

# CANVAS: una nueva etiología de la ataxia del adulto. La asociación con tos orienta al diagnóstico.

## Comunicación de 2 pacientes

MARCELO MIRANDA C.<sup>1,2</sup>, MARIO DIAZ<sup>3</sup>, RICARDO HUGHES G.<sup>4</sup>,  
MARIANA BARRETO Y.<sup>1</sup>, NICOLE NAKOUSHI C.<sup>5</sup>,  
MARIO CAMPERO S.<sup>6</sup>

*Presentamos dos pacientes no relacionados con ataxia cerebelosa de inicio tardío asociada con neuropatía y tos seca de larga data. Un paciente tenía dos hermanos afectados con neuropatía sensorial y tos. Ambos probandos tuvieron investigaciones extensas que incluyó pruebas genéticas negativas para las ataxias más comunes, así como pruebas paraneoplásicas y otras causas inmunológicas. Ambos pacientes mostraron una expansión intrónica anormal en el pentanucleótido AAGGG del gen RFC1.*

*Esta etiología se informa como causa frecuente de ataxia de inicio en adultos; la presencia de tos puede conducir al diagnóstico correcto.*

*(Rev Med Chile 2023; 151: 524-529)*

**Palabras clave:** Ataxia, Neuronopatía, CANVAS, RFC1, Tos Crónica.

## Late-Onset Cerebellar Ataxia with Neuropathy: Uncovering the Role of RFC1 Gene Mutations

*We report two unrelated patients with late-onset cerebellar ataxia associated with neuropathy and a long-standing dry cough. One patient had two siblings affected with sensory neuropathy and cough. Both probands had extensive investigations including genetics testing negative for most common ataxias as well as testing for paraneoplastic and other immunologic causes. Both patients showed an abnormal intronic expansion in the pentanucleotide AAGGG of the gene RFC1.*

*This etiology is being reported as frequent cause of adult-onset ataxia; the presence of cough may lead to the correct diagnosis.*

**Key words:** Ataxia, Neuronopathy, CANVAS, RFC1, Chronic Cough.

La inestabilidad de la marcha es una causa frecuente de consulta médica tanto general como neurológica y también de morbilidad en adultos<sup>1-3</sup>. El trastorno puede tener un origen cerebeloso, vestibular o asociarse a un daño de aferentes sensitivos en neuropatía. CANVAS es el acrónimo de ataxia cerebelosa, neuropatía periférica y arreflexia vestibular, representando una etiología genética cada vez más frecuente de ataxia del adulto especialmente cuando se asocia a

neuropatía sensitiva y arreflexia vestibular<sup>1,2</sup>. Otro síntoma presente en más del 60% de los pacientes con esta afección es la tos crónica seca<sup>1-3</sup> cuya fisiopatología no está aclarada y que fue clave en orientar la sospecha diagnóstica en 2 pacientes no relacionados entre sí y que constituyen el motivo de esta publicación. Ambos son portadores de la mutación genética característica descrita en el año 2019 y que consiste en una expansión anormal bialélica del pentanucleótido AAGGG en el intrón

<sup>1</sup>Fundación Diagnósis. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Neurólogo. Clínica MEDS. Unidad de Neurología. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Neurólogo. Facultad Medicina Universidad de Santiago. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Profesor Asistente Departamento Neurología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Neurólogo, Unidad de Neurología, Complejo Hospitalario San José. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Neuróloga. Genetista Clínica Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso e Investigadora del Instituto de Tecnología en Salud y Bienestar de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

<sup>6</sup>Neurólogo. Universidad de Los Andes. Santiago, Chile.

Correspondencia a:

Marcelo Miranda, MD.

Antonio Varas 175, of 302.

marcelomirandac@gmail.com

2 del gen que codifica para el Factor de Replicación C1 (RFC1)<sup>3,4</sup>.

### Paciente 1

Paciente de 64 años con una ataxia de la marcha de 5 años evolución, asociada a tos seca recurrente en accesos que estaba presente varias décadas antes de la aparición de ataxia. No tenía historia de trastorno conductual del sueño REM ni disautonomía. Los padres son consanguíneos (primos). Una hermana presenta una neuropatía axonal sensitiva asociada a tos seca crónica sin diagnóstico etiológico. Otra hermana sólo tendría tos seca crónica (no examinada directamente al momento de esta comunicación) (Figura 1. Pedigree). El examen neurológico mostró cognición normal, sin nistagmo, leve disartria, imposibilidad de realizar la marcha en tandem. Puntaje de escala SARA: 17 (valor máximo de 56). Esta escala mide la severidad de ataxia incluyendo ítems como marcha, disartria, alteraciones habla, etc; a mayor puntaje mayor severidad<sup>5</sup>.

Los reflejos están levemente aumentados, con una discreta hipoestesia multimodal distal. El signo de Romberg positivo (tiende a caer al estar con pies juntos y ojos cerrados), lo que refleja una pérdida de sensibilidad propioceptiva. No se evidenció ortostatismo.

El estudio electrodiagnóstico reveló ausencia de respuestas sensitivas con conducción motora normal, compatible con una neuropatía sensitiva

distal. La ausencia de una distribución largo-dependiente hizo plantear un compromiso primario en el ganglio de la raíz dorsal. Hasta el minuto de esta presentación no se había evaluado la función de los aferentes sensitivos de diámetro delgado.

Una extensa evaluación que comprendió anticuerpos paraneoplásicos, perfil reumatológico, estudio de líquido cefalorraquídeo, PETscan, endoscopia y colonoscopia, fueron normales. La resonancia cerebral mostró atrofia cerebelosa difusa. Un estudio de la función vestibular mostró arreflexia vestibular bilateral.

Después del consentimiento informado escrito, se realizó un estudio de expansión de tripletes de ataxias espinocerebelosas (SCA), más frecuentes por técnica RP-PCR: 1,2, 3, 6 y 7; y la de Friedreich, los cuales fueron normales. Es habitual comenzar el estudio genético con estas SCA, que resultan ser más frecuentes, aunque no haya una clara historia familiar.

Finalmente, se solicitó el análisis de expansión del intrón 2 del gen RFC1 bajo la misma técnica, el cual demostró que se presentan entre 400 a 2000 repeticiones bialélicas del pentanucleótido AAGGG, situándose dentro del rango patológico, y confirmando el diagnóstico de CANVAS<sup>3</sup>.

### Paciente 2

Mujer de 57 años, profesora de educación básica, presenta desde hace 10 años ataxia progresiva de la marcha, aún ambulante sin apoyo. Se asocia a

