

Von CANVAS zu RFC1-assoziierten Erkrankungen – ein Update

Von der Erstbeschreibung Anfang der 1990er-Jahre im Sinn einer zerebellären Ataxie plus bilaterale Vestibulopathie und der syndromalen Charakterisierung als CANVAS-Syndrom (Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia) 2011 hat sich mit dem Nachweis einer biallelischen Pentanukleotidexpansion im RFC1-Gen das Spektrum der sogenannten RFC1-assoziierten Erkrankungen massgeblich erweitert. Diese Entwicklung wird in dieser Übersichtsarbeit zusammenfassend dargestellt, die klinischen Kernbefunde wie sensorische Polyneuropathie, bilaterale Vestibulopathie, zerebelläres Ausfallsyndrom, chronischer nicht-produktiver Husten und dysautonome Funktionsstörungen sowie die diagnostischen Schritte diskutiert und das Spektrum der beobachteten Phänotypen beschrieben. Ebenso werden relevante Differenzialdiagnosen berücksichtigt und therapeutische Möglichkeiten beschrieben.

Foto: z/vg



Alexander A. Tarnutzer

von Alexander A. Tarnutzer^{1,2}

Einleitung

Bereits zu Beginn der 1990er-Jahre wurden erste Patienten mit zerebellärer Ataxie plus bilateraler Vestibulopathie beschrieben und 2004 als CABV (Cerebellar Ataxia With Bilateral Vestibulopathy) Syndrom eingeordnet (1). Mit zunehmenden Fallzahlen zeigte sich im Folgenden, dass weitere klinische Befunde zu dieser Entität dazugehören. In der Folge wurde die Kombination aus langsam progredienter zerebellärer Ataxie, bilateraler Vestibulopathie und axonaler überwiegend sensorischer Polyneuropathie erstmals 2011 als syndromale Entität (CANVAS, Cerebellar Ataxia With Neuropathy And Vestibular Areflexia Syndrome) zusammengefasst (2). In dieser Patientenkohorte wurde zudem auch ein gehäuftes Auftreten einer orthostatischen Dysregulation (3), neuropathischer Schmerzen sowie eines chronischen Hustens (4) beschrieben. Die 2016 publizierten diagnostischen Kriterien zum CANVAS-Syndrom unterscheiden ein klinisch mögliches, klinisch wahrscheinliches und klinisch gesichertes CANVAS-Syndrom und liefern zudem auch Kriterien für ein autopsisch gesichertes CANVAS-Syndrom (Tabelle) (5). Aufgrund der familiären Häufung wurde eine genetische Ursache vermutet und schliesslich 2019 von zwei unabhängigen Gruppen bestätigt. Zugrundeliegend für das CANVAS-Syndrom konnte ein Polymorphismus im Replication Factor-Complex-Subunit-1-(RFC1-)Gen nachgewiesen werden, das in der DANN-Reparatur und Replikation eine wichtige Rolle spielt (6, 7). Dabei fand sich eine biallelische (homozygote) Pentanukleotidexpansion (AAGGG) im zwei-

ten Intron des RFC1-Gens (8), die bei über 90% aller sporadischen und familiären CANVAS-Patienten ursächlich zugrunde liegt. Der klinische Phänotyp bei RFC1-assoziierten Erkrankungen kann jedoch erheblich variieren (9) und es kann bei bis zu einem Drittel der Patienten eine inkomplette klinische Präsentation vorliegen, wie bei anschliessender systematischer Testung von Patientenkohorten mit bislang unklarer zerebellärer Ataxie (10), isolierter sensorischer Neuropathie (11) oder bilateraler Vestibulopathie (12) gezeigt werden konnte. Häufig findet sich zudem ein chronischer, nicht produktiver Husten (64–97%) sowie auch eine autonome Dysfunktion (v. a. im Sinn einer orthostatischen Dysregulation) (48–50%) (13, 14). Eine zerebelläre Ataxie ohne begleitende sensorische Neuropathie/Ganglionopathie ist hingegen sehr selten durch eine Mutation im RFC1-Gen bedingt (15).

