

# Genetisk rådgivning er relevant både ved familiære og sporadiske tilfælde af amyotrofisk lateral sklerose

Suzanne Granhøj Lindquist<sup>1,2</sup>, Morten Dunø<sup>1</sup>, Kirsten Svenstrup<sup>2</sup> & Jørgen Erik Nielsen<sup>2</sup>

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en fremadskridende og dødelig neurodegenerativ sygdom, som påvirker motorneuroner i cortex (centrale motoriske neuroner), hjernestamme og rygmarg (perifere motoriske neuroner).

Den gennemsnitlige debutalder ved de sporadiske tilfælde er ca. 60 år, mens tidligere gennemsnitlig debut karakteriserer familiære tilfælde. Incidensen i vestlige lande anslås til at være 1,5-2,7:100.000 svarende til ca. 100 nye tilfælde årligt i Danmark.

Det typiske kliniske billede involverer spasticitet og hyperrefleksi (på grund af degeneration af centrale motorneuroner) samt muskelatrofi og fascikulationer (på grund af degeneration af perifere motorneuroner).

Hos de fleste patienter med ALS debuterer sygdommen asymmetrisk og distalt i over- og/eller underkøben, men hos en tredjedel debuterer den i form af såkaldte bulbære symptomer med tale-, tygge- og synkebesvær. I 20-50% af ALS-tilfældene kompliceres forløbet af kognitiv dysfunktion af frontal type, og 5-15% af patienterne bliver demente [1].

Sygdommen progredierer oftest hastigt, og de fleste patienter med ALS dør inden for relativt få år efter symptomdebut, typisk af aspirationspneumoni.

Klinisk stilles diagnosen i henhold til de reviderede El Escorial-kriterier [2]. Ofte stilles den først relativt sent i forløbet, når alle relevante differentialdiagnoser er udelukkede. Dette kan medføre en længere periode med usikkerhed om diagnosen hos den afficerede og familien.

Kausal terapi kendes ikke, men behandling med glutamathæmmeren riluzol har en livsforlængende virkning på 3-6 måneder [3].

De tidligste kliniske beskrivelser af sygdommen er fra det 19. århundrede. I mange år var det opfattet, at sygdommen aldrig eller meget sjældent forekom familiært/med genetisk baggrund, men i dag kendes gener, som er associeret med både familiær (FALS) og sporadisk ALS (SALS).

Andelen af familiære/monogent betingede tilfælde er formentlig underestimeret (i forskellige studier angivet til at være 5-10%). Således kan tilsyneladende sporadiske tilfælde forekomme i familier med mutationer, der er karakteriseret ved nedsat pene-

trans eller aldersafhængig penetrans. Desuden kan samme mutation i samme familie forårsage meget forskellige kliniske undertyper (f.eks. ALS, frontotemporal demens eller parkinsonisme, se afsnittet om *C9orf72*). Der kan være tale om tabuisering/fornægtelse af sygdommen, hvilket ligesom små familier, tidlig død af anden årsag eller tidlig symptomdebut hos et barn af et endnu ikke afficeret familiemedlem, kan medføre, at familieanamnesen ikke umiddelbart afslører, at der er tale om FALS.

Selvom livstidsprævalensen er 1:300 vanskeliggøres afdækning af den genetiske baggrund for sygdommen desuden af, at punktprævalensen på grund af den dårlige prognose er lav, hvilket gør det vanskeligt at samle et stort antal DNA-prøver fra afficerede [4].

Ved monogent betingede tilfælde er den hyppigste arvegang autosomal dominant med høj, aldersafhængig penetrans. Nedsat penetrans, X-bunden og autosomal recessiv arvegang er også beskrevet ved ALS.

Da små familier efterhånden er normen, vil ALS-tilfælde i familier med nedsat penetrans kunne forveksles med SALS.

Betegnelsen »isolerede« ALS-tilfælde er således formentlig mere korrekt end »sporadiske«, men sidstnævnte betegnelse anvendes fortsat oftest i litteraturen og derfor også i denne artikel.

ALS er associeret med frontotemporal demens (FTD) og muligvis også andre neurodegenerative sygdomme (se afsnittet om *C9orf72*).

## GENER INVOLVERET I AMYOTROFISK LATERAL SKLEROSE

ALS er karakteriseret ved både klinisk og neuropatologisk heterogenitet. Sygdomsbetegnelsen dækker således formentlig over et bredere spektrum mht. både ætiologi og patogenese [5] (Figur 1), og den genetiske heterogenitet er udtalt. Således kendes der i øjeblikket adskillige gener, som er associeret med sygdommen.

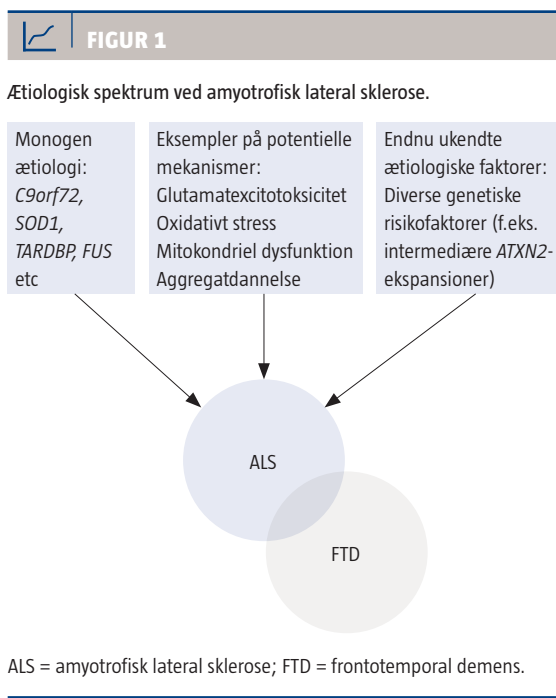
For en opdateret oversigt over kendte gener, som er associeret med ALS, se evt. ALS Online Database (<http://alsod.iop.kcl.ac.uk/>).

Desuden er der identificeret mulige genetiske ri-

## STATUSARTIKEL

1) Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet  
2) Hukommelses-klinikken, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V01140023



sikofaktorer for ALS, herunder er intermediære *repeat*-ekspansioner i Ataxin 2-genet (*ATXN2*) beskrevet som værende associeret med øget risiko for ALS [6]. I det følgende beskrives kendte gener, som hyppigst er associeret med monogent nedarvet ALS.

### SOD1

SOD1-proteinets fysiologiske funktion er at beskytte cellerne mod oxidativ skade ved at metabolisere superoxidradikaler.

De første patogene mutationer i *SOD1* blev identificeret i 1993. Til dato er der beskrevet 177 forskellige mutationer, primært i familier med autosomal dominant arvegang med fuld penetrans. Hovedparten af de identificerede mutationer har været *missense*-mutationer, men der er også beskrevet ca. 20 *nonsense*-mutationer samt et pseudoexon i intron 4, som menes at være sygdomsassocieret.

*SOD1*-mutationer identificeres i 15-20% af FALS-tilfældene og i 2-7% af SALS-tilfældene (Figur 2 og Figur 3). De fleste kendte *SOD1*-mutationer er associeret med autosomal dominant nedarvet ALS, men i skandinaviske populationer findes der en relativt hyppig p.Asp90Ala-mutation, som er associeret med autosomal recessivt nedarvet ALS [4].

*SOD1*-mutationer er beskrevet at være associeret med alle kliniske ALS-undertyper, men generelt er kognitiv affektion relativt sjælden, og p.Asp90Ala-homozygote patienter er klinisk karakteriseret ved en langsomt fremadskridende klassisk motorisk fænotype.

### TARDBP

Man påbegyndte sekventering af *TARDBP* (som koder for proteinet TDP-43, som indgår i RNA-processe-ring) på baggrund af identifikationen af TDP-43-positiv neuropatologi hos patienter med FTD og ALS. De første mutationer blev identificeret i 2008, og til dato er ca. 50 patogene mutationer beskrevet (hovedparten af disse er *missense*-mutationer i exon 6), og de er årsag til 4-6% af FALS-tilfældene og ca. 1% af SALS-tilfældene.

*TARDBP*-mutationer er associeret med autosomal dominant nedarvet ALS.

Fænotypisk er der oftest tale om klassisk ALS med debut i voksenalderen, men også patienter med primære eller ledsagende kognitive symptomer er beskrevet.

