



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Genética na Síndrome da Morte Súbita do Lactente**

Beatriz Fazendeiro de Andrade

---

**JAN'2020**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

## **Genética na Síndrome da Morte Súbita do Lactente**

Beatriz Fazendeiro de Andrade

**Orientado por:**

Dra. Paula Costa

---

**JAN'2020**

## **RESUMO**

A Síndrome da Morte Súbita do Lactente (SMSL) é definida como a morte súbita e inesperada de um lactente com menos de um ano de idade que ocorre durante o sono e que permanece inexplicada após uma investigação cuidadosa. Corresponde à primeira causa de morte no primeiro ano de vida em inúmeros países, entre os quais Portugal.

Actualmente é sistematizada através do modelo do triplo risco, que consiste na interação de três componentes: um agente de stress exógeno, um período crítico de desenvolvimento e um lactente vulnerável.

Admite-se que 35% dos casos de SMSL apresente contribuição da genética para a vulnerabilidade intrínseca do lactente, já que existem polimorfismos identificados com maior frequência em casos de SMSL quando comparados com controlos saudáveis. Os campos mais estudados focam genes que codificam componentes chaves do **sistema nervoso central, sistema cardíaco, sistema imunológico e vias do metabolismo energético.**

Apesar de tudo, é amplamente aceite que a SMSL não corresponde a uma única entidade clínica, mas sim a um grupo heterogéneo de alterações multifatoriais. O mais consensual é que não seja resultante de um único defeito genético, mas sim de uma multiplicidade de variações genéticas que em interação com o ambiente externo leve a uma cascata de acontecimentos que culminem com a morte.

**Palavras chave: síndrome de morte súbita do lactente, genética, serotonina, canalopatia, sistema imunitário, metabolismo energético**

**O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.**

## **ABSTRACT**

Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) is defined as the sudden and unexpected death of an infant less than one year of age that occurs during sleep and remains unexplained after careful investigation. It is the first cause of death in the first year of life in many countries, including Portugal.

It is systematized through the triple risk model, which consists of the interaction of three components: an exogenous stress agent, a critical development period and a vulnerable infant.

It is admitted that 35% of SIDS cases presents contribution of genetics to the infant's intrinsic vulnerability, since there are polymorphisms more frequently identified in SIDS cases when compared to healthy controls. The most studied fields focus on genes that encode key components of the **central nervous system pathways, cardiac channelopathies, immune dysfunction and metabolism/ energy pathways.**

Nevertheless, it is widely accepted that SIDS does not correspond to a single clinical entity, but to a heterogenous group of multifactorial alterations. The most consensual is not to consider it a result of a single genetic defect, but of a multiplicity of genetic variations that in interaction with the external environment lead to a cascade of events that culminate with death.

**Key words: sudden infant death syndrome, genetics, serotonin, channelopathy, immune dysfunction, metabolism/ energy pathways**

## ÍNDICE

1. Introdução .....	5
2. Definição .....	6
3. Epidemiologia .....	8
4. Fisiopatologia e Factores de Risco .....	9
5. Genética no Síndrome da Morte Súbita .....	13
5.1 Sistema Nervoso Central e Periférico .....	13
5.1.1 Sistema Serotoninérgico .....	13
5.1.2 Sistema Nervoso Autónomo .....	16
5.2 Sistema Cardíaco .....	17
5.2.1 Canalopatias .....	17
5.3 Sistema imunitário .....	20
5.4 Vias do Metabolismo Energético.....	22
5.5 O que existe de novo? .....	23
5.5.1 Canalopatia muscular esquelética (NaV1.4) / Gene SCN4A .....	23
5.5.2 Deficiência de Proteína Trifuncional Mitocondrial (MTP)/ Gene HADHA .....	23
6 Conclusão .....	25
7 Bibliografia.....	26

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Morte Súbita do Lactente (SMSL) é definida como a morte súbita e inesperada de um lactente com menos de um ano de idade que ocorre durante o sono e que permanece inexplicada após uma investigação cuidadosa que inclui a realização de uma autópsia e a revisão das circunstâncias da morte e da história clínica <sup>(2)</sup>. Actualmente a SMSL é a primeira causa de morte no primeiro ano de vida após o período neonatal <sup>(3,4,7)</sup>.

O mecanismo fisiopatológico da SMSL assenta atualmente no Modelo do Triplo risco <sup>(1)</sup>, defendendo que esta síndrome ocorre em lactentes com uma vulnerabilidade subjacente, quando, durante um período crítico do seu desenvolvimento, são sujeitos a um agente de stress exógeno <sup>(1,2)</sup>.

Dentro dos factores intrínsecos que levam a uma maior vulnerabilidade do lactente encontra-se a categoria da genética, que foca genes que codificam constituintes cruciais do sistema nervoso central, sistema cardíaco, sistema imunológico e vias do metabolismo energético <sup>(2,28)</sup>. É uma das variáveis menos compreendida da SMSL <sup>(2, 28)</sup> e com um imenso potencial explicativo e de mudança de abordagem do próprio síndrome.

Com este trabalho, pretende-se reunir bibliografia realizada no âmbito da SMSL, focando o impacto da genética. Desta forma o objectivo é reunir um panorama geral de possíveis alterações genéticas que se reflectam em circuitos disfuncionais e em última instância culminem na SMSL.

## 2. DEFINIÇÃO

Ao longo do tempo, a definição de SMSL foi sofrendo reformulações, com o objectivo de encontrar critérios de diagnóstico mais exactos e transversalmente aceites.

A primeira definição em 1969 apontava este síndrome como “a morte súbita e inesperada de qualquer criança tendo em conta a sua historia clinica e, onde um exame post-mortem é incapaz de determinar a causa da mesma” <sup>(1)</sup>.

Em 1989, o National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), alterou a definição para algo parecido com o que consideramos actualmente: “a morte súbita e inesperada de uma criança com menos de um ano de idade que permanece inexplicada após uma investigação cuidadosa do caso, o que inclui a realização de uma autópsia completa, a investigação do local onde ocorreu o óbito e a revisão da história clínica” <sup>(10)</sup>.

Só em 2004, numa conferencia em San Diego é que se definiu o conceito que actualmente é aceite: “morte súbita e inesperada de uma criança com menos de um ano de idade que ocorre durante o sono e que permanece inexplicada após uma investigação cuidadosa que inclui a realização de uma autópsia completa e a revisão das circunstâncias da morte e da história clínica” <sup>(2)</sup>. Desta forma apresenta uma definição geral, acrescenta que a morte ocorre durante o sono e ainda a subdivide em várias categorias, de acordo com a história clínica, a autópsia e as circunstâncias da morte <sup>(2)</sup>.

	CATEGORIA IA	CATEGORIA IB	CATEGORIA II
CLÍNICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ &gt;21 dias e &lt;9 meses</li> <li>▶ ØAntecedentes relevantes, crescimento e desenvolvimento psico-motor normais.</li> <li>▶ ØMortes semelhantes em irmãos, familiares próximos e em crianças sob custódia do mesmo cuidador</li> </ul>	=	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ &lt;21 dias ou &gt;9meses</li> <li>▶ Mortes semelhantes em irmãos, familiares próximos e em crianças sob custódia do mesmo cuidador (exceto doenças genéticas e patologia neonatal identificada)</li> </ul>
CIRCUNSTÂNCIAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Investigação do ambiente em que ocorreu o incidente não o explica (ambiente seguro)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pode não ter ocorrido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Asfixia mecânica ou sufocação não excluídas com certeza</li> </ul>
AUTÓPSIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Autópsia não conclusiva</li> <li>▶ ØTrauma inexplicável, abusos, negligência ou lesão não intencional</li> <li>▶ Estudos de toxicologia, microbiologia, radiologia, bioquímica do vítreo e rastreio metabólico negativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Algum dos exames pode não ter sido realizado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Identificação de anomalias mas que não são inequivocamente a causa da morte</li> </ul>

Figura 1. Definição de SMSL 2004 e as suas categorias (Adaptado) <sup>(2)</sup>

Devido às alterações ao longo dos anos, um terço dos artigos publicados sobre a SMSL não utiliza uma definição padronizada <sup>(1)</sup>, e muitas das contradições encontradas nestes podem dever-se à falta de uma definição universal. É essencial assegurar que a classificação é uniforme para que a comparação entre estudos de diferentes nacionalidades e/ou instituições seja válida e correctamente interpretada <sup>(2)</sup>.

### 3. EPIDEMIOLOGIA

Apesar de à data existirem mais de onze mil artigos publicados relacionados com a SMSL a sua etiologia permanece desconhecida e continua a ser a primeira causa de morte no primeiro ano de vida, nos países desenvolvidos <sup>(3-7)</sup>. Relativamente a todas as causas de morte na infância ocupa o 3º lugar, após as malformações congénitas/anomalias cromossómicas e patologia associada à prematuridade <sup>(3,6)</sup>.

A taxa de incidência varia entre 0,09 e 0,8 casos por 1000 nados-vivos no Japão e na Nova Zelândia, respectivamente, ocupando os Estados Unidos da América e o Reino Unido uma posição intermédia, com 0,57 e 0,41/1000 nados-vivos <sup>(7)</sup>. Em Portugal, a incidência da SMSL permanece desconhecida <sup>(7)</sup>.

A SMSL é mais frequente no sexo masculino (3:2) <sup>(3)</sup> e 90% dos casos ocorrem entre o primeiro e o sexto mês de vida (com foco principal entre os dois e quatro meses) <sup>(5,7)</sup>.