Das Vorliegen diagnostischer Kriterien und die Möglichkeit einer molekulargenetischen Testung sowie der variable klinische Phänotyp bei Repeat-Expansionen im RFC1-Gen unterstreichen die Wichtigkeit einer dezidierten Abklärung von Patienten mit kombinierten peripheren und zentralen vestibulären Defiziten. Aktuelle Studiendaten legen nahe, dass bei bis zu 22% aller Patienten mit familiärer oder sporadischer spät-beginnender Ataxie eine biallelische Repeat-Expansion im RFC1-Gen verantwortlich sein könnte (8).

Die klinische Präsentation beim CANVAS-Syndrom/RFC1-assoziierten Erkrankungen

Die Prävalenz der CANVAS/RFC1-assoziierten Erkrankungen ist aktuell nicht bekannt. Erste Symptome zeigen sich oft erst in der 5. oder 6. Lebensdekade, das mediane Alter bei Erstsymptomen (ausser eines chronischen Hustens) lag in einer Studie bei 52 Jahren (13). Eine positive

¹ Neurologie, Kantonsspital Baden, Baden, Schweiz

² Medizinische Fakultät, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Familienanamnese für CANVAS/RFC1-assoziierte Erkrankungen liegt nur bei etwa 50% der Patienten vor. Meist entwickeln sich die Kardinalsymptome eines CANVAS langsam und sequenziell, sodass oftmals Jahre vergehen, bis alle 3 Kardinalsymptome vorliegen und die minimalen diagnostischen Kriterien (klinisch mögliches CANVAS-Syndrom) erfüllt sind (5). Bei bis zu 82% der Patienten sind nebst den in der Definition des CANVAS-Syndroms betroffenen Systemen weitere Befunde bei RFC1-assoziierten Erkrankungen im Sinn einer Multisystemerkrankung zu erheben (9). Dabei kann ein chronischer, nicht produktiver Husten den zerebellären Zeichen um Jahre bis mehrere Jahrzehnte vorangehen und war in einzelnen Studien bei bis zu 66% der Patienten vorhanden (9, 13). Gut die Hälfte aller Patienten (55%) benötigt eine Gehhilfe 10 Jahre nach Symptombeginn (Ataxie), eine Rollstuhlbedürftigkeit besteht bei zirka 25% der Patienten 15 Jahre nach Symptombeginn.

Klinische Befunde

Zur klinischen Diagnose eines CANVAS-Syndroms sind das gleichzeitige Vorliegen peripher-vestibulärer sowie zentral-vestibulärer Defizite bei Patienten mit progredienter Ataxie sowie überwiegend sensorischer Polyneuropathie erforderlich. Gemäss den 2016 publizierten diagnostischen Kriterien für ein CANVAS-Syndrom ist zur klinisch gesicherten Diagnose eine quantitative vestibuläre Testung erforderlich, währenddessen ein klinisch wahrscheinliches CANVAS-Syndrom basierend auf einer Kombination von klinischen, elektrophysiologischen und bildgeberischen Befunden festgestellt werden kann (siehe auch *Tabelle* für die Darstellung der verschiedenen Kriterien). Ein Hörverlust ist kein typischer Befund eines CANVAS-Syndroms, wohingegen neuere Publikationen auch auf eine Mitbeteiligung der Pyramidenbahn (spastische Tonuserhöhung, positiver Babinski-Reflex, lebhaftes Muskeleigenreflexe) bei bis zur Hälfte der Patienten hinweisen (14).

Die charakteristische bilaterale Vestibulopathie beim CANVAS-Syndrom ist durch eine vestibuläre Neuronopathie (Ganglionopathie des Ganglion Scarpae) bedingt. Der klinische Nachweis einer solchen bilateralen Vestibulopathie erfolgt über den (klinischen) Nachweis eines beidseitig verminderten vestibulo-okulären Reflexes (VOR) mittels Kopfpulstest (KIT) oder durch die Prüfung der dynamischen Sehschärfe (Dynamic Visual Acuity). Für die Diagnose einer zerebellären Ataxie sind der Nachweis zerebellärer okulomotorischer Störungen (z. B. einer sakkadierten Blickfolge, dysmetrischer Sakkaden, eines Downbeatnystagmus, eines Blickrichtungsnystagmus sowie eines Reboundnystagmus), einer Dysarthrie sowie einer Rumpfataxie erforderlich. Eine Gangataxie kann sowohl zerebellär, vestibulär oder sensorisch bedingt sein und ist dementsprechend unspezifisch. Ebenso kann ein abnormer Rombergtest eine zerebelläre, peripher-vestibuläre oder spinale Funktionsstörung widerspiegeln. Die Prüfung des visuell-verstärkten VOR (Visually-Enhanced VOR, VVOR) erfolgt mittels Durchführung langsamer Kopfrotationen des Patienten in der horizontalen Ebene (ca. 0,5 Hz), während dieser ein Objekt im Raum (meistens die Nase des Untersuchers) fixiert. Im Fall eines defizitären VVOR sind die kompensatorischen Augenbewegungen nicht flüssig, sondern sakkadiert.

Tabelle:

Vorgeschlagene diagnostische Kriterien für das CANVAS-Syndrom (5)

Diagnostische Kriterien für ein klinisch mögliches CANVAS-Syndrom:

- klinischer Nachweis einer bilateralen vestibulären Unterfunktion und
- klinische Zeichen einer zerebellären Unterfunktion und
- abnorme Neurographien hinweisend auf eine Funktionsstörung sensibler Fasern sowie Ausschluss von Druckneuropathien oder anderer bekannter Ursachen für die Neuropathie und
- Ausschluss hereditärer Ataxien, die molekulargenetisch getestet werden können (insbesondere einer spinozerebellären Ataxie Typ 3 sowie einer Friedreich Ataxie)

Diagnostische Kriterien für ein klinisch wahrscheinliches CANVAS-Syndrom:

- klinischer Nachweis eines abnormen visuell-verstärkten vestibulo-okulären Reflexes (Visually-Enhanced Vestibulo-Ocular Reflex, VVOR) und
- zerebelläre Atrophie im MRI und/oder klinische Zeichen einer zerebellären Unterfunktion und
- abnorme Neurographien mit dem Muster einer überwiegend sensorischen Polyneuropathie mit geringer/fehlender Mitbeteiligung motorischer Nerven und
- Ausschluss hereditärer Ataxien, die molekulargenetisch getestet werden können (insbesondere einer spinozerebellären Ataxie Typ 3 sowie einer Friedreich Ataxie)

Diagnostische Kriterien für ein klinisch gesichertes CANVAS-Syndrom:

- Nachweis eines abnormen visuell-verstärkten vestibulo-okulären Reflexes (Visually-Enhanced Vestibulo-Ocular Reflex, VVOR) mittels quantitativer Okulografie (Videookulografie, Videonystagmografie) oder einer Drehstuhltestung und
- Nachweis einer zerebellären Atrophie im MRI mit Beteiligung des anterioren und dorsalen Vermis (Lobuli VI, VIIa und VII) sowie der lateralen zerebellären Hemisphären mit Betonung von Crus I (entsprechend dem vermalen Lobus VII) und
- neurophysiologischer Nachweis einer Neuronopathie (Ganglionopathie) und
- Ausschluss hereditärer Ataxien, die molekulargenetisch getestet werden können (insbesondere einer spinozerebellären Ataxie Typ 3 sowie einer Friedreich Ataxie)

Diagnostische Kriterien für ein histopathologisch gesichertes CANVAS-Syndrom:

- Histologischer Nachweis einer vestibulären Neuronopathie (Ganglionopathie) im Felsenbein
- Charakteristischer Befund in der Autopsie einschliesslich
 - makroskopisch nachweisbare zerebelläre Atrophie mit Betonung des anterioren und dorsalen Vermis (vermale Lobuli VI, VIIa und VII) sowie der lateralen zerebellären Hemisphären mit Betonung von Crus I entsprechend dem vermalen Lobus VII) und
 - mikroskopischem Nachweis eines Verlustes von Neuronen in der Purkinje-Zellschicht im Zerebellum und
 - mikroskopischer Nachweis eines signifikanten Verlustes von Nervenzellen in den Spinalganglien, welcher üblicherweise von einem Verlust myelinisierter Neuronen in den Hintersträngen begleitet ist und
- Ausschluss hereditärer Ataxien, die molekulargenetisch getestet werden können (insbesondere einer spinozerebellären Ataxie Type 3 sowie einer Friedreich Ataxie)



Abbildung 1: Ausgeprägte zerebelläre Atrophie sowohl des anterioren und posterioren Vermis (Panel A, sagittale Ansicht) wie auch der zerebellären Hemisphären (Panel B, axiale Ansicht).

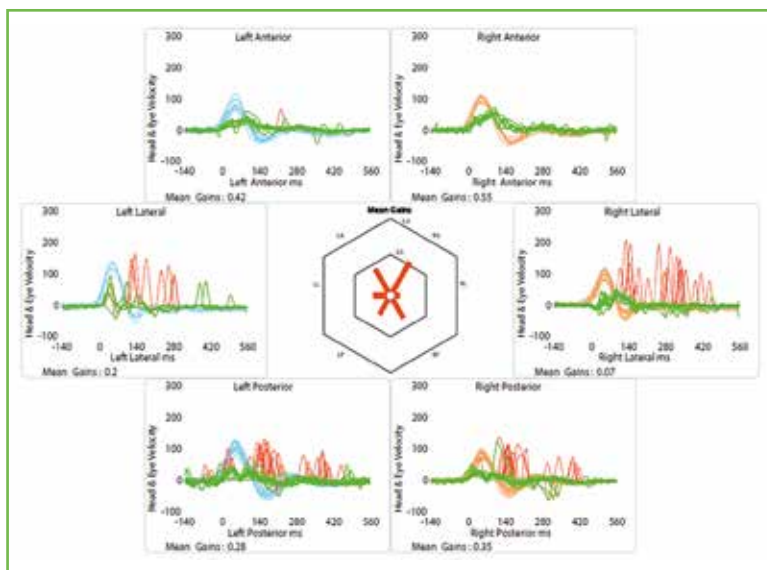


Abbildung 2: Video-Kopfimpuls-Test bei einem Patienten mit CANVAS-Syndrom und Nachweis einer deutlich verminderten peripher-vestibulären Funktion aller 6 Bogengänge.

Zusatzuntersuchungen

Die apparative Testung sollte sowohl ein MRI des Neurocraniums (mit Nachweis einer zerebellären Atrophie mit Betonung des anterioren sowie posterioren Vermis und des Crus I der zerebellären Hemisphären (Abbildung 1) wie auch eine elektrophysiologische Abklärung (ENMG) und eine quantitative vestibuläre und okulomotorische

Testung (einschliesslich Video-Kopfimpulstest der horizontalen und vertikalen Bogengänge (Abbildung 2) und Messung des VWOR) enthalten. Auch eine Mitbeteiligung wenig myelinisierter Nervenfasern im Sinn einer Small Fiber Neuropathy sollte gezielt gesucht werden, entweder mittels Quantifizierung der Sudomotorik oder mittels einer Hautbiopsie. Bei klinisch hohem Verdacht auf ein CANVAS-Syndrom sollte die molekulargenetische Testung (Nachweis einer biallelischen Pentanucleotidexpansion im RFC1-Gen) erfolgen.