### FUS

FUS-proteinets ligner TDP-43-proteinets, hvorfor *FUS*, der er lokaliseret på kromosom 16q11.2 blev et nyt kandidatgen.

Hovedparten af patienter med *FUS*-mutationer har en ren ALS-fænotype. Således er mere end 70 mutationer beskrevet hos patienter med ALS, mens tre mutationer er beskrevet hos patienter med FTD-ALS eller ren FTD.

Hyppigheden af *FUS*-mutationer estimeres til 2-4% blandt FALS-tilfælde. Arvegangen i familier med *FUS*-mutationer er autosomal dominant. Debutalderen i de rapporterede tilfælde spænder fra 13 år til 70 år.

### C9orf72

Der har længe været indikationer på, at ALS og FTD repræsenterer et kontinuum af neurodegenerative sygdomme. Således er der patienter, som har ALS og får FTD og omvendt, og ved begge sygdomme er der neuropatologisk beskrevet TDP-43-neuropatologi.

FTD er klinisk karakteriseret ved fremadskridende forstyrrelser i adfærd, personlighed og sprog. Desuden har førstegradsslægtninge til patienter med ALS en fordoblet risiko for demens i forhold til baggrundsbefolkningen [7, 8].

Begge sygdomme er histopatologisk karakteriseret ved abnorm akkumulering af proteinaggregater i centralnervesystemet.

Patienter med FTD har ofte en positiv familieanamnese for sygdom i FTD-ALS-spektret, mens dette som anført kun er tilfældet for 5-10% af ALS-tilfældene [9].

Siden 2006 har man kendt store familier med forekomst af både FTD og ALS og genetisk kobling til et 3,6 Mb stort område på kromosom 9p [10]. For nylig identificerede man en patogen GGGGCC-hexa-

nukleotid ekspansion i promotorregionen af *C9orf72* som den underliggende genetiske defekt hos afficerede i disse familier.

Ekspansionen menes at medføre akkumulering af RNA i kernen og påvirker desuden genets ekspansion.

Ved efterfølgende screening af kohorter af patienter med FTD og ALS fandtes høje frekvenser af mutationer, særligt i familiære tilfælde, hvor ekspansionen blev påvist hos op til 80% af patienterne med FTD-ALS. Fænotypisk fordeler patienter med ekspansionen sig på ren FTD (31%), ren ALS (35%) og FTD-ALS (34%), men også patienter med mere atypisk fænotype er beskrevet [11].

Det anslås, at ca. 10% af alle ALS-tilfældene og ca. 40% af FALS-tilfældene skyldes en *C9orf72*-ekspansion.

I en dansk kohorte af patienter, som tidligere var blevet udredt for arvelig demens, blev ekspansionen påvist hos 33% af patienterne med FTD-ALS og hos 10% af patienterne med FTD [12].

Identifikationen af *C9orf72-repeat*-ekspansion underbygger, at FTD og ALS må betragtes som biologisk beslægtede.

### AMYOTROFISK LATERAL SKLEROSE OG HEREDITÆRE DEMENSSYNDROMER

Der findes hereditære demenssyndromer, hvor fænotypen også kan involvere ALS. Således kan ALS-symptomer forekomme i familier med autosomal dominant arvelig frontotemporal demens, herunder familier med mutation i FTD-generne *MAPT*, *GRN* og *CHMP2B*.

### GENETISK TESTNING VED AMYOTROFISK LATERAL SKLEROSE

Genetisk rådgivning med tilbud om testning for mutationer i de kendte ALS-gener er blevet en del af udredningen ved ALS. Hidtil har genetisk testning været reserveret til familiære tilfælde, og selv i disse tilfælde har detektionsraten været lav. Desuden har der været begrænsede kliniske data til at underbygge den kliniske betydning af identificerede mutationer.