São também identificadas diferenças entre grupos étnicos, sendo que os lactentes negros não hispânicos e os indianos americanos/nativos do Alasca demonstram taxas de mortalidade maiores do que outros grupos étnicos <sup>(3)</sup>.

Há também evidência de sazonalidade, já que a maior incidência da SMSL é nos meses de inverno <sup>(3)</sup>.

Com o aparecimento de campanhas de prevenção para a SMSL a sua incidência começou a diminuir. Uma das mais conhecidas até à data é a campanha “Back to Sleep” da American Academy of Pediatrics (AAP) <sup>(4)</sup>. Iniciou-se em 1994 nos EUA e nos dez anos subsequentes levou a diminuição de mais de 50% da incidência de SMSL <sup>(4)</sup>.

#### 4. FISOPATOLOGIA E FACTORES DE RISCO

O modelo do triplo risco constitui, atualmente, a base da evidência actual para explicar a SMSL.

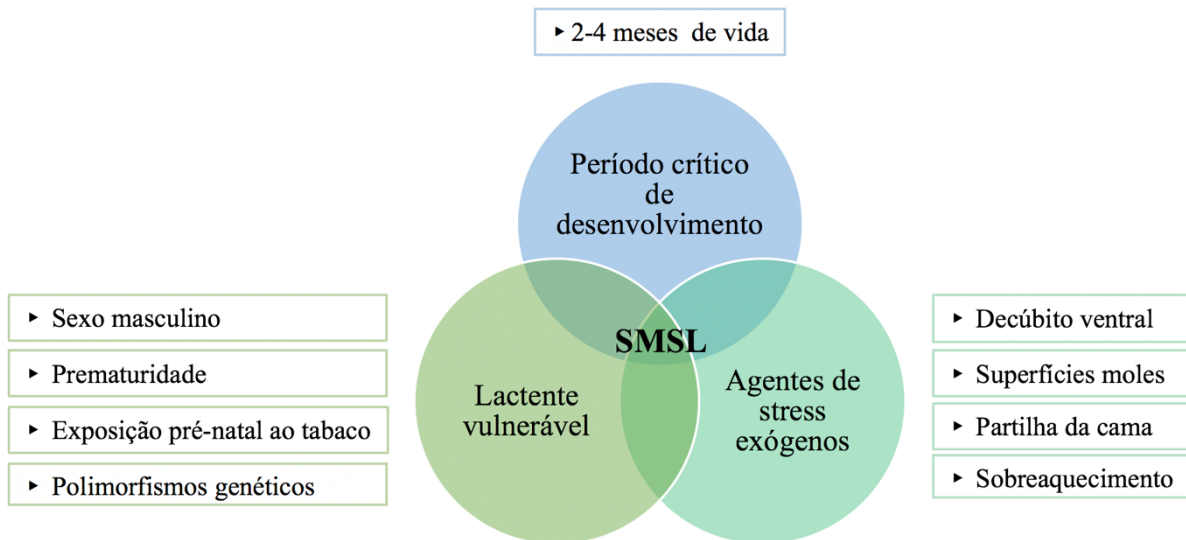


Figura 2. Modelo de Triplo Risco para a SMSL (Adaptado de Filiano and Kinney <sup>(11)</sup>)

Este consiste na interação de três componentes: agente de stress exógeno, um período crítico de desenvolvimento e um lactente vulnerável <sup>(11)</sup>. O primeiro é considerado um factor extrínseco e passível de intervenção enquanto os dois últimos são considerados factores intrínsecos do lactente. É na interseção das 3 partes que encontramos a SMSL: onde a vulnerabilidade do lactente se encontra subclínica até à entrada no período crítico de desenvolvimento e até à exposição a um agente de stress exterior <sup>(12)</sup>.

A via final da síndrome parece envolver, por um lado, a imaturidade do controlo autonómico cardiorrespiratório e, por outro, uma falha na capacidade de despertar em resposta a estímulos como a hipóxia e/ou a hipercápnia <sup>(12)</sup>. Assim, entende-se como evolução lógica (Figura 3): ocorrência de um evento ameaçador à vida ou alteração ambiental durante o sono (Passo 1), o lactente não é capaz de acordar para evitar re-inalação ou recuperação da apneia (devido à sua vulnerabilidade intrínseca – Passo 2), e assim esta asfixia continuada (Passo 3) leva a bradicardia, mecanismos de *gasping* ineficazes (Passo 4) e com esta falha na auto-ressuscitação eventualmente à morte (Passo 5) <sup>(14,15)</sup>.

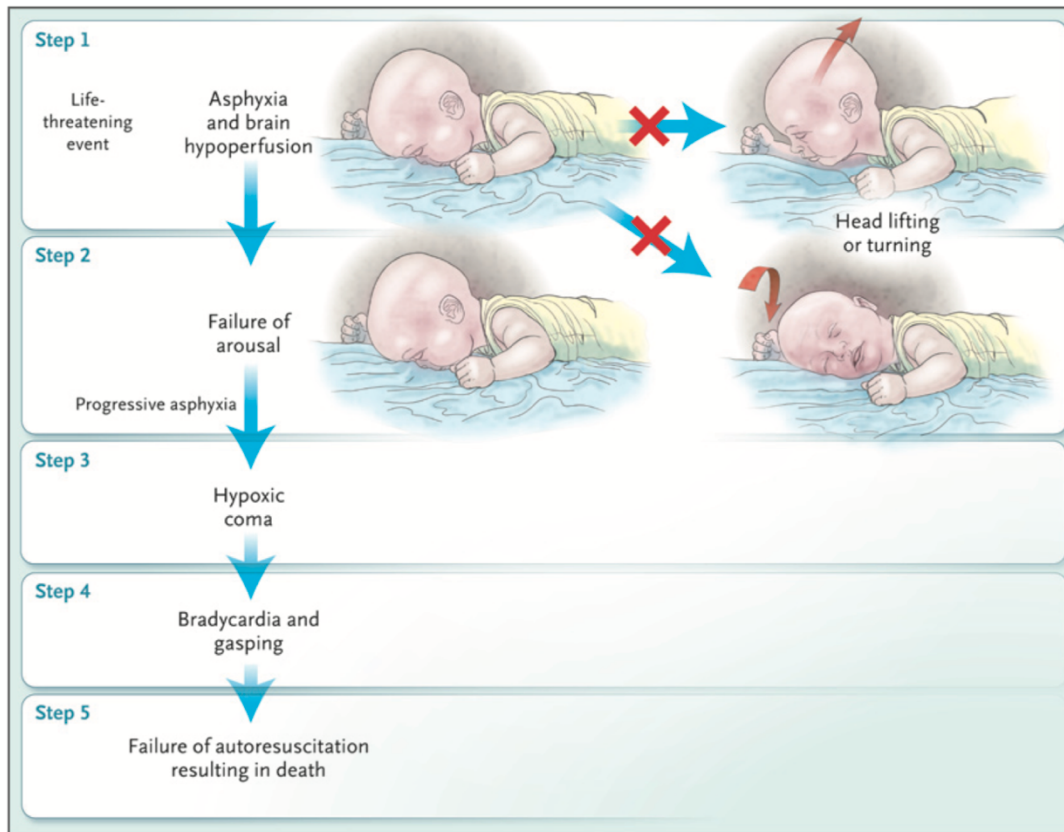


Figura 3. Os 5 passos na via terminal respiratória associada à SMSL. Adaptado de Kinney and Thach<sup>(15)</sup>

Dissecando o modelo do Triplo Risco:

### 1. Agente de stress exógeno

Os agentes de stress exógenos que foram associados à SMSL são o sono em decúbito ventral ou lateral, dormir em superfícies moles, partilha da cama e o sobreaquecimento.

### 2. Período crítico de desenvolvimento

O período crítico de desenvolvimento corresponde aos primeiros 6 meses de vida do lactente, com enfoque no período entre os 2 e os 4 meses <sup>(12, 16, 33)</sup>.

Esta linha temporal corresponde ao período onde o lactente apresenta alterações drásticas a nível da maturação cerebral, do sistema cardiorrespiratório e mecanismos do sono <sup>(12, 16, 32, 33)</sup>. Como tal, não é surpreendente que a SMSL ocorra com maior frequência nesta “janela de vulnerabilidade de desenvolvimento”, sendo apontados 90% dos casos neste período <sup>(12, 16)</sup>.

### 3. Lactente Vulnerável

Considera-se um lactente vulnerável aquele que apresenta factores intrínsecos para o desenvolvimento desta síndrome. Inclui-se neste grupo o género masculino, a prematuridade, exposição pré-natal ao tabaco e ainda os polimorfismos genéticos.

O género masculino corresponde a 60% dos casos de SMSL <sup>(12, 16)</sup>. A explicação parece apontar para uma maior vulnerabilidade do género masculino para disfunção respiratória, sendo a hipoxia a alteração mais encontrada <sup>(35)</sup>.

O nascimento pré-termo, assim como o baixo peso à nascença também está associado a maior risco de SMSL <sup>(15)</sup>, sendo apontado como explicação uma imaturidade do sistema cardiorrespiratório que condiciona menor capacidade de despertar durante o sono <sup>(15, 33)</sup>. Adicionalmente, os prematuros tendem a ter pior controlo sobre a frequência cardíaca, pressão arterial e sistema nervoso autónomo, assim como resposta deficitária à hipoxia <sup>(15, 33, 35)</sup>.

