	2009-2010	Dinamarca	0-50	Prospectivo		15					34	NGS	No	
Bagnall et al. <sup>6</sup>	2010-2012	Australia y Nueva Zelanda	1 a 35	Prospectivo	1,3	490	80	24	16	40	59-131	NGS	Sí	27,00%
Sánchez et al. <sup>26</sup>	2012-2016	Cataluña, España	0 a 50	Prospectivo		789				52,65	55	NGS	No	40,40%
Hellenthal et al. <sup>33</sup>	2013	Alemania	1 a 40	Prospectivo		60	20			17	174	NGS	Sí	30%
Scheiper et al. <sup>27</sup>	2014-2015	Alemania	1 a 45	Retrospectivo		99				11	96	NGS	No	
Torkamani et al. <sup>34</sup>	2014-2015	Estados Unidos	0-45	Prospectivo		25					exoma	NGS	Sí	40%
Nunn et al. <sup>25</sup>	No se especifica	Reino Unido, España, Dinamarca	1 a 55	Retrospectivo		59					135	NGS	Sí	29%
Ripoll-Vera et al. (presente estudio)	2015-2019	Islas Baleares, España	0 a 50	Prospectivo	5,8	123	52,8	38	27	24,4	194-380	NGS	Sí	30,60%

MS: muerte súbita; NGS: estudio genético por secuenciación masiva; SUDS: síndrome de muerte súbita inexplicada.

\* Incluye además 26 casos más de MS recuperada.

## CONCLUSIONES

La autopsia molecular y el estudio familiar son cruciales para avanzar en el conocimiento de la etiología de la MS de personas jóvenes. Permite diagnosticar la causa final genética de casos que con una autopsia judicial o un examen histopatológico sin genética no podría diagnosticarse, especialmente en los casos de MS inexplicada. Las nuevas técnicas de secuenciación masiva permiten mejorar el rendimiento diagnóstico, si bien el hallazgo de VSI en una alta proporción de casos supone un reto diagnóstico para el futuro. Así se puede estudiar mejor a las familias de estos pacientes, que pueden recibir un mejor consejo genético, y se podrán utilizar herramientas de prevención de riesgo más adecuadas. Creemos que es obligado formar equipos multidisciplinares regionales que aseguren el adecuado estudio histopatológico, toxicológico, genético y familiar de los casos de MS de personas jóvenes.