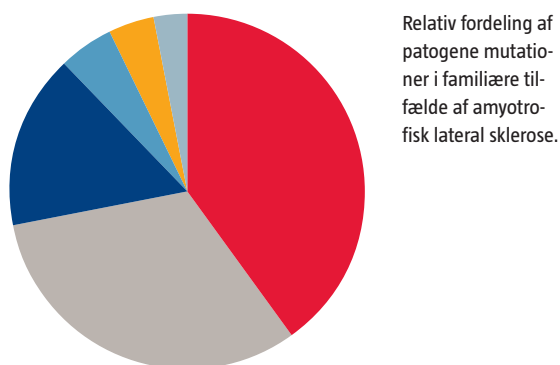
Imidlertid giver identifikationen af nye gener, herunder af den patogene hexanukleotid *repeat*-ekspansion i *C9orf72*, som indgår i en betydelig andel af både FALS-tilfælde og tilsyneladende SALS-tilfælde, anledning til, at der også ved SALS bør tilbydes genetisk rådgivning og, hvis det ønskes, molekylærgenetisk udredning. I rådgivningen bør risikoen for at identificere mutationer med ukendt patogenicitet og/eller nedsat penetrans adresseres.

Relevant molekylærgenetisk karakterisering af danske patienter med ALS har betydning for den genetiske rådgivning af de afficerede familier. Ved visse mutationer er der særlige typiske kliniske karakteristika, og desuden kunne en molekylærgenetisk diagnose fremskynde en sikker ætiologisk diagnose og bekræfte diagnosen i atypiske tilfælde. Molekylærgenetisk udredning bliver formentlig yderligere relevant ved udvikling af fremtidige behandlingsmuligheder rettet mod specifikke genetiske undertyper af sygdommen.

Omvendt kan det ikke anbefales at teste raske familiemedlemmer for mutationer, som man ikke med sikkerhed kender den kliniske betydning af.

Problematikken om sikker kausalitet mellem mu-

FIGUR 2

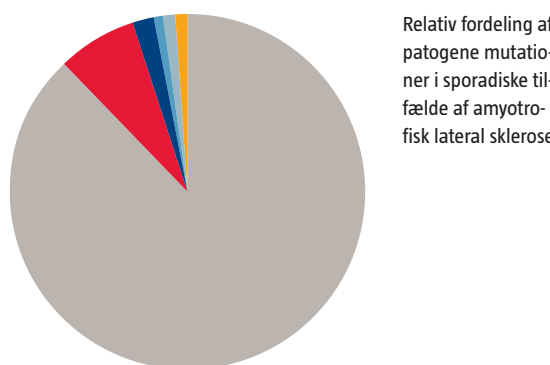


Relativ fordeling af patogene mutationer i familiære tilfælde af amyotrofisk lateral sklerose.

Ukendt (30%) *C9orf72* (40%)  
 Øvrige kendte<sup>a</sup> (4%) *FUS* (2-4%)  
*TARDBP* (4-6%) *SOD1* (15-20%)

a) F.eks. *VCP*, *OPTN*, *UBQLN2* etc.

FIGUR 3



Relativ fordeling af patogene mutationer i sporadiske tilfælde af amyotrofisk lateral sklerose.

Ukendt (88%) *C9orf72* (7%)  
 Øvrige kendte<sup>a</sup> (1%) *FUS* (1%)  
*TARDBP* (1%) *SOD1* (2-7%)

a) F.eks. *VCP*, *OPTN*, *UBQLN2* etc.



### FAKTABOKS

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) kendes også som Lou Gehrigs sygdom og motorneuronsygdom.

Incidensen anslås at være 1,5-2,7:100.000.

Det estimeres, at 5-10% af ALS-tilfældene er familiære.

Monogent betingede tilfælde kan forekomme sporadisk, f.eks. på grund af nedsat penetrans.

Arvegangen er i monogent betingede tilfælde oftest autosomal dominant.

Genetisk testning bør altid forudgås af relevant genetisk rådgivning og kun foretages med informeret samtykke.

Der er på Molekylærgenetisk Laboratorium, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet, etableret et udredningstilbud, som foruden undersøgelse for *C9orf72*-ekspansion omfatter en *next-generation sequencing*-pakke, som i øjeblikket indbefatter screening af ALS-generne *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* og *VCP*. Pakken rummer desuden gener, som indgår i autosomal dominant nedarvet demenssygdom, herunder *MAPT*, *GRN*, *CHMP2B*, *PSEN1*, *PSEN2* og *APP* (exon 16 og exon 17).

tationer og udvikling af ALS diskuteres også i europæiske anbefalinger publiceret i 2012, hvor det anbefales udelukkende at foretage *SOD1*-screening som led i klinisk udredning [13].

