En eksakt molekylær diagnose muliggjør prediktiv testing av asymptomatiske slektninger. Slik testing er underlagt spesielle bestemmelser i bioteknologiloven og er i utgangspunktet ikke tillatt hos barn under 18 år. Oppsøkende genetisk virksomhet er forbudt. Legen kan derfor ikke på eget initiativ informere pasientens slektninger om *SOD1*-mutasjonen. Ettersom behandlingsmulighetene er begrenset, vil det ofte være vanskelig for pasienten å avgjøre om, og eventuelt når, det er riktig å informere sine barn og andre slektninger om at de kan være bærere av mutasjonen. Slik informasjon vil sette slektningene overfor det vanskelige spørsmålet om de skal foreta prediktiv gentest. Denne kan med stor sikkerhet utelukke at man bærer sykdomsgenet, men utfallet kan like gjerne bli omvendt. Slektninger som blir klar over at tilstanden kan være arvelig eller får vite om testresultatet bør henvises til genetisk veiledning.

Ved arvelig amyotrofisk lateral sklerose og andre alvorlige arvelige sykdommer med begrenset behandlingsmulighet kan gravide kvinner/par søke om prenataldiagnostikk. Dersom mutasjonen hos den gravide eller hos faren er kjent, kan man utføre DNA-analyse av chorionvev. Før dette utføres må

kvinnen/paret ha mottatt genetisk veiledning. Inngrepet utføres etter 11 fullgatte svangerskapsuger og medfører en abortrisiko på snaut 1 %.

De omtalte personene har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Bindoff L, Gilhus NE. The genetic basis of muscle disease. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 2588–92.
2. Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? Neurology 2000; 55: 1262–6.
3. Valdmann PN, Daoud H, Dion PA et al. Recent advances in the genetics of amyotrophic lateral sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep 2009; 9: 198–205.
4. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 2007; 369: 2031–41.
5. Eisen A, Mezei MM, Stewart HG et al. SOD1 gene mutations in ALS patients from British Columbia, Canada: clinical features, neurophysiology and ethical issues in management. Amyotroph Lateral Scler 2008; 9: 108–19.
6. Andersen PM, Sims KB, Xin WW et al. Sixteen novel mutations in the Cu/Zn superoxide dismutase gene in amyotrophic lateral sclerosis: a decade of discoveries, defects and disputes. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2003; 4: 62–73.

7. Holmøy T, Bjørge K, Roos PM. Slowly progressing amyotrophic lateral sclerosis caused by H46R SOD1 mutation. Eur Neurol 2007; 58: 57–8.
8. Dion PA, Daoud H, Rouleau GA. Genetics of motor neuron disorders: new insights into pathogenic mechanisms. Nat Rev Genet 2009; 10: 769–82.
9. Jonsson PA, Ernhill K, Andersen PM et al. Minute quantities of misfolded mutant superoxide dismutase-1 cause amyotrophic lateral sclerosis. Brain 2004; 127: 73–88.
10. Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. Curr Neurol Neurosci Rep 2006; 6: 37–46.
11. Jones CT, Swingler RJ, Simpson SA et al. Superoxide dismutase mutations in an unselected cohort of Scottish amyotrophic lateral sclerosis patients. J Med Genet 1995; 32: 290–2.
12. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. Amyotroph Lateral Scler 2007; 8: 195–213.
13. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 1994; 330: 585–91.
14. Fanos JH, Gelinas DF, Miller RG. «You have shown me my end»: attitudes toward presymptomatic testing for familial amyotrophic lateral sclerosis. Am J Med Genet A 2004; 129A: 248–53.

Mottatt 10.12. 2009, første revisjon innsendt 3.5. 2010, godkjent 18.11. 2010. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen.

Kommentar

Når det vanligste ikke er forklaringen

■ Genetisk diagnostikk får økende betydning i dagens medisin, ikke minst i nevrologi der arvelige sykdommer forekommer hyppig. Holmøy og medforfattere beskriver en pasient med en arvelig form for forhorncellesykdom som belyser dagens diagnostiske utfordringer og viser hvor viktig genetisk diagnostikk er for å stille en eksakt diagnose.

Kraftsvekkelse og muskelsvinn som rammer en legg vil ikke vanligvis reise spørsmål om arvelig amyotrofisk lateral sklerose. Nerverotsaffeksjon forårsaket av kompresjon eller affeksjon av nervus ischiadicus vil, som forfatterne skriver, være mer nærliggende å tenke på. Men aktuelle kasus gjelder en ellers frisk, ung pasient med to års progressivt forløp uten smerter eller sensibilitetsendring og en slektsanamnese som tyder på dominant arv. Selv om det kan være vanskelig å bekrefte at det er samme sykdom som ses hos slektninger, er slektopplysninger viktige og peker i retning av arvelig sykdom. Nevrofysiologiske funn og eksklusjon av andre årsaker gjør at man i dette tilfellet må vurdere en arvelig forhorncellesykdom, inkludert den som er forårsaket av *SOD1*-mutasjoner (1).

Affeksjon av forhorncellene (motornevronene) fører blant annet til kraftsvekkelse og muskelatrofi. De fleste voksne med motornevronsykdom har amyotrofisk lateral

sklerose (ALS), som i Norge har en forekomst på ca. 2,5 per 100 000. Lidelsen debuterer vanligvis rundt 60 års alder og har en overlevelsestid fra diagnosetidspunktet på 3–5 år (2).

Arvelig amyotrofisk lateral sklerose utgjør cirka 10 % av alle tilfellene og viser både dominant (vanligst), recessiv og kjønnsbundet arvegang (1). Den vanligste arvelige formen for amyotrofisk lateral sklerose forårsakes av mutasjon i superoksid dismutase (*SOD1*)-genet. Flere mutasjoner i dette genet er påvist med en viss korrelasjon mellom genotype og fenotype. Mutasjoner i *SOD1*-genet finnes også blant pasienter med antatt sporadisk amyotrofisk lateral sklerose. I tillegg til arvelige former for amyotrofisk lateral sklerose, der forhorncellebetingede utfall er de klart dominerende kliniske funn, finnes det syndromer der amyotrofisk lateral sklerose-liknende utfall forekommer sammen med f.eks. frontotemporal demens, spastisk paraplegi og parkinsonisme (1).

Kasuistikken belyser hvor viktig det er å komme frem til en genetisk diagnose. Funn av en kjent sykdomsgivende mutasjon gjør videre utredning unødvendig. I tillegg gir funnet prognostiske opplysninger. Selv om genotype-fenotype-korrelasjon ikke alltid sammenfaller, kan sammenlikning av mange pasienter med samme mutasjon oftest si

noe om utviklingen av sykdommen. For eksempel er den *SOD1*-mutasjonen som pasienten fikk påvist, assosiert med amyotrofisk lateral sklerose som starter asymmetrisk i ett bein, utvikler seg langsomt og sjelden gir bulbære utfall (3). Bulbære utfall er den vanligste årsaken til morbiditet og mortalitet hos pasienter med amyotrofisk lateral sklerose.

Laurence A. Bindoff
laurence.bindoff@helse-bergen.no
Institutt for klinisk medisin
Universitet i Bergen
og
Avdeling for nevrologi
Haukeland universitetssykehus
5021 Bergen

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J Rare Dis 2009; 4: 3.
2. Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? Neurology 2000; 55: 1262–6.
3. Aoki M., et al., Mild ALS in Japan associated with novel SOD mutation. Nat Genet, 1993; 5: 323–4.

Mottatt 4.1. 2011, første revisjon innsendt 17.1. 2011, godkjent 19.1. 2011. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen.