

CANVAS och RFC1-relaterad sjukdom – brett kliniskt spektrum

FRÅN HOSTA OCH NEUROPATI TILL CEREPELLÄR ATAXI

Akronymen **CANVAS** (cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome; cerebellär ataxi med neuropati och vestibulär areflexi) användes första gången 2011 för att beskriva de neurologiska symtomen hos en grupp patienter [1]. Sjukdomen nedärvs autosomalt recessivt och orsakas av att antalet pentanukleotidenheter (vanligen »AAGGG«, men variationer förekommer) i RFC1-genen expanderar, vilket upptäcktes 2019 [2].

Vid en mindre allmänneurologisk mottagning i Västra Götalandsregionen, Angereds närsjukhus, har fyra icke-besläktade fall med ursprung i tre olika länder diagnostiserats.

Två av dessa fall presenteras här med syfte att illustrera att tillståndet har ett brett kliniskt spektrum och för att uppmärksamma presentationen – RFC1-relaterad sjukdom/CANVAS är inte så svår att känna igen. De två patienter som inte presenteras närmare här har båda diagnostiserats vid en ålder över 70 år.

Fall 1

En 55-årig svensk kvinna med anamnes på torrhosta sedan 25 års ålder sökte vid 32 års ålder akut för yrsel och balansstörning sedan några veckor, som förvärrades efter båtfärd.

MR hjärna och lumbalpunktion var utan anmärkning, och symtombilden bedömdes som möjlig lindrig stroke. Strokeutredning påvisade ett öppetstående foramen ovale, och slutning av detta utfördes. Balansproblemen förbättrades initialt för att senare successivt progrediera. Ny MR hjärna vid 51 och 54 års ålder visade lätt cerebellär atrofi.

Vid nybesök på neurologmottagning beskrev patienten nedsatt balans med tydlig försämring i mör-

Kerstin Andrén,
med dr, överläkare,
neurologmottagning-
en, Angereds närsjuk-
hus, Sjukhusen i väs-
ter, Västra Götalands-
regionen
● kerstin.andren@
vgregion.se

Martin Paucar,
med dr, överläka-
re, ME neurologi,
Karolinska universi-
tetssjukhuset; klinisk
neurovetenskap,
Karolinska institutet,
Stockholm

Håkan Thonberg,
fil dr, docent, ME
klinisk genetik och
genomik, Karolinska
universitetssjukhuset,
Stockholm

ker, oscillopsi och dysartri. Det senare hade medfört att patienten inte längre kunde föreläsa i sitt yrke. Patienten hade inte noterat någon känselnedsättning. Vid klinisk undersökning påvisades nedåtsläende nystagmus, patologiskt vestibulärt impulstest (head impulse test) bilateralt, bredspårig gång, lätt dysmetri vid finger-nästest och måttlig dysmetri vid häl-knätest. Rombergs test var patologiskt, och det fanns ett bortfall av vibrationssinne i hela benen liksom nedsatt känsel för nålstick i armar och ben. Vidare konstaterades livliga senreflexer med subklonus över akillessenan, och Babinskis tecken saknades. Neurografi påvisade generell sensorisk axonal polyneuropati. Sammantaget var symtombilden förenlig med CANVAS, och ett riktat genetiskt test bekräftade en bilallelisk AAGGG-expansion i RFC1-genen.

Fall 2

En man från Mellanöstern i övre 30-årsåldern sökte för stickningar och myrkrypningar i fötterna. Besvären var intermittenta vid debut, men sedan 5 år ihållande, med utveckling av neuropatiska smärtor. Sedan 20-årsåldern hade patienten besvärats av kronisk och oklar torrhosta som utretts extensivt. Vid klinisk undersökning noterades nedsatt känsel i fötter och underben, men med bevarade senreflexer. Neurografi visade generell sensorisk axonal påverkan. MR hjärna visade små ospecifika vitsubstansförändringar bilateralt supratentoriellt, men ingen cerebellär atrofi och MR-helrygg var utan anmärkning. I likvor identifierades som enda avvikande fynd förhöjt NFL (neurofilament light) (1 230 ng/l; referens <560 ng/l). Bukfettsbiopsi uteslöt amyloidinlagring, och malignitetscreening utföll negativ. 3 års uppföljning visar fortsatt endast neuropati utan balanspåverkan, dysmetri, nystagmus eller tecken till vestibulär dysfunktion. En riktad genetisk analys visade patologisk AAGGG-expansion på båda allelerna. Denna presentation är förenlig med RFC1-relaterad sjukdom.

