

PLOTSELINGE DOOD OP JONGE LEEFTIJD

De noodzaak van obductie en erfelijkheidsonderzoek

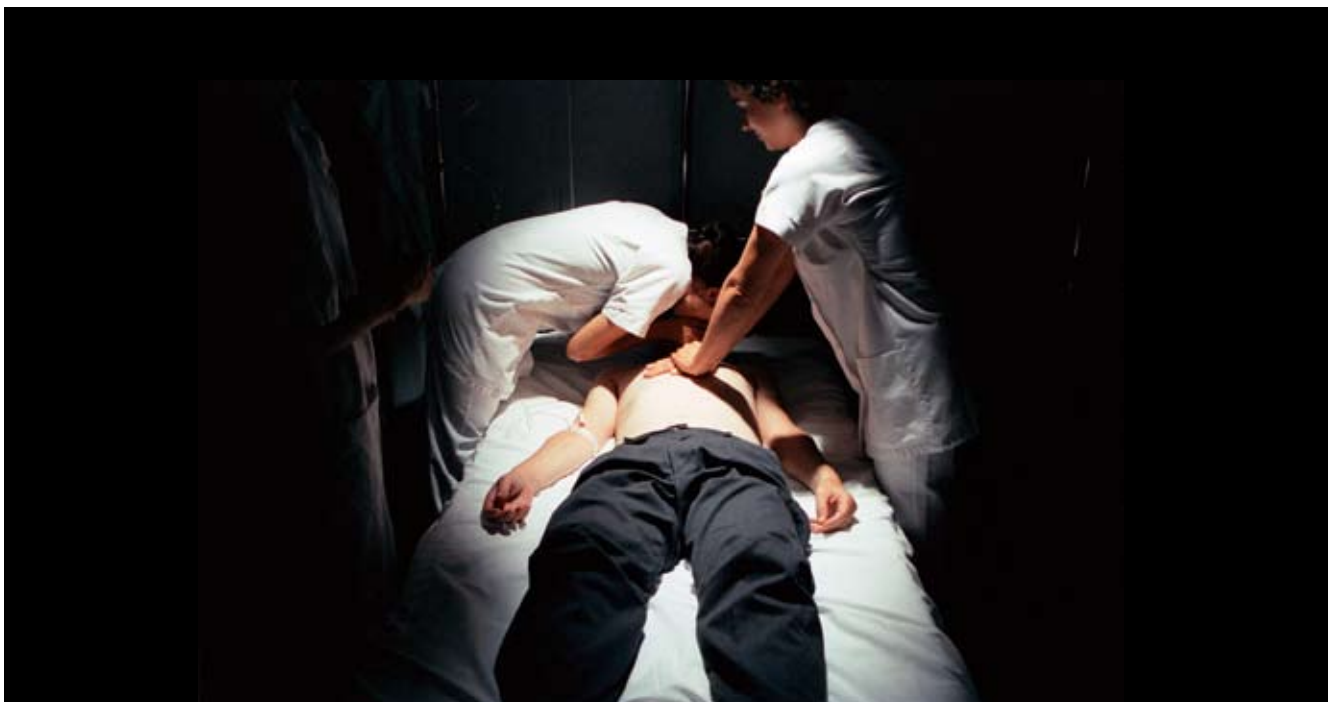
Als jonge mensen plotseling overlijden, is de oorzaak doorgaans cardiaal. Omdat veel van deze cardiale aandoeningen een erfelijke grondslag hebben, is het van cruciaal belang om onderzoek te doen naar de doodsoorzaak, opdat familieleden kunnen worden behandeld.

I. CHRISTIAANS
I.M. VAN LANGEN
A.A.M. WILDE

Mevrouw A, 35 jaar oud, komt op uw spreekuur met de vraag of zij kan worden doorverwezen naar een klinisch geneticus. Tien jaar geleden is haar jongste broer onverwacht op 20-jarige leeftijd overleden. U herinnert het zich nog: tijdens een vakantie werd de jongen levenloos in het water aangetroffen; reanimatie mocht niet meer baten. Hij was altijd gezond geweest en bij obductie kon de oorzaak van zijn overlijden niet worden gevonden. Met name zijn moeder is toentertijd nog vaak op uw spreekuur gekomen met problemen rondom de verwerking van haar zoons dood.

Mevrouw A vertelt dat zij laatst in de krant heeft zien staan dat plotselinge dood op jonge leeftijd kan worden veroorzaakt door erfelijke hartziekten en dat onderzoek hiernaar mogelijk is, ook als iemand al is overleden. U verwijst mevrouw A door naar een spreekuur cardiogenetica.

Enige tijd later krijgt u een brief. Bij mevrouw A is op het ECG een verlengde QT-tijd gezien. Zij heeft een bètablokker voorgeschreven gekregen, een lijst met 'te vermijden medicatie' ontvangen en er is DNA-diagnostiek gestart naar genen betrokken bij het lange QT-syndroom. De brief vermeldt dat het lange QT-syndroom, een erfelijke elektrische hartziekte, zeer waarschijnlijk ook de oorzaak is van het plotse overlijden van haar broer en dat haar naaste familieleden een kans van 50 procent hebben om ook >>



BEELD: MILLENIUM.HH

<< drager te zijn van de erfelijke aanleg hiervoor. Familieleden wordt geadviseerd om een ECG te laten maken.

In de weken daarna ziet u de ouders, broer en zus van mevrouw A. Zij zijn ervan geschrokken dat er een erfelijke hartziekte in hun familie voorkomt, maar opgelucht dat er nu een oorzaak is gevonden voor de dood van hun zoon en broer. Dat de ziekte behandelbaar is, is fijn. Maar ook moeilijk, want

een bètablokker. Zijn kinderen worden nu ook onderzocht, evenals de familie van vaderskant.

ERFELIJKE AANDOENINGEN

Elk jaar overlijden veel mensen plotseling, waarbij de achterliggende oorzaak cardiaal of non-cardiaal (bijvoorbeeld een herseninfarct, intoxicatie of trauma) kan zijn. In veruit de meeste gevallen van plotselinge dood is er sprake van

van de kransslagaders, mitraalklep-prolaps, cardiomyopathieën (hypertrofische cardiomyopathie, dilaterende cardiomyopathie en aritmogene rechterventrikel cardiomyopathie), myocarditis en geleidingsstoornissen. De meest voorkomende oorzaak van plotselinge hartdood op jonge leeftijd is premature atherosclerose, gevolgd door myocarditis, cardiomyopathieën en geleidingsstoornissen.^{1,4,5}

Anders dan in de andere artikelen komt in het artikel van Basso c.s. aritmogene rechterventrikel cardiomyopathie (ARVC) naar voren als één van de erfelijke hartziekten die de meeste dodelijke slachtoffers maakt. Waarschijnlijk komt deze aandoening in de onderzochte Noord-Italiaanse populatie vaker voor dan elders. Bovendien worden bepaalde hartziekten (zoals hypertrofische cardiomyopathie) in Italië al gediagnosticeerd op het ECG bij de verplichte sportkeuringen en vervolgens behandeld.

Ook is in Amerika obductieonderzoek gedaan bij jong overleden atleten, waarbij hypertrofische cardiomyopathie de meest voorkomende doodsoorzaak was (36%). Naast bovengenoemde oorzaken bleken ook anatomische vaatafwijkingen relatief vaak tot plotselinge hartdood te leiden.⁶ Als we alle oorzaken van plotselinge hartdood bij jonge

Veel slachtoffers onbekend met hartaandoening of -klachten

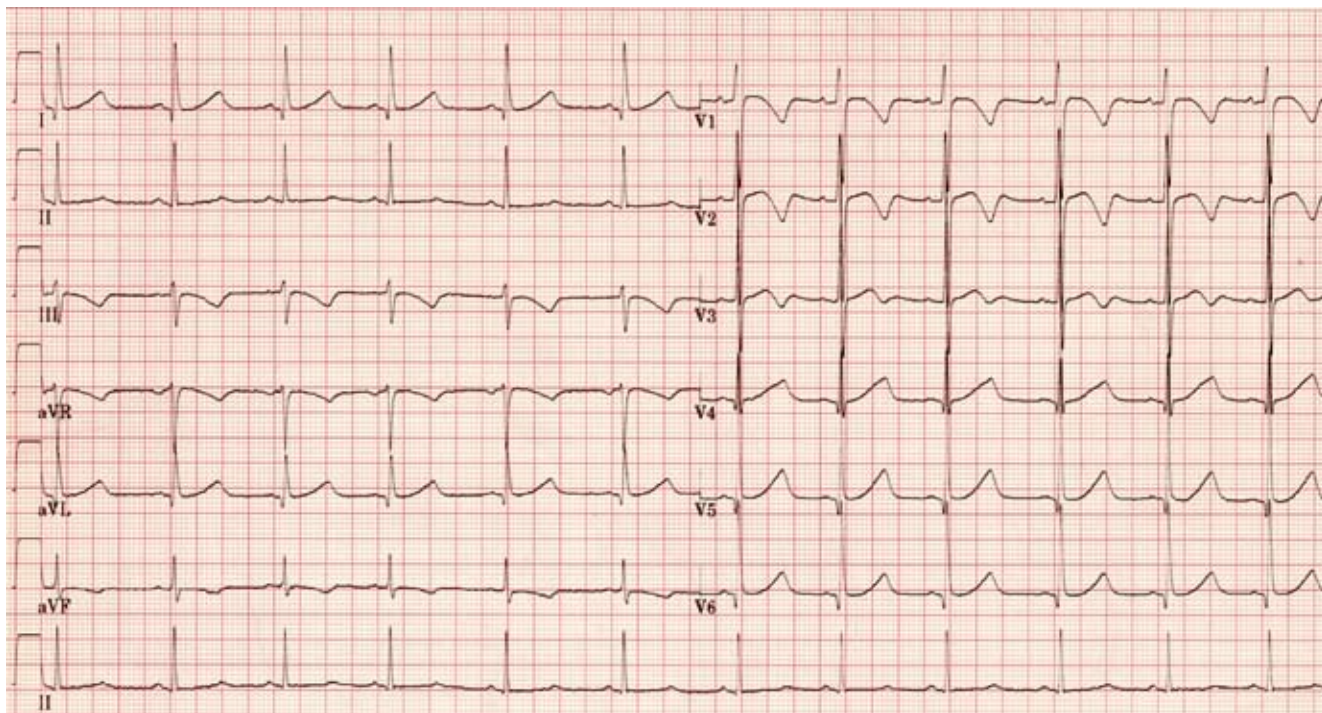
misschien had hij gered kunnen worden. Bij de vader van mevrouw A, die als kind wegrakingen heeft gehad, wordt ook een flink verlengde QT-tijd gezien op het ECG. Hij krijgt van de cardioloog eveneens een bètablokker voorgeschreven.

Kort hierop krijgt u een brief binnen dat er een ziekteveroorzakende mutatie is gevonden bij mevrouw A. Haar oudste broer, die geen afwijkingen had op zijn ECG, blijkt bij presymptomatische DNA-diagnostiek toch drager van de erfelijke aanleg en krijgt, na aanvullend cardiologisch onderzoek, profylactisch

een cardiale oorzaak.^{1,2} We spreken dan van plotselinge hartdood (*sudden cardiac death*, SCD). Plotselinge hartdood treft in Nederland jaarlijks ongeveer 1 op de 1000 mensen (bijna 20% van de totale mortaliteit tussen de 20 en 75 jaar).³ Bijna de helft van deze slachtoffers was niet bekend met een hartaandoening of hartklachten.³

In een aantal studies zijn door revisie van obductieverslagen de meest voorkomende oorzaken van plotselinge hartdood bij jonge mensen (jonger dan 40 jaar, ook kinderen) nagegaan. Het betreft dan met name premature atherosclerose

ECG van een 11-jarige jongen met type 2 lange QT-syndroom (mutatie G925fs/47 in het *KCNH2* gen op chromosoom 7q35-36). Opvallend zijn de verlengde QTc-tijd (met name in V5) en de bifasische ST-segmenten in V2 en V3. De moeder van deze jongen is op 29-jarige leeftijd plotseling overleden.



