



**UvA-DARE (Digital Academic Repository)**

**Het aangeboren lange-QT-tijdsyndroom**

Creanza, M.; van Dam-Koopman, I.M.; Wilde, A.A.M.; Robles de Medina, E.O.

*Published in:*  
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

*Citation for published version (APA):*

Creanza, M., van Dam-Koopman, I. M., Wilde, A. A. M., & Robles de Medina, E. O. (1997). Het aangeboren lange-QT-tijdsyndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 926-931.

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <http://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

## Het aangeboren lange-QT-tijdsyndroom

M. CREANZA, I.M. VAN DAM-KOOPMAN, A.A.M. WILDE EN E.O. ROBLES DE MEDINA

Het lange-QT-tijdsyndroom (LQTS) is een complex van verschijnselen waarbij een verlenging van de QT-tijd op het ECG gepaard gaat met een verhoogd risico op ernstige polymorfe ventriculaire ritmestoornissen, die tot syncope en plotselinge hartdood kunnen leiden.

Aandoeningen die gekenmerkt zijn door een verlenging van de QT-tijd worden in twee categorieën ingedeeld: primaire of congenitale vormen en secundaire of verworven vormen. Moleculair-genetisch onderzoek van de laatste jaren heeft de kennis en het inzicht in de achtergronden van vooral de congenitale vormen in belangrijke mate vergroot. In dit artikel vatten wij deze ontwikkelingen samen en bespreken wij de consequenties. De secundaire of verworven vormen, meestal optredend in samenhang met een variëteit aan geneesmiddelen, waaronder veelgebruikte anti-arrhythmica, blijven buiten beschouwing.

### HET METEN VAN DE QT-TIJD

De QT-tijd is een maat voor de repolarisatie van de ventrikels.<sup>1</sup> Het is een belangrijke indicator van de totale ventriculaire elektrische activiteit.<sup>2</sup> Verlenging van de QT-tijd wijst meestal op een abnormale repolarisatie, maar ook een vertraging van het activeringsproces (de depolarisatie) kan leiden tot een lange QT-tijd. De QT-tijd wordt in de regel uitgedrukt in relatie tot de hartfrequentie (specifieke aanduiding: 'QTc', van 'gecorrigeerde QT'), maar is ook afhankelijk van geslacht en leeftijd. Wel worden voor de normering specifieke tabellen gehanteerd, waarbij alle genoemde variabelen een rol spelen. De QTc wordt berekend met behulp van de formule van Bazett:  $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ,<sup>3-5</sup> de QT-tijd en het RR-interval worden daarbij gemeten in milliseconden (ms). Een normale QTc-tijd is < 440 ms, een 'borderline'-QTc-tijd 440-450 ms en een verlengde QTc-tijd > 450 ms (ook wel genoemd 'lange QT-tijd').<sup>3</sup> De QT-tijd wordt gemeten van het begin van de Q-top (of van de R-top wanneer het kamercomplex op het ECG met een positieve deflexie begint) tot het einde van de T-top (figuur 1). Precieze meting van de QT-tijd is vaak niet eenvoudig, omdat het einde van de T-top vaak niet scherp is af te grenzen. Dit speelt vooral een rol wanneer een prominente U-golf het einde van de T-top maskeert

Zie ook het artikel op bl. 950.

### SAMENVATTING

- Bij het lange-QT-tijdsyndroom (LQTS) gaat een verlenging van de QT-tijd op het ECG gepaard met een vergrote kans op ernstige polymorfe ventriculaire ritmestoornissen, die tot syncope en plotselinge hartdood kunnen leiden. Er is een congenitale vorm en een verkregen vorm (bijvoorbeeld door geneesmiddelen).
- Congenitaal LQTS is een zeldzame ziekte, die meestal wordt ontdekt tijdens de klinische evaluatie van onbegrepen syncopen of tijdens cardiologisch onderzoek na een onverwachte plotselinge hartdood van een naast familielid. De syncope ontstaat dikwijls bij lichamelijke inspanning, angst of plotselinge harde geluiden.
- Bij patiënten met symptomatisch LQTS bedraagt de sterfte 10 jaar na de eerste syncope circa 50%.
- Verlenging van de QT-tijd wijst op een abnormale repolarisatie of op een vertraging van de depolarisatie. Een toename van de sympathicotonus, zoals bij lichamelijke inspanning en emoties, leidt tot verlenging van het QT-interval. Congenitaal LQTS is daarnaast in verband gebracht met genmutaties, onder meer op chromosoom 3 en 7.
- Behandeling bestaat uit toediening van  $\beta$ -blokkers, sympathectomie en eventueel het implanteren van een automatische cardioverter/defibrillator.

(zie figuur 1). De langste QT-tijd in een willekeurige afleiding van het 12-afleidingen-ECG moet als uitgangspunt genomen worden. Het einde van de QT-tijd wordt het beste gemeten daar waar een raaklijn langs het steilste deel van de terminale flank van de T-top de iso-elektrische lijn kruist (zie figuur 1).