DISKUSSION

Fallbeskrivningarna illustrerar typiska presentationer för CANVAS (fall 1) och av RFC1-relaterad sjukdom (fall 2). RFC1-relaterad sjukdom/CANVAS är sannolikt den vanligaste autosomalt recessivt nedärvda ataxi-sjukdomen i Sverige.

En fallgrop i diagnostiken av RFC1-relaterad sjukdom är att en genetisk utredning baserad på exomsekvensering är otillräcklig, eftersom analysen inte omfattar icke-kodande regioner. Därför rekommenderas helgenomsekvensering med bestämning av expanderade och repeterade nukleotidsekvenser, som

HUVUDBUDSKAP

- RFC1-relaterad sjukdom/cerebellär ataxi med neuropati och vestibulär areflexi (CANVAS) är ett autosomalt recessivt ärftligt tillstånd med debut i medelåldern.
- Tillståndet är associerat med ett brett symtomspektrum och är en av de vanligare ärftliga ataxisjukdomarna.
- Det mest typiska fyndet är rent sensorisk neuropati, med livliga eller bortfallna reflexer. Progressionstakten är långsam.
- Kronisk hosta är ett vanligt debutsymtom som ofta föregår de neurologiska symtomen, ibland med flera decennier.
- Andra kännetecken är oscillopsi (skakig synupplevelse) och varierande inslag av dysautonomi.

Cerebellär dysfunktion

Nystagmus 55 procent
Dysartri 52 procent
Dysfagi 27 procent

Vestibulär areflexi

Patologiskt vestibulärt impulstest 87 procent
(patologiskt hos 28 av 32 testade studiedeltagare)
Oscillopsi 32 procent

Kronisk hosta

Progressiv balansrubning

Ataktisk gång 79 procent
Patologiskt Rombergs test 83 procent

Dysautonomi

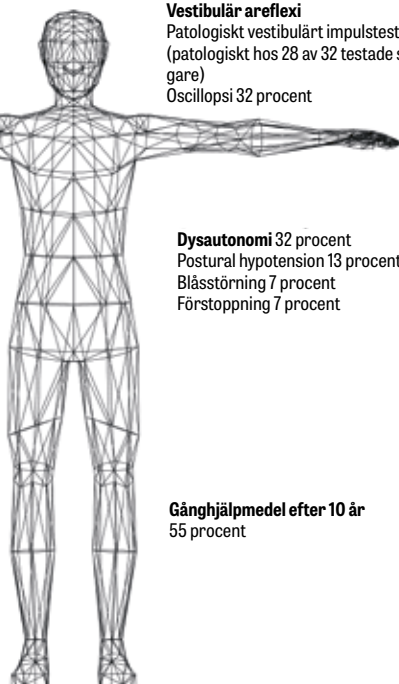
Postural hypotension 13 procent
Blåstörning 7 procent
Förstopning 7 procent

Perifer neuropati

Sensorisk neuropati 100 procent
(avser fynd vid sensorisk neurografi)
Känsebortfall 42 procent
Neuropatisk smärta 42 procent
Parestesier 27 procent

Gånghjälpmedel efter 10 år

55 procent



Figur 1. Prevalens av symtom och undersökningsfynd i urval hos de första 100 publicerade fallen av CANVAS, adapterat från [6]. Bild från openclipart.org.

utgör en betydande orsak till flertalet former av ärftlig ataxi.

Spannet för pentanukleotidexpansion i RFC1-genen vid CANVAS/RFC1-relaterad sjukdom ligger mellan 400 och 2 000 repetitioner, som då finns på båda allelerna [2]. En liten andel individer med RFC1-relaterad sjukdom är sammansatt heterozygota för en nukleotidexpansion på ena allelen och mycket små sekvensvarianter på den andra allelen, vilket kräver återkoppling till kliniskt genetiskt laboratorium [3]. Anlagsbärrfrekvensen, det vill säga prevalensen av expansion i RFC1-genen i befolkningen, varierar i studier mellan 0,7 procent och 6,5 procent [4]. Vid ME klinisk genetik och genomik vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm har man gjort riktade analyser av RFC1-expansioner sedan januari 2020, ibland efter misstanke baserad på patientens fenotyp, ibland efter misstanke utifrån helgenomsekvenseringspanel. I Region Stockholm har totalt 53 fall av bialleliska expansioner påvisats vid utredningar av misstänkt CANVAS. Med så kallad long-read-sekvensering i en population av 150 patienter utan ataxisjukdom påvisades en allälfrekvens på ca 4 procent, det vill säga att ca 4 procent är bärare av patogen expansion i RFC1-genen.

Förekomsten av CANVAS i Sverige har uppskattats till 1-2 per 100 000 invånare [5]. Debutålder för de första neurologiska symtomen är oftast över 50 år, men med beskriven spridning från 19 till 76 års ålder [6]. Knappt hälften av fallen har hereditet, vanligen hos syskon, såsom förväntat vid autosomalt recessivt nedärvningsmönster.

Tillståndet betraktas som en multisystemsjukdom med ett brett spektrum av symtom i olika kombinationer till följd av varierande neuronal degeneration

»Sannolikt finns många odiagnostiserade fall, där eventuella tidigare ställda diagnoser kan behöva revideras.«

i dorsalrotsganglion, sensoriska nervfibrer, kranialnervsganglion och cerebellära nätverk. Den typiska symtomutvecklingen är progressiv balanspåverkan till följd av i första hand sensorisk och senare cerebellär ataxi i kombination med vestibulär areflexi, det vill säga nedsatt eller utslagen funktion i vestibularisnerven. Vestibulär påverkan yttrar sig som oscillopsi, det vill säga upplevelse att omgivningen är rörlig eller skakande trots att den är stilla. Hos 60-70 procent av fallen föregås de neurologiska symtomen av mångårig kronisk hosta. Dysautonomi, dysartri och dysfagi kan tillstöta senare i förloppet. Progressionstakten är i regel långsam, och sjukdomen påverkar inte livslängden [7].

En sammanställning av prevalensen av neurologiska symtom, statusfynd och utredningsfynd i urval från de första 100 publicerade genetiskt konfirmerade CANVAS-fallen ses i Figur 1 [6]. Med utgångspunkt från att 100 procent av fallen uppvisade sensorisk neuropati skapade en forskargrupp hypotesen att neuropati utgör ett tidigt stadium i sjukdomen, medan en mindre andel utvecklat syndromet CANVAS. Samma grupp studerade vidare en kohort av personer med kronisk idiopatisk polyneuropati. Där sågs att 43 av 125 (34 procent) personer med isolerad sensorisk neuropati var RFC1-positiva, medan 0 av 100 personer med sensorimotorisk polyneuropati var det [8]. Av de RFC1-positiva hade 42 procent enbart sensorisk neuropati och kronisk hosta. Hos övriga 58 procent påvisades vestibulär och/eller cerebellär påverkan, oftast subkliniskt. Patienternas senreflexer varierade från bortfallna till livliga. Man fann dissociation mellan ringa subjektiv sensorisk nedsättning och påtagliga neurofysiologiska fynd hos 44 procent. Detta beskrivs hos patienten i den första fallbeskrivningen ovan och ger indikation för genetisk testning.

Även patientkohorter med behandlingsrefraktär kronisk hosta har i tre olika studier testats genetiskt för RFC1-relaterad sjukdom, vilken påvisades i 7-16 procent av fallen [9-11]. Atypiska fall förekommer, och i en aktuell fallbeskrivning debuterade en patient med akut vestibulärt syndrom, där RFC1-relaterad sjukdom visade sig vara den underliggande etiologin – trots frånvaro av neuropati [12]. Isolerad cerebellär ataxi utan neuropati eller vestibulär påverkan har däremot inte beskrivits som klinisk bild vid RFC1-relaterad sjukdom. Kognitiva symtom har inte ansetts typiska vid CANVAS, men i en mindre studie där de 21 deltagarnas medelålder var 65 år fann man belägg för en lindrig kognitiv störning hos 33 procent och demens hos 14 procent [13].

Någon sjukdomsbromsande behandling finns inte i dagsläget, och insatserna bör fokusera på att lindra symtomen och kompensera för funktionsnedsättningar. Att få en klar diagnos uppfattas ofta som positivt, för att bättre förstå symtomen. Sannolikt finns många odiagnostiserade fall, där eventuella tidigare

»Sjukdomsmekanismen bakom CANVAS återstår att kartlägga.«

ställda diagnoser kan behöva revideras.

Sjukdomsmekanismen bakom CANVAS återstår att kartlägga. Det finns visst belägg som stödjer en hypotes om RNA-toxicitet [14]. Differentialdiagnostiskt kan man överväga spinocerebellär ataxi 4 (SCA4) och 27B (SCA27B) [15-17]. SCA4 sticker ut i ett svenskt sammanhang, men tillståndet är dominant nedärvt [15]. Nedåtsläende nystagmus är vanligt förekommande vid SCA27B, som har visat sig vara en vanlig orsak



till sporadisk ataxi i olika befolkningsgrupper [16-18]. Dysautonomi hos en patient med ataxi väcker alltid farhåga om den cerebellära formen av multipel systematrofi (MSA-C), som har en dyster prognos; varierande inslag av neuropati och avsaknad av vestibulär påverkan är viktiga skillnader mot CANVAS. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera: Läkartidningen. 2026;123:25160. doi: 10.65868/DVPU445