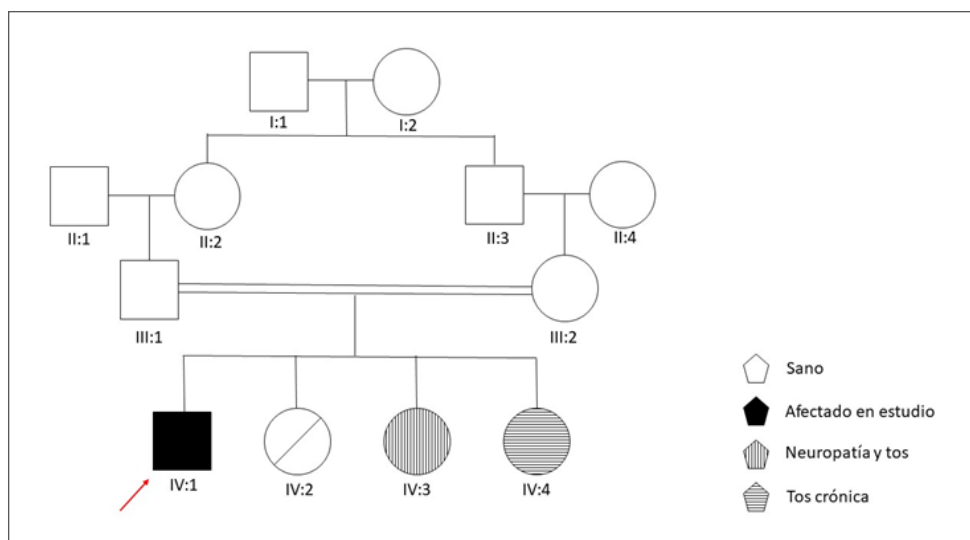
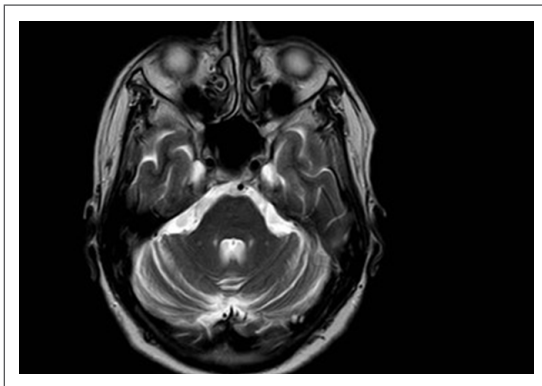


Figura 1. Pedigree.

una marcada disartria y disfagia ocasional. Refiere tos seca recurrente por 20 años, antes de inicio de ataxia. Sin ortostatismo.

La cognición es normal, sin nistagmo, síndrome cerebeloso de predominio ataxia marcha, con marcha en tándem imposible (puntaje SARA: 20). Romberg positivo. No hay antecedentes de consanguinidad en padres ni familiares afectados. La RNM mostró marcada atrofia cerebelosa (Figura 2). Un panel de anticuerpos antineuronales paraneoplásicos y perfil reumatológico resultó



**Figura 2.** Corte sagital secuencia T2 de RMN cerebral de paciente 2 que muestra atrofia cerebelosa.

negativo, incluyendo anticuerpos anti-GAD. También, una electromiografía mostró también una neuropatía sensitiva axonal.

Después del consentimiento informado, se solicitó estudio dirigido a expansiones del gen RFC1 mediante RP-PCR, el cual resultó en una expansión bialélica anormal intrónica entre 400-2000 repeticiones de los pentanucleótidos AAGGG.

La Tabla 1 muestra un resumen con las características clínicas más importantes de los pacientes.

## Discusión

Se presentan dos pacientes con diagnóstico genético confirmado de CANVAS: acrónimo de ataxia cerebelosa, neuropatía periférica y arreflexia vestibular<sup>1,2</sup>. De acuerdo con nuestro conocimiento, ésta es la primera comunicación escrita en nuestro medio y, una de las pocas existentes en Latinoamérica, sobre esta condición genética<sup>6</sup>. Este trastorno de herencia autosómica recesiva fue descrito inicialmente en el año 2004<sup>1</sup>. Posteriormente en 2019, se descubrió la variante genética causante consistente con una expansión anormal de más de 400 repeticiones en la región del intrón 2 del gen RFC1<sup>3</sup>.

**Tabla 1. Características clínicas de 2 pacientes con CANVAS**

Características	Paciente 1	Paciente 2
Sexo	M	F
Edad (Años al momento del examen)	64	57
Edad (Años de inicio)	59	47
Consanguinidad	Sí	No
Antecedentes familiares	Sí (Dos hermanas)	No
Deterioro cognitivo	No	No
Ataxia cerebelosa	Sí	Sí
Nistagmo	No	No
Disartria	Sí	Sí
Signo de Romberg	Positivo	Positivo
Neuropatía sensitiva	Sí	Sí
Tos seca precediendo ataxia	Sí	Sí
Resonancia magnética	Atrofia cerebelosa	Atrofia cerebelosa
Mutación gen RFC1	Expansión anormal	Expansión anormal