### PRIMAIRE OF CONGENITALE LANGE QT-TIJD

Als er een verlengde QTc wordt vastgesteld, zonder dat er een directe oorzaak aanwijsbaar is, wordt er gesproken van een primair lange QT-tijd. Wanneer er tevens ritmestoornissen of wegrakingen zijn, spreekt men van primair (congenitaal) LQTS. Tot de primaire vormen horen het erfelijk LQTS, onderverdeeld in het zeldzame syndroom van Jervell en Lange-Nielsen en het syndroom van Romano-Ward, en een sporadische, niet-familiaire vorm die in ongeveer 10% van alle gevallen van aangeboren LQTS voorkomt.<sup>3</sup> In 1957 beschreven Jervell en Lange-Nielsen een syndroom bestaande uit verlenging van de QT-tijd op het ECG, congenitale doofheid, syncopen en plotselinge hartdood.<sup>6</sup> Nadien werden in 1963 en 1964 door Romano et al.<sup>7</sup> en Ward,<sup>8</sup> (onafhankelijk van elkaar) patiënten beschreven met

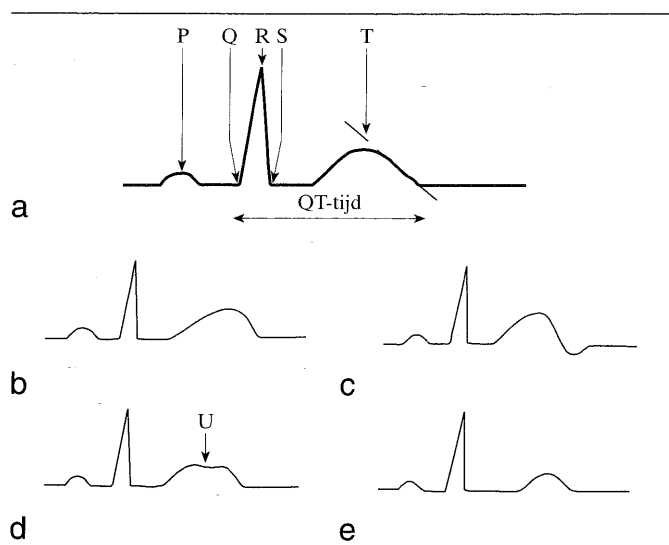
Academisch Ziekenhuis, afd. Cardiologie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

M.Creanza, assistent-geneeskundige; dr.A.A.M.Wilde en prof.dr.E.O. Robles de Medina, cardiologen.

Van Weel-Bethesda Ziekenhuis, afd. Cardiologie-Interne Geneeskunde, Dirksland.

Mw.dr.I.M.van Dam-Koopman, cardioloog.

Correspondentie-adres: M.Creanza.



FIGUUR 1. Weergaven van meting van de QT-tijd (a), met 4 mogelijke patronen van verlengde QT-tijd (b-e): bij (c) en (d) voorbeelden waarbij precieze meting niet mogelijk is, doordat de T-top niet af te grenzen is; bij (d) is er sprake van een U-golf.

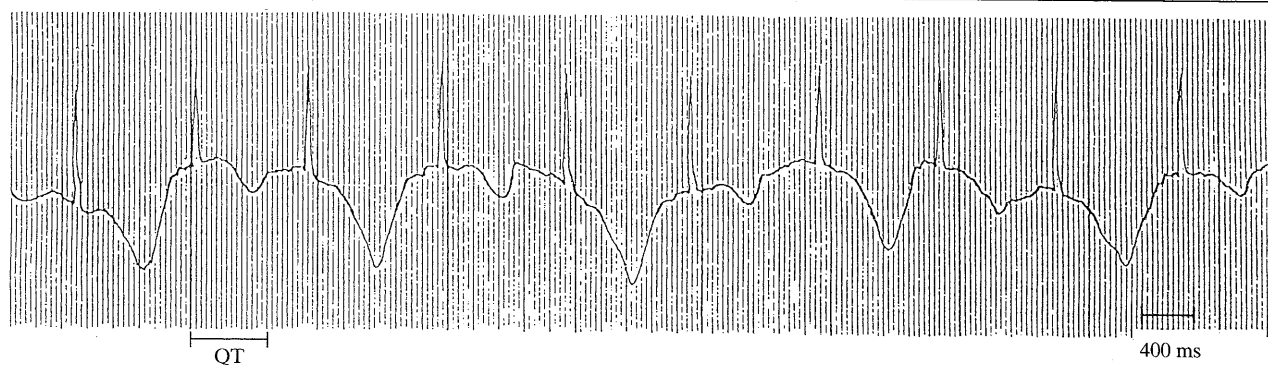
deze verschijnselen, maar zonder doofheid. Dit werd het Romano-Ward-syndroom genoemd.

