Molecular autopsy: A contributory tool in the medicolegal investigations

Essay

Submitted for partial fulfillment of Master Degree in
Forensic Medicine and Toxicology

By

Reham Abdel-Hakeem Abdel-Gaber
(M.B., B.Ch.)
Medicolegal administration
Ministry of Justice

Supervised by

Prof. Mary Sabry Abdel-Messih
Professor of Forensic Medicine and Toxicology
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Prof. Amany El-Sayed Abdel-Rahman
Professor of Forensic Medicine and Toxicology
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Dr. Ghada Abdel-Hamid Elhalfawy
Lecturer of Forensic Medicine and Toxicology
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2016

بسم الله الرحمن الرحيم

قالوا

سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢

Acknowledgement

*First, thanks are all due to **GOD** for blessing this work until it has reached its end, as a part of his generous help throughout our life.*

*My profound thanks and deep appreciation to **Prof. Dr. Mary Sabry Abdel-Messih**, Professor of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Faculty of Medicine, Ain Shams University for her great support and advice, her valuable remarks that gave me the confidence and encouragement to fulfill this work.*

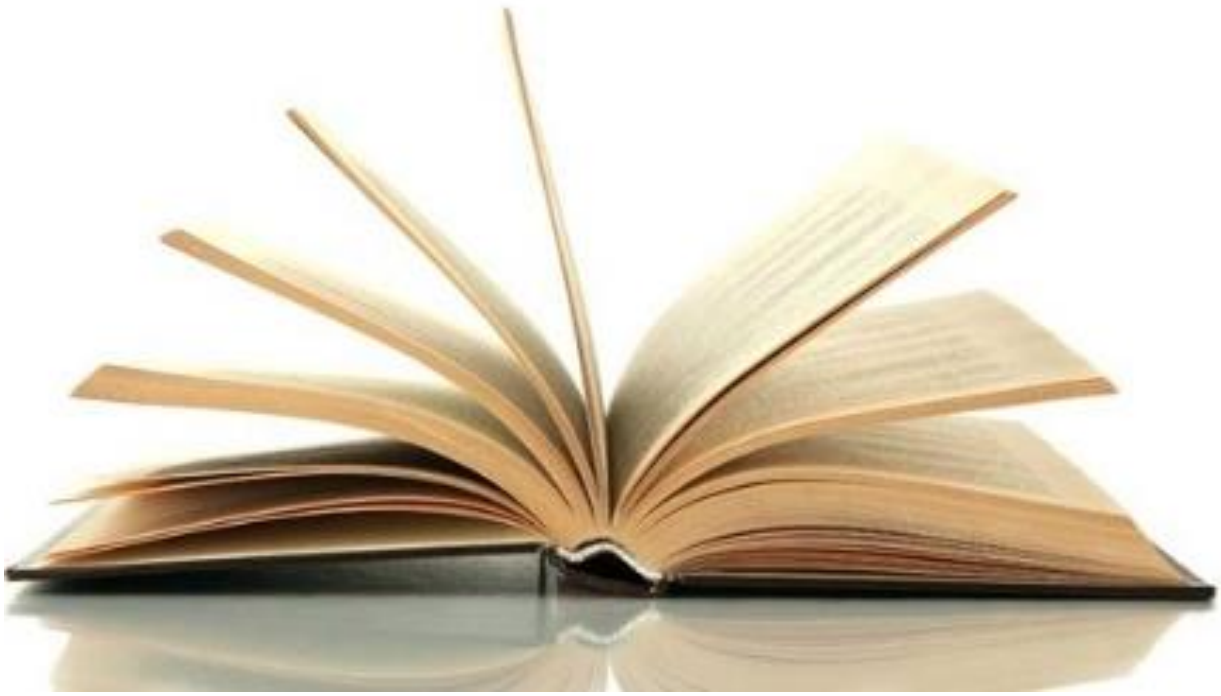
*I would like also to express my deep and special thanks to **Prof. Dr. Amany El-Sayed Abdel-Rahman**, Professor of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Faculty of Medicine, Ain Shams University for her generous help, guidance and patience through all the stages of this work. This work couldn't have reached its goal without her help.*

*I would like also to express my sincere appreciation and gratitude to **Dr. Ghada Abdel-Hamid Elhalfawy**, Lecturer of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Faculty of Medicine, Ain Shams University for her continuous directions and support throughout the whole work.*

*Last but not least, my heartful thanks belong to my mother, my father, my dear husband **Dr. Waleed Abdel-Khalek**, **my son Mohammed, my daughter Salma and the rest of my family** for their kind help, supporting, continuous encouragement and patience.*

----------**Reham Abdel-Hakeem Abdel-Gaber**

Protocol



Molecular autopsy: A contributory tool in the medicolegal investigations

Essay

Submitted for partial fulfillment of Master Degree in
Forensic Medicine and Toxicology

