

## Kasuistik

Ugeskr Læger 2023;185:V03230207

# Sent debuterende ataksi og chorea samt dystoni som led i CANVAS

Michael Hougård Møller & Bo Biering-Sørensen

Klinik for Bevægeforstyrrelser, Afdeling for Hjerne og Nervesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2023;185:V03230207

Gennem årtier har man kendt til patienter med samtidig forekomst af cerebellær ataksi, sensorisk neuropati og vestibulær dysfunktion, men først i 2011 blev syndromet navngivet cerebellær ataksi, neuropati og vestibulær arefleksi-syndrom (CANVAS) [1]. I 2019 påviste *Cortese et al*, at langt hovedparten af tilfælde af CANVAS skyldes en biallellisk ekspansion i *replication factor C subunit 1 (RFC1)* [2]. Sygdomsspektret vides nu at være bredere end oprindeligt beskrevet.

## SYGEHISTORIE

En 62-årig kvinde blev henvist grundet balancebesvær udviklet over to-tre år. Pårørende lagde mærke til motorisk uro. Siden 32-årsalderen havde der været tør hoste. Trods ekstensiv udredning forblev baggrunden for hosten ukendt. Familieanamnesen var upåfaldende.

Objektivt fandtes generaliseret chorea og let cervikal og facial dystoni. Gangen var selvstændig uden faldtendens, men dog med let gangataksi. Talen var uden oplagt dysartri, og patienten blev vurderet kognitivt intakt. Bedside head impulse-test påviste catch up-sakkader forenelig med en bilateral vestibulær dysfunktion. Såvel klinisk som neurofysiologisk havde patienten en sensorisk polyneuropati. Elektromyografi påviste dyston aktivitet cervikalt. De biokemiske undersøgelser viste normale resultater, og MR af cerebrum var upåfaldende. Genetisk testning bekræftede en biallellisk ekspansion i *RFC1*. Testning for Huntingtons chorea var negativ.

## DISKUSSION

Kendetegnende for CANVAS er balancebesvær betinget af samtidig cerebellær, sensorisk og vestibulær affektion. De sensoriske udfald var så beskedne, at de i sig selv ikke kunne forklare gangataksien, hvorfor en cerebellær komponent blev mistænkt. Desuden påvistes vestibulær dysfunktion i form af en bilateral positiv head impulse-test. Patienten kunne desuden berette om

tiltagende hoste gennem årtier, hvilket er almindeligt ved tilstanden. Mere end 60% har kronisk hoste [3].

Gangusikkerheden debuterer i reglen i 50'erne, hvorimod hoste typisk starter tidligt og op til tre årtier før de øvrige symptomer. Sygdommen er langsomt progredierende. Efter 10 års sygdomsvarighed (hoste ikke medregnet) vil halvdelen have brug for et gangredskab [4]. En række symptomer er beskrevet som en del af CANVAS (**Tabel 1**).

**TABEL 1** Cerebellær ataksi, neuropati og vestibulær arefleksi-syndrom (CANVAS)/ *replication factor C subunit 1 (RFC1)*-relateret sygdom: symptomer og hyppighed. Baseret på 100 individer med genetisk verificeret *RFC1*-sygdom [3, 4].

Kliniske symptomer og objektive fund	Hyppighed, % (andel, %)
<i>Sensorisk neuropati</i>	(100 <sup>a</sup> )
Symptomerne omfatter: Balancebesvær Tab af følesans Følelse af nåle Smertes Kramper	
Objektiv undersøgelse viser: Ændret sensorik – nålestik, vibration, positionssans – i alle ekstremiteter Reflekser kan være alt fra normale, nedsatte til øgede Positiv Romberg-test og dysmetri forværret af øjenlukning Normal trofik, tonus og styrke Normalt plantarrespons	
<i>Bilateral vestibulær arefleksi</i>	69 <sup>b</sup> (93 <sup>c</sup> )
Symptomer omfatter: Oscillopsi, dvs. synsforstyrrelser, hvor genstande synes at svinge/hoppe under hovedbevægelser	
Objektiv undersøgelse viser: Bilateral vestibulær hypofunktion: Manglende/reduceret vestibulookular refleksi ved head impulse-test	
Hoste	64
Forekomsten af den klassiske triade ved CANVAS: Cerebellær ataksi Neuropati Vestibulær arefleksi	63
<i>Cerebellærsyndrom</i>	63
Symptomer omfatter: Balancebesvær Dysartri Dysfagi	
Objektiv undersøgelse er med: Abnorme øjenbevægelser Dysdiadokokinese Ataksi, som er mere udtalt, end hvad der er forklaret ved sensorisk tab	
<i>Dysautonomi (mild og sjældent invaliderende)</i>	32 <sup>d</sup> (50 <sup>e</sup> )
Symptomer omfatter: Postural hypotension Erektildysfunktion Vandladningsproblemer Kronisk forstoppelse og/eller diarré Kvalme Opkastning/oppustethed efter et lille måltid Anhidrose eller øget svedtendens Tør mund/øjne	
Objektiv undersøgelse omfatter: Autonom test for sympatisk og parasympatisk dysfunktion: ortostatisk blodtryksmåling, vippelejetest, ekg-overvågning af hjertefrekvensvariation under Valsalvas manøvre	