A exposição pré e pós-natal ao fumo do tabaco são dois factores de risco independentes para a SMSL apontados em quase todos os estudos epidemiológicos deste síndrome <sup>(12, 16, 17, 18)</sup>. A exposição pré-natal ao fumo do tabaco leva a diminuição da *compliance* e volume pulmonar e à diminuição da variabilidade da frequência cardíaca durante o stress <sup>(12)</sup>. Estas alterações que podem ter um impacto negativo na capacidade de resposta do lactente relativamente ao ambiente externo. Para além disso, a nicotina tem efeitos neuroteratogénicos, resultando em alterações em vias do sistema nervoso autónomo, incluindo uma diminuição do despertar face à hipoxia. Alguns estudos sugerem que se poderia evitar um terço das mortes por SMSL se se evitasse a exposição pré-natal ao fumo do tabaco <sup>(12)</sup>.

Por fim a ocorrência polimorfismos genéticos envolvidos na patogénese da síndrome corresponde ao factor intrínseco cuja explicação é a mais desafiante. Este factor tem sido alvo de inúmeros estudos e publicações nos últimos anos, que tentam explicar um pouco melhor aquilo que fisiopatologicamente ainda não se revelou completamente. É estimado que cerca de 35% dos casos de SMSL tenha envolvimento da categoria da genética para o desfecho <sup>(28, 29)</sup>.

Actualmente não há diferenças genéticas em lactentes que morreram de SMSL que sejam definidas clinicamente por fenótipos específicos <sup>(12)</sup>. Também à data não foram descritos marcadores genéticos precisos que consigam detectar ou prever a SMSL <sup>(28)</sup>. No entanto, existem polimorfismos genéticos identificados com maior frequência em lactentes que morreram de SMSL comparativamente a controlos saudáveis <sup>(28)</sup>. A maioria dos polimorfismos foram identificados em genes associados ao sistema nervoso central e autónomo, canalopatias cardíacas, alterações nas vias do metabolismo energético e disfunção imune <sup>(12)</sup>.

<b>Via Afectada</b>	<b>Número de Genes Identificados</b>
Doença cardíaca genética	90
Doença hereditária do metabolismo	69
Controlo respiratório	37
Outras alterações neurológicas	33
Sistema nervoso autónomo	12
Sistema imune	12

Figura 4. Número de genes identificado com aumento da susceptibilidade a SMSL. Adaptado de Gray, B *et al.*<sup>(30)</sup>

É este factor que é considerado o menos compreendido dentro do modelo do triplo risco e é este que vai ser o foco desta revisão.

## 5. GENÉTICA NA SÍNDROME DA MORTE SÚBITA DO LACTENTE

### 5.1 Sistema Nervoso Central e Periférico

Em 1987, mesmo antes do reconhecimento internacional da importância do sono em decúbito dorsal na SMSL, Hunt & Brouillette <sup>(54)</sup> expressaram uma ideia consensual na comunidade científica: apesar de inúmeras teorias, seria uma anomalia na neuroregulação do controlo cardiorrespiratório pelo tronco cerebral a hipótese mais convincente. Mais de 30 anos depois esta declaração mantém-se actual e inúmeros estudos e investigações trabalham nessa direcção.

O racional para esta chamada “hipótese do tronco cerebral” assenta no seguinte <sup>(55)</sup>:

1. Evidência estabelecida de que o tronco cerebral faz parte da regulação do ritmo cardiorrespiratório, pressão arterial, sono e acordar, ou seja dos processos fisiológicos considerados anormais na SMSL. O seu compromisso leva a ausência de uma reposta protectora quando face a agentes externos adversos que ocorrem durante o sono.
2. Também não menos importante e cada vez a ganhar mais foco: alterações subclínicas consistentes com disfunção do tronco cerebral em lactentes que são estudados previamente e que depois acabam por morrer subitamente. Estas alterações incluem compromisso da auto-ressucitação (*gaspings*), padrão respiratório anormal, episódios de apneia obstrutiva do sono, disfunção autonómica (taquicardia/bradicardia episódica, anomalias na variabilidade da frequência cardíaca), e defeitos no despertar <sup>(55)</sup>.

#### 5.1.1 Sistema serotoninérgico

Alterações no tronco cerebral que possam estar associados à sua disfunção incluem alterações ao nível dos neurotransmissores <sup>(41)</sup>, nomeadamente a serotonina (5-hidroxitriptamina/ 5H-HT): importante neuromodulador e neurotransmissor. Alterações no sistema 5-HT são encontradas em 50 a 75% dos casos de SMSL <sup>(47)</sup>.

A maioria da serotonina é produzida no núcleo da rafe do bulbo e regula a temperatura corporal, os centros cardiorrespiratórios e o ritmo circadiano <sup>(37)</sup>. Os neurónios serotoninérgicos respondem a hipercapnia, hipoxia e a hipertermia provocando uma resposta de despertar (*arousal*) e/ou *gaspings* face a situações ameaçadoras <sup>(38, 41)</sup>. Desta forma compreende-se como é que anomalias no sistema serotoninérgico se podem traduzir em mecanismos para a SMSL.

Na SMSL encontram-se aumentados o número de neurónios serotoninérgicos, diminuída a expressão de receptores específicos e diminuída a ligação entre neurotransmissor/receptor <sup>(41)</sup>. Daqui se infere que exista uma quantidade anormal de serotonina nos circuitos neuronais, que para além de não se ligar efetivamente ao respetivo receptor, potencia ainda mais um mecanismo de *downregulation* da expressão dos respetivos receptores.

Levantou-se a hipótese de que estes defeitos surjam ainda na vida fetal, por causas desconhecidas, mas potenciadas pela exposição pré-natal à nicotina (outro dos agentes intrínsecos identificados previamente). Um estudo concluiu ainda que estas alterações afetavam mais crianças do sexo masculino, o que poderá explicar a maior proporção de vítimas deste sexo <sup>(45)</sup>.

Os genes que poderão contribuir para estas alterações são os que estão envolvidos no controlo da síntese da serotonina e a sua transdução de sinal <sup>(37)</sup>.

Os destacados são então os que codificam: transportador de serotonina 5-HTT; a enzima triptofano hidroxilase (TPH2), limitante da síntese da serotonina; e o receptor HTR1A <sup>(37)</sup>. Estes genes são regulados por um factor de transcrição crítico para a diferenciação de neurónios serotoninérgicos, o FEV.

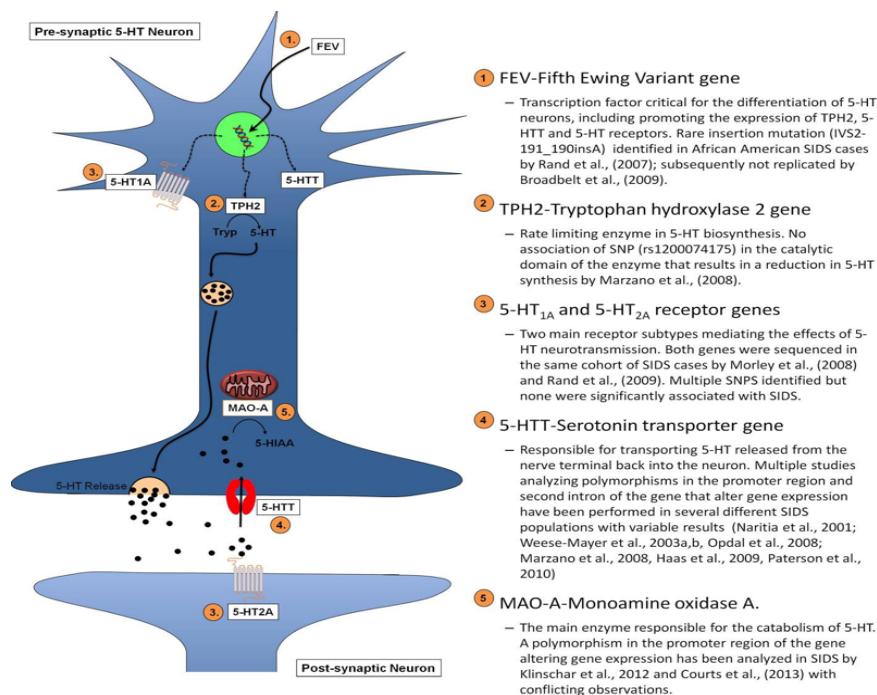


Figura 5. Possíveis alterações em genes envolvidos no Sistema Serotoninérgico. Retirado de Paterson, D. S <sup>(66)</sup>

A maior correlação demonstrada em vários estudos é a associação do gene 5-HTT, que codifica o transportador da serotonina, que é responsável pela disponibilidade da 5-HT no espaço extracelular e pelo seu transporte do nervo terminal de volta ao neurónio.

Uma variante alélica do gene promotor da 5-HTT, que provoca um aumento da expressão desta proteína, e conseqüentemente, aumenta a recaptação da serotonina do espaço extracelular, parece ser mais prevalente em vítimas de SMSL, sobretudo em vítimas afro-americanas <sup>(41, 43)</sup>. Múltiplos estudos analisaram polimorfismos na região promotora e no segundo intrão do gene que alteravam a sua expressão génica <sup>(49, 57, 58, 59, 60, 61)</sup>. Alguns dos estudos reportaram associações estatisticamente significativas entre certos polimorfismos e SMSL nalgumas populações, no entanto nem todos o conseguiram.

Pelo contrário, os genes dos receptores 5-HT1A e 5-HT2A e da enzima TPH2, apesar de também terem identificados alguns polimorfismos, não se parecem associar positivamente a SMSL <sup>(58, 62, 63)</sup>. Também não se documentaram no gene FEV mutações associadas à SMSL <sup>(64, 65)</sup>.

Polimorfismos no gene da Monoamina Oxidase A (MAO-A), localizado no cromossoma X, podem explicar as diferenças entre géneros encontradas na SMSL <sup>(41)</sup>. A MAO-A é responsável pela degradação da 5-HT e, por isso, o seu gene tem sido alvo de vários estudos <sup>(44, 45, 46)</sup>, não havendo ainda resultados conclusivos.

Assim sendo, apenas o gene 5-HTT (o transportador) demonstrou algumas correlações positivas com a SMSL, enquanto que os outros genes relacionados com o sistema serotoninérgico, à luz dos conhecimentos atuais, não parecem desempenhar um papel relevante na sua patogénese <sup>(41, 43)</sup>.

Num um estudo de 2017 <sup>(53)</sup>, Haynes *et al.* demonstrou uma elevação dos níveis séricos de serotonina numa parte da população de SMSL (31%) quando comparados com os controlos. Estes achados sugerem que os níveis séricos elevados de serotonina possam ser um biomarcador forense durante a autópsia para diferenciar mortes por SMSL com defeitos no sistema serotoninérgico de outras causas. Adicionalmente há evidencia de alterações periféricas na 5-HT na SMSL. Os autores apelam para a realização de mais estudos para verificar a sua consistência.

### 5.1.2 Sistema Nervoso Autônomo

Polimorfismos nos genes que afetam o desenvolvimento do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) têm sido sugeridos por relatos de sintomas presentes na SMSL, compatíveis com a sua disfunção. Entre eles enumeram-se a sudorese profusa, taquicardia seguida de bradicardia a preceder o evento terminal, diminuição da frequência cardíaca, palidez, diminuição de respostas a fenômenos obstrutivos durante o sono <sup>(43)</sup>.

WeeseMayer *et al.*<sup>(43)</sup> examinou 8 desses genes: *BMP2*, *MASH1*, *PHOX2a*, *RET*, *ECE1*, *EDN1*, *TLX3*, and *EN1*. O resultado foi a identificação de variantes extremamente raras entre caucasianos e afro-americanos, no entanto sem associação com a SMSL.

Da mesma forma o gene *PHOX2B* foi sequenciado em populações caucasianas, afro-americanas e japonesas que morreram de SMSL, mas não há consistência nas associações à SMSL em diferentes estudos <sup>(49, 50, 51)</sup>. Mais recentemente em 2014, Liebrechts-Akkerman *et al.* <sup>(52)</sup> voltou a estudar o *PHOX2B* a população holandesa e encontrou evidencia estatisticamente significativa: os lactentes com SMSL de facto tinham aumento de número de repetição de alanina (PARM) no exão 3, quando comparados com os controlos. Desta forma voltou a considerar-se possível a implicação deste gene na SMSL já que interfere com o SNA e desta forma confere susceptibilidade ao lactente.

O gene *PHOX2B* tem um papel importante no desenvolvimento embrionário do sistema nervoso autônomo já que determina precocemente o destino das células neuronais. Desde 2003 que este gene tem o seu papel definido na Síndrome de hipoventilação Central Congénita (Síndrome de Ondine), onde é considerado *disease-defining*, com uma clara ligação genótipo-fenotipo. Aproximadamente 90% dos indivíduos com esta síndrome são heterozigotos para uma mutação na expansão da polialanina (PARM) e os restantes 10% têm uma mutação não-PARM, tal como *missense*, *nonsense* ou *frameshift*. A Síndrome de Hipoventilação Central é uma entidade clínica rara do sistema nervoso central, autossômica dominante, caracterizada por uma resposta ventilatória autonómica anormal à hipercapnia progressiva e hipoxemia sustentada. Tipicamente, a maioria dos pacientes apresenta-se no período neonatal com hipoventilação alveolar e/ou apneia, mais acentuadas durante o sono e na ausência de uma doença cardiopulmonar ou neuromuscular.

## 5.2 Sistema Cardíaco

Na última década assistiu-se a um avanço significativo na compreensão de casos de SMSL resultante de canalopatias cardíacas ou cardiopatias subjacentes <sup>(74, 75)</sup>. Estima-se que as canalopatias possam estar associadas em cerca de 15% dos casos de SMSL <sup>(67, 68, 69, 70, 76, 79)</sup>, e variantes raras de genes sarcoméricos associados à Cardiomiopatia Hipertrófica até 3,5% dos casos <sup>(80)</sup>.

### 5.2.2 Canalopatias

Os canais iónicos cardíacos são cruciais para despolarização da membrana celular e para a geração de potencial de ação que resulta em actividade cardíaca <sup>(77, 78)</sup>. Consequentemente, mutações em genes que codificam proteínas constituintes destes canais iónicos (as chamadas de canalopatias) levam a disrupções na electrofisiologia do coração e ritmos cardíacos irregulares que podem culminar em arritmias letais <sup>(73)</sup>. Têm sido descobertas mutações em genes que codificam subunidades de canais de sódio, potássio e cálcio, assim como em genes reguladores destes canais. Aproximadamente metade das mutações que envolvem canais iónicos cardíacos e SMSL são no gene SCN5A <sup>(90)</sup>, que codifica o canal de sódio NaV1.5.

Como exemplos de canalopatias destacam-se o Síndrome do QT Longo (SQTL), o Síndrome de Brugada e a Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica <sup>(76)</sup>.

A hipótese que associava o sistema nervoso autónomo cardíaco na SMSL foi proposta pela primeira vez por Schwartz em 1976 <sup>(71)</sup>, sendo o Síndrome de QT longo (SQTL) a primeira das canalopatias a ser associada à SMSL <sup>(71)</sup>, cuja patologia provém de mutações em pelo menos 1 dos 13 genes identificados como causadores da doença (incluindo o SCN5A) <sup>(69)</sup>. Esta síndrome caracteriza-se por aumento do intervalo QT, o que leva a vulnerabilidade para arritmias ventriculares e taquicardia ventricular polimórfica do tipo torsade de pointes <sup>(71)</sup>. Manifesta-se por síncope e morte súbita, sendo frequentemente sub-diagnosticada <sup>(73)</sup>.

Seguindo a sua tese inicial, nas duas décadas seguintes Swartz *et al.* dedicou-se a um estudo que incluiu dados de mais de 34.000 recém-nascidos no terceiro ou quarto dia de vida <sup>(72)</sup>. A todos eles foi realizado ECG de 12 derivações e avaliado o intervalo QT. O que se verificou foi que 24 destes lactentes morreram mais tarde de SMSL, e, destes, 12

apresentavam um QTc (intervalo QT corrigido) acima dos 440ms no ECG inicial. Desta forma o aumento do intervalo QT foi relacionado com o risco de SMSL.

Em 2007, o estudo de Arnestad *et al.* <sup>(69)</sup> foi (e ainda é hoje) considerado um marco fundamental na investigação da ligação genética entre canalopatias e a SMSL. É um dos maiores estudos conduzidos neste âmbito e incluiu 201 casos noruegueses de SMSL, entre os quais verificou que 9,5% apresentava uma variante genética que correspondia a SQTl. Dentro dos genes identificados, 50% correspondiam a mutações no SCN5A, seguidas de 38% KCNQ1/KCNH2. O SCN5A, que codifica o canal de sódio NaV1.5, passou desde aqui a ser o principal gene a correlacionar-se com o risco de SMSL como foi dito anteriormente. Mais recentemente, Wong *et al.* <sup>(83)</sup> também detectou mutações no SCN5A em 13,4% dos casos de SMSL incluídos no seu estudo, corroborando os resultados até então.

Actualmente, mutações em 7 dos 13 genes que estão na génese de SQTl têm sido associados a SMSL: para além do SCN5A, KCNQ1, KCNH2/HERG, também os genes KCNE2, CAV3, SCN4B e SNTA1 <sup>(69, 73, 79, 82)</sup>.

O Síndrome de Brugada também tem sido associado à SMSL. O seu diagnóstico é feito pelas alterações características no ECG: padrão de bloqueio de ramo direito acompanhada de uma elevação, em rampa descendente, do segmento ST nas derivações precordiais direitas (V1-V3) <sup>(86)</sup>. Cerca de 38% dos casos Síndrome de Brugada é causado por uma mutação no mesmo gene acima apontado: o SCN5A <sup>(86)</sup>. Em 2005, Skinner *et al.* encontrou uma mutação num lactente com um “near-miss SMSL” <sup>(92)</sup>. Em 2008, outro estudo <sup>(93)</sup> reportou a morte simultânea de gémeos monozigóticos por SMSL associada a uma mutação no SCN5A, que já tinha sido previamente associada ao Síndrome de Brugada.

Para além deste gene, outros associados ao Síndrome de Brugada também parecem afectar o canal de sódio e culminar com o mesmo desfecho de SMSL: Van Norstrand *et al.* <sup>(94)</sup> analisou 228 casos de SMSL documentando 3 mutações no gene GPD1-L, que estava associada a alteração da condução nos canais de sódio cardíacos e consequente diminuição do seu influxo. Outro exemplo é o estudo de Hu *et al.* <sup>(95)</sup> que reportou uma variante rara no gene SCN1Bb em casos de SMSL, onde existia um fenótipo de Síndrome

de Brugada devido a modulação combinada do canal de sódio NaV1.5 e do canal de potássio KV4.3.

A Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (TVPC) é uma canalopatia hereditária, onde 60% dos casos são causados por uma mutação no gene RyR2 (envolvido na regulação intracelular do cálcio), predispondo a taquicardias ventriculares e morte súbita <sup>(85)</sup>. Tipicamente é caracterizada por síncope desencadeada pelo exercício ou emoções extremas. Tester *et al.* analisou o gene RyR2 em 134 casos de SMSL e encontrou duas novas mutações localizadas em domínios funcionais do receptor <sup>(74)</sup>. Desta forma considerou que as mutações encontradas pudessem alterar a reposta destes canais face a estimulação do sistema nervoso simpático (momentos de stress) e assim originar arritmias fatais <sup>(74)</sup>.

