

Het genetisch karakteriseren van primaire laterale sclerose (PLS)

Eva M.J. de Boer¹, Balint S. de Vries¹, Maartje Pennings², Erik-Jan Kamsteeg², Jan H. Veldink¹, Leonard H. van den Berg¹, Michael A. van Es¹

1) ALS Centrum Nederland
2) Afdeling klinische genetica, Radboud UMC Nijmegen

Introductie

- PLS: degeneratie van de centrale motorische neuronen
 - stijfheid, verhoogde spierspanning en verhoogde reflexen, meestal beginnend in beide benen¹
 - bij een deel cognitieve/gedragsveranderingen²
 - diagnose wordt pas na 4 jaar ziekteduur gesteld¹
- PLS kan (in het begin stadium) moeilijk te onderscheiden zijn van:
 - ALS: ziekte van zowel centrale als perifere motorische neuronen
 - ziekteduur gemiddeld 3-4 jaar³
 - Hereditaire spastische paraparese (HSP): langzame progressieve spasticiteit (van vooral de benen)
 - levensverwachting niet verkort⁴
- Huidige criteria voor PLS: onderzoek naar *C9orf72* en alleen aanvullende genetische diagnostiek bij symmetrische klachten beperkt tot de benen.¹

Doel

Het genetisch in kaart brengen van het Nederlandse PLS cohort. Hierdoor willen we de ziekte beter begrijpen en extra handvaten bieden t.a.v. genetisch onderzoek bij verdenking op PLS in de toekomst.

Methode

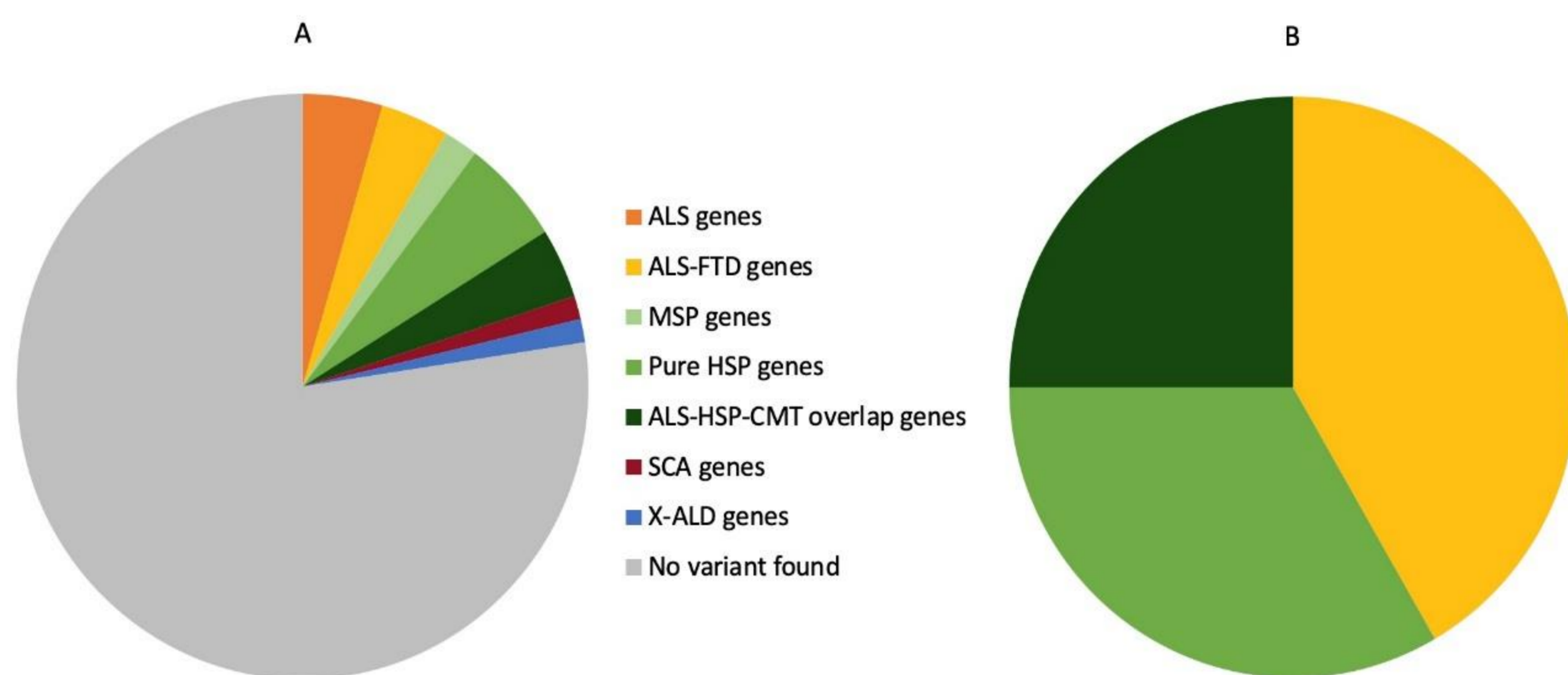
Genetische analyse van PLS patiënten d.m.v. whole exome sequencing (ALS genen, bewegingsstoornissen genen) en *C9orf72* status.

