

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V06220383

Cerebellar ataksi-neuropati-vestibulær arefleksi-syndrom

Tua Vinther-Jensen^{1, 2}, Morten Dunø³, Harpa Maria Ingólfssdóttir⁴, Christian Krarup⁵, Jørgen E. Nielsen¹ & Johannes K. Jakobsen^{6, 7}

1) Neurogenetisk Klinik & Forskningslaboratorium, Hukommelsesklinikken, Afdeling for Hjerne- og Nervesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Neurologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 3) Afdeling for Genetik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Øre, Næse og Halsafdelingen, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 5) Afdeling for Hjerne- og Nerveundersøgelser, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 6) Neuromuskulær Klinik, Afdeling for Hjerne- og Nervesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 7) Neurologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital

Ugeskr Læger 2023;185:V06220383

Kombinationen af cerebellar ataksi og vestibulær dysfunktion forekommer ved flere genetiske sygdomme som f.eks. Friedreichs ataksi og flere forskellige typer af spinocerebellar ataksi (SCA), herunder SCA1, SCA3 og SCA6. I det første årti af det 21. århundrede blev det klart, at der fandtes en gruppe patienter med denne kombination af funktionsforstyrrelser, hvor sygdommen ikke var forårsaget af de kendte, patogene, genetiske varianter. Derudover havde en del af patienterne tillige sensorisk neuropati. Allerede i 1990'erne kom de første kasuistikker om patienter med cerebellar ataksi og vestibulær arefleksi [1], men først i 2011 blev en kohorte på 18 patienter med kombinationen af cerebellar ataksi (CA), sensorisk neuropati (N) og bilateral, vestibulær arefleksi (VA) beskrevet som et nyt syndrom (S) med betegnelsen CANVAS [2, 3]. I 2019 blev den biallelliske ekspansion af pentanukleotidet AAGGG i genet *RFC1* (replikationsfaktor C, subunit 1) på kromosom 4 påvist som årsag til CANVAS [4, 5], som derved er en recessiv, arvelig sygdom. Syndromet CANVAS har således været kendt i en årrække, men den genetiske baggrund og hermed den præcise årsag til CANVAS er nyopdaget og endnu ikke fuldt beskrevet. Hensigten med denne statusartikel er at gøre læger i Danmark opmærksomme på forekomst, forløb, symptomatologi, undersøgelsesfund og håndtering af syndromet.

HOVEDBUDSKABER

- Cerebellar ataksi, sensorisk neuropati og bilateral vestibulær arefleksi-syndromet CANVAS er en sent debuterende og langsomt progredierende neurodegenerativ sygdom.
- Ætiologien er en intronbeliggende biallellisk pentanukleotidekspansion i *RFC1*.
- CANVAS er autosomal, recessiv arvelig med formodet høj bærerfrekvens.

FOREKOMST

Uselektrede befolkningsundersøgelser af forekomsten af CANVAS findes endnu ikke, mens anlægsbærerforekomsten af *RFC1*-AAGGG-ekspansion estimeres til 0,7-6,8% [4-6]. Det indebærer, at den forventede forekomst af den biallelliske AAGGG-ekspansion kan beregnes til mellem 1:200 og 1:20.000 i den

kaukaside befolkning. Prævalensen af symptomatisk CANVAS vil dog være betydeligt mindre, idet sygdommen oftest debuterer i sjette dekade (19-76 år). Der er ikke observeret sammenhæng mellem allel størrelsen, som varierer mellem ca. 400 og 2.000 repeats, og debuttidspunktet [4]. Arvegangen er autosomal recessiv, hvilket forklarer den høje forekomst af sporadisk forekommende CANVAS. Flere forskellige pentanukleotideksansioner er fundet i *RFC1*, men kun AAGGG synes at være sygdomsfremkaldende blandt kaukasider [7].

KLINISK PRÆSENTATION

CANVAS udgøres af en triade af en oftest sent debuterende og langsomt progredierende ataksi, svækkelse af den vestibulo-okulære refleks (VOR) og en sensorisk neuropati, en såkaldt neuronopati. Alle dele af denne symptomtriade bidrager til balancebesvær og gangusikkerhed [2, 3]. Cerebellar ataksi kan være ledsaget af dysfagi og dysartri. Ved undersøgelsen kan ses trunkal ataksi, ataktisk gang, dysmetri i både arme og ben, intentionstremor, downbeat nystagmus, anden blikretningsnystagmus og opbrudte øjenfølgebevægelser. Sensorisk neuropati rammer både den centrale og perifere udløber fra de sensoriske spinalgangliaceller, som transmitterer stillings-, vibrations- og berøringssans. Usikkerhed ved stand med lukkede øjne (Rombergs test) er et hyppigt fund, mens de dybe senereflekser ofte er bevarede. Den vestibulære arefleksi giver anledning til svækkelse af VOR-aktiviteten, hvilket vanskeliggør evnen til at holde blikket fikseret ved bevægelse af hovedet. Patienten vil i stedet forsøge at fastholde synsindtrykket i fovea ved hjælp af catch-up-sakkader. Bilateral påvirkning af VOR giver anledning til oscillopsi med sløret syn i forbindelse med hovedbevægelse og gangusikkerhed, da synsfeltet ofte opleves som hoppende under gang.

I et studie af *Cortese et al* fra 2020 blev 100 patienter med en biallellisk *RFC1*-AAGGG-ekspansion genundersøgt ti år (0-50 år) efter sygdomsdebut [8]. I alt 96 personer klagede over gangusikkerhed, 76 havde sensoriske symptomer, 52 havde dysartri, 32 havde oscillopsi, og 27 havde dysfagi. Autonome forstyrrelser blev rapporteret hos 32. Hos 32 patienter var tør kronisk hoste det første symptom, som hos en tredjedel forekom godt 20 år før de neurologiske symptomer. Gangusikkerhed og sensoriske forstyrrelser forekom midt i sjette dekade. Dysartri, oscillopsi og dysfagi forekom typisk lidt senere, i 60-årsalderen. Alle 100 patienter havde symptomer eller tegn på sensorisk neuropati. Ingen havde isoleret cerebellar ataksi eller vestibulær arefleksi som eneste kliniske manifestation, mens 15 patienter havde sensorisk neuropati som isoleret udfald.

Sygdomsforløbet er langsomt progredierende, og handicapgraden er betydelig, men manifesterer sig først efter en årrække. Efter ti år (0-42 år) anvendte 55 patienter støtte i form af stok, og kørestol anvendtes af 25 patienter efter 15 år (2-38 år). Den mediale dødsalder var 77 år (59-87 år) [8].

Forekomst af cerebellar ataksi, sensorisk neuropati og bilateral vestibulær arefleksi i kliniske studier

Idiopatisk, late-onset, cerebellar ataksi

I et studie af *Montaut et al* af 163 patienter med ataksi fandtes 100 med idiopatisk, late-onset, cerebellar ataksi (ILOCA), 21 med idiopatisk, early-onset, cerebellar ataksi (IEOCA) og 42 med multipel systematrofi (MSA-C). Man identificerede den biallelliske pentanukleotideksansion hos 15% i ILOCA-gruppen, men ingen i grupperne med IEOCA eller MSA-C [9]. Et finsk studie fra 2021 undersøgte en population på 96 patienter med cerebellar ataksi. Hos 63 af patienterne blev der stillet en molekylær-genetisk diagnose, hvoraf fem patienter (8%) fik påvist en biallellisk *RFC1*-AAGGG-ekspansion [10].

Kronisk idiopatisk aksonal polyneuropati

Forekomsten af polyneuropati i den kaukaside befolkning er 1,0-2,4% [11, 12], og blandt personer over 65 år er forekomsten 7%. I et klinisk og genetisk, engelsk-italiensk studie af *Currò et al* fra 2021 af 225 patienter med