OORZAKEN VAN PLOTSSELINGE HARTDOOD

mensen in deze studies op een rij zetten, blijkt ongeveer 50 tot 75 procent hiervan een potentieel erfelijke (hart)ziekte te betreffen. Het gaat dan vaak om autosomaal dominant overervende aandoeningen.

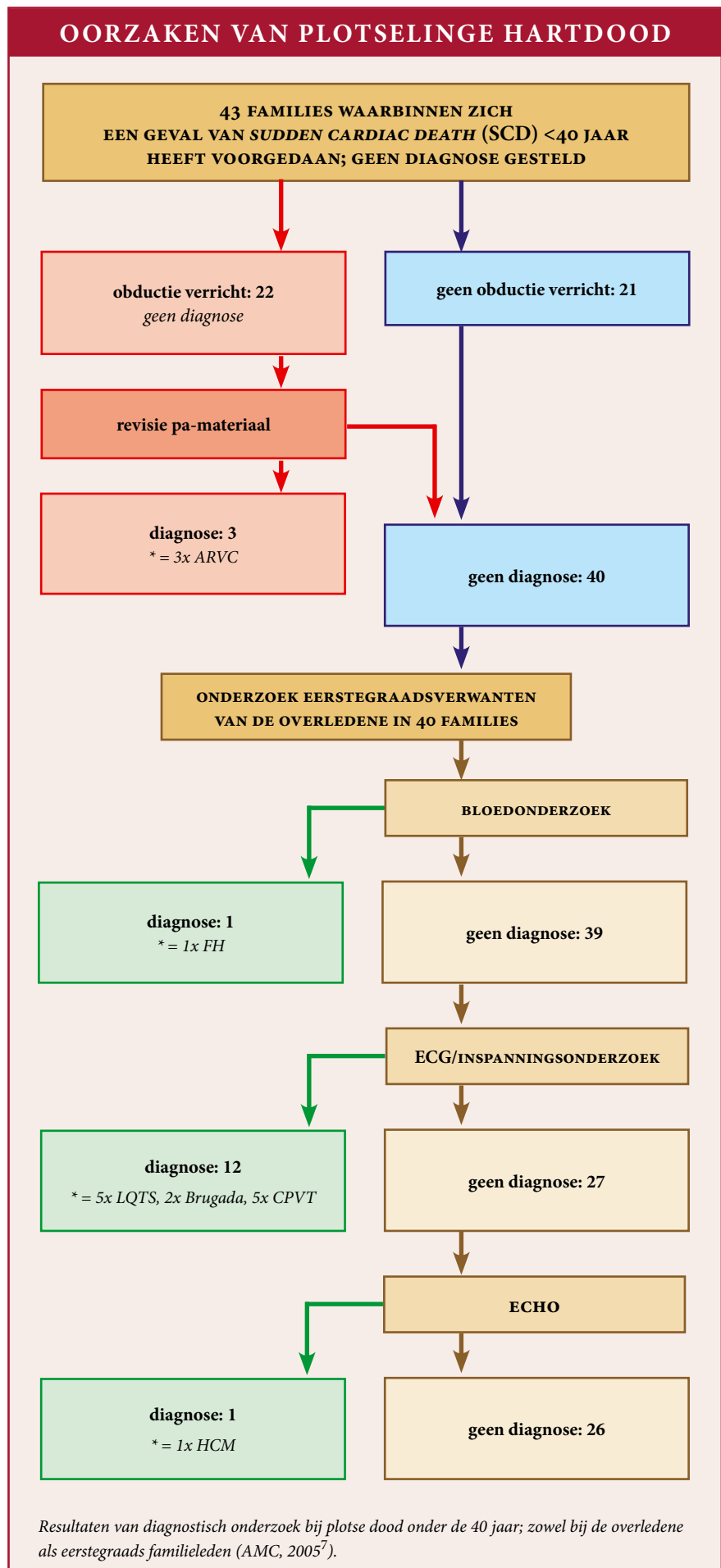
In een deel van de gevallen kan obductie bij het slachtoffer tot een dergelijke diagnose leiden. Ook als obductie geen oorzaak oplevert, kan er alsnog sprake zijn van een erfelijke hartziekte. Het betreft dan vaak elektrische hartziekten, waarbij de hartstructuur er normaal uitziet, maar de elektrische eigenschappen gestoord zijn, zoals bij het lange QT-syndroom.

