

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, met een complex antwoord. Daarom hebben we deze informatiebrief gemaakt, die bedoeld is om u en uw familieleden hier verdere informatie over te geven.

2. DNA en erfelijkheid:

Wij weten dat erfelijk materiaal (DNA) een rol speelt bij de ontwikkeling van ALS. DNA bevat ‘codes’ waarin al onze erfelijke aanleg, zoals uw lengte of de kleur van uw ogen, zijn vastgelegd. Dit noemen we de genen. Deze informatie geven ouders door aan hun kinderen. U kunt het vergelijken met een boek met instructies die vertellen hoe u eruitziet, hoe uw lichaam werkt of hoe u bent. Dit boek bevat 3 miljard letters. Soms kan een verandering in zo’n letter bijdragen aan het ontstaan van een ziekte.

3. Familiaire en sporadische ALS

We maken een onderscheid tussen familiale en sporadische ALS.

Bij ongeveer 10% van de patiënten met ALS is er een “erfelijke” vorm van ALS, wat betekent dat ALS door ouders aan hun kinderen kan worden doorgegeven. Dit wordt “familiaire ALS” genoemd. In dat geval heeft de zoon/dochter van een patiënt met ALS gemiddeld 50% kans om ook ALS te krijgen. Wij denken dat deze patiënten een afwijkend gen hebben die de enige oorzaak van de ziekte is.

De meeste patiënten (ongeveer 90%) hebben een niet-erfelijke vorm van ALS. Dit wordt “sporadische ALS” genoemd. Bij sporadische ALS wordt de ziekte niet van generatie op generatie doorgegeven. Wij vermoeden dat de oorzaak van sporadische ALS een combinatie is van verschillende factoren, waar de genetische aanleg er één van is. Naast deze aanleg zijn er nog meer factoren nodig om daadwerkelijk ALS te krijgen. Alléén erfelijke aanleg is niet genoeg om de ziekte ALS te krijgen. Dat aanleg alleen niet genoeg is, lichten wij graag toe aan de hand van een voorbeeld. Iemand kan aanleg hebben om goed te kunnen voetballen, maar dat betekent niet automatisch dat je profvoetballer wordt en in Champions League zal spelen. Andere factoren (training, scouting, een goede club, doorzettingsvermogen, enz.) zijn ook belangrijk. Dus met alleen aanleg kom je er niet. Zo zit het ook met sporadische ALS, met alleen de aanleg voor ALS krijgt iemand gelukkig geen ALS.

4. Onderscheid tussen familiale en sporadische ALS is soms lastig.

Het onderscheid tussen familiale en sporadische ALS wordt vooral gemaakt op basis van de familieanamnese. Hierbij vraagt de arts welke ziekten er in de familie voorkomen en bij wie. Als ALS duidelijk in de familie voorkomt is er sprake van familiale ALS. Is het niet het geval, dan spreken we van sporadische ALS. Toch ligt het vaak ingewikkelder. Hiervoor zijn verschillende redenen. Het kan zijn dat er weinig bekend is over de familie. Soms is er weinig contact met familieleden. Het komt ook voor dat familieleden op jonge leeftijd zijn overleden. Hierdoor is het niet zeker of zij op latere leeftijd wel of geen ALS zouden hebben gekregen. Generaties geleden werd ALS tenslotte ook niet altijd vastgesteld, maar werd spierzwakte geweten aan “ouderdom”. Daarnaast kan de erfelijke ziekte zich verschillend uiten. Bij de belangrijkste oorzaak van familiale ALS (mutatie in het *C9orf72* gen) krijgt een deel van de mensen geen ALS maar een vorm van dementie (frontotemporale dementie – FTD).

Omdat het onderscheid tussen familiair of sporadisch niet altijd duidelijk is, bieden we aan iedereen met ALS aanvullend genetisch onderzoek aan. Hierdoor kan het zijn dat er naar aanleiding van een genetische bevinding de diagnose sporadische ALS moet worden omgezet in familiale ALS.

5. DNA-diagnostiek

Familiaire ALS:

Er worden 30 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.

Sporadische ALS:

Er wordt DNA-diagnostiek verricht van 4 genen (*C9orf72*, *ATXN2*, *SOD1* en *FUS*). De uitslagtermijn van dit onderzoek bedraagt ongeveer 2 maanden.

Afwijkingen in het *C9orf72*-gen zijn de meest voorkomende oorzaak van ALS en kunnen ook frontotemporale dementie geven. Dit is daarom de meest voorkomende afwijking bij patiënten die initiëel de diagnose sporadische ALS kregen (ong. 5%).

Afwijkingen in het *SOD1*-gen zijn in Nederland zeldzaam, maar testen we toch omdat er sinds 2022 de mogelijkheid is van behandeling met een nieuw medicijn (Tofersen, zie verderop).

We onderzoeken deze vier genen omdat er gerichte medicatiestudies lopen of worden ontwikkeld. Veranderingen in de overige genen zijn bij sporadische ALS erg zeldzaam en er lopen ook geen gerichte medicatiestudies naar deze genen. Dus deze genen laten we meestal niet onderzoeken.

6. 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.

7. Behandeling van een *SOD1* afwijking

In 2022 is uit onderzoek gebleken dat het medicijn Tofersen de achteruitgang van de ALS stabiliseert en mogelijk enige spierkrachtverbetering geeft bij patiënten met een *SOD1*-afwijking. Het is nog niet bekend of en hoe lang het effect van dit medicijn aanhoudt. Als uit DNA-diagnostiek blijkt dat u een *SOD1* afwijking heeft, nemen wij contact met u op om de mogelijkheid van behandeling met Tofersen met u te bespreken.

8. 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.

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.

Het middel Tofersen is (nog) niet onderzocht bij dragers van een SOD1-afwijking die nog geen verschijnselen hebben van ALS.

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 zie de aanleg voor ALS bepalen. 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 voorspellende 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. De kosten voor het gesprek op een polikliniek klinische genetica en eventueel DNA-diagnostiek worden vergoed door het basispakket van uw zorgverzekering. Hoeveel u zelf moet bijbetalen hangt af van uw eigen risico. Bij sommige natura- en budgetpolissen wordt erfelijkheidsonderzoek niet of slechts gedeeltelijk vergoed. U kunt hiernaar informeren bij uw zorgverzekeraar.

Voor een afspraak bij een klinisch geneticus centrum is een verwijzing van de huisarts noodzakelijk.

Waarom zouden familieleden zich willen laten testen?

De beslissing om voorspellende 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 voorspellende 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 de folder “Wil ik het wel weten” beschikbaar. Deze is te vinden via [voorlichting DNA-onderzoek](#)

9. 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

Dr. W. van Rheenen

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).
14. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al; VALOR and OLE Working Group. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for *SOD1* ALS. *N Engl J Med*. (2022).