

ZELDZAME HARTAANDOENING GIJZELT INWONERS VAN SPAANS DORP DECENNIALANG

De vloek van San Bartolomé

In een afgelegen dorp op Gran Canaria stierven decennialang tientallen kinderen aan een plotse hartstilstand. Pas nu ontrafelden cardiologen het mysterie van San Bartolomé de Tirajana. De zeldzame aandoening blijkt erfelijk: de oorzaak is een defect gen.

VAN ONZE MEDEWERKER

SENNE STARCKX

SAN BARTOLOMÉ | Kleine witbepleisterde huisjes, een kerkje met een plaza ervoor waar de ouderen hun dagen slijten: San Bartolomé de Tirajana is een typisch Spaans dorpje. Tot de gemeente behoren populaire badplaatsen aan de zuidkust van Gran Canaria, het op twee na grootste van de Canarische Eilanden, maar de dorpskern ligt ver weg van de toeristendruk, hoog en geïsoleerd in de bergen.

Niets doet vermoeden dat de inwoners van San Bartolomé een tragische geschiedenis met zich meedragen.

Decennialang overleden hier schijnbaar kerngezonde kinderen en jongeren totaal onverwachts aan een plotselinge hartstilstand. Meestal gebeurde dat tijdens sport of spel. Het bergdorp leek gegijzeld door een mysterieuze ziekte die een jong hart van het ene op het andere moment abrupt kon stilleggen. De dood klopte aan bij verschillende huizen, maar geen enkel gezin werd zo hard getroffen als dat van Alberto Encinosa en Fátima Ojeda. Het echtpaar had vier dochters: Fani, Selene, Celeste en Natalia. Op 30 juni 2002 stierf de veertienjarige Fani aan een hartstilstand, terwijl ze ravotte in het park. Oorzaak: onbekend. Nog geen jaar later, op 20 mei 2003, volgde Selene, negen jaar oud. Het meisje dook in een zwembad naar de bodem en kwam niet

meer levend boven water. Zelfde conclusie: plotselinge hartstilstand, onbekende oorzaak. De twee andere dochters, Celeste en Natalia, ondergingen verschillende tests. De dokters vonden geen enkele verstoring van het hartritme.

Op 25 juni 2007, tijdens een bezoek aan Disneyland Parijs, sloeg het noodlot voor de derde keer toe. De veertienjarige Celeste wilde in de roetsjbaan. Dat werd haar fataal. De adrenaline was er blijkbaar teveel aan. Alberto en Fátima verloren in vijf jaar tijd drie dochters. Allemaal stierven ze aan een plotse hartstilstand, kennelijk uitgelokt door inspanning of emotionele stress. Natalia, de jongste van de vier dochters, is op haar twaalfde nu enig kind.

Detective

Al in 1998 ontdekte Fernando Wangüemert, cardioloog aan het San Roque-ziekenhuis in de hoofdplaats Las Palmas, dat er iets vreemds aan de hand was in San Bartolomé. Wangüemert leidde de dienst aritmologie, het specialisme waarin hartritme stoornissen worden onderzocht en behandeld. Toen we begin 1998 bericht kregen van een nieuw geval van plotse hartdood in San Bartolomé, wisten we dat dit geen toeval meer kon zijn, laat de cardioloog via e-mail weten vanuit Las Palmas. 'Opnieuw was het slachtoffer zeer jong, en

opnieuw speelde het drama zich af binnen een groep families die allemaal eerder al eens getroffen waren.' In hun medische voorgeschiedenis ontdekte Wangüemert dat er tussen 1965 en 1998 32 mensen in deze families waren overleden aan een plotse hartstilstand. 'Allemaal waren ze jonger dan 35 jaar, en bijna allemaal waren ze afkomstig uit San Bartolomé.'