O canal de sódio cardíaco codificado pelo gene SCN5A demonstra então destaque na categoria das canalopatias, quer seja por alteração directa do gene que altera a sua funcionalidade ou por alteração de genes que codificam os seus reguladores.

Um dado interessante é o facto de do sono parecer um *trigger* importante para arritmias no contexto de SQTl e Síndrome de Brugada. No entanto, os mecanismos específicos que fazem o sono interagir estes canais de sódios continuam mal compreendidos <sup>(87, 88, 89)</sup>.

### 5.3 Sistema Imunitário

Há evidência crescente de que uma resposta imune alterada a infecções subclínicas possa contribuir para a patogênese da SMSL <sup>(104, 105)</sup>. De facto, esta hipótese foi postulada já que se verificou que 50% dos lactentes que morrem de SMSL têm uma história de infecção nos dias anteriores à sua morte <sup>(106, 107)</sup>.

Das diferentes proteínas moduladoras da função imune, as citocinas encontram-se em posição de destaque. Os polimorfismos mais estudados são os dos genes que codificam a IL-10 (108), IL-6 (109), bem como as deleções nos genes que codificam componentes do sistema de complemento (C4) <sup>(110, 111)</sup>.

A IL-10 é uma importante citocina reguladora que actua predominantemente de forma anti-inflamatória, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, entre outras. Desta forma compreende-se que uma falha deste equilíbrio possa contribuir para um estado pró-inflamatório <sup>(112)</sup>. Os polimorfismos mais investigados são do tipo SNP e encontram-se no promotor do gene da IL-10 nas posições 1082\*A, 819\*T, e 592\*A <sup>(108, 112, 113)</sup>.

Summers *et al.* <sup>(113)</sup> foi pioneiro na investigação do gene IL-10 e, em 2000, reportou uma associação do haplotipo 1082\*A, 819\*T, e 592\*A (ATA) com 23 casos de SMSL. No entanto em 2003, Opdal *et al.* <sup>(114)</sup> não conseguiu replicar esta associação em 214 casos de SMSL, mas sim uma associação entre este mesmo haplotipo ATA e morte de causa infecciosa. Este estudo também avaliou microssatélites no gene IL-10 e encontrou uma maior percentagem de genótipos G21/G22 em casos de SMSL comparados com o controlo <sup>(114)</sup>.

Korachi *et al.* <sup>(115)</sup> encontrou associação do haplotipo ATA a 38 casos britânicos de SMSL. Contrastando, Perskvist *et al.* <sup>(116)</sup> em 2008 examinou o haplotipo completo de 23 casos de SMSL, sem nenhuma associação positiva.

Estudos subsequentes têm vindo a demonstrar resultados igualmente contraditórios pelo que a IL-10 ainda não foi estabelecida definitivamente na patogênese da SMSL.

A IL-6 é uma proteína de fase aguda que induz o crescimento e diferenciação de células B e T, assim com importante mediador da temperatura.

O primeiro estudo do gene IL-6 na SMSL foi um estudo britânico <sup>(117)</sup> que incluiu também a análise de polimorfismos comuns nos genes que codificam a IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$ , TGF e VEGF. Foram constatadas diferenças significativas nos genes IL-6 (genótipo IL-6 -174GG) e VEGF (genótipo VEGF -1154AA) associados com mais frequência aos casos de SMSL do que aos controles <sup>(117)</sup>. Os achados relativos ao gene IL-6 foram confirmados num estudo australiano <sup>(109)</sup>, mas não num estudo norueguês <sup>(118)</sup>.

Vege *et al.* <sup>(121)</sup> demonstrou desde cedo que grande proporção de casos de SMSL apresentavam níveis elevados de IL-6 no líquido cefalorraquidiano (LCR) comparativamente aos controlos, achado que foi depois corroborado em estudos posteriores <sup>(120, 122)</sup>. Outra associação foi entre casos de SMSL com níveis elevados de IL-6 no LCR e aumento da expressão de Ig-A e HLA-DR na mucosa laríngea <sup>(123, 124)</sup>. Mais recentemente Rognum *et al.* <sup>(110)</sup> demonstrou a existência de receptores IL-6 em neurónios serotoninérgicos no núcleo arcuato do bulbo raquidiano em casos de SMSL. Juntamente com os estudos anteriores de Vege *et al.* <sup>(120, 121, 122)</sup> estes achados demonstram uma associação entre o sistema imune das mucosas e a rede serotoninérgica no bulbo (anteriormente exposta em mais detalhe). Desta forma esta modulação do transporte da serotonina por citocinas pró e anti-inflamatórias pode representar um mecanismo de comunicação entre a resposta imune e o SNC <sup>(125)</sup>, surgindo como mecanismo potenciador da SMSL.

Dois estudos noruegueses demonstraram ainda associação entre deleções parciais em genes que codificam o sistema de complemento (C4A, C4B) em casos de SMSL que apresentavam infeções ligeiras antes da morte <sup>(110, 111)</sup>.

Outras associações positivas são relativas ao VEGF (25 casos britânicos de SMSL); antagonistas dos receptores de IL1 $\alpha$  e IL1 (204 casos noruegueses de SMSL, e 49 casos australianos, respectivamente); e TNF-  $\alpha$  (204 casos noruegueses de SMSL) <sup>(117, 119, 126, 127)</sup>.

## 5.4 Vias do Metabolismo Energético

As doenças hereditárias do metabolismo são responsáveis por 1-2% dos casos de SMSL (128).

A deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (*medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency* - MCADD) é a causa mais comum de doença da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos. Manifesta-se, tipicamente, nos primeiros anos de vida, por crises de descompensação metabólica que podem deixar sequelas neurológicas ou ser mesmo fatais.

As apresentações fenotípicas variam, no entanto 20-25% dos doentes homozigóticos para mutações no gene MCAD apresentam morte súbita (129). Onze dos doze estudos genéticos selecionados analisaram a frequência da mutação homozigótica mais comum (G985A) (129,130) em casos de SMSL. Apenas Lundemose *et al.* (130) e Yang *et al.* (131) encontraram um caso cada um em homozigotia num total de 61 e 220 casos, respetivamente. Desta forma, apesar da deficiência de MCAD resultar em morte súbita durante o primeiro ano de vida, é pouco provável que a morte receba o diagnóstico de SMSL, mas sim de morte associada a deficiência de MCAD.

Outras doenças da beta-oxidação dos ácidos gordos são muito raras na SMSL.

Análise de mutações e polimorfismos na aldolase B, glucoquinase, e glucose-6-fosfato-desidrogenase não reportaram associação com a SMSL (132, 133). Por sua vez, um estudo subsequente de Forsyth *et al.* (134) reportou uma associação entre a SMSL e uma variação no promotor do gene que codifica o transportador da glucose-6-fosfato (G6T1), responsável pelo transporte para o lúmen do reticulo endoplasmático. Neste estudo, em 170 casos de SMSL, a frequência do haplotipo 259\*T era significativamente maior nos casos de SMSL do que nos controlos (134).

## 5.5 O que existe de novo?

### 5.5.1 Canalopatia muscular esquelética (Nav1.4)/ Gene SCN4A

Em Março de 2018, um estudo da Universidade College de Londres foi publicado na revista científica The Lancet, onde se documentou uma associação entre uma mutação no gene SCN4A, que codifica o canal de sódio Nav1.4, e a SMSL <sup>(98)</sup>.

As canalopatias do musculo esquelético são doenças neuromusculares hereditárias, que à semelhança do que ocorre com as canalopatias do musculo cardíaco, também comprometem a geração de potenciais de acção e consequentemente a actividade muscular <sup>(98)</sup>.

O Nav1.4 é um canal de sódio dependente de voltagem que se encontra no músculo esquelético, codificado pelo gene SCN4A <sup>(98)</sup>. Variantes com ganho de função no Nav1.4 causam hipotonia e paralisia periódica, e os lactentes afectados têm breves episódios recorrentes e possivelmente fatais de hipotonia dos músculos respiratórios com consequente apneia, hipoxia e cianose <sup>(102, 103)</sup>. Casos de perda de função do canal iónico foram identificados em síndromes miasténicos congénitos e miopatias congénitas, onde há evidencia de compromisso respiratório importante incluído episódios súbitos de apneia que requerem suporte ventilatório <sup>(99, 100, 101)</sup>. Estes fenótipos relacionados com o gene SCN4A fizeram os investigadores colocar a hipótese de uma sobre expressão de variantes presentes em casos de SMSL <sup>(96)</sup>.

Männikkö *et al.* Observaram 278 casos de SMSL e compararam a frequência de polimorfismos no gene SCN4A nestes casos face a 729 controlos saudáveis <sup>(98)</sup>. Relataram 1,4% dos casos de SMSL (4 dos 278) com apresentação de variantes disruptivas do gene comparando com 0% dos controlos saudáveis <sup>(98)</sup>. A interpretação foi feita no sentido de considerar esta disfunção dos canais de sódio do musculo esquelético mais um factor de risco para SMSL <sup>(98)</sup>.

### 5.5.2 Deficiência de Proteína Trifuncional Mitocondrial (MTP)/ Gene HADHA

Ainda mais recentemente, em Outubro de 2019, um estudo da Universidade de Washington foi publicado na Nature Communications <sup>(96)</sup>, onde os investigadores associaram a Deficiência de Proteína Trifuncional Mitocondrial (MTP) (uma doença hereditária do metabolismo) à SMSL.