kronisk idiopatisk aksonal polyneuropati var der 100 tilfælde af ren sensorisk type og 125 med en blandet sensorisk-motorisk affektion. Blandt patienterne med ren sensorisk neuropati havde 43 (37%) en biallellisk *RFC1*-AAGGG-ekspansion, mens ingen i den blandede sensorisk-motoriske gruppe havde ekspansionen. I gruppen af 43 patienter med biallellisk *RFC1*-AAGGG-ekspansion fandtes klinisk sensorisk tab hos alle af overvejende distal symmetrisk karakter, typisk for aksonal polyneuropati, mens 26 (70%) af patienterne havde kronisk hoste. Elektrofysiologisk var fordelingen af neuropatien primært distal og til stede i både arme og ben, hvilket taler for en neuronopati med angreb på spinalgangliecellen. Den sensoriske amplitude var reduceret hos alle, tydende på nervefibertab, mens den motoriske amplitude var normal fraset hos to patienter. I alt 18 (42%) havde udelukkende en sensorisk neuropati, og 58% havde lette tegn på cerebellar ataksi og/eller vestibulopati, ofte uden symptomer. Hyppigheden af kronisk idiopatisk aksonal polyneuropati i befolkningen er betydelig. Hvis forekomsten af *RFC1*-pentanukleotidekspansion ved sensorisk neuropati med ukendt ætiologi er som observeret hos *Currò et al*, har vi foreløbig kun set toppen af isbjerget [13].

Idiopatisk vestibulær arefleksi

Uni- og bilateral vestibulær arefleksi kan forekomme som isoleret sygdomsmanifestation med flere forskellige ætiologier. Bilateral, vestibulær arefleksi bliver ofte overset eller diagnosticeret med forsinkelse, da symptomer og kliniske fund kan præsentere sig noget anderledes og mere uspecifikt end ved unilateral affektion. Hvor unilateral, vestibulær arefleksi typisk præsenterer sig med akut opstået vertigo, kan den bilaterale arefleksi præsentere sig uden vertigo, primært med nedsat balance og oscillopsi [14]. Patienter med bilateral, vestibulær arefleksi er endnu ikke undersøgt systematisk med genetisk analyse [14], men det må forventes, at fremtidige screeninger vil afsløre, at *RFC1*-AAGGG-ekspansionen spiller en rolle.

Vigtige differentialdiagnoser til cerebellar ataksi, sensorisk neuropati og vestibulær arefleksi kan ses i Tabel 1.

TABEL 1 De vigtigste differentialdiagnoser til CANVAS-triadesymptomerne.

<i>Cerebellar ataksi</i> Spinocerebellare ataksier Friedreichs ataksi Multipel systematrofi Alkoholisk cerebellar dysfunktion
<i>Sensorisk neuropati</i> Paraneoplastisk sygdom B ₁₂ -vitaminmangel Hereditær sensorisk neuropati Inflammatorisk neuropati Sjögrens syndrom
<i>Bilateral vestibulær dysfunktion</i> Ototoksisk medicin Bilateral Menières sygdom Bilateralt vestibulært schwannom Neurosarkoidose Cogans syndrom Behçets syndrom Systemisk lupus erythematosus Wegeners granulomatose Susacs syndrom Autoimmune lidelser

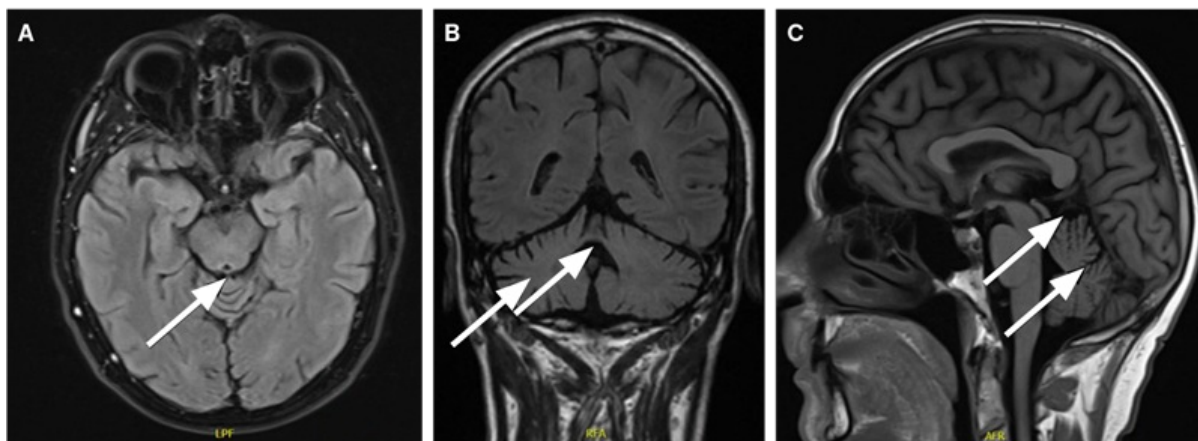
CANVAS: cerebellar ataksi, sensorisk neuropati og bilateral vestibulær arefleksi-syndrom.