**Pathofysiologie.** De oorzaak van de QT-verlenging was tot voor kort onduidelijk. Klinisch leek er bij deze patiënten een afhankelijkheid te bestaan van de sympathicotonus. Een toename van die sympathicotonus, zoals bij lichamelijke inspanning en emoties, leidt tot verlenging van het QT-interval. Lange tijd is gedacht dat een verstoord evenwicht tussen de linker en de rechter cardiale sympathische innervatie, met dominantie van het linker systeem, de oorzaak was van de congenitale vormen van LQTS.<sup>9-11</sup> Men veronderstelde dat hierdoor een pathofysiologische basis voor ventriculaire aritmieën zou ontstaan. De laatste jaren werden echter in steeds meer families met LQTS specifieke genmutaties gevonden. Een eerste genetisch onderzoek in een Amerikaanse familie van Deense origine toonde afwijkingen op de korte arm van chromosoom 11.<sup>12</sup> Nadien werden bij verschillende andere families dezelfde afwijkingen vastgesteld.<sup>13</sup> Inmiddels is echter belangrijke genetische

heterogeniteit aangetoond: bij verscheidene families werden afwijkingen op andere chromosomen ontdekt. Momenteel lijken er tenminste 5 verschillende genotypen te bestaan.<sup>14</sup> De precieze gendefecten verantwoordelijk voor het LQTS zijn nog niet in alle gevallen ontmaskerd. Zeker is wel dat mutaties in het zogenaamde *HERG*-gen, gelegen op het chromosoom 7 (dat gen bevat de code voor een cardiaal kaliumkanaaleiwit), leiden tot disfunctie van het betreffende kaliumkanaal met als gevolg een afname van de uitwaartse kaliumstroom tijdens de repolarisatiefase. Daardoor raakt het repolarisatieproces verstoord en wordt de actiepotential langer (en daarmee de QT-tijd).<sup>15</sup>

Naast genen coderend voor kaliumkanalen in de membraan van de hartspiercellen lijken er ook genen betrokken te zijn die coderen voor kanalen die permeabel zijn voor andere ionen (waaronder in ieder geval natrium, maar mogelijk ook calcium en chloor). Zo is een familie met lange QT-tijd beschreven met een afwijkend locus op chromosoom 3, op de plek waar het gen coderend voor het snelle natriumkanal zich bevindt.<sup>16</sup> Expressie van dit abnormale gen leidt tot afwijkingen in het afsluitingsmechanisme van het natriumkanal nadat het open is gegaan (normaal gesproken gaat het na de snelle depolarisatie van de cel direct weer dicht, waarna de repolarisatie volgt). Hierdoor blijft er langer dan gebruikelijk inwaarts natriumtransport mogelijk met als gevolg een verlenging van de actiepotential en de QT-tijd.<sup>16</sup> De genoemde gegevens lijken aan te tonen dat het familiale LQTS berust op genetische afwijkingen die leiden tot niet goed functionerende ionkanalen van de ventrikelmyocardcellen met als gevolg een verlenging van de elektrische repolarisatie op cellulair niveau. De rol van het sympathisch zenuwstelsel lijkt daarmee modulerend, maar niet minder belangrijk te zijn geworden.

Patiënten met congenitale LQTS tonen vaak een hartfrequentie die lager dan normaal is en soms is een zogenaamde 'T-top-alternans' op het ECG te zien (figuur 2). Deze abnormaliteiten, zoals ook de verlenging van de QT-tijd zelf, treden tijdens het normale sinusritme op en variëren in grootte tijdens opeenvolgende hartcycli.<sup>3</sup> Een abnormaal trage hartactie met weinig variatie op het cardiogram zonder tekenen van foetale nood



FIGUUR 2. Zogenaamde 'T-top-alternans' (dat is alternerende amplitude en (of) polariteit van de T-top) bij een patiënt met congenitaal lange-QT-tijdsyndroom. De QTc (QT-tijd gerelateerd aan de hartfrequentie) bedraagt hier circa 580 ms.