By

Reham Abdel-Hakeem Abdel-Gaber

(M.B., B.Ch.)
Medicolegal administration
Ministry of Justice

Supervised by

Prof. Mary Sabry Abdel-Messih

Professor of Forensic Medicine and Toxicology
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Prof. Amany El-Sayed Abdel-Rahman

Professor of Forensic Medicine and Toxicology
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Dr. Ghada Abdel-Hamid Elhalfawy

Lecturer of Forensic Medicine and Toxicology
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2016

Introduction

Sudden death is defined as death which is unexpected and natural, generally occurring within one hour of onset of new symptoms **(Tester and Michael, 2014)**. Significant proportions of sudden deaths are unexplained, with no abnormalities detected after full conventional autopsy in approximately 18% of cases and classified as sudden unexplained deaths which are divided into sudden non-cardiac deaths and sudden cardiac deaths **(Myerburg, 2007; Doolan et al., 2004)**.

Sudden death among individuals aged <50 years was caused by non-cardiac diseases in 28% of cases which are related to the gastrointestinal tract and related organs (acute gastroenteritis and perforative peritonitis), acute febrile illnesses (malaria and leptospirosis), epilepsy, acute asthmatic attacks, and pulmonary embolus (a clot to the lungs), etc... **(Maresi et al., 2006; Priori et al., 2013)**.

Cardiac diseases are the most common cause of unexpected sudden death in all age groups. Juvenile sudden death has been attracting increasing attention over the past decades **(Myerburg, 2007)**. They include cardiomyopathy, congenital heart disease, myocarditis, genetic connective tissue disorders, mitral valve prolapse or conduction disease, anomalous coronary arteries and tumors **(Semsarian and Hamilton, 2012)**. Structural cardiac abnormalities are detected at autopsy in approximately 69% of cases **(van der Werf et al., 2010)**. On the other hand, some cases have no structural

abnormalities such as long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and cardiac channelopathies. In these cases, conventional medicolegal autopsy is of no benefit **(Michael and Ackerman, 2009; Tester and Michael, 2014)**.

In recent years, the contribution of molecular biology assays to investigate sudden unexplained juvenile death has allowed us to clarify some of the pathogenic aspects of such deaths and from the clinical point of view enabling preventive measures on the relatives of the deceased to be taken **(Puranik et al., 2014)**. This will create links between clinicians and forensic and molecular investigators **(Nnoli et al., 2013)**.

Aim of the work

This study aims to throw some light on the role of molecular autopsy in the diagnosis of the cause of sudden unexpected death in cases with negative autopsy.

References

Doolan A, Langlois N and Semsarian C (2004): Causes of sudden cardiac death in young Australians. Med J Aust. 180: 110–2.

Maresi E, Argo A, Spanò G, Novo G, Cabibbi D and Procaccianti P (2006): Images in cardiovascular medicine. Anomalous origin and course of the right coronary artery. Circulation 22: 609-611.

Michael J and Ackerman MD (2009): State of postmortem genetic testing known as the cardiac channel molecular autopsy in the forensic evaluation of unexplained sudden cardiac death in the young. Pacing Clin Electrophysiol 32 (2): S86–S89.

Myerburg RJ (2007): Cardiac arrest and sudden cardiac death. Braunwald's Heart Disease: A Textbook on cardiovascular Medicine. Philadelphia: Saunders Elsevier 933–73.

Nnoli MA, Nwafor CC, Jegede OO and Nwabuko CO (2013): Autopsy review of sudden cardiovascular deaths in a tertiary hospital at south eastern Nigeria from July 2007-June 2012. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences 4 (5): 51-56.

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 and Tracy C (2013): Expert Consensus Statement on the Diagnosis and

Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. Heart Rhythm 75–106.

Puranik R, Gray B, Lackey H, Yeates L, Parker G, Duflou J and Semsarian C (2014): Comparison of conventional autopsy and magnetic resonance imaging in determining the cause of sudden death in the young. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 16: 44.

Semsarian C and Hamilton RM (2012): Key role of the molecular autopsy in sudden unexpected death. Heart Rhythm 9: 145–50.

Tester DJ and Michael JA (2014): The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. Current Opinion in Cardiology 21 (3): 166–172.

van der Werf C, Van Langen IM and Wilde AA (2010): Sudden death in the young: What do we know about it and how to prevent?. Circ Arrhythm Electrophysiol 3: 96–104.