UNDERSØGELSESMETODER

MR-skanningsundersøgelse

Koronale, fluid-attenuated inversion-recovery (Flair)- og T1-vægtede sekvenser bruges til bestemmelse af cerebellar atrofi af vermis (Figur 1), mens sagittale og aksiale T2-vægtede billeder anvendes til bestemmelse af medullær atrofi og signalændring i bagstrengsområdet. Cortese *et al* fandt at cerebellar vermis-atrofi kunne påvises hos 63%, medullær atrofi hos 45% og øget signalintensitet i bagstrengen hos 12% af patienterne med CANVAS og *RFC1*-AAGGG-ekspansion [8].

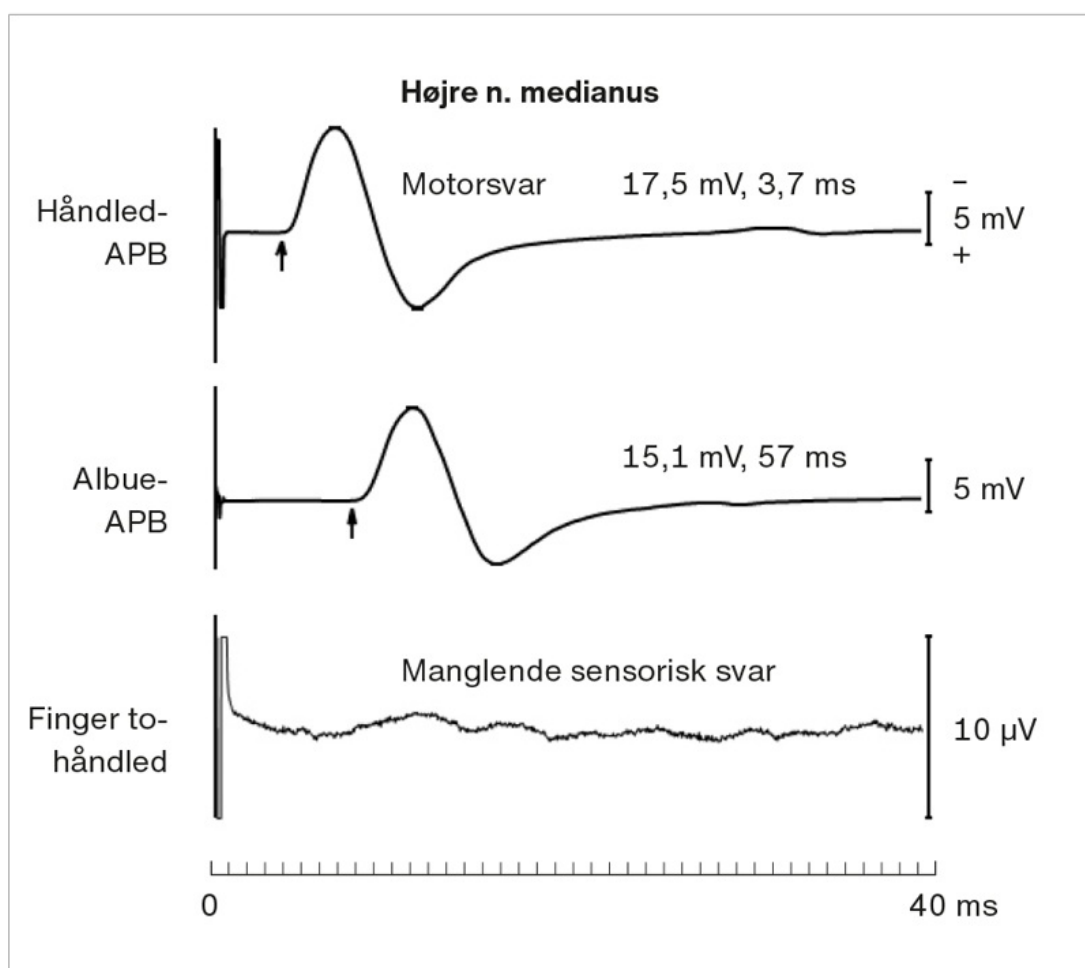
FIGUR 1 MR-skanninger af hjernen hos patienter med cerebellar ataksi, sensorisk neuropati og bilateral vestibulær arefleksi-syndromet CANVAS viser atrofi (pile) af vermis og cerebellum hos mere end 60% med verificeret *RFC1*-AAGGG-ekspansion. **A.** T1-vægtet aksialt snit. **B.** Fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR)-vægtet, koronalt snit med tydelig atrofi af de cerebellare hemisfærer. **C.** T1-vægtet sagittalt snit med atrofi af især den anteriore og dorsale del af vermis.