kan al vóór de geboorte in de richting wijzen van een LQTS.<sup>17</sup>

#### IDENTIFICATIE VAN PATIËNTEN MET PRIMAIR LQTS

Het primaire of congenitale LQTS is een weinig voorkomende ziekte, maar waarschijnlijk komt het asymptomatische LQTS vaker voor dan men aanvankelijk dacht.<sup>18</sup> Bij de meeste patiënten wordt LQTS ontdekt tijdens de klinische evaluatie van onbegrepen syncopen of tijdens cardiologisch onderzoek na een onverwachte plotselinge hartdood van een naast familielid. Bij LQTS-patiënten ontstaat een syncope dikwijls tijdens of na lichamelijke inspanning, bij heftige emoties zoals schrik of angst, en bij koude, vooral bij overgang van warmte naar koude.<sup>3 19</sup> Ook (plotselinge) harde geluiden worden als provocerende factor genoemd.<sup>20</sup> Vooral wanneer een syncope optreedt tijdens combinaties van deze oorzaken, moet men denken aan LQTS. Uit wereldwijd onderzoek gedaan bij een grote groep patiënten (en hun familieleden) uit 328 families bleek de aanleiding voor de syncope in 56% van de gevallen forse lichamelijke inspanning te zijn, in 47% van de gevallen angst en in 8% plotselinge harde geluiden.<sup>21</sup> Patiënten kunnen tijdens de wegraking incontinent zijn, zowel wat betreft urine als feces. Nogal eens worden onjuiste diagnoses gesteld, zoals 'hypoglykemie', 'hyperventilatie', vasovagale reacties en vooral 'epilepsie'.<sup>21-23</sup>

Bij patiënten die geen symptomen hebben maar wel een lange QT-tijd op het ECG, is het niet eenvoudig te voorspellen of zij (alsnog) last zullen krijgen van het syndroom. Vincent et al. gaven in 1992 een analyse van QT-intervallen bij 199 familieleden uit genetisch geïdentificeerde LQTS-families (83 dragers van het abnormale gen op chromosoom 11).<sup>13</sup> Als de QTc-tijd bij mannen en bij vrouwen respectievelijk 470 en 480 ms bedroeg, was de persoon in kwestie altijd drager van het gen. Een QT-tijd < 410 ms ging nooit gepaard met dragerschap. In het gebied ertussen komen voornamelijk niet-dragers voor, maar ook nog een substantieel aantal dragers. Meting van de QT-tijd alleen kan in dit gebied dus niet als diagnostisch criterium gebruikt worden. Overigens is de QT-tijd evenmin van waarde bij het voorspellen van symptomen, ook niet bij patiënten met een waarde in het sterk verlengde gebied.<sup>13</sup>

**Diagnostische criteria.** In 1993 stelden Schwartz et al. nieuwe diagnostische criteria voor de idiopathische vormen van LQTS voor.<sup>24</sup> Hierbij wordt een puntensysteem gehanteerd, waarbij naast de QTc-tijd ook andere electrocardiografische afwijkingen, klinische verschijnselen en familieanamnese in de beoordeling worden betrokken. De tabel geeft de indeling van het puntensysteem. Recente publicaties doen vermoeden dat in de toekomst de diagnose en waarschijnlijk ook de behandeling afgestemd zullen zijn op het aantonen van typerende chromosoomafwijkingen.<sup>25</sup>

Behalve door middel van catecholamine-infusie, inspanningstests en andere manoeuvres die de sympathicotonus doen toenemen, zijn er ook andere diagnostische methoden die waardevol kunnen zijn bij het identificeren van de patiënten en bij de risicobepaling.<sup>4 26</sup>

Criteria voor de diagnose 'congenitaal lange-QT-tijdsyndroom' (LQTS) voorgesteld door Schwartz et al.<sup>24</sup>

<i>criterium</i>	<i>score*</i>
<i>electrocardiografische bevindingen</i>	
QTc	
≥ 480 ms	3
460-470 ms	2
450 ms	1
'torsade de pointes'	2
T-top-alternans†	1
T-top-'notching'‡ in 3 afleidingen	1
hartfrequentie in rust lager dan normaal	0,5
<i>klinisch beeld</i>	
syncope	
relatie met stress-situatie	2
geen relatie met stress-situatie	1
congenitale doofheid	0,5
<i>familieanamnese</i>	
familieid met vastgestelde LQTS (score ≥ 4)*	1
onverklaarbare plotselinge dood van een naast familielid jonger dan 30 jaar	0,5
QTc = voor hartfrequentie, geslacht en leeftijd gecorrigeerde QT-tijd. *Scoring: ≤ 1 = geringe waarschijnlijkheid van congenitaal LQTS; 2-3 = intermediaire waarschijnlijkheid; > 4 = grote waarschijnlijkheid. †T-top-alternans = alternerende amplitude en (of) polariteit van de T-top. ‡T-top-'notching' = vervorming van de T-top, meestal door T-U-fusie.	

Recente onderzoeken wijzen erop dat QT-dispersieanalyse (dat is het maximale QT-interval minus het minimale QT-interval gemeten in de 12 afleidingen van het ECG) mogelijk een niet-invasieve methode is om de neiging tot aritmieën te detecteren.<sup>27 28</sup> Een bredere distributie van negatieve potentialen over de voorste borstwand (naast andere repolarisatieanomalieën) bij 'body surface mapping' (dat is 62-kanaals-ECG-registratie) en echocardiografische aanwijzingen voor bepaalde wandbewegingsstoornissen zijn ook beschreven.<sup>29 30</sup> Het verrichten van elektrofysiologisch onderzoek wordt niet zinvol geacht voor diagnose en behandeling van het LQTS.<sup>31</sup>