A Proteína Trifuncional Mitocondrial (MTP) incorpora três enzimas (enoil-CoA hidratase, hidroxiacil-CoA desidrogenase e 3-cetoacil-CoA tiolase), encontra-se associada à membrana interna da mitocôndria e tem como substrato os ácidos gordos de cadeia longa <sup>(97)</sup>. Mutações no gene HADHA levam a alteração das subunidades alfa do complexo trifuncional e conseqüente compromisso da sua função total: a  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos <sup>(96)</sup>. Atendendo a que o leite materno é muito rico em ácidos gordos, o lactente poderá ter vulnerabilidade acrescida a esta condição <sup>(96)</sup>. Como conseqüência do deficiente metabolismo, os ácidos gordos não metabolizados associam-se a letargia e hipoglicemia no lactente. Adicionalmente, a acumulação de metabolitos está associada a esteatose hepática, cardiomiopatia, miopatia, neuropatia e morte súbita <sup>(97)</sup>. O mecanismo que conduz à morte súbita resulta possivelmente da criação de um ambiente pró-arritmico <sup>(96, 97)</sup>. O estudo dedica-se à compreensão do funcionamento da MTP, e do seu impacto na  $\beta$ -oxidação de ácidos gordos, sendo a associação à SMSL extrapolada do mecanismo acima descrito.

## **6. CONCLUSÃO**

A SMSL é uma entidade clínica multifactorial, para a qual a contribuição da interação entre vulnerabilidade inata, período crítico de desenvolvimento e factores de risco ambientais tem sido alvo de investigação.

Os factores genéticos que podem predispor um lactente a SMSL têm sido amplamente investigados, e este trabalho pretendeu fazer uma revisão exaustiva dos principais genes que codificam proteínas chave e as suas vias de sinalização.

A identificação dos lactentes vulneráveis à SMSL através dos estudos genéticos poderá ser, num futuro próximo, uma estratégia a considerar na redução do número de casos de SMSL.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Byard RW, Lee V. A re-audit of the use of definitions of sudden infant death syndrome (SIDS) in peer-reviewed literature. *J Forensic Leg Med.* 2012;19(8):455-6.
2. Jensen LL, Rohde MC, Banner J, Byard RW. Reclassification of SIDS cases – a need for adjustment of the San Diego classification? *Int J Legal Med.* 2012;126(2):271-7.
3. Moon, R. Y., & Fu, L. (2012). Sudden infant death syndrome: an update. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*, 33(7), 314–20.
4. Trachtenberg, F. L., Haas, E. , Kinney, H. C., Stanley, C., & Krous, H. F. (2012). Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of Back-to-Sleep campaign. *Pediatrics*, 129(4), 630–8.
5. Hauck, F. R., & Tanabe, K. O. (2008). International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action. *Pediatrics*, 122(3), 660–6.
6. Olanrewaju, O., & Moon Y., R. (2008). Sudden infant death syndrome: a review of literature. *Current Pediatrics Reviews*, 17(4), 31–39.
7. Fernandes, A., Fernandes, C. A., Amador, A., & Guimarães, F. (2012). Síndrome da morte súbita do lactente : o que sabem os pais ? *Acta Médica Portuguesa*, 43(2), 59–62.
8. Hunt CE, Darnall RA, McEntire BL, Hyma BA. Assigning cause for sudden unexpected infant death. *Forensic Sci Med Pathol* (2015) 11:283–8. doi:10.1007/s12024-014-9650-8
9. Sauber-Schatz EK, Sappenfield WM, Shapiro-Mendoza CK. Comprehensive review of sleep-related sudden unexpected infant deaths and their investigations: Florida 2008. *Matern Child Health J* (2015) 19:381–90. doi:10.1007/s10995-014-1520-1
10. <https://safetosleep.nichd.nih.gov>
11. Filiano, J. J., & Kinney, H. C. (1994). A Perspective on Neuropathologic Findings in Victims of the Sudden Infant Death Syndrome: The Triple-Risk Model. *Neonatology*, 65(3-4), 194–197. doi:10.1159/000244052
12. Moon, R. Y., Horne, R. S., & Hauck, F. R. (2007). Sudden infant death syndrome. *The Lancet*, 370(9598), 1578–1587. doi:10.1016/s0140-6736(07)61662-6

13. Salomonis N. Systems-level perspective of Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatr Res*, 2014; 76(3):220–9
14. Goldberg, N., Rodriguez-Prado, Y., Tillery, R., & Chua, C. (2018). Sudden Infant Death Syndrome: A Review. *Pediatric Annals*, 47(3), e118–e123. doi:10.3928/19382359-20180221-03
15. Kinney, H. C., & Thach, B. T. (2009). The Sudden Infant Death Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 361(8), 795–805. doi:10.1056/nejmra0803836
16. Omojokun, O., & Moon, R. (2008). Sudden Infant Death Syndrome: A Review of the Literature. *Current Pediatric Reviews*, 4(1), 31–39. doi:10.2174/157339608783565824
17. S.C. Horne, R., B. Witcombe, N., R. Yiallourou, S., & L. Richardson, H. (2010). Sudden Infant Death Syndrome: Implications of Altered Physiological Control During Sleep. *Current Pediatric Reviews*, 6(1), 30–38.
18. Lavezzi, A. M., Corna, M. F., & Maturri, L. (2010). Ependymal alterations in sudden intrauterine unexplained death and sudden infant death syndrome: possible primary consequence of prenatal exposure to cigarette smoking. *Neural development*, 5, 17.
19. Tong, E. K., England, L., & Glantz, S. A. (2005). Changing conclusions on secondhand smoke in a sudden infant death syndrome review funded by the tobacco industry. *Pediatrics*, 115(3), 356–66.
20. Duncan JR, Byard RW. Sudden Infant Death Syndrome: An Overview. In: Duncan JR, Byard RW, editors. *SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future*. Adelaide (AU): University of Adelaide Press
21. Mitchell EA. Sleeping position of infants and the sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 1993; 82 (Suppl 389): 26-30.
22. McGarvey C, McDonnell M, Chong A, O'Regan M, Matthews T. Factors relating to the infant's last sleep environment in sudden infant death syndrome in the Republic of Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1058-64.
23. Kattwinkel J, Brooks J, Myerberg D. American Academy of Pediatrics AAP Task Force on Infant Positioning and SIDS: Positioning and SIDS [Erratum in: *Pediatrics* 1992 Aug; 90(2 Pt 1): 264] *Pediatrics* 1992; 89: 1120-1126.
24. Hauck FR, Herman SM, Donovan M, et al. Sleep environment and the risk of sudden infant death syndrome in an urban population: the Chicago Infant Mortality Study. *Pediatrics* 2003; 111: 1207-14.

25. Kattwinkel J, Hauck FR, Keenan ME, Malloy MH, Moon RY. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, American Academy of Pediatrics. The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk. *Pediatrics* 2005; 116: 1245-1255.
26. Colvin JD, Collie-Akers V, Schunn C, Moon RY. Sleep environment risks for younger and older infants. *Pediatrics*. 2014;134(2):e406- e412. doi:10.1542/peds.2014-0401.
27. Yiallourou SR, Walker AM, Horne RS. Prone sleeping impairs circulatory control during sleep in healthy term infants: implications for SIDS. *Sleep*. 2008;31(8):1139-1146.
28. Van Norstrand DW, Ackerman MJ. Genomic risk factors in Sudden Infant Death Syndrome, *Genome Med*, 2010; 2(11):86.
29. Neubauer, J., Lecca, M., Russo, G. et al. 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* 25, 404–409 (2017) doi:10.1038/ejhg.2016.199
30. Gray, B., Tester, D. J., Wong, L. C., Chanana, P., Jaye, A., Evans, J. M., Behr, E. R. (2018). Noncardiac genetic predisposition in sudden infant death syndrome. *Genetics in Medicine*. doi:10.1038/s41436-018-0131-4
31. Kinney, C., Thach, B. (2009). The Sudden Infant Death Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 361(8), 795–805.
32. Hunt, C. E., & Hauck, F. R. (2006). Review: Sudden infant death syndrome. *CMJA*, 174(13), 1861–1869.
33. S.C. Horne, R., B. Witcombe, N., R. Yiallourou, S., & L. Richardson, H. (2010). Sudden Infant Death Syndrome: Implications of Altered Physiological Control During Sleep. *Current Pediatric Reviews*, 6(1), 30–38.
34. A. Mitchell, E. (2010). Bed Sharing and the Risk of Sudden Infant Death: Parents Need Clear Information. *Current Pediatric Reviews*, 6(1), 63–66.
35. Garcia, A. J., Koschnitzky, J. E., & Ramirez, J. (2013). The physiological determinants of Sudden Infant Death Syndrome. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 189(2), 288–300.