Elektrofysiologisk undersøgelse

Ved nerveledningsundersøgelse hos patienter med sensorisk neuropati er de sensoriske potentialer fraværende eller reducerede i alle ekstremiteter, mens de motoriske muskelpotentialer er bevarede, således som det er illustreret hos patienten i **Figur 2**. Undersøgelsen foretages typisk i 4-6 nerver og muskler. Fraværende amplituder defineres som manglende aktionspotentialer i alle undersøgte nerver. Ved distal, sensorisk, aksonal neuropati ses helt overvejende amplitudereduktion distalt i underekstremiteterne. Hos *Cortese et al* fandtes reducerede/fraværende sensoriske potentialer hos alle 95 undersøgte patienter med *RFC1*-AAGGG-ekspansion [8].

FIGUR 2 Nerveledningsundersøgelse i højre n. medianus hos en 68-årig kvinde med cerebellar ataksi, sensorisk neuropati og bilateral vestibulær arefleksi-syndromet CANVAS. Motorisk respons: Ved stimulation ved håndled og albue blev registreret svar fra m. abductor pollicis brevis (APB) med normal amplitude, latens og ledningshastighed. Sensorisk respons: Ved stimulation af finger to og registrering ved håndled kunne ikke registreres svar.



Vestibulær undersøgelse

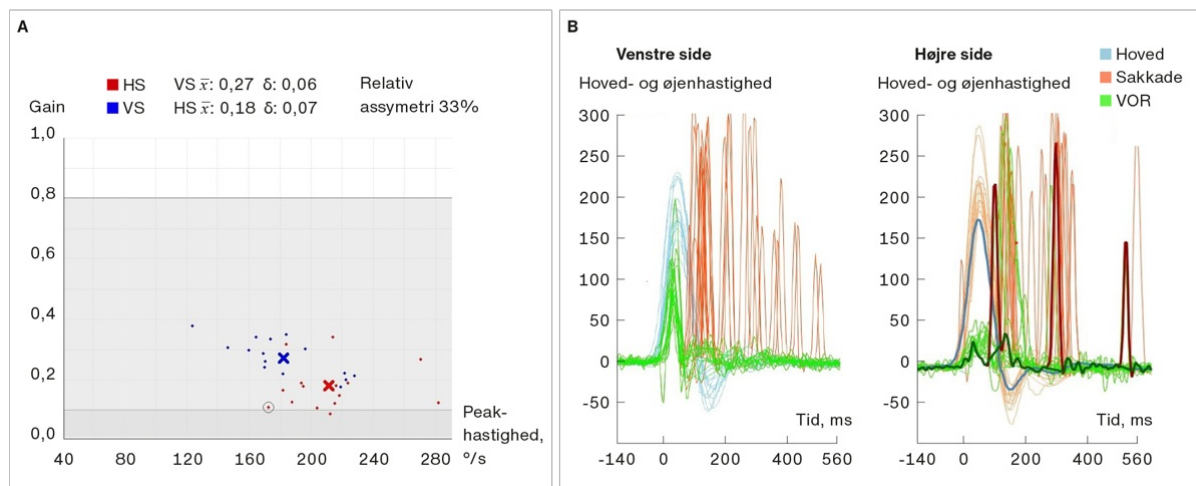
Ved vestibulær arefleksi ses reduceret eller ophævet VOR-aktivitet, som kan demonstreres med flere teknikker:

Video-head-impulse-test

Med en specialudviklet brille med indbygget højhastighedskamera og gyroskop kan hastigheden af øjenbevægelse i forhold til hovedbevægelse undersøges. Her drejes patientens hoved 15-20° med 100-150°/s i det buegangsplan, der undersøges. Softwaren udregner øjenhastighed/hovedhastighed, den såkaldte gain-værdi (Figur 3). En værdi under 0,7 tyder på nedsat funktion i VOR-aktivitet, hvis der samtidig er kompensatoriske

sakkader til fastholdelse af blikket [15]. Denne undersøgelsesmetode bliver mere og mere udbredt blandt privat praktiserende otologer, hvorfor man må regne med en øget diagnosticering af patienter med bilateral, vestibulær arefleksi.

FIGUR 3 A. Gain-værdi: hastighed af øjenbevægelse i forhold til hovedbevægelse for både venstre (blå) og højre (rød) side. Normal gain-værdi > 0,7-0,8. På billedet vises nedsat gain bilateralt pga. påvirkning af vestibulo-okulær refleks (VOR). **B.** Hastighed af hovedbevægelse med rød og blå farve. Den grønne linje viser manglende prompte øjenbevægelser. I stedet ses langsommere kompensatoriske øjenbevægelser, såkaldte kompensatoriske sakkader: røde smalle spikes.



Kalorimetri

Lunkent og varmt vand (30 °C og 44 °C) anvendes til fremkaldelse af nystagmus ved stimulation af den laterale buegang. Manglende respons tyder på nedsat vestibulær funktion (slow-phase velocity under 11°/s) [16].

Cortese et al fandt bilateral svækkelse hos 91% af patienter med påvist biallellisk ekspansion [8].

Genetisk undersøgelse

PCR anvendes rutinemæssigt til bestemmelse af AAGGG/AAAAG-repeats i intron i *RCF1*.

Cortese et al anbefaler, at genetisk undersøgelse for *RCF1*-AAGGG-ekspansionen foreløbig begrænses til patienter med CANVAS-triaden eller til kombinationen af sensorisk neuropati og kronisk tør hoste [8].

BEHANDLING

Grundig familieanamnese og tilbud om henvisning til genetisk rådgivning af alle patienter er vigtigt. Den hyppigste sygdomsmanifestation er gangusikkerhed, som sent i forløbet kan medføre behov for hjælpemidler i form af gangredskaber eller kørestol. Faldhyppigheden er ikke opgjort, men må formodes at være betydelig. Rådgivning med faldprofylakse med fysioterapeutisk balance- og styrketræning bør tilbydes alle. Ligeledes bør der tilbydes undersøgelse for og eventuel behandling af osteoporose. Ergoterapeutisk vurdering og behandling af dysartri og dysfagi er ønskelig hos en mindre gruppe patienter. Ved oscillopsi kan tilbydes instruktion i egen øvelse af blikbevægelser med henblik på afhjælpning af synsvanskelighederne. Neuropatiske smerter kan forsøges behandlet medikamentelt med f.eks. pregabalin eller codein [17].

DISKUSSION

Den forventede forekomst af den biallelliske *RFC1*-AAGGG-ekspansion varierer mellem 1:200 og 1:20.000. Denne variation indebærer så stor usikkerhed, at håndteringen i det danske sundhedsvæsen er vanskelig at fastlægge på nuværende tidspunkt. *Currò et als* observation, at 37% af alle patienter med distal aksonal sensorisk polyneuropati skulle have den biallelliske AAGGG-ekspansion i *RFC1*, medfører imidlertid, at den samlede hyppighed af CANVAS-spektrumssygdom kunne være tættere på det høje estimat. For at få afklaret forekomsten af CANVAS hos patienter med aksonal sensorisk polyneuropati er der behov for uselektede befolkningsstudier.