#### LANGE QT-TIJD EN RITMESTOORNISSEN

Vaak uit het LQTS zich door middel van een syncope. Deze wordt veroorzaakt door levensbedreigende polymorfe ventriculaire ritmestoornissen, meestal van het type 'torsade de pointes'.<sup>4</sup> Dit is een bijzondere vorm van polymorfe kamertachycardie. De aanvallen van tachycardie worden gekenmerkt door geleidelijke verandering van de vorm en het voltage van de QRS-complexen, zodanig dat het QRS-complex om de basislijn lijkt te draaien (figuur 3). Het interval tussen het laatste normale QRS-complex en de kamerextrasystole, die een torsade de pointes in gang zet (het koppelingsinterval), is meestal lang, 500-800 ms. Soms is het voorgaande RR-interval langer dan normaal. De frequentie van de tachycardie bedraagt 200-250/min. De aanvallen eindigen meestal spontaan, maar kunnen ook overgaan in kamervibrilleren of (zelden) in een monomorfe kamertachycardie.<sup>32</sup> Torsade de pointes kan ook optreden bij

de secundaire of verworven vormen van het LQTS, dan meestal tijdens een bradycardie of na een pauze in het hartritme.

Het elektrofysiologische mechanisme van het ontstaan van torsade de pointes is niet met zekerheid bekend. Er zijn aanwijzingen dat de afwijking berust op vroege nadepolarisaties die leiden tot 'getriggerde' activiteit of 're-entry' (cirkelbeweging van de elektrische activiteit in een anatomisch of functioneel bepaald circuit).<sup>33</sup> Aanwijzingen voor abnormale verspreiding van de repolarisatie van verschillende myocardegebieden zouden pleiten voor intraventriculaire re-entry. Deze hypothese gaat echter in tegen het gegeven dat ritmestoornissen tijdens elektrofysiologisch onderzoek moeilijk opwekbaar zijn.<sup>31, 32</sup> Onbekend is ook hoe de typische ECG-configuratie van de tachycardie verklaard wordt. Recentelijk heeft men geopperd dat deze mogelijk het gevolg is van een zich in het hart verplaatsende kern van spiraalgolf-re-entry (zogenaamde 'drifting scroll waves').<sup>34</sup>

#### PROGNOSE

Indien niet behandeld en indien niet als zodanig gediagnosticeerd, kent idiopathisch LQTS een hoge sterfte. Bij symptomatische patiënten wordt de mortaliteit binnen 1 jaar na de eerste syncope hoger dan 20% ingeschat, na 10 jaar zelfs rond 50%.<sup>35</sup> Uit het prospectieve onderzoek van Moss et al. bleek dat 57% van de LQTS-patiënten die plotseling waren overleden jonger dan 20 jaar was en dat risicofactoren voor syncope en plotselinge dood waren: lange QTc, doorgemaakte syncope, reanimatie wegens circulatiestilstand, hoge hartfrequentie.<sup>21</sup>

#### THERAPIE

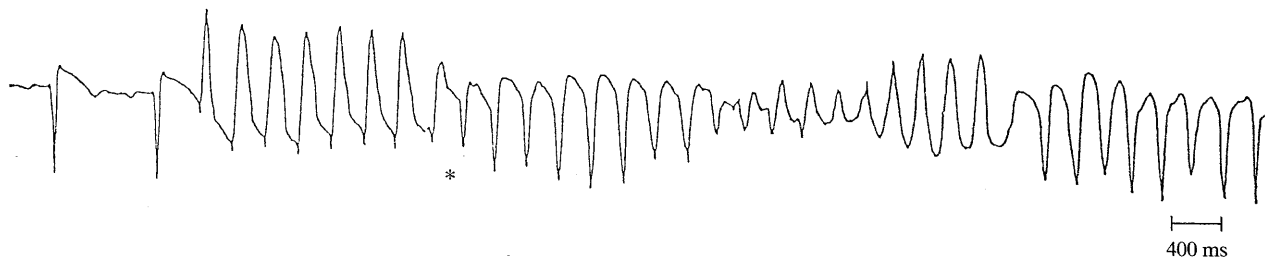
Gezien de belangrijke modulerende rol van het sympathische zenuwstelsel betreft de eerste keus een  $\beta$ -blokker. Het medicijn dat zijn werkzaamheid in de afgelopen jaren heeft bewezen, is propranolol in de maximaal verdraagbare dosering.<sup>36</sup> Het effect van propranolol is op het ECG niet waar te nemen. Dat wil zeggen, dat patiënten met een lange QT-tijd die propranolol gebruiken, geen duidelijke verkorting van de QT-tijd vertonen,<sup>37</sup> ook een aanwijzing overigens dat het niet de sympathicotonus is die de QT-tijd bepaalt. In het algemeen heeft propranolol succes bij 75-80% van de patiënten met klachten.<sup>36</sup> In bepaalde gevallen bleek permanente kunstmatige hartstimulatie gecombineerd met

propranololgebruik profylactisch te werken. Opvallend is dat patiënten met het congenitale LQTS vaak al een langzaam sinusritme hebben. Wanneer er ondanks propranololgebruik nog syncopen bestaan, kan men besluiten tot een sympathectomie van de lagere helft van het linker ganglion cervicale superius (stellatum) en de eerste 3-4 thoracale ganglia.<sup>10, 38</sup> Deze operatie is alleen geïndiceerd na falen van de behandeling met propranolol. Na sympathectomie heeft ongeveer 40-45% van de patiënten nog een enkele aanval; deze vindt meestal vrij snel na de operatie plaats. De QT-tijd op het ECG wordt iets korter, maar de QTc niet.