36. Hilaire G, Voituron N, Menuet C, Ichiyama RM, Subramanian HH, Dutschmann M. The role of serotonin in respiratory function and dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol*, 2010; 174(1–2):76–88.
37. Salomonis N. Systems-level perspective of Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatr Res*, 2014; 76(3):220–9
38. Buchanan GF, Richerson GB. Central serotonin neurons are required for arousal to CO<sub>2</sub>. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010; 107(37):16354–9
39. Cummings, K. J., & Hodges, M. R. (2019). The serotonergic system and the control of breathing during development. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 103255.doi:10.1016/j.resp.2019.103255
40. Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics*. 2004;114(4):e506Epub 2004/10/07.
41. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, Belliveau RA, Beggs AH, Darnall R, et al. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA*. 2006;296(17):2124-32. Epub 2006/11/02.
42. Duncan JR, Paterson DS, Hoffman JM, Mokler DJ, Borenstein NS, Belliveau RA, et al. Brainstem serotonergic deficiency in sudden infant death syndrome. *JAMA*. 2010;303(5):430 Epub 2010/02/04
43. Rand, C. M., Patwari, P. P., Carroll, M. S., & Weese-Mayer, D. E. (2013). Congenital Central Hypoventilation Syndrome and Sudden Infant Death Syndrome: Disorders of Autonomic Regulation. *Seminars in Pediatric Neurology*, 20(1), 44–55.doi:10.1016/j.spen.2013.01.005
44. -Groß M, Bajanowski T, Vennemann M, Poetsch M. Sudden infant death syndrome (SIDS) and polymorphisms in monoamine oxidase A gene (MAOA): a revisit. *Int J Legal Med*. 2014;128(1):43-9.
45. Courts C, Grabmüller M, Madea B. Monoamine oxidase A gene polymorphism and the pathogenesis of sudden infant death syndrome. *J Pediatr*. 2013;163(1):89-93.
46. Klintschar M, Heimbold C. Association between a functional polymorphism in the MAOA gene and sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 2012;129(3):e756-61.
47. Moon, R. Y., Horne, R. S. C., & Hauck, F. R. (2007). Sudden infant death syndrome. *Lancet*, 370(9598), 1578–87.

48. Van Norstrand and Ackerman *Genome Medicine* 2010, 2:86  
<http://genomemedicine.com/content/2/11/86>
49. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al: Sudden infant death syndrome: Case-control frequency differences at genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development. *Pediatr Res* 56:391-395, 2004
50. Rand CM, Weese-Mayer DE, Zhou L, et al: Sudden infant death syndrome: Case-control frequency differences in paired like homeo- box (PHOX) 2B gene. *Am J Med Genet A* 140:1687-1691, 2006
51. Kijima K, Sasaki A, Niki T, et al: Sudden infant death syndrome is not associated with the mutation of PHOX2B gene, a major causative gene of congenital central hypoventilation syndrome. *Tohoku J Exp Med* 203:65-68, 2004
52. Liebrechts-Akkerman, G., Liu, F., Lao, O., Ooms, A. H. A. G., van Duijn, K., Vermeulen, M., ... Kayser, M. (2014). PHOX2B polyalanine repeat length is associated with sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant death in the Dutch population. *International Journal of Legal Medicine*. doi:10.1007/s00414-013-0962-0
53. Haynes, R. L., Frelinger, A. L., Giles, E. K., Goldstein, R. D., Tran, H., Kozakewich, H. P., ... Michelson, A. D. (2017). High serum serotonin in sudden infant death syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(29), 7695–7700. doi:10.1073/pnas.1617374114
54. Hunt CE, Brouillette RT. Sudden infant death syndrome: 1987 perspective. *J Pediatr*. 1987;110:669–78
55. Kinney, H. C., Richerson, G. B., Dymecki, S. M., Darnall, R. A., & Nattie, E. E. (2009). The brainstem and serotonin in the sudden infant death syndrome. *Annual review of pathology*, 4, 517–550. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092322
56. Cummings, K. J., & Hodges, M. R. (2019). The serotonergic system and the control of breathing during development. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 103255. doi:10.1016/j.resp.2019.103255
57. Narita N, Narita M, Takashima S, Nakayama M, Nagai T, Okado N: Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in the Japanese population. *Pediatrics* 2001, 107:690-692.
58. Nonnis Marzano F, Maldini M, Filonzi L, Lavezzi AM, Parmigiani S, Magnani C, Bevilacqua G, Matturri L: Genes regulating the serotonin metabolic pathway

- in the brain stem and their role in the etiopathogenesis of the sudden infant death syndrome. *Genomics* 2008, 91:485-491.
59. Opdal SH, Vege Å, Rognum TO: Serotonin transporter gene variation in sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* 2008, 97:861-865.
  60. Haas C, Braun J, Bär W, Bartsch C: No association of serotonin transporter gene variation with sudden infant death syndrome (SIDS) in Caucasians. *Leg Med (Tokyo)* 2009, 11:S210-S212.
  61. Duncan, J. R. (2010). Brainstem Serotonergic Deficiency in Sudden Infant Death Syndrome. *JAMA*, 303(5), 430.doi:10.1001/jama.2010.45
  62. Morley ME, Rand CM, Berry-Kravis EM, Zhou L, Fan W, Weese-Mayer DE: Genetic variation in the HTR1A gene and sudden infant death syndrome. *Am J Med Genet A* 2008, 146:930-933.
  63. Rand CM, Berry-Kravis EM, Fan W, Weese-Mayer DE: HTR2A variation and sudden infant death syndrome: a case-control analysis. *Acta Paediatr* 2009, 98:58-61.
  64. Rand CM, Berry-Kravis EM, Zhou L, Fan W, Weese-Mayer DE: Sudden infant death syndrome: rare mutation in the serotonin system FEV gene. *Pediatr Res* 2007, 62:180-182.
  65. Broadbelt KG, Barger MA, Paterson DS, Holm IA, Haas EA, Krous HF, Kinney HC, Markianos K, Beggs AH: Serotonin-related FEV gene variant in the sudden infant death syndrome is a common polymorphism in the African- American population. *Pediatr Res* 2009, 66:631-635.
  66. Paterson, D. S. (2013). Serotonin gene variants are unlikely to play a significant role in the pathogenesis of the sudden infant death syndrome. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 189(2), 301–314.doi:10.1016/j.resp.2013.07.001
  67. Sweeting, J., & Semsarian, C. (2014). Cardiac Abnormalities and Sudden Infant Death Syndrome. *Paediatric Respiratory Reviews*, 15(4), 301–306.doi:10.1016/j.prrv.2014.09.006
  68. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Strambadiale M, Richard TA, Berti MR, Bloise R. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2000;343: 262–7.
  69. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, Vege A, Wang DW, Rhodes TE, George Jr AL, Schwartz PJ. Prevalence of long-QT

- syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;115:361–7.
70. Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res* 2005;67:388–96.
  71. Schwartz, P. J. (1976). Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. *The American Journal of Medicine*, 60(2), 167–172. doi:10.1016/0002-9343(76)90425-3
  72. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. 1998. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N. Engl. J. Med.* 338:1709–14
  73. Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:250–269. doi: 10.4065/73.3.250. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
  74. Tester DJ, Ackerman MJ. Cardiomyopathic and channelopathic causes of sudden unexplained death in infants and children. *Ann Rev Med*, 2009; 60:69–84.
  75. Hertz CL, Christiansen SL, Larsen MK, Dahl M, Ferrero-Miliani L, Weeke PE, et al. Genetic investigations of sudden unexpected deaths in infancy using next-generation sequencing of 100 genes associated with cardiac diseases. *Eur J Hum Genet*, 2016; 24(6):817–22.
  76. Van Norstrand, D. W., & Ackerman, M. J. (2010). Genomic risk factors in sudden infant death syndrome. *Genome medicine*, 2(11), 86. doi:10.1186/gm207
  77. Wilde AA, Brugada R. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac sodium channel. *Circ Res* 2011;108:884–97.
  78. Grant AO. Cardiac ion channels. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:185–94.
  79. Glengarry Stables SR, Love DR, Skinner JR. Long QT molecular autopsy in sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 2014;99:635–40.
  80. Brion M, Allegue C, Santori M, et al. Sarcomeric gene mutations in sudden infant death syndrome (SIDS). *Forensic Sci Int* 2012;219:278–81.
  81. Neubauer, J., Lecca, M., Russo, G. et al. 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* 25, 404–409 (2017) doi:10.1038/ejhg.2016.199
  82. Ioakeimidis, N. S., Papamitsou, T., Meditskou, S., & Iakovidou-Kritsi, Z. (2017). Sudden infant death syndrome due to long QT syndrome: a brief review

- of the genetic substrate and prevalence. *Journal of Biological Research-Thessaloniki*, 24(1).doi:10.1186/s40709-017-0063-1
83. Wang D, Shah KR, Um SY, Eng LS, Zhou B, Lin Y, et al. Cardiac channelopathy testing in 274 ethnically diverse sudden unexplained deaths. *Forensic Sci Int*. 2014;237:90–9.
  84. Wong, L. C. H., & Behr, E. R. (2014). Sudden unexplained death in infants and children: the role of undiagnosed inherited cardiac conditions. *Europace*, 16(12), 1706–1713.doi:10.1093/europace/euu037
  85. BehrER,DalageorgouC,ChristiansenM,SyrrisP,HughesS,TomeEstebanMTetal. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29:1670–1680.
  86. Franco, E., Dias, A., Teresa, D., & Hebert, K. (2013). EKG Pattern of Brugada Syndrome and Sudden Infant Death Syndrome-Is It Time to Review the Diagnostic Criteria? Case Report and Review of Literature. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 19(2), 198–202. doi:10.1111/anec.12086
  87. Schwartz PJ: The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006, 259:39-47.
  88. Tester DJ, Ackerman MJ: Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:240-246.
  89. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Roichard TA, Shimizu W, Aihara N, Nademanee K, Brugada R, Brugada J, Veerakul G, Li H, Bowles NE, Brugada P, Antzelevitch C, Towbin JA: Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2002, 11:337-345.
  90. Remme CA, Wilde AA, Bezzina CR. Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18: 78–87.
  91. Tan B-H, Pundi KN, Van Norstrand DW, Valdivia CR, Tester DJ, Medeiros-Domingo A et al. Sudden infant death syndrome-associated mutations in the sodium channel beta subunits. *Heart Rhythm* 2010;7:771–778.
  92. Skinner JR, Chung S-K, Montgomery D, McCulley CH, Crawford J, French J et al. Near-miss SIDS due to Brugada syndrome. *Arch Dis Child* 2005;90:528–529.
  93. Turillazzi E, La Rocca G, AnzaloneR,CorraoS,NeriM,PomaraCetal.Heterozygous nonsense SCN5A