FAMILIELEDEN

Gezien het grote aandeel van erfelijke oorzaken bij plotselinge hartdood op jonge leeftijd is het achterhalen van de doodsoorzaak van direct belang voor familieleden. Eerstegraadsfamilieleden hebben bij een erfelijke hartziekte in de meeste gevallen (bij autosomaal dominante overerving) een risico van 50 procent om drager te zijn en hebben daarmee een verhoogd risico om zelf plotseling te overlijden. Behandeling van erfelijke hartziekten is in veel gevallen mogelijk en kan het risico op plotselinge hartdood elimineren of verminderen. Meestal betreft het (profylactische) bètablokkade of andere medicatie, soms implantatie van een pacemaker of een inwendige defibrillator (ICD).

Een recente studie in het AMC heeft laten zien in welke mate verder onderzoek naar plotselinge hartdood een oorzaak kan opleveren (zie de *figuur*).⁷ In 43 families waarin één of meer gevallen van plotselinge hartdood onder de 40 jaar zonder duidelijke oorzaak waren voorgekomen, werd verder onderzoek gedaan. Aan de eerstegraads familieleden van de slachtoffers werd erfelijkheidsadviesing en cardiologische evaluatie aangeboden. De cardiologische evaluatie bestond uit bloedonderzoek, een ECG, een echo van het hart en een inspanningsonderzoek. Bij verdenking op specifieke erfelijke hartziekten werd gericht aanvullend onderzoek verricht; bij ARVC werd een MRI van het hart gemaakt en bij verdenking op het Brugada-syndroom werd een medicijnprovocatietest verricht. Indien mogelijk werd ook het hartweefsel dat resteerde na obductie op het overleden familielid, opnieuw beoordeeld.

Revisie van pa-materiaal van de obductie en cardiologische evaluatie leverde in zeventien families (40%) >>



SAMENVATTING

- *Obductie bij jonge slachtoffers van plotselinge hartdood levert in 50 tot 75 procent van de gevallen een erfelijke hartziekte op.*
- *Als er geen obductie heeft plaatsgevonden of als bij obductie geen doodsoorzaak kon worden vastgesteld, kan via cardiologische evaluatie van familieleden in bijna 40 procent van de gevallen alsnog een erfelijke hartziekte worden aangetoond.*
- *Bij erfelijke hartziekten zijn vaak meer familieleden aangedaan.*
- *Behandeling van aangedane familieleden kan het risico op plotselinge hartdood elimineren of verminderen.*
- *Bij plotselinge hartdood onder de 40 jaar is er zeker reden om verder onderzoek te doen, bij voorkeur bestaande uit obductie van het slachtoffer en/of cardiologische evaluatie van de familieleden.*
- *Denk bij obductie ook aan de mogelijkheid om DNA-materiaal op te slaan.*



De literatuurlijst vindt u via onze site:
www.medischcontact.nl/dezeweek

<< de diagnose erfelijke hartziekte op. Als in één familie meerdere mensen onder de 40 jaar plots waren overleden én indien er meer familieleden werden onderzocht, werd vaker een erfelijke hartziekte gevonden. In twaalf families (27,9% van het totale aantal families) werd een elektrische hartziekte gediagnosticeerd: in vijf families catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardieën (CPVT), in vier families het lange QT-syndroom (LQTS), in twee families het Brugada-syndroom en in één familie een combinatie van LQTS en Brugada-syndroom. Naast de elektrische hartziekten was er in drie families sprake van aritmogene rechterventrikel cardiomyopathie (ARVC), in één familie van hypertrofische cardiomyopathie (HCM) en in één familie van familiale hypercholesterolemie (FH). Aanvullende DNA-diagnostiek in al deze families kon in tien gevallen een ziekteveroorzakende mutatie aantonen.

Als bij de overledene wél obductie was gedaan, zonder dat een diagnose kon worden gesteld (22 families), werd uiteindelijk in bijna de helft van de gevallen (45%, 10 families) toch een erfelijke hartziekte aangetoond.

Bij de cardiologische evaluatie zijn 47 aangedane familieleden opgespoord en nadat de diagnose in de families duidelijk werd, zijn er nog eens 104 familieleden gekomen voor erfelijkheidsadvies en presymptomatische DNA-diagnostiek en als drager geïdentificeerd.

OBDUCTIEMATERIAAL

Eerder hadden Behr c.s. (The Lancet 2003) al aangetoond dat via cardiolo-

gische evaluatie van familieleden van slachtoffers van plotselinge dood zonder doodsoorzaak bij obductie, erfelijke hartaandoeningen konden worden aangetoond. Behr c.s. onderzochten 147 familieleden uit 32 families cardiologisch. Dit leverde in zeven families (22%) een erfelijke hartaandoening op. Het betrof in vier families LQTS, in één familie een niet nader te specificeren elektrische hartziekte, in één familie myotone dystrofie met geleidingsstoornissen en in eveneens één familie HCM. In de laatste twee families kon de diagnose met behulp van DNA-diagnostiek worden bevestigd.⁸

DNA-diagnostiek van de LQTS-genen, waarbij het DNA werd verkregen via oud obductiemateriaal van volwassen slachtoffers van onverklaarde plotselinge dood, leverde in de studie van Chugh c.s. bij twee van de twaalf slachtoffers een ziekteveroorzakende mutatie op.⁹

In een eerder artikel over plotselinge dood op jonge leeftijd van onze groep is aan de hand van twee cases geïllustreerd hoe erfelijkheidsonderzoek in families met plotse dood kan verlopen en wat de gevolgen kunnen zijn voor familieleden, in positieve, maar ook in negatieve zin.¹⁰ Uiteraard wordt in deze situaties psychosociale begeleiding gegeven.

TIJDIGE IDENTIFICATIE

Bij plotselinge hartdood op jonge leeftijd levert obductie in veel gevallen (50-75%) een structurele erfelijke hartziekte op. Dit op zich is reden om in geval van onverklaarde dood altijd obductie te laten verrichten. Als de obductie geen oorzaak oplevert of niet heeft plaatsgevonden, kan via cardiologische evaluatie van familieleden in bijna 40 procent van de gevallen een erfelijke hartziekte worden aangetoond, waarbij DNA-diagnostiek tegenwoordig vaak mogelijk is. In geval van een erfelijke hartziekte is er een grote kans dat meerdere familieleden, vaak ook kinderen, zijn aangedaan. Tijdige identificatie en behandeling van aangedane familieleden kan het risico op plotselinge hartdood elimineren of verminderen.

Bij plotselinge hartdood onder de 40 jaar is er dus zeker reden om verder onderzoek te doen, bij voorkeur bestaande uit obductie van het slachtoffer en/of cardiologische evaluatie van de familieleden. Dit laatste kan gebeuren via de cardiogenetische poliklinieken, die in alle academische centra aanwezig zijn (voor overleg, informatie en con-

tactadressen zie www.cardiogenetica.nl). Bij (dreigend) overlijden of bij obductie moet zeker ook worden gedacht aan de mogelijkheid om DNA-materiaal op te slaan (20 cc EDTA-bloed en/of een huidbiopt versturen naar een laboratorium voor DNA-diagnostiek (voor adressen: www.dnadiagnostiek.nl). DNA-diagnostiek op paraffinmateriaal is technisch mogelijk, maar heeft een lagere slagingskans, vanwege moeizamere DNA-isolatie en amplificatie. ■

mw. drs. I. Christiaans,
klinisch geneticus in opleiding

mw. dr. I.M. van Langen,
klinisch geneticus

prof. dr. A.A.M. Wilde,
cardioloog

AMC, Amsterdam

Correspondentieadres: i.christiaans@amc.uva.nl;
cc: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

EVALUATIE BIJ PLOTSE DOOD

opbrengst (%)

Onderzoek bij overledene:

- revisie PA-materiaal 7,0

Onderzoek bij eerstegraads familieleden:

- bloedonderzoek 2,3

- ECG, inspanningsonderzoek 27,9

- echocardiografie 2,3

totaal **39,5**

Opbrengst van evaluatie bij plotse dood
onder de 40 jaar (AMC, 2005).