

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 eventueel 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 duidelijke familiegeschiedenis was, 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. Al hoewel we de termen familiale en sporadische ALS nog steeds gebruiken, is bovenstaande voorstelling toch net iets te simpel.

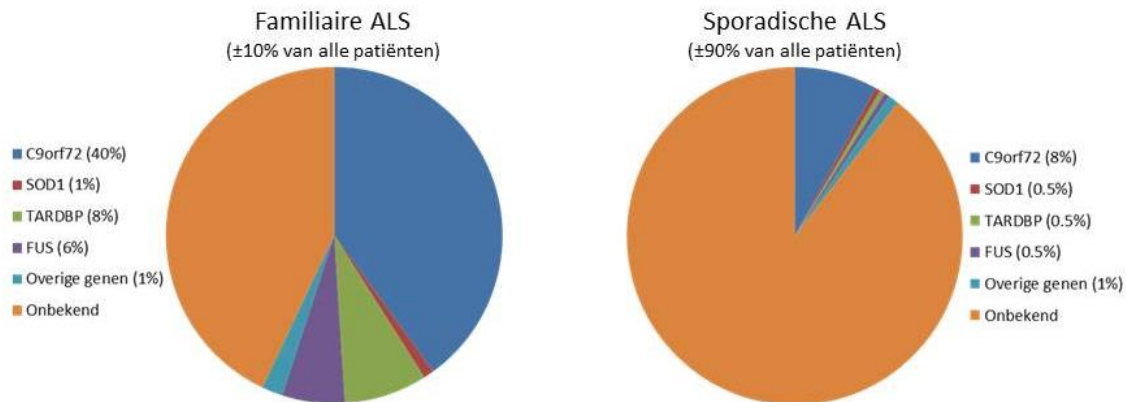
Waaruit blijkt dat de tweedeling in familiale en sporadische ALS waarschijnlijk te simpel is?

- Uit onderzoek is gebleken dat veranderingen in het *C9orf72*-gen bij zowel bij familiale als sporadische ALS voorkomen (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, vinden van woorden en 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 het om FTD ging.
- Soms is de erfelijke kant van de ziekte minder duidelijk als familieleden op jonge leeftijd overlijden 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-veranderingen toch een belangrijke rol kunnen spelen bij het ontstaan van de ziekte.

In de afgelopen 10 jaar is er veel vooruitgang geboekt binnen het onderzoek naar de erfelijkheid van ALS. Er zijn inmiddels meer dan 20 genen ontdekt voor ALS. Nu blijkt het zo te zijn dat er een aantal DNA-veranderingen zowel bij familiale als sporadische patiënten gevonden wordt (**Figuur 1**). Dit bevestigt dus nogmaals dat de tweedeling in familiale en sporadische ALS te simpel is. De kans op het aantonen van een belangrijke DNA-verandering is wel duidelijk groter (ongeveer 60%) als er meerdere mensen in de familie ALS hebben, maar zonder duidelijke familiegeschiedenis is deze kans toch ook nog ongeveer 10%. DNA-diagnostiek werd tot nu toe bij sporadische ALS-patiënten niet aangeboden, maar bovenstaande conclusie maakt dat we menen dat daar nu verandering in moet komen.

Informatiebrief genetische diagnostiek bij ALS



Figuur 1. Bij familiale ALS wordt in ongeveer 60% van de gevallen een DNA-verandering gevonden in 1 van de 20 bekende genen. De belangrijkste genen zijn: *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* en *FUS*. DNA-veranderingen in de overige genen zijn zeldzaam. In Nederland zijn DNA-veranderingen in het *SOD1* zeldzaam in tegenstelling tot de meeste andere landen (soms wel tot 20%). Via grootschalige internationale wetenschappelijke studies wordt er geprobeerd om de nog onbekende genen te vinden (o.a. Project MinE). Bij sporadische ALS worden veranderingen gevonden in 8% van de gevallen. Veranderingen in de overige genen zijn zeldzaam.

2. DNA diagnostiek

Als het duidelijk is dat ALS en/of FTD in de familie voorkomt, spreken we van familiale ALS en wordt er meestal voor gekozen om DNA-diagnostiek in te zetten. We onderzoeken dan alle 20 genen die betrokken zijn bij ALS op veranderingen m.b.v. een gen-panel analyse. We vinden dan bij 60% van de familiale patiënten een DNA-verandering die de ziekte veroorzaakt.

Het aantonen van een dergelijke DNA-verandering bevestigt de diagnose, maar kan ook gevolgen hebben voor familieleden van de patiënt. Familieleden hebben kans dat ze dezelfde DNA-verandering hebben (drager zijn) en daardoor een verhoogde kans om ook ALS te krijgen. Om uiteenlopende redenen (o.a. kindervens, onzekerheid over de eigen gezondheid) willen familieleden zich soms laten testen. Anderen willen juist absoluut niet weten of ze drager zijn van een dergelijke DNA-verandering. Dit zijn ingewikkelde vraagstukken waarbij ook psychische en sociaal-maatschappelijke aspecten komen kijken. Om die reden worden familieleden van ALS-patiënten met deze vraag altijd verwezen naar een klinisch geneticus voor uitgebreide, verdere begeleiding.

