

Informatiebrief genetische diagnostiek bij ALS

1. Inleiding

Bij u of één van uw familieleden is recent de diagnose ALS gesteld. Een van de meest gestelde vragen op onze polikliniek is of de ziekte erfelijk kan zijn. Dit is een belangrijke vraag, waar helaas geen simpel antwoord op te geven is. Daarom hebben we deze informatiebrief gemaakt, die bedoeld is om u en uw familieleden hier verdere informatie over te geven.

2. Familiaire en sporadische ALS

Tot enkele jaren geleden werd er een duidelijk onderscheid gemaakt tussen familiale en sporadische ALS. Deze tweedeling lijkt echter niet zo zwart-wit te zijn als we dachten. Tot voor kort spraken we van familiale ALS (5-10% van alle patiënten) als de ziekte bij meerdere mensen in de familie voorkwam en gingen we ervan uit dat één enkele verandering in het erfelijk materiaal (DNA) de oorzaak van de ziekte vormde. Als er geen familieleden met ALS waren, noemden we het sporadische ALS. Bij sporadische ALS (90%) gingen we uit van een combinatie van oorzaken, namelijk zowel blootstellingen (roken, dieet, etc.) als erfelijke aanleg. Alhoewel we de termen familiale en sporadische ALS nog steeds gebruiken, is bovenstaande voorstelling toch net iets te simpel.

Waaruit blijkt dat de tweedeling in familiale en sporadische ALS waarschijnlijk te simpel is?

- Uit onderzoek is gebleken dat veranderingen in genen bij zowel familiale als sporadische ALS voorkomen (60% bij familiale ALS en 10% bij sporadische ALS). Meestal gaat het om een afwijking in het *C9orf72*-gen (40% bij familiale ALS en 8% bij sporadische ALS).
- Onderzoek heeft uitgewezen dat ALS sterk gerelateerd is aan een bijzondere vorm van dementie (frontotemporale dementie (FTD)). Hierbij komen er voornamelijk problemen voor met denken, het vinden van woorden en veranderingen van het gedrag. Dit betekent dat als er familieleden met FTD zijn, er waarschijnlijk ook sprake is van familiale ALS. Soms is het wel bekend dat er familieleden waren met dementie (met name op oudere leeftijd), maar niet of dit de FTD-vorm was.
- Soms is de erfelijke kant van de ziekte minder duidelijk, bv. als familieleden op jonge leeftijd overleden zijn aan een andere oorzaak, er weinig contact is met de familie, of als het om een kleine familie gaat.

Het komt er dus op neer dat ook als er geen duidelijke familiegeschiedenis is van ALS, DNA-afwijkingen toch een belangrijke rol kunnen spelen bij het ontstaan van de ziekte. Om die reden bieden we DNA-onderzoek aan bij zowel patiënten met familiale als sporadische ALS.

3. DNA-diagnostiek

Als ALS en/of FTD in de familie voorkomt:

Er worden 21 genen onderzocht waarvan op dit moment bekend is dat ze betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van ALS. We vinden dan bij 60% van de familiale patiënten een DNA afwijking die de ziekte veroorzaakt. De uitslagtermijn van dit onderzoek bedraagt ongeveer 3 maanden.

Als ALS en/of FTD niet in de familie voorkomt:

Er wordt DNA-diagnostiek verricht van 3 genen (*C9orf72*, *ATXN2* en *SOD1*). De uitslagtermijn van dit onderzoek bedraagt ongeveer 2 maanden.

Afwijkingen in het *C9orf72*-gen komen het vaakst voor bij sporadische ALS. Inmiddels lopen er studies met experimentele medicijnen bij patiënten met een afwijking in het *C9orf72*-gen.

Afwijkingen in het *SOD1*-gen zijn in Nederland zeldzaam, maar testen we toch omdat er gerichte studies met experimentele medicijnen lopen tegen *SOD1* afwijkingen.

Ook het *ATXN2*-gen onderzoeken we omdat er gerichte medicatiestudies lopen op dit moment.

Veranderingen in de overige genen zijn bij sporadische ALS erg zeldzaam en laten we meestal niet onderzoeken.