## FINANCIACIÓN

Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa), Palma de Mallorca, España.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La MS de jóvenes se debe habitualmente a cardiopatías genéticas.
- La hallazgos en la autopsia guiarán la evaluación de los familiares de primer grado hacia descartar una cardiopatía estructural o una cardiopatía arritmogénica primaria.
- Los resultados genéticos en casos de MS deben ser evaluados en el contexto de las circunstancias del fallecimiento, la historia personal y familiar y los hallazgos de la autopsia. Toda esta información es esencial a la hora de interpretar las variantes genéticas y establecer el riesgo de los familiares de primer grado.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este es el primer estudio prospectivo publicado de una serie española de casos consecutivos de MS de personas jóvenes que combina autopsia forense-molecular mediante NGS utilizando paneles muy amplios de genes y estudio familiar en cascada.
- La rentabilidad de la autopsia molecular es elevada si se realiza un estudio exhaustivo protocolizado y se complementa con el estudio familiar, pues se llega al diagnóstico causal en la mayoría de los casos de MS de jóvenes y se podría prevenir nuevas MS entre los familiares.
- En el 30,6% de los SUDS se encontró alguna variante genética potencialmente relacionada con cardiopatía arritmogénica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Myerburg RJ. *Cardiac arrest and sudden cardiac death in heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005.
- Miles CJ, Behr ER. The role of genetic testing in unexplained sudden death. *Translational Res*. 2015;1–15.
- Schwartz PJ, Crotti L, George Jr AL. Modifier genes for sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2018;39:3925–3931.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 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.
- Molina Aguilar P, Giner Blasco J, Izquierdo Macian I, et al. Unidades multidisciplinarias en el estudio y prevención de la muerte súbita por cardiopatías familiares. *Rev Esp Med Legal*. 2018;44:46–52.
- Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med*. 2016;374:2441–2452.
- Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:300–309.
- Basso C, Aguilera B, Banner J, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch*. 2017;471:691–705.
- Wilhelm M, Bolliger SA, Bartsch C, et al. Sudden cardiac death in forensic medicine—Swiss recommendations for a multidisciplinary approach. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14129.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932–1963.
- Margey R, Roy A, Tobin S, et al. Sudden cardiac death in 14 to 35 years olds in Ireland from 2005 to 2007: a retrospective registry. *Europace*. 2011;13:1411–1418.
- Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1254–1261.
- Campuzano O, Allegue C, Partemi S, et al. Negative autopsy and sudden cardiac death. *Int J Legal Med*. 2014;128:599–606.
- Semsarian C, Ingles J, Wilde AAM. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J*. 2015;36:1290–1296.
- Bagnall RD, Das KJ, Dufflou J, Semsarian C. Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. *Heart Rhythm*. 2014;11:655–662.
- Campuzano O, Sánchez-Molero O, Allegue C, et al. Post-mortem genetic analysis in juvenile cases of sudden cardiac death. *Forensic Sci Int*. 2014;245:30–37.
- Brion M, Allegue C, Santori M, et al. Sarcomeric gene mutations in sudden infant death syndrome (SIDS). *Forensic Sci Int*. 2012;219:278–281.
- Raju H, Parsons S, Thompson TN, et al. Insights into sudden cardiac death: exploring the potential relevance of non-diagnostic autopsy findings. *Eur Heart J*. 2019;40:831–838.
- Winkel BJ, Holst AG, Theilade J, et al. Nation-wide study of sudden cardiac death in persons aged 1–35 years. *Eur Heart J*. 2011;32:983–990.
- Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, et al. Performance of ACMG-AMP variant-interpretation guidelines among nine laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet*. 2016;98:1067–1076.
- Brion M, Sobrino B, Martínez M, et al. Massive parallel sequencing applied to the molecular autopsy in sudden cardiac death in the young. *Forensic Sci Int Genet*. 2015;18:160–170.
- Winkel BG, Larsen MK, Berge KE, et al. The prevalence of mutations in *KCNQ1*, *KCNH2*, and *SCN5A* in an unselected national cohort of young sudden unexplained death cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1092–1098.
- Semsarian C, Hamilton RM. Key role of molecular autopsy in sudden unexpected death. *Heart Rhythm*. 2012;9:145–150.
- Sweeting J, Semsarian C. Cardiac abnormalities and sudden infant death syndrome. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15:301–306.
- Nunn LM, Lopes LR, Syrris P, et al. Diagnostic yield of molecular autopsy in patients with sudden arrhythmic death syndrome using targeted exome sequencing. *Europace*. 2016;18:888–896.
- Sánchez O, Campuzano O, Fernández-Falgueras A, et al. Natural and undetermined sudden death: value of post-mortem genetic investigation. *PLoS One*. 2017;12:e0171893.
- Scheiper S, Ramos-Luis E, Blanco-Verea A, et al. Sudden unexpected death in the young - Value of massive parallel sequencing in postmortem genetic analyses. *Forensic Sci Int*. 2018;293:70–76.
- Semsarian C, Ingles J. Molecular autopsy in victims of inherited arrhythmias. *J Arrhythm*. 2016;32:359–365.
- Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2134–2145.
- Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, et al. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:524–539.

31. Jiménez-Jáimez J, Alcalde Martínez V, Jimenez Fernandez M, et al. Clinical and genetic diagnosis of nonischemic sudden cardiac death. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:808–816.
32. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, et al. Next-generation sequencing of 34 genes in sudden unexplained death victims in forensics and in patients with channelopathic cardiac diseases. *Int J Legal Med.* 2015;129:793–800.
33. Hellenthal N, Gaertner-Rommel A, Klauke B, et al. Molecular autopsy of sudden unexplained deaths reveals genetic predispositions for cardiac diseases among young forensic cases. *Europace.* 2017;19:1881–1890.
34. Torkamani A, Muse ED, Spencer EG, et al. Molecular autopsy for sudden unexpected death. *JAMA.* 2016;14:1492–1494.