Aangezien bij ongeveer 8% van de sporadische ALS-patiënten een belangrijke DNA-verandering in het *C9orf72*-gen gevonden wordt, vinden we dat DNA-diagnostiek voortaan ook met deze patiënten besproken moet worden. Een andere reden om DNA-diagnostiek nu te bespreken met alle ALS-patiënten is dat er hard wordt gewerkt aan behandelingen die specifiek gericht zijn tegen *C9orf72*. Op termijn zullen er wetenschappelijke studies komen met experimentele behandelingen. Ook is het voorstelbaar dat familieleden van ALS-patiënten willen weten of voor hen een verhoogde kans geldt om de afwijking in het *C9orf72*-gen te hebben. Veranderingen in de overige genen zijn bij sporadische ALS erg zeldzaam en laten we meestal niet onderzoeken. Met name, omdat de kans op het vinden van DNA-veranderingen van onduidelijke betekenis ook relatief groot is. Niet alle DNA-veranderingen zijn namelijk ziekte veroorzakend.

3. DNA-diagnostiek bij familieleden

Als de afwijking in het *C9orf72*-gen wordt vastgesteld (dus ook bij sporadische ALS-patiënten), is er een kans dat andere familieleden deze afwijking ook hebben. Dit roept begrijpelijkerwijs vragen op over de

Informatiebrief genetische diagnostiek bij ALS

mogelijke gevolgen voor uw familieleden. Helaas kunnen we niet al deze vragen volledig beantwoorden op dit moment. Hieronder hebben we geprobeerd om de meest gestelde vragen te bespreken:

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 waarschijnlijk wel fors hoger dan voor de gemiddelde Nederlander, maar op dit moment kunnen we het risico nog niet exact schatten.

Hoe kunnen familieleden zich laten testen?

Als er iemand in de familie ALS of FTD heeft en deze persoon heeft een afwijking in het C9orf72-gen, dan bestaat de mogelijkheid dat andere familieleden deze DNA-verandering ook hebben. Ze kunnen zich indien gewenst dan laten testen. Dit is wel een ingewikkelde beslissing waar meerdere kanten aan zitten. Mensen moeten dus goed voorgelicht worden en een weloverwogen besluit nemen. Om die reden worden familieleden daarom ook altijd voorgelicht en begeleid door een klinisch geneticus. De voorlichting, de test en de uitslag verlopen via de klinisch geneticus. Dit consult bij de klinisch geneticus wordt vergoed door de zorgverzekeraar.

Wat zijn de gevolgen als iemand drager is van de afwijking in het C9orf72-gen?

Als iemand drager is van de afwijking in het C9orf72-gen dan is de kans op het krijgen van ALS en/of FTD verhoogd.

Waarom zouden familieleden zich willen laten testen?

Er zijn zeer uiteenlopende redenen waarom mensen zich wel of niet laten testen. Sommige mensen kiezen voor DNA-diagnostiek omdat ze de onzekerheid over dragerschap niet aan kunnen. Een andere reden kan zijn dat er kinderwens is en mensen willen weten of ze de DNA-verandering aan hun kinderen kunnen doorgeven. Anderen willen juist de hoop behouden dat ze geen drager zijn en laten dus geen DNA-diagnostiek verrichten. Dragerschap kan soms ook gevolgen hebben voor het verkrijgen van een levensverzekering en daarmee soms ook een hypotheek. Al met al, is het besluit om wel of geen DNA-diagnostiek te laten doen 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. Daarnaast wordt er voorafgaand ook altijd uitgebreid gesproken met een klinisch geneticus en maatschappelijk werker. In dit gesprek kan bij kinderwens desgewenst ook worden besproken wat de mogelijkheden zijn van DNA-diagnostiek tijdens de zwangerschap (prenatale diagnostiek) en van IVF-behandeling met embryoselectie (preïmplantatie genetische diagnostiek).

4. Procedure

Mogelijk heeft uw neuroloog tijdens het diagnosegesprek al met u besproken dat een afwijking in het C9orf72-gen een rol kan spelen bij uw ziekte. We vinden het belangrijk dat u een weloverwogen besluit neemt over eventuele DNA-diagnostiek. We hopen dat deze folder daaraan bijdraagt. Daarnaast bestaat de mogelijkheid om hier met uw neuroloog over te spreken. In de tussentijd kunt u nadenken over deze informatie en eventueel 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 ongeveer 6-8 weken voordat u de uitslag krijgt. Deze uitslag krijgt u via uw eigen neuroloog. De mogelijkheid bestaat ook om verwezen te

Informatiebrief genetische diagnostiek bij ALS

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

Drs. N. de Goeijen

Mw. K. Holtmaat

Neurologie – AMC – ALS Centrum Nederland

Dr. A.J. van der Kooi

Dr. F. Eftimov

Klinische genetica – UMC Utrecht

Dr. C. de Bie

Dr. E.H. Brilstra

Drs. M.E.M. Swinkels

Klinische genetica – AMC

Dr. K.Y. Spaendonck – Zwarts

www.als-centrum.nl

info@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).