Det er ikke muligt med den eksisterende datamængde på nuværende tidspunkt at foreslå en overordnet plan for organiseringen af indsatsen i Danmark. Der gives tre kliniske anbefalinger: 1) Hos patienter med vestibulær arefleksi bør tør hoste og /eller gangforstyrrelse med manglende stillingssans føre til henvisning til neurolog. 2) Hos patienter med sensorisk polyneuropati med ataktisk gangforstyrrelse bør tør hoste føre til otologiske undersøgelser for vestibulær arefleksi og genetisk undersøgelse for AAGGG-ekspansionen i *RFC1*. 3) Patienter med CANVAS bør tilbydes rådgivning og behandling i afdelinger, som håndterer patienter med neurodegenerative sygdomme.

Korrespondance Johannes K. Jakobsen. E-mail: johannes.klitgaard.jakobsen@regionh.dk

Antaget 21. marts 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 8. maj 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V06220383

SUMMARY

Cerebellar ataxia-neuropathy-vestibular areflexia-syndrome

Tua Vinther-Jensen, Morten Dunø, Harpa Maria Ingolfsdottir, Christian Krarup, Jørgen E. Nielsen & Johannes K. Jakobsen

Ugeskr Læger 2023;185:V06220383

CANVAS including its clinical components of cerebellar ataxia, sensory neuropathy and vestibular areflexia is presented in this review. An intronic biallelic pentanucleotide expansion in *RFC1* is the genetic cause of CANVAS. Several patients diagnosed with isolated “idiopathic” neurological or otological conditions might have a CANVAS spectrum disorder. The number of CANVAS patients may well increase considerably in the near future, making it important to consider the diagnostic set-up and infrastructure for counselling, treatment and follow-up in the Danish healthcare system.

REFERENCER

1. Dupré M, Hermann R, Tilikete CF. Update on cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Cerebellum*. 2021;20(5):687-700. doi: 10.1007/s12311-020-01192-w.
2. Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM et al. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology*. 2011;76(22):1903-10.
3. Szmulewicz DJ, McLean CA, MacDougall HG et al. CANVAS an update: clinical presentation, investigation and management. *J Vestib Res*. 2014;24(5-6):465-74. doi: 10.3233/VES-140536.
4. Cortese A, Simone R, Sullivan R et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in *RFC1* is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet*. 2019;51(4):649-658.

5. Rafehi H, Szmulewicz DJ, Bennett MF et al. Bioinformatics-based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in RFC1 causes CANVAS. *Am J Hum Genet.* 2019;105(1):151-165. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.05.016.
6. Syriani DA, Wong D, Andani S et al. Prevalence of RFC1-mediated spinocerebellar ataxia in a North American ataxia cohort. *Neurol Genet.* 2020;6(3):e440. doi: 10.1212/NXG.0000000000000440.
7. Scriba CK, Beecroft SJ, Clayton JS et al. A novel RFC1 repeat motif (ACAGG) in two Asia-Pacific CANVAS families. *Brain.* 2020;143(10):2904-2910. doi: 10.1093/brain/awaa263.
8. Cortese A, Tozza S, Wai YY et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain.* 2020;143(2):480-490.
9. Montaut S, Diedhiou N, Fahrer P et al. Biallelic RFC1-expansion in a French multicentric sporadic ataxia cohort. *J Neurol.* 2021;268(9):3337-3343.
10. Lipponen J, Helisalmi S, Raivo J et al. Molecular epidemiology of hereditary ataxia in Finland. *BMC Neurol.* 2021;21(1):382. doi: 10.1186/s12883-021-02409-z.
11. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA et al. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(1):5-20. doi: 10.1007/s10654-015-0094-6.
12. Hughes RAC. Peripheral neuropathy. *BMJ.* 2002;324(7335):324:466-9.
13. Currò R, Salvalaggio A, Tozza S et al. RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. *Brain.* 2021;144(5):1542-1550.
14. Paredis S, van Stiphout L, Remmen E et al. DISCOHAT: an acronym to describe the spectrum of symptoms related to bilateral vestibulopathy. *Front Neurol.* 2021;12: 771650. doi: 10.3389/fneur.2021.771650.
15. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG et al. The video head impulse test. *Front Neurol.* 2017;8:258. doi:10.3389/fneur.2017.00258.
16. Gonçalves DU, Felipe L, Lima TMA. Interpretation and use of caloric testing. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(3):440-6.
17. Thieme A, Depienne C, Timmann D. Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): from clinical diagnosis towards genetic testing. *Med Genet.* 2021;33(4):301-310.