Fernando Wangüemert trok een detectivejas over zijn witte doktersjas aan en ging op zoek naar een antwoord. Hij begon familie-

Alberto en Fátima verloren in vijf jaar drie dochters

leden van de slachtoffers te onderzoeken. Met gewone electrocardiografie (ecg), Holter-ecg's, stresstesten en soms een volledig elektrofysiologisch nazicht. 'De resultaten waren vaag en onnauwkeurig. We konden van iemand niet zeggen of hij een ziekte had of niet. Het enige wat we wisten, was dat het een genetische aandoening moest zijn.' Fernando Wangüemert begon collega-cardiologen uit binnen-

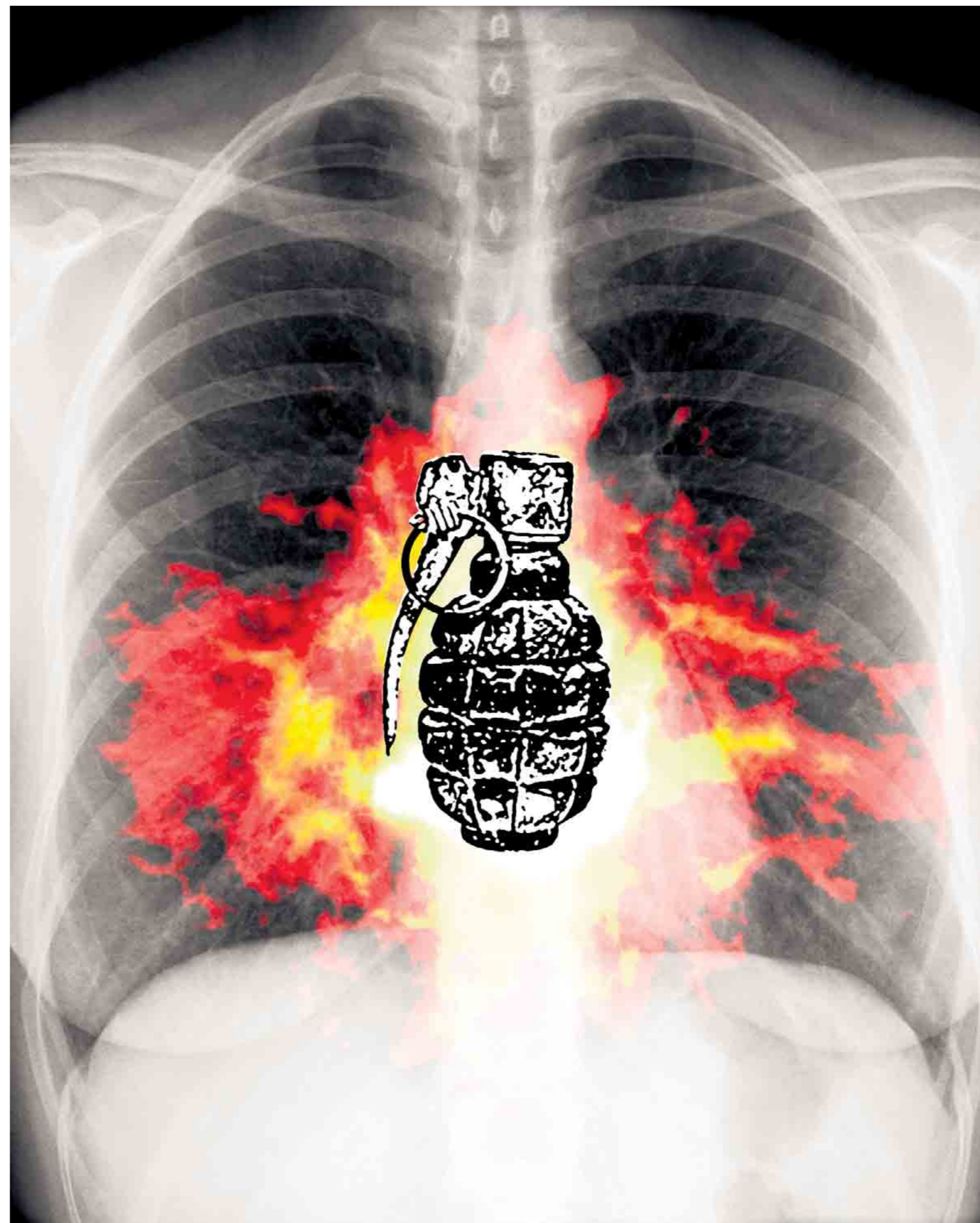
en buitenland om raad te vragen, hij stuurde bloedstalen naar andere ziekenhuizen en onderzoekscentra. Zo werden zeldzame infecties, virussen en bacteriën uitgesloten als mogelijke oorzaak van de plotselinge hartstilstand, alsook genetische aandoeningen. 'Met de jaren maakte de onmacht zich meester van de betrokken families', vertelt Wangüemert. 'Sommigen dachten werkelijk dat hun familie vervloekt was.'

In 2000 nam Wangüemert contact op met Joseph en Ramón Brugada, twee van de drie 'Brugada-broers', een Spaans trio dat in 1992 wereldbekendheid verwierf met de identificatie van het Brugada-syndroom – een ziekte die ook een verhoogd risico geeft op plotse hartdood, maar die bij een ecg doorgaans snel wordt herkend. 'De Brugada's stelden voor om een brede genetische analyse te maken van de getroffen families.'

de dodelijke hartziekte – weinig gemeen leken te hebben met elkaar. Toch vond Pérez in 2005 een gemeenschappelijke band. De families deelden dezelfde roots, hoewel er geen twee dezelfde naam droegen. Naarmate hij terugging in de tijd, zag Pérez de stambomen van de families in elkaar overvloeien. De filosofieprofessor ontdekte aan de top van de stamboom een man uit de 18de eeuw die twee keer getrouwd was geweest. De kinderen uit zijn beide huwelijken leefden allemaal in en rond San Bartolomé.

Patiënt nul

Fernando Wangüemert mag de identiteit van deze 'patiënt nul' niet onthullen, maar vertelt wel dat een van zijn kinderen waarschijnlijk ook aan de hartziekte is bezweken. 'De overlijdensakte van het jonggestorven kind vermeldt dat "er geen tijd was om geestelijke bijstand te ontvangen". We kunnen er dus vanop aan dat de ziekte twee eeuwen geleden ook al slachtoffers maakte.' Pas in 2007 kwam er schot in de zaak, na een nieuw sterfgeval. Het was de plotse dood van Celeste Encinosa Ojeda, de dochter van Alberto en Fátima, het derde geval in één gezin. Niemand twijfelde er nog aan dat de oorzaak in het DNA lag en erfelijk was. De Brugada's zagen echter nog een belangrijk verband. 'Bij de drie meisjes was er ontzettend veel sprake van fysieke inspanning of emotionele stress', zegt Ramón Brugada aan de telefoon vanuit Girona. 'Dit bracht het aantal kandidaat-hartziekten terug tot een stuk of drie. Onze aandacht ging naar een zeldzame, nogal obscure aandoening zonder herkenbare symptomen.' De vader kreeg een naam: catecholamineerge polymorfe ventriculaire tachycardie, oftewel CPVT. Brugada: 'Het verklaart waarom



Het mysterie van de hartaanvallen is na jarenlang onderzoek opgelost: het blijkt een erfelijke afwijking. © Bart De Neve

nooit wat is gevonden. CPVT is niet opspoorbaar met een gewoon electrocardiogram. Je ziet pas afwijkingen in het elektrisch patroon als je de patiënt aan fysieke of emotionele stress onderwerpt, door hem eerst flink op een loopband te laten zweten bij voorbeeld. Als je geluk hebt, want zelfs dan zie je vaak nog niets.' CPVT is bij cardiologen niet onbekend. Het ziektepatroon werd al beschreven in 1978, maar zijn genetische basis – en het precieze, versturende effect op het hartritme – werd pas ontdekt in 2001. CPVT is overerfbaar en bovendien monogenetisch. De aandoening wordt veroorzaakt door een

mutatie in het RYR2-gen, wat defecte eiwitten (ryanodines) oplevert die in hartcellen de uitwisseling van bepaalde stoffen verkeerdt regelen. Dat resulteert in een verstoord hartritme na fysieke of emotionele inspanning. Het vermoeden van de Brugada's kreeg bevestiging in het lab. De analyse van de bloedstalen van de diverse families toonde inderdaad een defect aan in het RYR2-gen, veroorzaakt door een nieuwe, nog nooit geziene mutatie in de DNA-volgorde van dit gen. Op 13 december 2007 telefoneerde Ramón Brugada met Fernando Wangüemert. 'Toen Ramón het mij vertelde, voelde ik een enor-

me last van mijn schouders vallen.' Diezelfde dag nog riep Wangüemert in San Bartolomé de getroffen families samen. Hij vertelde het nieuws waarop ze al zolang zaten te wachten. 'Iedereen was enorm opgelucht, vooral omdat ze snel zouden weten welke van hun kinderen gezond waren en welke het defecte gen hadden en moesten worden behandeld.'

Remedie

Het mysterie was opgelost. Een speurtocht van tien jaar – in die periode stierven overigens nog zeven jongeren – kwam ten einde. De taak van Fernando Wangü-

emert was echter nog niet voltooid. Nu begon het tweede deel van zijn opdracht: de levensredder van de mensen die drager waren van het defecte gen. Daarbij kwam het werk van Carmelo Pérez van pas. Met de twee eeuwen lange stamboom in de hand kon Wangüemert alle dragers van het gemuteerde gen op Gran Canaria identificeren. Ook in families die nog niet waren getroffen door de hartziekte. De overkoepelende 'familie' bleek echter veel groter dan verwacht: zo'n 2.500 mensen waren mogelijk drager van de mutatie. Wangüemert: 'Een stichting zoekt deze mensen op, informeert ze en

neemt bloedstalen af die wij doorsturen naar het lab.' 'Inmiddels zijn we twee jaar verder en is het DNA van 2.000 mensen onderzocht', zegt Ramón Brugada. 'Tweehonderd van hen bezitten het gemuteerde gen.' Dat is voor hen slecht én goed nieuws, want er bestaat een eenvoudige behandeling voor CPVT. Brugada: 'Al duurt die dan levenslang. We schrijven meestal bètablokkers voor (medicijnen die ook aan patiënten met hoge bloeddruk worden gegeven, red.). Als daarna bij een inspanningstest nog een verstoorde elektrische hartactiviteit is te zien, raden we aan een defibrillator te laten implanteren. Bij ruim 30 van de 200 is dit het geval. De rest van je leven medicijnen moeten slikken of een defibrillator in je borst dragen, is natuurlijk geen leuk vooruitzicht. Anderzijds ben je dan bevrijd van de vrees elk moment een hartstilstand te kunnen krijgen.' De aanpak lijkt zijn vruchten af te werpen. 'Sinds we met behandelde zijn begonnen, is er op Gran Canaria geen vergelijkbaar geval van plotse hartdood meer voorgekomen.' De Spaanse cardioloog ziet in deze zaak een schitterende illustratie van het nut van genetische testing. 'Dankzij de genetische analyse konden we de doelgroep voor een klinisch hartonderzoek beperken van 2.500 tot 200 patiënten.' Voor Fernando Wangüemert nam de zoektocht naar de identiteit van de hartziekte een groot deel van zijn leven in beslag. 'Professioneel is dit het indrukwekkendste wat ik heb meegemaakt. Eigenlijk ben ik een gewone dokter die in een ziekenhuis patiënten ontvangt en behandelt, maar in deze zaak was ik onderzoeker. Het was mijn plicht als arts om de volledige zaak uit te klaren. Ik ben enorm blij dat het ons is gelukt.'