Differenzialdiagnose

Aufgrund des variierenden Phänotyps und des Spektrums an klinischen Befunden ist die Differenzialdiagnose bei Patienten mit Verdacht auf ein CANVAS-Syndrom breit, insbesondere wenn eine molekulargenetische Testung (noch) nicht vorliegt. Eine begleitende sensorische axonale Polyneuropathie kann unabhängig von einer zerebellären Ataxie bestehen, beispielsweise im Rahmen eines Diabetes mellitus oder eines chronischen Alkoholabusus. Ebenso kann eine bilaterale Vestibulopathie vorbestehend (z. B. im Sinn eines Residualzustandes nach Behandlung mit Aminoglykosiden oder bei stattgehabter Meningoenzephalitis mit Innenohrbeteiligung) oder davon unabhängig sein. Andere hereditäre zerebelläre Ataxien können sich ebenfalls mit kombiniert peripher und zentral vestibulären Funktionsstörungen präsentieren, beispielhaft seien eine spinocerebelläre Ataxie (SCA) Typ 3 oder 6, eine FGF14 assoziierte Ataxie (16) und eine Friedreich Ataxie. Ebenso sollten auch verschiedene sporadische Ursachen wie zum Beispiel eine Multisystematrophie mit prädominanter zerebellärer Ataxie (MSAC) sowie eine Wernicke Enzephalopathie (bei Thiaminmangel) in Betracht gezogen werden. Das Fehlen einer positiven Familienanamnese schliesst das Vorliegen einer RFC1-assoziierten Erkrankung keineswegs aus.

Therapeutische Optionen bei CANVAS / RFC1-assoziierten Erkrankungen

Die therapeutischen Massnahmen beim CANVAS-Syndrom/RFC1-assoziierten Erkrankungen sind zurzeit rein symptomatisch und konzentrieren sich auf verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Ansätze zur Verbesserung der Mobilität, Koordination und der Symptomlinderung (z. B. im Sinn einer Reduktion von Oszillopsien). Eine gezielte Gangschulung und vestibuläre Physiotherapie stellt eine wichtige nicht-medikamentöse Massnahme dar, die gegebenenfalls auch durch eine stationäre rehabilitative Massnahme noch intensiviert werden kann und darauf abzielt, die Mobilität und Selbständigkeit im Alltag möglichst zu erhalten und die Sturzgefahr zu vermindern. Eine Logopädie sollte bei vorliegender Dysarthrie und Dysphagie forciert werden. Verschiedene medikamentöse Therapien wurden bei Patienten mit zerebellärer Ataxie zur Verbesserung der Gangataxie sowie zur Reduktion von Spontannystagmen (insbesondere eines Downbeatnystagmus) oder Blickrichtungsnystagmen eingesetzt, spezifische Studiendaten zu Patienten mit CANVAS-Syndrom/RFC1-assoziierten Erkrankungen liegen jedoch nicht vor. In der Vergangenheit bei verschiedenen (hereditären) Ataxien verwendete Substanzen schliessen den Einsatz von 4-Aminopyridine (3 x 5 mg/d), entwe-

der in nicht retardierter oder in retardierter Form (Fampridine 2 × 10 mg/d) wie auch die Verwendung von Chlorzoxazone (3–4 × 500 mg/d) oder Acetyl-DL-Leucin (Tanganil, Dosierung 3–5 g/d) mit ein (17, 18). Entsprechende Studienergebnisse beschränken sich jedoch meist auf Einzelfallberichte respektive kleine Fallserien, die verwendeten Substanzen sind zudem für diese Indikation in der Schweiz nicht zugelassen (4-Aminopyridine, Fampridine) oder gar nicht erhältlich (Tanganil, Chlorzoxazone). Dabei konnten in einzelnen Studien die Gangunsicherheit vermindert, ein Downbeatnystagmus reduziert und die posturale Stabilität verbessert werden.

Limitationen und Ausblick

Das breite Spektrum an Phänotypen bei Repeat-Expansion im RFC1-Gen sowie die bestehenden Hürden für eine molekulargenetische Testung stellen eine Herausforderung dar. Insbesondere bei isolierter sensibler Polyneuropathie oder bilateraler Vestibulopathie kann die Diagnosestellung um Jahre bis Jahrzehnte verzögert sein. Das gilt auch für Patienten, die sich bereits in Abklärung aufgrund eines chronischen nicht-produktiven Hustens befinden oder eine ausgeprägte Störung der autonomen Funktionen aufweisen. Hier gilt es, bei solchen inkompletten klinischen Mustern an das Vorliegen eines CANVAS-Syndroms zu denken und die klinischen Befunde gezielt zu suchen, respektive durch apparative Diagnostik zu ergänzen.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Alexander Tarnutzer
Leitender Arzt Neurologie
Kantonsspital Baden AG
5404 Baden
E-Mail: alexander.tarnutzer@ksb.ch