- a) 100% af dem, der fik foretaget nerveledningsundersøgelse.  
b) 69% er den andel, der beskrev symptomer på vestibulær arefleksi.  
c) 93% af dem, der blev testet med head impulse-test.  
d) 32% var, hvor mange der havde symptomer på dysautonomi.  
e) 50% af dem, der fik foretaget abnorm test for dysautonomi.

Patienten i denne sygehistorie er diagnosticeret allerede efter to-tre års sygdomsvarighed, fraset hosten, og der kunne ikke påvises atrofi i vermis cerebelli, hvilket ellers er tilfældet i hovedparten af de publicerede kasuistikker. Dette kan afspejle en tidligere sygdoms fase sammenlignet med

øvrige cases, hvor patienterne på diagnosetidspunktet generelt har været syge gennem en længere årrække. Der kan gå 10 år fra debut (hoste ikke medregnet), til patienten opfylder triaden af symptomer [5]. Gangen havde foruden et ataktisk tillige et choreatisk præg af overvejende athetoid karakter. Som udtryk for chorea sås i hvile ufrivillige og uensartede bevægelser af ekstremiterne. Forekomsten af chorea såvel som dystoni gør denne case usædvanlig. Der er kun rapporteret chorea hos få. Orofacial dystoni er rapporteret hos ca. 5% [5], og vi er ikke vidende om, at cervikal dystoni tidligere er rapporteret. Blandt genetisk verificerede tilfælde er der fundet en stor fænotypisk variation. De kliniske manifestationer hos 100 personer med CANVAS/*RFC1*-spektrumsygdom blev evalueret i et retrospektivt studie af *Cortese et al* i 2020 (se Tabel 1). Sensorisk affektion lader til at kunne påvises hos alle. I hvor høj grad det fulde spektrum påvises, afhænger af sygdomsvarigheden, og af hvor specifikt der undersøges. F.eks. vil en vestibulær affektion ikke nødvendigvis kunne påvises ved head impulse-test [4].

Den primære differentialdiagnose i dette tilfælde var Huntingtons chorea. Ved andre mere typiske præsentationsformer vil differentialdiagnostiske overvejelser indbefatte multipel systematrofi, Friedreichs ataksi og en række spinocerebellære ataksier [4, 5]. Desuden må man overveje, om symptombilledet kan skyldes flere samtidigt optrædende sygdomme.

Ekspansionen kan kun påvises ved målrettet molekylærgenetisk undersøgelse. Ved rutinemæssig ordination af ataksipanel vil testning for biallellisk ekspansion i *RFC1* ikke være indeholdt. Analysen er først blevet tilgængelig i Danmark i 2022. Forekomsten af flere af kardinalsymptomerne, og særligt hvis der samtidig er uforklaret kronisk hoste, bør føre til, at testning tilbydes.

**Korrespondance** *Michael Hougård Møller*. E-mail: michael.hougaard.moeller@regionh.dk

**Antaget** 21. juli 2023

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk) 4. september 2023

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** *Ugeskr Læger* 2023;185:V03230207

## SUMMARY

### Late onset ataxia, chorea, and dystonia due to CANVAS

Michael Hougård Møller & Bo Biering-Sørensen

*Ugeskr Læger* 2023;185:V03230207

In this case report, we present a case of a 62-year-old woman with unsteadiness due to CANVAS. In addition to sensory, cerebellar, and vestibular affection she had unusual features in the form of chorea and facial dystonia. Moreover, she had cervical dystonia which, to the best of our

knowledge, has not previously been reported in CANVAS.

## REFERENCER

1. 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.
2. 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):649-58.
3. Cortese A, Tozza S, Yau WY et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain*. 2020;143(2):480-490. doi: 10.1093/brain/awz418.
4. Cortese A, Reilly MM, Houlden H. RFC1 CANVAS / Spectrum Disorder, 2020. I: Adam MP, Mirza GM, Pagon RA et al, red. GeneReviews®. University of Washington, 1993-2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564656/> (6. mar 2023).
5. Träschütz A, Cortese A, Reich S et al. Natural history, phenotypic spectrum, and discriminative features of multisystemic RFC1 disease. *Neurology*. 2021;96(9):e1369-e1382. doi: 10.1212/WNL.0000000000011528.