Entre las manifestaciones clínicas asociadas destaca: la presencia de tos seca en accesos, prece- diendo por décadas la aparición de ataxia, el cual se presenta en el 60-70 % de los pacientes<sup>1-3</sup>. La edad de inicio promedio de los síntomas de CANVAS es de 50 años, pero ha fluctuado entre 19 y 76 años<sup>3</sup>. No se ha reportado una relación entre severidad clínica y el tamaño de la expansión en RFC1<sup>12</sup>.

El compromiso sensitivo de los 3 pacientes descritos (paciente 1 y 2, y hermana de paciente 1), se presentan como una ganglionopatía (neuronopatía) sensitiva, más que una axonopatía largo dependiente, con preservación de respuestas motoras y ausencia completa de respuestas sensitivas asociados a una preservación de los reflejos osteotendinosos y del reflejo H en estudios electrodiagnósticos, como ha sido descrito por otros autores<sup>7,8</sup>. Por otra parte, estudios más recientes, ya con exámenes que confirman la expansión en RFC1, observamos que hay un espectro de afectación sensitiva, incluyendo formas de polineuropatía sensitiva axonal distal<sup>9</sup>. Creemos que es importante plantear la sospecha de una ganglionopatía sensitiva desde la electrofisiología, cuando hay ausencia de respuestas sensitivas y preservación de respuestas motoras, o cuando hay una afectación sensitiva mayor en las manos que en los pies, ya que este cuadro electrofisiológico tiene un espectro etiológico más restringido que las polineuropatías largo dependiente<sup>10</sup>.

Una comunicación reciente muestra que CANVAS es la etiología de hasta un 40% de casos de neuropatía periférica sin causa determinada<sup>10</sup>. Neuropatológicamente, en estos pacientes hay pérdida neuronal en el ganglio de la raíz dorsal, pero también en ganglios de nervios craneales V, VII y VIII<sup>8</sup>. En el cerebelo, hay pérdida neuronal de células de Purkinje, particularmente en el vermis<sup>8</sup>.

En la actualidad, CANVAS representa una etiología que puede ser la más frecuente en los casos de ataxia de inicio adulto, con un 22%<sup>3</sup> de prevalencia en esta población. Es de presentación esporádica en la mitad de los casos<sup>3,9</sup>. Característicamente, se ha reportado una herencia autosómica recesiva, por lo que pueden verse afectados otros familiares. En nuestra comunicación, el paciente 2 tiene dos hermanas afectadas, quienes manifiestan neuropatía sensitiva y tos seca, sin ataxia, por lo que el diagnóstico clínico de CANVAS es probable en estos individuos, si bien aún no tenemos confirmación genética.

Entonces, ¿cuál es el mecanismo que conlleva a que la expansión intrónica de AAGGG en el gen RFC1 produzca la enfermedad? Actualmente, se desconoce el mecanismo, pero hay evidencia que el gen RFC1, (Replication Factor C Subunit 1), que se sitúa en el cromosoma 4p14, y que codifica la subunidad grande del factor de replicación C, la cual es una proteína accesoria de la polimerasa de ADN de cinco subunidades y una ATPasa dependiente de ADN, y que es necesaria para la replicación y reparación del ADN eucariótico<sup>3</sup>.