4. Mogelijke uitkomsten van DNA-diagnostiek

- Er wordt een ziekte veroorzakende afwijking (=mutatie) gevonden in een van de onderzochte genen. In dat geval is er een oorzaak gevonden voor het ontstaan van ALS bij u. Het aantonen van een DNA afwijking kan ook gevolgen hebben voor familieleden. Als er een afwijking in het DNA wordt gevonden, wordt u verwezen naar het gecombineerde spreekuur van de neuroloog en klinisch geneticus om uitgebreid geïnformeerd te worden over de gevolgen voor uzelf en uw familieleden.
- Er wordt een onduidelijke verandering gevonden in één van de onderzochte genen. Het is niet altijd duidelijk of een gevonden verandering ziekte veroorzakend is of dat het een neutrale verandering betreft. In dat geval is erfelijkheid niet bewezen maar ook niet uitgesloten. Vervolgonderzoek bij aangedane familieleden kan soms meer duidelijkheid geven over de betekenis van de verandering.
- Er worden geen afwijkingen gevonden in de onderzochte genen. Erfelijkheid is dan niet aangetoond, maar kan ook niet worden uitgesloten.

5. DNA-diagnostiek bij familieleden

Als er bij u een DNA afwijking wordt vastgesteld, is er een kans dat andere familieleden deze afwijking ook hebben. Dit roept begrijpelijkerwijs vragen op over de mogelijke gevolgen voor uw familieleden. Helaas kunnen we niet al deze vragen volledig beantwoorden op dit moment. Hieronder bespreken we de meest gestelde vragen:

Krijg je altijd ALS of FTD als je een afwijking hebt in het C9orf72-gen?

Nee, in sommige families met ALS en/of FTD waarin deze DNA-verandering voorkomt, kennen we mensen die op hoge leeftijd (85 jaar en ouder) geen klachten hebben. De kans op ALS of FTD is voor mensen met een *C9orf72* afwijking wel fors hoger dan voor de gemiddelde Nederlander. Waarschijnlijk ligt deze kans rond de 80%.

Krijg je altijd ALS als je een afwijking in het SOD1-gen hebt?

In het *SOD1*-gen zijn inmiddels tientallen verschillende afwijkingen gevonden bij ALS patiënten. Voor sommige van deze afwijkingen geldt dat de kans om ziek te worden voor dragers bijna 100% is. Voor andere afwijkingen is deze kans veel lager. Afhankelijk van wat er precies gevonden is, kan uw neuroloog of een klinisch geneticus hier meer informatie over geven.

Wat zijn de gevolgen als iemand drager is van de afwijking in het ATXN2-gen?

Afwijkingen in het *ATXN2*-gen zijn niet direct ziekmakend, maar zien we als een risicofactor. Dit betekent dat er naast de afwijking in het *ATXN2*-gen ook nog andere factoren zijn die hebben bijgedragen aan het ontstaan van ALS. Dit kunnen DNA afwijkingen zijn in andere genen of blootstellingen uit het dagelijks leven.

ATXN2 afwijkingen geven een 8 keer hogere kans op ALS dan voor de gemiddelde Nederlander. Dit geeft aan dat de *ATXN2* afwijking een belangrijke rol speelt in het ontstaan van de ziekte. Om die reden probeert men ook medicijnen te ontwikkelen tegen deze afwijking. Het is echter belangrijk om te

benadrukken dat *ATXN2* afwijkingen niet leiden tot een erfelijke vorm van de ziekte. Als er een afwijking in het *ATXN2*-gen gevonden wordt, dan zal uw neuroloog en/of een klinisch geneticus de betekenis hiervan uitgebreid met u bespreken.

Hoe kunnen familieleden zich laten testen?

Als er iemand in de familie ALS of FTD heeft en deze persoon heeft een afwijking in één van de onderzochte genen, dan bestaat de mogelijkheid dat andere familieleden deze DNA afwijking ook hebben. Volwassen familieleden kunnen ervoor kiezen om voorspellend DNA-diagnostiek te laten doen. Dit is een ingewikkelde beslissing waar meerdere kanten aan zitten. Mensen moeten dus goed voorgelicht worden en een weloverwogen besluit kunnen nemen. Om die reden worden familieleden ook altijd voorgelicht en begeleid door een klinisch geneticus en een psychosociaal medewerker. De voorlichting, de test en de uitslag verlopen via de klinisch geneticus. Dit consult bij de klinisch geneticus wordt vergoed door de zorgverzekeraar. Het (verplichte) eigen risico zal aangesproken worden als dit nog niet is verbruikt. De huisarts kan verwijzen naar een klinisch genetisch centrum.

Waarom zouden familieleden zich willen laten testen?