- mutation W822X explains a simultaneous sudden infant death syndrome. *Virchows Arch* 2008;453:209 – 216
94. Van Norstrand DW, Valdivia CR, Tester DJ, Ueda K, London B, Makielski JC et al. Molecular and functional characterization of novel glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like gene (GPD1-L) mutations in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;116:2253 – 2259.
95. Hu D, Barajas-Martinez H, Medeiros-Domingo A, Crotti L, Veltmann C, Schimpf R et al. A novel rare variant in SCN1Bb linked to Brugada syndrome and SIDS by combined modulation of Na(v)1.5 and K(v)4.3 channel currents. *Heart Rhythm* 2012;9: 760 – 769.
96. Miklas, J.W., Clark, E., Levy, S. et al. TFPa/HADHA is required for fatty acid beta-oxidation and cardiolipin re-modeling in human cardiomyocytes. *Nat Commun* 10, 4671 (2019) doi:10.1038/s41467-019-12482-1
97. den Boer, M.E.J., Dionisi-Vici, C., Chakrapani, A., van Thuijl, A.O.J., Wanders, R.J.A., and Wijburg, F.A., Mitochondrial trifunctional protein deficiency: A severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *The Journal of Pediatrics*, 2003. 142(6): p. 684-689.
98. Männikkö, R., Wong, L., Tester, D. J., Thor, M. G., Sud, R., Kullmann, D. M., ... Matthews, E. (2018). Dysfunction of NaV1.4, a skeletal muscle voltage-gated sodium channel, in sudden infant death syndrome: a case-control study. *The Lancet*, 391(10129), 1483–1492. doi:10.1016/s0140-6736(18)30021-7
99. Tsujino A, Maertens C, Ohno K, et al. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7377–82.
100. Arnold WD, Feldman DH, Ramirez S, et al. Defective fast inactivation recovery of Nav 1.4 in congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 2015; 77: 840–50.
101. Zaharieva IT, Thor MG, Oates EC, et al. Loss-of-function mutations in SCN4A cause severe foetal hypokinesia or ‘classical’ congenital myopathy. *Brain* 2016; 139: 674–91.
102. Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol* 2015; 5: 761–90.
103. Gay S, Dupuis D, Faivre L, et al. Severe neonatal non-dystrophic myotonia secondary to a novel mutation of the voltage-gated sodium channel (SCN4A) gene. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 380–83.

104. Blackwell C, Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Hall ST, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, Weir DM, Busuttill A: Ethnicity, infection and sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004, 42:53-65.
105. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Hall ST, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, Weir DM, Busuttill A: Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors. *J Leukoc Biol* 2005, 78:1242-1254.
106. Vege A, Rognum TO, Scott H, Aasen AO, Saugstad OD. SIDS cases have increased levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid. *Acta Paediatr*, 1995; 84(2):193–6.
107. Arnestad M, Andersen M, Vege A, Rognum TO. Changes in the epidemiological pattern of Sudden Infant Death Syndrome in southeast Norway, 1984–1998: implications for future prevention and research. *Arch Dis Child*, 2001; 85(2):108–15.
108. Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, et al. Interleukin-10 and Sudden Infant Death Syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2004; 42(1):130–8.
109. Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Gleeson M, Scott RJ, Roberts-Thomson J, et al. IL6 G-174 C associated with Sudden Infant Death Syndrome in a caucasian Australian cohort. *Hum Immunol*, 2006; 67(10):819–25.
110. Rognum IJ, Haynes RL, Vege A, Yang M, Rognum TO, Kinney HC. Interleukin-6 and the serotonergic system of the medulla oblongata in the Sudden Infant Death Syndrome. *Acta Neuropathol*, 2009; 118(4):519–30.
111. Schneider PM, Wendler C, Riepert T, Braun L, Schacker U, Horn M, et al. Possible association of sudden infant death with partial complement C4 deficiency revealed by post-mortem DNA typing of HLA class II and III genes. *Eur J Pediatr*, 1989; 149(3): 170–4.
112. Ferrante, L., & Opdal, S. H. (2015). Sudden Infant Death Syndrome and the Genetics of Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 6.doi:10.3389/fimmu.2015.00063

113. Summers AM, Summers CW, Drucker DB, Hajeer AH, Barson A, Hutchinson IV. Association of IL-10 genotype with Sudden Infant Death Syndrome. *Hum Immunol*, 2000; 61(12):1270–3.
114. Opdal SH, Opstad A, Vege Å, Rognum TO: Il-10 gene polymorphisms are associated with infectious cause of sudden infant death. *Hum Immunol* 2003, 64:1183-1189
115. Korachi M, Pravica V, Barson AJ, Hutchinson IV, Drucker DB. Interleukin 10 genotype as a risk factor for sudden infant death syndrome: determination of IL-10 genotype from wax-embedded postmortem samples. *FEMS Immunol Med Microbiol* (2004) 42:125–9. doi:10.1016/j.femsim.2004.06.008
116. Perskvist N, Skoglund K, Edston E, Backstrom G, Lodestad I, Palm U: TNF- $\alpha$  and IL-10 gene polymorphisms versus cardioimmunological responses in sudden infant death. *Fetal Pediatr Pathol* 2008, 27:149-165.
117. Dashash M, Pravica V, Hutchinson IV, Barson AJ, Drucker DB. Association of sudden infant death syndrome with VEGF and IL-6 gene polymorphisms. *Hum Immunol* (2006) 67:627–33. doi:10.1016/j.humimm.2006.05.002
118. Opdal SH, Rognum TO. The IL6 –174G/C polymorphism and sudden infant death syndrome. *Hum Immunol* (2007) 68:541–3. doi:10.1016/j.humimm.2007. 02.008
119. Ferrante L, Opdal SH, Vege A, Rognum T. Cytokine gene polymorphisms and sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* (2010) 99:384–8. doi:10.1111/j.1651- 2227.2009.01611.x
120. Arnestad M, Vege A, Rognum TO. Evaluation of diagnostic tools applied in the examination of sudden unexpected deaths in infancy and early childhood. *Forensic Sci Int*, 2002; 125(2–3):262–8.
121. Vege, Å., Rognum, T., Scott, H., Aasen, A., & Saugstad, O. (1995). S cases have increased levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid. *Acta Paediatrica*, 84(2), 193–196. doi:10.1111/j.1651-2227.1995.tb13608.x
122. Vege A, Rognum TO, Aasen AO, Saugstad OD. Are elevated cerebrospinal fluid levels of IL-6 in sudden unexplained deaths, infectious deaths and deaths due to heart/lung disease in infants and children due to hypoxia? *Acta Paediatr*. 1998;87(8):819-24.

123. Vege A, Rognum TO, Anestad G. IL-6 cerebrospinal fluid levels are related to laryngeal IgA and epithelial HLA-DR response in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res.* 1999;45(6):803-9. <https://doi.org/10.1203/00006450-199906000-00004>.
124. Ferrante L, Opdal SH, Vege A, Rognum TO. Is there any correlation between HLA-DR expression in laryngeal mucosa and interleukin gene variation in sudden infant death syndrome? *Acta Paediatr.* 2013;102(3):308-13. <https://doi.org/10.1111/apa.12107>
125. Mossner R, Daniel S, Schmitt A, Albert D, Lesch KP. Modulation of serotonin transporter function by interleukin-4. *Life Sci.* 2001;68:873–80.
126. Ferrante L, Opdal SH, Vege Å, Rognum TO: TNF- $\alpha$  promoter polymorphisms in sudden infant death. *Hum Immunol* 2008, 69:368-373.
127. Highet AR, Berry AM, Goldwater PN: Distribution of interleukin-1 receptor antagonist genotypes in Sudden Unexpected Death in Infancy (SUDI); unexplained SUDI have a higher frequency of allele 2. *Ann Med* 2010, 42:64-69.
128. Côté A. Investigating sudden unexpected death in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev*, 2010; 11(4):219–25.
129. Moczulski D, Majak I, Mamczur D: An overview of  $\beta$ -oxidation disorders. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2009, 63:266-277.
130. Lundemose JB, Kolvraa S, Gregersen N, Christensen E, Gregersen M: Fatty acid oxidation disorders as primary cause of sudden and unexpected death in infants and young children: an investigation performed on cultured fibroblasts from 79 children who died aged between 0-4 years. *Mol Pathol* 1997, 50:212-217.
131. Yang Z, Lantz PE, Ibdah JA: Post-mortem analysis for two prevalent  $\beta$ -oxidation mutations in sudden infant death. *Pediatr Int* 2007, 49:883-887.
132. Aarskog NK, OGREID D: Aldolase B A149P mutation and hereditary fructose intolerance are not associated with sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* 1995, 84:947-948.
133. Forsyth L, Hume R, Howatson A, Busuttil A, Burchell A: Identification of novel polymorphisms in the glucokinase and glucose-6-phosphatase genes in infants who died suddenly and unexpectedly. *J Mol Med* 2005, 83:610-618.
134. Forsyth L, Scott H, Howatson A, Busuttil A, Hume R, Burchell A: Genetic variation in hepatic glucose-6-phosphatase system genes in cases of sudden infant death syndrome. *J Pathol* 2007, 212:112-120.