Wanneer ook na de behandeling met een  $\beta$ -blokker en sympathectomie veelvuldig aanvallen blijven plaatsvinden, kan men het implanteren van een automatische cardioverter/defibrillator overwegen.<sup>39</sup> Tenslotte zijn er ook experimentele therapieën.<sup>40</sup> Recentelijk is het gunstige effect van nicorandil, een  $K^+$ -kanaalopener, beschreven bij een patiënte met het Romano-Ward-syndroom.<sup>41</sup> Een geringe hoeveelheid extra uitwaartse  $K^+$ -stroom kan de nadepolarisaties voorkomen, zoals in vele diermodellen is aangetoond.<sup>42</sup> Mogelijk ligt in het verschiet dat de behandeling (bij het mislukken van genoemde therapieën) afhankelijk wordt gesteld van het onderliggende moleculair-genetische defect. Zo is vastgesteld dat orale toediening van mexiletine, een natriumkanalblokker, de QT-tijd aanzienlijk verkort bij LQTS-patiënten met een gemuteerd gen op chromosoom 3.<sup>25</sup> Bij patiënten met een mutatie op chromosoom 7 zijn soortgelijke waarnemingen gedaan met kaliuminfusie.<sup>43</sup> Als de patiënt met een aangeboren LQTS wordt opgenomen met torsade de pointes, vindt de acute behandeling ook plaats met (en eventueel met méér)  $\beta$ -blokkade. Als telkens pauzes in de hartfrequentie vooraf lijken te gaan aan de ritmestoornissen, is toediening van magnesium i.v. en eventueel 'pacing' (hartstimulatie door middel van een uitwendige pacemaker) zinvol. Eventueel dient defibrillatie plaats te vinden. Catecholaminen zijn hierbij gecontraïndiceerd.

#### CONCLUSIE

Het primaire of congenitale lange-QT-tijdsyndroom is een relatief weinig voorkomende aandoening die levensbedreigende consequenties kan hebben, maar bij tijdige herkenning en behandeling een goede prognose heeft. De huidige therapeutische mogelijkheden bestaan uit toediening van een  $\beta$ -blokker zonder intrinsieke sym-



FIGUUR 3. Een typisch beeld van 'torsade de pointes' op het ECG: de QRS-complexen veranderen geleidelijk in vorm en voltagte, alsof het QRS-complex om de basislijn draait (draaimoment bij \*). De gecorrigeerde QT-tijd (QTc) die aan de aritmie voorafgaat (links in de figuur), bedraagt circa 580 ms.

pathicomimetische activiteit, sympathectomie en eventueel automatische cardioverter-/defibrillator-implantatie. Aangezien bij steeds meer families met idiopathisch LQTS verschillende genmutaties worden gevonden, is te verwachten dat diagnose en therapie op het genotype van deze patiënten zullen worden gebaseerd. Snelle opsporing en nauwkeurige risicobepaling bij patiënten of dragers van het gen is van groot belang, omdat de sterfte en de morbiditeit daardoor kunnen worden gereduceerd.

#### ABSTRACT

##### *Congenital long QT syndrome*

– The long QT syndrome (LQTS) combines a prolonged QT interval with an enhanced risk of polymorphous ventricular arrhythmias that may lead to syncope and sudden cardiac death. It may be congenital or acquired (the latter sometimes caused by drugs).

– Congenital LQTS is a rare disease, usually discovered during the clinical evaluation of unexplained syncope or at cardiological examination after an unexpected sudden cardiac death of a close relative. The syncope frequently occurs during physical exercise, fear or sudden loud noises.

– In patients with symptomatic LQTS, the mortality 10 years after the first syncope amounts to approximately 50%.

– A prolonged QT interval indicates abnormal repolarization or deceleration of the depolarization. An increase of the sympathetic tone, e.g. during physical exercise and emotions, causes prolongation of the QT interval. Congenital LQTS has been associated with genetic mutations, for instance on chromosomes 3 and 7.

– Treatment consists of administration of  $\beta$ -blockers, sympathectomy and, if necessary, implantation of an automatic cardioverter/defibrillator.