Referenzen:

1. Migliaccio AA et al.: Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain*. Feb 2004;127(Pt 2):280-293. doi:10.1093/brain/awh030.
2. Szmulewicz DJ et al.: Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology*. May 31 2011;76(22):1903-1910. doi:10.1212/WNL.0b013e31821d746e.
3. Wu TY et al.: Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia «CANVAS» syndrome. *Brain*. Oct 2014;137(Pt 10):2649-56. doi:10.1093/brain/awu196.
4. Turner RD et al.: Chronic cough as a genetic neurological disorder? Insights from cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Lung*. 2023;201(6):511-519. doi:10.1007/s00408-023-00660-4.

Merkpunkte:

- **Definierend für das CANVAS-Syndrom / RFC1-assoziierte Erkrankungen sind das gleichzeitige Vorliegen eines zerebellären Ausfallssyndromes, einer bilateralen Vestibulopathie und einer sensorischen Polyneuropathie**
- **Zur Diagnosestellung ist eine elektrophysiologische sowie bildgeberische Untersuchung erforderlich, eine vestibulär-apparative Testung ist empfohlen**
- **Der Phänotyp bei RFC1-assoziierten Erkrankungen ist variabel, ein chronischer Husten kann den anderen Symptomen um Jahrzehnte vorausgehen.**

5. Szmulewicz DJ et al.: Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Neurol Clin Pract*. Feb 2016;6(1):61-68. doi:10.1212/CPJ.0000000000000215.
6. Cortese A 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. doi:10.1038/s41588-019-0372-4.
7. Rafehi H 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.
8. Davies K et al.: RFC1-Related disease: molecular and clinical insights. *Neurol Genet*. Oct 2022;8(5):e200016. doi:10.1212/NXG.0000000000200016.
9. Malaquias MJ et al.: Multisystemic RFC1-related disorder: expanding the phenotype beyond cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome. *Neurol Clin Pract*. 2023;13(5):e200190. doi:10.1212/CPJ.0000000000200190.
10. Gisatulin M et al.: Clinical spectrum of the pentanucleotide repeat expansion in the RFC1 gene in ataxia syndromes. *Neurology*. 2020;95(21):e2912-e2923. doi:10.1212/WNL.00000000000010744.
11. Curro R et al.: RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. *Brain*. 2021;144(5):1542-1550. doi:10.1093/brain/awab072.
12. Traschutz A et al.: Frequency and phenotype of RFC1 repeat expansions in bilateral vestibulopathy. *Neurology*. 2023;101(10):e1001-e1013. doi:10.1212/WNL.0000000000207553.
13. Cortese A et al.: Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain*. 2020;143(2):480-490. doi:10.1093/brain/awz418.
14. Huin V et al.: Motor neuron pathology in CANVAS due to RFC1 expansions. *Brain*. 2022;145(6):2121-2132. doi:10.1093/brain/awab449.
15. Hadjivassiliou M et al.: Can CANVAS due to RFC1 biallelic expansions present with pure ataxia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023; doi:10.1136/jnnp-2023-331381.
16. Pellerin D et al.: Intronic FGF14 GAA repeat expansions are a common cause of ataxia syndromes with neuropathy and bilateral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;doi:10.1136/jnnp-2023-331490.
17. Lemos J et al.: Pharmacotherapy of cerebellar and vestibular disorders. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(1):118-125. doi:10.1097/WCO.0000000000001015.
18. Kalla R et al.: Update on the pharmacotherapy of cerebellar and central vestibular disorders. *J Neurol*. 2016;263 Suppl 1:S24-9. doi:10.1007/s00415-015-7987-x.