الصفة التشريحية الجزيئية: أداة مشاركة فى التحقيقات الطبية الشرعية

بروتوكــول رسالة

توطئة للحصول علي درجة الماجستير في الطب الشرعي والسموم

مقدمـــــة من

الطبيب/ ريهــام عبدالحكيم عبدالجابر

بكالوريوس الطب والجراحة

الطبيب الشرعي بمصلحة الطب الشرعي – وزارة العدل

تحــت إشـــراف

أ.د/ مـــاري صبري عبدالمسيح

أستاذ بقسم الطب الشرعي والسموم الإكلينيكية

كلية الطب – جامعة عين شمس

أ.د/ أمانــي السيد عبدالرحمن

أستاذ بقسم الطب الشرعي والسموم الإكلينيكية

كلية الطب – جامعة عين شمس

د/ غــادة عبدالحميد الحلفاوي

مدرس بقسم الطب الشرعي والسموم الإكلينيكية

كلية الطب – جامعة عين شمس

كليــة الطـب

جامعـــة عين شمس

2016

المقدمـــــة

يتم تعريف الموت المفاجئ كالموت الذي هو غير متوقع وطبيعي، والتي تحدث عادة في غضون ساعة واحدة من بداية ظهور الأعراض الجديدة. نسب كبيرة من الوفيات المفاجئة غير مبررة، مع عدم وجود تشوهات حددت بعد التشريح التقليدي الكامل للجثة في ما يقرب من 18٪ من الحالات وتصنف على أنها حالة وفاة مفاجئة غير مبررة التي تنقسم إلى وفاة غير القلبية المفاجئة والوفيات القلبية المفاجئة.

وكان سبب الموت المفاجئ بين الأفراد الذين تتراوح أعمارهم أقل من <50 عاما الناتجة عن أمراض غير قلبية في 28٪ من الحالات ومن أسبابها أمراض الجهاز الهضمي والأعضاء ذات الصلة (التهاب المعدة والأمعاء الحاد والتهاب الصفاق الثاقب)، والأمراض الحموية الحادة (الملاريا وداء اللولبية النحيفة)، الصرع، الربو الحاد، وصمة رئوية (جلطة إلى الرئتين)، الخ ...

أمراض القلب هي السبب الأكثر شيوعا للموت المفاجئ غير متوقع في جميع الفئات العمرية. الأحداث الموت المفاجئ قد تجتذب اهتماما متزايدا على مدى العقود الماضية. وهي تشمل اعتلال عضلة القلب، أمراض القلب الخلقية، التهاب عضلة القلب، واضطرابات النسيج الضام الوراثية، تدلي الصمام التاجي أو أمراض التوصيل والشرايين التاجية الشاذة والأورام. تم الكشف عن تشوهات قلبية الهيكلية في تشريح الجثة في ما يقرب من 69٪ من الحالات. من ناحية أخرى، فإن بعض الحالات ليس لها أي تشوهات هيكلية مثل متلازمة QTالطويلة، متلازمة برجادة, كاتيكولاميني متعدد الأشكال تسرع القلب البطيني واعتلال عضلات القلب في هذه الحالات التشريح الطب الشرعي التقليدي لا يفيد.

في الأونة الأخيرة، مساهمة المقايسات البيولوجيا الجزيئية للتحقيق في الموت المفاجئ غير المبرر لصغار السن لتوضيح بعض الجوانب المسببة للأمراض مثل هذه الوفيات ومن جهة نظر سريرية تمكين الإجراءات الوقائية على أقارب المتوفى. وهذا خلق روابط بين الأطباء والباحثين في الطب الشرعي والجزيئي.

الهدف من الدراسة

وتهدف هذه الدراسة إلى القاء الضوء علي دور الصفة التشريحية الجزيئية فى تشخيص سبب الموت الفجائى غير المتوقع في حالات الصفة التشريحية السلبية.

Contents

Subjects	Page
List of Figures	
List of Abbreviations	
Introduction	**1**
Aim of the work	**3**
Review of Literature	**4**
Sudden unexpected death	
Definition of sudden unexpected death	**4**
Classification of sudden unexpected death	**6**
Sudden unexpected non-cardiac death	
Central nervous system	9
Respiratory system	11
Gastrointestinal tract	12
Genitourinary system	14
Others	
Endocrine disorders	14
Leptospirosis	16
Epilepsy	16
Malaria	16
Shock	17
Concealed or apparently insignificant trauma	17
Sudden cardiac death	
Sudden cardiac death with cardiac structural abnormalities	**19**
Coronary artery disease	20
Hypertensive heart disease	22
Primary myocardial disease	23

Sudden cardiac death without cardiac structural abnormalities 24

Cardiac sodium channels 24

Cardiac channelopathies

Long QT syndrome.....29

Brugada syndrome.....32

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.....36

Sick sinus syndrome 37

Progressive cardiac conduction disease.....37

Overlap syndromes 38

Molecular autopsy

Introduction.....40

Definition.....41

Basic idea of the molecular autopsy 41

Forensic applications of molecular autopsy 42

Investigative strategy for inherited cardiac diseases 43

Technique of molecular autopsy.....49

Summary 52

Conclusion and Recommendations 54

References.....55

Arabic Summary.....69