De beslissing om voorspellend DNA-diagnostiek te laten verrichten is voor iedereen persoonlijk. Sommige personen willen getest worden omdat ze willen voorkomen dat ze de aanleg doorgeven aan hun toekomstige kinderen. Of ze laten zich testen omdat hun volwassen kinderen een kinderwens hebben. Er zijn mogelijkheden om te voorkomen dat je een erfelijke aanleg doorgeeft, bijvoorbeeld door middel van "embryoselectie" (PGT genaamd) of onderzoek te doen tijdens de zwangerschap (prenatale diagnostiek). Anderen willen getest worden om een einde te maken aan hun eigen onzekerheid, bijvoorbeeld vanwege mogelijke of vermeende klachten, of willen duidelijkheid vanwege hun verdere toekomstplanning. Er kunnen echter ook nadelen aan voorspellend DNA-diagnostiek zitten. Zo kan de uitslag belastend zijn, en kan het vragen oproepen bij het afsluiten van bijvoorbeeld een levensverzekering of arbeidsongeschiktheidsverzekering. Het besluit om wel of geen DNA-diagnostiek te laten doen is een hele persoonlijke keuze waarin geen goed of fout is. Het is echter wel belangrijk dat iemand er goed over heeft nagedacht en alle gevolgen overziet. Via de klinische genetica is er een folder beschikbaar ("Wil ik het wel weten?") met nadere informatie.

6. Procedure

Mogelijk heeft uw neuroloog tijdens het diagnosegesprek al met u besproken dat een genetische afwijking een rol kan spelen bij uw ziekte. We vinden het belangrijk dat u een weloverwogen besluit neemt over eventueel DNA-diagnostiek. We hopen dat deze folder daaraan bijdraagt. Daarnaast bestaat de mogelijkheid om hier (nogmaals) met uw neuroloog over te spreken. U moet de tijd nemen om na te denken over deze informatie en te bespreken met uw familieleden. De uitslag van DNA-diagnostiek kan immers ook voor hen van belang zijn. Als u vindt dat u voldoende bent voorgelicht en u besluit om DNA-diagnostiek in te zetten, zal uw neuroloog dat aanvragen. Het duurt 2 tot 3 maanden voordat u de uitslag krijgt. Deze uitslag krijgt u via uw eigen neuroloog. De mogelijkheid bestaat ook om verwezen te worden naar de klinisch geneticus voor aanvullende voorlichting. In dat geval zullen de test en de uitslag via de klinisch geneticus verlopen.

Familieleden kunnen desgewenst ook een afspraak krijgen bij de klinisch geneticus. Ook is het mogelijk om alleen DNA op te slaan, zodat patiënt of familieleden eventueel in de toekomst DNA-diagnostiek kunnen laten verrichten.

Neurologie – UMC Utrecht Hersencentrum – ALS Centrum Nederland

Prof. Dr. L.H. van den Berg

Prof. Dr. J.H. Veldink

Dr. M.A. van Es

Mw. K. Holtmaat

Drs. N. de Goeijen

Klinische genetica – UMC Utrecht

Dr. C.I. de Bie

Dr. E.H. Brilstra

Dr. N.E. Verbeek

Dr. R. Oegema

Dr. M. Koopmans

www.als-centrum.nl

Wetenschappelijke referenties:

1. van Es MA, et al. Large-scale *SOD1* mutation screening provides evidence for genetic heterogeneity in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2010).
2. van Rheenen W, et al. Hexanucleotide repeat expansions in *C9ORF72* in the spectrum of motor neuron diseases. *Neurology* (2012).
3. van Blitterswijk M, et al. Evidence for an oligogenic basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* (2012).
4. Groen EJ, et al. *FUS* mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands. *Arch Neurol* (2010).
5. van Doormaal PT, et al. *UBQLN2* in familial amyotrophic lateral sclerosis in The Netherlands. *Neurobiol Aging* (2012).
6. Koppers M, et al. *VCP* mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* (2012).
7. van Blitterswijk M, et al. Novel *optineurin* mutations in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurobiol Aging* (2012).
8. Van Damme P, et al. Expanded *ATXN2* CAG repeat size in ALS identifies genetic overlap between ALS and SCA2. *Neurology* (2011).
9. van Blitterswijk M, et al. *VAPB* and *C9orf72* mutations in 1 familial amyotrophic lateral sclerosis patient. *Neurobiol Aging* (2012).
10. Beeldman E, et al. A Dutch family with autosomal recessively inherited lower motor neuron predominant motor neuron disease due to optineurin mutations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* (2015).
11. Talbot K. Should all patients with ALS have genetic testing? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2014).
12. Chiò A, et al. Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2014).
13. Traynor BJ. A roadmap for genetic testing in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2014).