REFERENSER

1. Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2011;1233:139-47. 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. <i>Nat Genet.</i> 2019;51(4):649-58. Erratum: 2019;51(5):920. 3. Benkirane M, Da Cunha D, Marelli C, et al. RFC1 nonsense and frameshift variants cause CANVAS: clues	for an unsolved pathophysiology. <i>Brain.</i> 2022;145(11):3770-5. 4. Davies K, Szmulewicz DJ, Corben LA, et al. RFC1-related disease: molecular and clinical insights. <i>Neurol Genet.</i> 2022;8(5):e200016. 5. Socialstyrelsen. Sällsynta hälsotillstånd. Kunskapsdatabasen. Cerebellär ataxi med neuropati och vestibulopati. 25 feb 2023. https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sall-synta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/cerebellar-ataxi-med-neuropati-och-vestibular-areflexi-canvas/ 6. Cortese A, Tozza S, Yau	WY, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. <i>Brain.</i> 2020;143(2):480-90. 7. Träschütz A, Cortese A, Reich S, et al; RFC1 Study Group. Natural history, phenotypic spectrum, and discriminative features of multisystemic RFC1 disease. <i>Neurology.</i> 2021;96(9):e1369-82. 8. Currò R, Salvalaggio A, Tozza S, et al. RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. <i>Brain.</i> 2021;144(5):1542-50. 9. Guillemainault L, Chazelas P, Melloni B, et al. Repeat expansions of RFC1 in refractory chronic cough: a missing piece	of the puzzle? <i>Chest.</i> 2023;163(4):911-5. 10. Palones E, Plaza V, Gonzalez-Quereda L, et al. Chronic cough and cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome (CANVAS): screening for mutations in replication factor C subunit 1 (RFC1). <i>Arch Bronconeumol.</i> 2024;60(8):468-74. 11. Hirons B, Cho PSP, Rhatigan K, et al. Repeat expansions in RFC1 gene in refractory chronic cough. <i>ERJ Open Res.</i> 2025;11(1):00584-2024. 12. Verrecchia L, Alm V, Thonberg H, et al. Acute vestibular syndrome unmasking an RFC1-spectrum disorder. <i>Neurol Genet.</i>	2025;11(1):e200238. 13. Dujardin K, Tard C, Diglé E, et al. Cognitive impairment is part of the phenotype of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS). <i>Mov Disord.</i> 2024;39(5):892-7. 14. Wada T, Doi H, Okubo M, et al. RNA foci in two bi-allelic RFC1 expansion carriers. <i>Ann Neurol.</i> 2024;95(3):607-13. 15. Paucar M, Nilsson D, Engvall M, et al. Spinocerebellar ataxia type 4 is caused by a GGC expansion in the ZFH3 gene and is associated with prominent dysautonomia and motor neuron signs. <i>J Intern Med.</i> 2024;296(3):234-48. 16. Pellerin D, Danzi MC, Wilke C, et al. Deep	intronic FGF14 GAA repeat expansion in late-onset cerebellar ataxia. <i>N Engl J Med.</i> 2023;388(2):128-41. 17. Rafehi H, Read J, Szmulewicz DJ, et al. An intronic GAA repeat expansion in FGF14 causes the autosomal-dominant adult-onset ataxia SCA50/ATX-FGF14. <i>Am J Hum Genet.</i> 2023;110(1):105-19. Erratum: 2023;110(6):1018. 18. Pellerin D, Danzi MC, Renaud M, et al. Spinocerebellar ataxia 27B: a novel, frequent and potentially treatable ataxia. <i>Clin Transl Med.</i> 2024;14(1):e1504.
---	---	---	---	---	---

SUMMARY

CANVAS and RFC1-related disease – a broad clinical spectrum from cough and neuropathy to cerebellar ataxia

CANVAS (Cerebellar Ataxia, Neuropathy and Vestibular Areflexia Syndrome) is an autosomal recessive disorder caused by a pentanucleotide expansion in the RFC1 gene. It is likely the most common cause of autosomal recessive ataxia in Sweden. The genetic basis of the disease was identified in 2019. The condition is slowly progressive with onset in mid-adulthood, typically beginning with sensory neuropathy, followed by progressive postural imbalance due to sensory and cerebellar ataxia and vestibular areflexia. Chronic cough is a common feature and may precede the neurological symptoms by years or even decades.

Other typical findings include oscillopsia, dysarthria and autonomic dysfunction. Milder forms exist, with isolated neuropathy with or without chronic cough. We present two cases: one with the full CANVAS syndrome, and one with neuropathy associated with RFC1-related disease.