Dado que otras patologías que afectan la reparación del ADN como, por ejemplo, la Ataxia Telangiectasia, presentan también ataxia y neuropatía periférica, esto sugiere que estos tejidos son más vulnerables a daño genético, especialmente las fibras nerviosas periféricas A $\delta$  y C. Esta particular predilección puede explicar la presencia de tos. Fisiológicamente, la tos corresponde a un arco reflejo gatillado por estimulación de nociceptores polimodales localizados en laringe y en el árbol traqueobronquial, asociados a fibras mielinizadas A $\delta$  (excitatorias) y no-mielinizadas tipo C (que pueden ser excitatorias o inhibitorias), y que transmiten información a núcleos del tronco cerebral como el núcleo solitario. Las fibras eferentes de este arco vienen del núcleo ambiguo y finalmente estimulan los músculos que causan la tos<sup>3,12</sup>. El compromiso específico de fibras C puede llevar a disminución en su efecto inhibitorio, resultando en hiperexcitabilidad de las neuronas eferentes del núcleo solitario<sup>3,12</sup>.

No se ha comprobado el mecanismo de enfermedad a nivel genético aún. Las expansiones patológicas en el gen RFC1 aparentemente no afectarían la expresión de la proteína RFC1 en los sistemas nerviosos periféricos y centrales, y tampoco existe evidencia de que se produzcan formas tóxicas de mRNA<sup>3,12</sup>. Ronco y cols. recientemente describen pacientes con un solo alelo afectado por la mutación característica (AAGGG) y el otro alelo, con una variante truncante de la proteína RFC1. Lo que sugeriría que la haploinsuficiencia podría jugar un rol dentro del mecanismo fisiopatológico<sup>13</sup>.

Se estima que la frecuencia alélica es de 0,7% a 4%<sup>3</sup> en el rango de la Ataxia de Friedreich, lo que sugiere que las expansiones patológicas en RFC1 causan fenotipos aún no reconocidos de la enfermedad. Siendo más común que lo que se cree, se plantea la posibilidad de que exista un número importante de pacientes aún no diagnosticados<sup>3,4,11</sup>.

En el diagnóstico diferencial se debe plantear CANVAS ante la presencia de un síndrome atáxico de inicio tardío, y se debe diferenciar de una atrofia multisistémica, ya que la disautonomía es frecuente en CANVAS<sup>14-16</sup>. Si bien nuestros pacientes no la manifiestan y no hubo estudio específico, salvo descartar ortostatismo y ausencia de descontrol esfinteriano. Ninguno de estos pacientes con CANVAS manifiesta el trastorno conductual del sueño REM (al menos en su historia), el cual está presente en la mayoría de los casos de atrofia multisistémica pero también se ha comunicado su ocurrencia en pacientes con CANVAS, especialmente en pacientes de Oceanía<sup>17</sup>. Sin embargo, en CANVAS es casi universal la presencia de ataxia cerebelosa y también, puede haber parkinsonismo, de ahí que sea importante considerar en el diagnóstico diferencial de atrofia multisistémica<sup>14-16</sup>. Debido a la sobreposición de síntomas con CANVAS, se ha investigado la presencia de expansiones de RFC1 en casos confirmados patológicamente de atrofia multisistémica, y lo que se encontró fue una frecuencia similar a la población general (0,7%), lo que sugiere que RFC1 no tiene un rol en la atrofia multisistémica<sup>15</sup>.

La diferenciación clínica y diagnóstico específico genético en CANVAS, no es sólo de interés académico: los pacientes pueden tener una larga sobrevida de décadas y alcanzar una avanzada edad (novena década)<sup>3,14,18</sup>, a diferencia de otras condiciones neurodegenerativas. Además, el conocimiento respecto de su etiología permite una adecuada consejería genética a familiares.

En suma, ante la presencia de ataxia cerebelosa, neuropatía sensitiva y tos seca crónica, se debe plantear en forma dirigida el estudio genético de esta condición<sup>14,18</sup>. Un diagnóstico precoz evita una odisea diagnóstica, donde se observa un mayor encarecimiento de los estudios solicitados, y estrés para el paciente y familia. Este trastorno tiene un espectro de manifestaciones clínicas en aumento (disonía, corea, etc) y, debido a esto, se habla ya de enfermedad por compromiso del gen RFC1<sup>14,18</sup>.