#### LITERATUUR

- 1 Bexton RS, Vallin HO, Camm AJ. Diurnal variation of the QT interval-influence of the autonomic nervous system. *Br Heart J* 1986; 55:253-8.
- 2 Browne KF, Prystowsky E, Heger JJ, Zipes DP. Modulation of the Q-T interval by the autonomic nervous system. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6(5 Pt 2):1050-6.
- 3 Moss AJ, Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1992;85(1 Suppl):I140-4.
- 4 Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:115-72.
- 5 Bazzet HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-70.
- 6 Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68.
- 7 Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'eta' pediatrica. II. Accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica (presentazione del primo caso della letteratura pediatrica italiana). *Clin Pediatr (Bologna)* 1963;45:656-83.
- 8 Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Ass* 1964;54:103-6.
- 9 Janse MJ, Schwartz PJ, Wilms-Schopman F, Peters RJG, Durrer D. Effects of unilateral stellate ganglion stimulation and ablation on electrophysiologic changes induced by acute myocardial ischemia in dogs. *Circulation* 1985;72:585-95.
- 10 Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation* 1991;84:503-11.

- 11 Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975;89:45-50.
- 12 Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy KW, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991;252:704-6.
- 13 Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:846-52.
- 14 Vincent GM. Heterogeneity in the inherited long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:137-46.
- 15 Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995;80:795-803.
- 16 Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995;80:805-11.
- 17 Biliham CW, Hack WWM, Coelingh Bennink F, Breslau-Siderius ET, Lubbers LT. Een te vroeg geboren tweeling met trage hartactie: het Romano-Ward (lange-QT-tijd)-syndroom. *Tijdschr Kinder-geneeskd* 1995;63:165-8.
- 18 Kenny RA, Sutton R. The prolonged QT interval – a frequently unrecognized abnormality. *Postgrad Med J* 1985;61:379-86.
- 19 Vincent GM, Abildskov JA, Burgess MJ. Q-T interval syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 1974;16:523-30.
- 20 Wellens HJJ, Vermeulen A, Durrer D. Ventricular fibrillation occurring on arousal from sleep by auditory stimuli. *Circulation* 1972; 46:661-5.
- 21 Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, Mac Cluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84:1136-44.
- 22 Singh B, al Shahwan SA, Habbab MA, al Deeb SM, Biary N. Idiopathic long QT syndrome: asking the right question. *Lancet* 1993;341:741-2.
- 23 Peeters CMPCD, Wijnberger DE, Kamphuis DJ, Algra A, Benatar A, Peters AC. How reliable is asking the 'right question' in diagnosing idiopathic long QT syndrome [letter]? *Lancet* 1995;345:925.
- 24 Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782-4.
- 25 Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995;92:3381-6.
- 26 Mitsutake A, Takeshita A, Kuroiwa A, Nakamura M. Usefulness of the Valsalva maneuver in management of the long QT syndrome. *Circulation* 1981;63:1029-35.
- 27 Linker NJ, Colonna P, Kekwick CA, Till J, Camm AJ, Ward DE. Assessment of QT dispersion in symptomatic patients with congenital long QT syndromes. *Am J Cardiol* 1992;69:634-8.
- 28 Higham PD, Campbell RWF. QT dispersion. *Br Heart J* 1994;71: 508-10.
- 29 De Ambroggi L, Bertoni T, Locati E, Stramba-Badiale M, Schwartz PJ. Mapping of body surface potentials in patients with idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1986;74:1334-45.
- 30 Nador F, Beria G, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Locati EH, Lotto A, et al. Unsuspected echocardiographic abnormality in the long QT syndrome. Diagnostic, prognostic, and pathogenetic implications. *Circulation* 1991;84:1530-42.
- 31 Surawicz B. Electrophysiologic substrate of torsade de pointes: dispersion of repolarization or early afterdepolarizations? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:172-84.
- 32 Kadish AH, Morady F. Torsade de pointes. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia: Saunders, 1990:605.
- 34 Gray RA, Jalife J, Panfilov A, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM, et al. Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. *Circulation* 1995;91:2454-69.
- 35 Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 1996;94:1996-2012.

- <sup>36</sup> Locati EH, Schwartz PJ. The idiopathic long QT syndrome: therapeutic management. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1374-9.
- <sup>37</sup> Milne JR, Camm AJ, Ward DE, Spurrell RAJ. Effect of intravenous propranolol on QT interval. A new method of assessment. *Br Heart J* 1980;43:1-6.
- <sup>38</sup> Bhandari AK, Scheinman MM, Morady F, Svinarich J, Mason J, Winkle R. Efficacy of left cardiac sympathectomy in the treatment of patients with the long QT syndrome. *Circulation* 1984;70:1018-23.
- <sup>39</sup> Hammil SC, Stanton MS. Use of the implantable defibrillator. *Br Heart J* 1995;73:6-7.
- <sup>40</sup> Kawade M, Ohe T, Kamiya T. Provocative testing and drug response in a patient with the long QT syndrome. *Br Heart J* 1995;74:67-70.