Resultaten (1)

Patiënten karakteristieken	
PLS patiënten (n)	155
Mannelijk geslacht, n (%)	85 (55%)
Gemiddelde leeftijd bij diagnose, jaren. (range)	61 (32-87)
Gemiddelde ziekteduur, jaren. (range)	10 (0.4-38)
- overleden, n = 59	7.7
- levend, n = 96	11.4
Locatie eerste klachten, n (%)	
- Bulbair	35 (22%)
- Spinaal	120 (78%)
- armen	8 (5%)
- benen	112 (72%)
Cognitieve en/of gedragsveranderingen, n (%)	
- Geen	113 (73%)
- Diagnose FTD	5 (3%)
- FTD-spectrum veranderingen	27 (17%)
- Onbekend	10 (6%)
Familie geschiedenis, n (%)	
- Negatief	122 (79%)
- Positief voor MND	5 (3%)
- Verdacht voor HSP/CMT	4 (3%)
- Anders	
- ziekte van Parkinson	7 (5%)
- multiple sclerose	3 (2%)
- Onbekend	14 (9%)

Resultaten (2)

155: WES → 33 varianten → 10 (wrs) pathogeen
145: *C9orf72* → 2 pathogeen



A = alle varianten gevonden in groep van 155 (n = 35)
B = alleen pathogene en waarschijnlijk pathogene varianten (n = 12)

	Pathogene/waarschijnlijk pathogene varianten		
	ALS-FTD <i>C9orf72; TBK1</i>	Pure HSP <i>SPAST; SPG7</i>	ALS-HSP-CMT <i>SPG11; FIG4; NEFL</i>
Aantal (n)	5	4	3
Leeftijd onset, jaren (range)	63 (39-77)	32.2 (30-37)	59.3 (52-72)
Locatie onset	2/5 bulbair, 3/5 benen	4/4 benen	3/3 benen
Ziekteduur gemiddeld, jaren (range)	5.4 (1.3-11.5)	27.4 (12.9-38)	6.2 (4.4-8)
Bulbair klachten	4/5	0/4	0/4
Asymmetrie klachten benen	3/5	0/4	2/3

Conclusie

- In de groep van 155 PLS patiënten: 35 genetische varianten (23%), waarvan 12 (8%) (waarschijnlijk) pathogeen passend bij verschillende ziektebeelden.
- ALS-FTD groep en pure HSP groep hebben een duidelijk ander beloop (leeftijd onset, ziekteduur) en het is voor zowel patiënt als familie van groot belang om hier het onderscheid tussen te kunnen maken.
- Schetst de vraag "is PLS wel een eigen ziektebeeld of onderdeel van een spectrum van ziekten zoals ALS en HSP?"

Bronnen

1. Turner MR *et al.* Primary lateral sclerosis: consensus diagnostic criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:373-377.
2. de Vries BS *et al.* Cognitive and behavioural changes in PLS and PMA: challenging the concept of restricted phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:141-147.
3. van Es MA *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2017; 390:2084-98.
4. de Souza PVS *et al.* Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical and Genetic Hallmarks. *Cerebellum* 2017; 16:525-551.

Toekomst

Advies: DNA diagnostiek bij verdenking op PLS (niet gelimiteerd tot alleen symmetrische klachten van de benen)

- essentieel voor voorlichting van patiënten over eigen ziekte
- indien nodig juiste counseling voor familieleden t.a.v. genetische diagnostiek