### Agradecimientos

Agradecemos la disposición de los pacientes y sus familiares en la cooperación en el estudio sobre su trastorno.

### Referencias

- Migliaccio AA, Halmagyi GM, McGarvie LA, Cremer PD. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain* 127(Pt. 2), 280-293 (2004).
- Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and videoculographic diagnosis. *Ann NY Acad Sci.* 2011; 1233: 139-14.
- Cortese A, Simone R, Sullivan R. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet* 2019; 51: 649-58.
- Cortese A, Tozza S, Wai Yan Yau, Rossi S, Beecroft S, Jaunmuktane Z, D Zoe. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion *BRAIN* 2020; 143; 480-490.
- Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology.* 2006 Jun 13; 66(11): 1717-20. doi: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92.
- Da Silva Schmitt G, De Lima FD, Matos P, Martínez A, Carrelis González-Salazar C, et al. Dysautonomia in RFC1-related disorder: Clinical and neurophysiological evaluation *Clin Neurophysiol Oct*; 142: 68-74. 2022.
- Burke D, G. Halmagyi M. Normal tendon reflexes despite absent sensory nerve action potentials in CANVAS: a neurophysiological study. *Journal of the Neurological Sciences* 387 (2018) 75-9.
- Szmulewicz D, McLean C, Rodríguez M, Chancellor A, Mossman S, Lamont D, Roberts L, Storey E, Halmagyi GM. Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS *Neurology* 2014; 82: 1410-5.
- Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology.* 2011; 76(22): 1903-10.
- Amato A, Ropper A. Sensory Ganglionopathy. *N Engl J Med* 2020; 383: 1657-62.
- Curro R, Salvalaggio A, Tozza S, Gemelli C, Dominik N, Galassi V. RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. *BRAIN* 2021; 144; 1542-50.
- Dupré M, Hermann R, Froment C. Update on Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Bilateral Vestibular Areflexia Syndrome (CANVAS) *The Cerebellum* (2021) 20: 687-700
- Ronco R, Perini C, Currò R, Dominik N, Facchini S, Gennari A, et al. Truncating Variants in RFC1 in Cerebellar Ataxia, Neuropathy, and Vestibular Areflexia Syndrome. *Neurology Publish Ahead of Print* doi: 10.1212/WNL.0000000000201486

14. Davies K, Szmulewicz D, Corben L, Delatyckim M, Lockhart P. RFC1-Related Disease Molecular and Clinical Insights. *Neurol Genet* 2022; 8: e200016. doi: 10.1212/NXG.000000000200016
15. Sullivan R, Wau WY, Chelban V. RFC1-related ataxia is a mimic of early Multiple System Atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Epub ahead of print: doi: 10.1136/jnnp-2020-325092
16. Teddy Y. Wu, Jennifer M. Taylor, Dean H. Kilfoyle, Andrew D. Smith, Ben J. McGuinness, Mark P. Simpson, Elizabeth B. Walker, Peter S. Bergin, James C. Cleland, David O. Hutchinson, Neil E. Anderson, Barry J. Snow, Tim J. Anderson, Laura A. F. Paermentier, Nick J. Cutfield, Andrew M. Chancellor, Stuart S. Mossman, Richard H. Roxburgh. Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia 'CANVAS' syndrome. *Brain* 137(Pt. 10), 2649-2656 (2014).
17. Beecroft S, Cortese A, Sullivan R, Yau WY, Dyer Z, Wu T, et al. A Maori specific RFC1 pathogenic repeat configuration in CANVAS, likely due to a founder allele. *BRAIN* 2020: 143; 2673-80.
18. Traschutz A, Cortese A, Reich S, Dominik N, Faber J, Jacobi H, et al. Natural History, Phenotypic Spectrum, and Discriminative Features of Multisystemic RFC1 Disease. *Neurology* Mar 2021, 96(9) e1369-e1382; doi: 10.1212/WNL.000000000011528