- <sup>41</sup> Sato T, Hata Y, Yamamoto M, Morita H, Mizuo K, Yamanari H, et al. Early afterdepolarization abolished by potassium channel opener in a patient with idiopathic long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:279-82.
- <sup>42</sup> Wilde AAM, Janse MJ. Electrophysiological effects of ATP sensitive potassium channel modulation: implications for arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 1994;28:16-24.
- <sup>43</sup> Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strellich KR, Sanguinetti MC, Green LS, et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996;94:1018-22.

Aanvaard op 6 maart 1997

## Voor de praktijk

# *Klinisch denken en beslissen in de praktijk. Een patiënt met flankpijn en anurie*

R.O.B.GANS EN C.D.A.STEHOUWER

*Opzet van dit artikel.* – De ziektegeschiedenis wordt beschreven zoals die zich in de praktijk heeft voorgedaan. Ook het commentaar dat aan een 'ervaren clinicus' (die niet bij de patiënt was betrokken) werd gevraagd, is onveranderd weergegeven. Het gaat om de didactische waarde van de praktijksituatie.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een man geboren in 1945, werd op 30 maart 1994 met spoed opgenomen op de afdeling Inwendige Geneeskunde vanwege acute anurie. Sedert twee weken had patiënt pijn in de rechter nierloge, enkele dagen later gevolgd door vergelijkbare klachten links. De pijn straalde uit naar de liezen, maar leek niet op koliekpijn. In 1987 zou patiënt een niersteenkolk hebben doorgemaakt waarna hij mogelijk wat 'gruis' had uitgeplast. De huidige pijn leek wel op de klachten van destijds, maar was nu minder hevig. Ter bestrijding van de pijn gebruikte patiënt sinds 6 dagen diclofenacsuppositoria 3 dd (die had hij van destijds nog in de koelkast liggen). Hij had tevoren geen afwijkingen aan de urine bemerkt en de diurese zou tot de dag van opname niet zijn afgenomen. Wel was hij in korte tijd 3 kg in gewicht aangekomen. Hij had geen koorts of mictieklachten. Evenmin was sprake van huidafwijkingen of klachten van de gewrichten en (of) ogen. Hij had geen last van frequente rinitis en (of) sinusitis. Wel had hij zes weken voor opname een periode van hoofd- en keelpijn doorgemaakt, die als 'griep' was geduid. Patiënt rookte ruim 20 sigaretten per dag en gebruikte in de weekeinden tot 6 eenheden alcohol per dag.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een vitale, niet-zieke man met een helder bewustzijn en een temperatuur van 37,2°C. De bloeddruk was 160/90 mmHg, de pols 80/min (regulier en eequaal). De centraal-veneuze druk was niet verhoogd. Er waren geen vergrote lymfklieren palpabel. Het keelslijmvlies was licht geïnjecteerd. Onderzoek van hart en longen bracht geen afwijkingen aan het licht. Er was sprake van een aanzienlijke panniculus, maar bij het overige onderzoek van het abdomen werden geen afwijkingen gezien. De beide nierloges waren gevoelig bij palpatie. De prostaat had een normale grootte bij rectaal toucher. Onderzoek van de extremiteiten toonde intacte perifere pulsaties en enig oedeem aan de onderbenen.

*Laboratoriumonderzoek.* De uitslagen staan in tabel 1. Vanwege anurie kon geen urine worden onderzocht (ook bij katheterisatie werd geen urine verkregen).

*Röntgenonderzoek* van de thorax toonde geen afwijkingen aan hart en longen. Een buikoverzichtsonopname toonde geen voor concrementen verdachte afwijkingen. Bij echografisch onderzoek bleken de nieren van normale grootte. Beide pyela waren licht verwijd, links meer dan rechts. De ureters waren niet zichtbaar. Bij Doppler-onderzoek bleek de bloedstroom in beide nieraders en slagaders normaal te zijn. Omdat een postrenale nierinsufficiëntie bij een niersteenaandoening werd vermoed, werd de volgende dag anterograde pyelografie (via een nefrostomiekatheter) links verricht, waarbij echter geen afvloedbelemmering naar de blaas werd vastgesteld.

Omdat een met het diclofenacgebruik samenhangende interstitiële nefritis werd vermoed, werd vervolgens nierbiopsie verricht. In afwachting van de uitslag van het biopt werd op 31 maart, de dag na opname, therapie ingesteld met prednison 30 mg per dag. Patiënt onderging éénmalig hemodialyse (op 1 april). Die avond plaste patiënt spontaan 1000 ml. De urine had een pH van 5,5, een osmolaliteit van 484 mosmol/kg en bevatte een spoor

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

Afd. Inwendige Geneeskunde: dr.R.O.B.Gans en dr.C.D.A.Stehouwer, internisten.

Correspondentie-adres: dr.R.O.B.Gans.