Klinisk molekylærgenetisk udredning af ALS bør omfatte gener, hvori de beskrevne mutationers kausalitet ift. ALS så vidt muligt er velunderbygget. Der vil imidlertid alligevel være risiko for fund af mutationer af usikker eller ukendt betydning, hvorfor man med vores nuværende erfaring med udredning af genetiske aspekter af ALS ikke bør tilbyde såkaldt indirekte screening, dvs. screening af raske familiemedlemmer til afficerede, som f.eks. er afdøde. Raske bør kun tilbydes molekylærgenetisk testning, hvis der er identificeret en sikkert patogen mutation i familien.

Ved forekomst af frontotemporal demens i en familie, hvor der forekommer ALS, bør supplerende mutationsanalyse af *MAPT*, *GRN* og *CHMP2B* overvejes, hvis der ikke påvises patogene mutationer ved screening af de kendte gener, som indgår i arvelig ALS.

På Rigshospitalet, Molekylærgenetisk Laboratorium, Klinisk Genetisk Klinik, er der nu etableret et molekylærgenetisk udredningstilbud til patienter med ALS. Tilbuddet er primært *next-generation sequencing*-baseret og omfatter de nævnte gener.

Genetisk testning bør som anført altid forudgås af relevant genetisk rådgivning og kun foretages med informeret samtykke. Der er udarbejdet særlige internationale guidelines for genetisk rådgivning og prædiktiv gentest for sent debuterende neurodegenerative sygdomme uden effektive

behandlingsmuligheder, herunder Huntingtons chorea [14, 15]. Ud over problemstillingen med SALS vs. FALS er genetisk rådgivning vedr. sygdommen yderligere kompliceret af den genetiske heterogenitet og nedsat penetrans.

Familier, som ønsker genetisk rådgivning om og evt. genetisk udredning for ALS, kan henvises til Hukommelsesklinikken, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet, hvor der er etableret et tværfagligt team, som omfatter både speciallæger i neurologi med særlig ekspertise i arvelige neurologiske sygdomme, en speciallæge i klinisk genetik og psykologer.

I familier, hvor der er påvist en sikkert patogen mutation, kan prædiktiv gentest af raske familiemedlemmer tilbydes efter grundig genetisk rådgivning, ligesom prænatal diagnostik og eventuelt præimplantationsdiagnostik (ægsortering) er mulig.

**KORRESPONDANCE:** Suzanne Granhøj Lindquist, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: suzanne.lindquist@regionh.dk

**ANTAGET:** 27. februar 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

- Phukan J, Elamin M, Bede P et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:102-8.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M et al, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-9.
- Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011;7:639-49.
- Al-Chalabi A, Jones A, Troakes C et al. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2012;124:339-52.
- Turner MR, Hardiman O, Benatar M et al. Controversies and priorities in a myotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2012;12:310-22.
- Elden AC, Kim HJ, Hart MP et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 2010;466:1069-75.
- Fallis BA, Hardiman O. Aggregation of neurodegenerative disease in ALS kindreds. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:95-8.
- Majoor-Krakauer D, Ottman R, Johnson WG et al. Familial aggregation of amyotrophic lateral sclerosis, dementia and Parkinson's disease: evidence of shared genetic susceptibility. *Neurology* 1994;44:1872-7.
- Dion PA, Daoud H, Rouleau GA. Genetics of motor neuron disorders: new insights into pathogenic mechanisms. *Nat Rev Genet* 2009;10:769-82.
- Vance C, Al-Chalabi A, Ruddy D et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13.2-21.3. *Brain* 2006;129:868-76.
- van Langenhove T, van der Zee J, van Broeckhoven C. The molecular basis of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum. *Ann Med* 2012;44:817-28.
- Lindquist SG, Duno M, Batbayli M et al. Corticobasal and ataxia syndromes widen the spectrum of C9ORF72 hexanucleotide expansion disease. *Clin Genet* 2013;83:279-83.
- Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD et al. EFNS guidelines for the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012;19:360-75.
- International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994;44:1533-6.
- MacLeod R, Tibben A, Frontali M et al, Editorial Committee and Working Group "Genetic Testing Counselling" of the European Huntington Disease Network. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet* 2013;83:221-31.