

ATAXIA SUBAGUDA ASOCIADA A ATAXIA CEREBELOSA, NEUROPATÍA Y ARREFLEXIA VESTIBULAR (CANVAS)

DARÍO A. YACOVINO¹, ALAN GOMEZ², MARÍA BELÉN MAYER¹, FABIÁN FAY²

¹Servicio de Neurología, Hospital Dr. Cesar Milstein, Buenos Aires,
²Laboratorio CIBIC, Rosario, Santa Fe, Argentina

Dirección postal: Darío Yacovino, Hospital Dr. Cesar Milstein, La Rioja 951, 1221 Buenos Aires, Argentina

E-mail: yac@intramed.net

Recibido: 13-IX-2023

Aceptado: 14-XII-2023

Resumen

El síndrome de ataxia cerebelosa, neuropatía y arreflexia vestibular (CANVAS) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que se manifiesta en etapas tardías de la vida. Su base genética ha sido recientemente identificada en el gen que codifica la subunidad 1 del factor C de replicación (RFC1).

Presentamos el caso de una mujer de 62 años con una historia de desequilibrio y deterioro de la marcha de presentación bifásica, con un inicio rápido de los síntomas seguido de un deterioro neurológico lento y progresivo. El proceso diagnóstico fue complejo y se realizaron numerosas pruebas para descartar causas adquiridas y genéticas de la ataxia, arribando al diagnóstico de ataxia cerebelosa de inicio tardío idiopática. Ulteriormente, las pruebas de función vestibular identificaron una grave vestibulopatía bilateral. Esto llevó a considerar el CANVAS entre los diagnósticos, que finalmente fue confirmado mediante pruebas genéticas (expansión bialélica del penta-nucleótido AAGGG en el gen RFC1).

Este caso subraya la importancia de esta nueva enfermedad genética y su variante de presentación subaguda y enfatiza la relevancia de las pruebas objetivas de función vestibular en las ataxias consideradas idiopáticas para lograr un diagnóstico adecuado y un eventual asesoramiento genético a la descendencia.

Palabras clave: CANVAS, ataxia cerebelosa, arreflexia vestibular, hipopalestesia, ganglionopatía sensitiva, pruebas de función vestibular

Abstract

Subacute ataxia associated with cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia (CANVAS)

Cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) is a late onset neurodegenerative disorder. Its genetic basis has recently been identified in the gene encoding a subunit of the Replication Factor C (RFC1).

We present the case of a 62-year-old woman who experienced a history of a biphasic presentation of imbalance and gait disorders, with rapid onset of symptoms followed by slow and progressive neurological deterioration. The diagnostic process was challenging, and numerous tests were conducted to rule out acquired and genetic causes of ataxia, leading to a diagnosis of late-onset idiopathic cerebellar ataxia. Subsequently, vestibular function tests identified severe bilateral vestibulopathy. This led to considering CANVAS among the diagnoses, which was ultimately confirmed through genetic testing (biallelic expansion of the pentanucleotide AAGGG in the RFC1 gene).

This case highlights the importance of this new described genetic disease and its subacute presentation variant, emphasizing the relevance of objective vestibular function tests in idiopathic ataxias to achieve proper diagnosis and eventual genetic counseling for offspring.

Key words: CANVAS, cerebellar ataxia, vestibular areflexia, hypoesthesia, sensory ganglionopathy, vestibular function tests

El síndrome de ataxia cerebelosa, neuropatía y arreflexia vestibular (CANVAS) fue descrito clínicamente a principios de la década de 1990 y se definió como una condición neurodegenerativa multisistema de inicio tardío y progresión lenta¹. La tri-ataxia (cerebelosa, vestibular y polineuropática) configura el fenotipo distintivo. Los criterios para su diagnóstico clínico fueron establecidos en 2016². En el 2019, Cortese y col. identificaron expansiones bialélicas intrónicas del pentanucleótido AAGGG en el gen que codifica la subunidad 1 del factor C de replicación (RFC1) como el sustrato genético subyacente del CANVAS con una base de herencia autosómica recesiva³. Con la excepción de una serie de pacientes genéticamente confirmados en Brasil, tipificados globalmente como “desórdenes relacionados al RFC1” por su heterogeneidad clínica, los casos genéticamente confirmados en Sudamérica de CANVAS son excepcionales⁴.

En esa línea, hemos reportado en el 2019 una serie de casos de pacientes de Argentina con CANVAS clínicamente definido (conforme a los criterios para CANVAS clínicamente definido de Szmulewicz y col. 2016). Aunque no contaban con confirmación genética, ya que la misma no estaba disponible al momento del mencionado estudio, los pacientes fueron sometidos a un exhaustivo análisis con pruebas vestibulares avanzadas, evidenciando una presentación clínica clásica lenta y progresiva⁵.

El caso clínico presentado en este trabajo constituye un nuevo caso, no relacionado con la serie anterior, y con la distinción de contar con confirmación genética. El objetivo de este nuevo informe es presentar el caso de una paciente con CANVAS definido tanto clínicamente como genéticamente, cuyos síntomas se manifestaron de manera subaguda.

Caso clínico

Mujer de 62 años, previamente sana y amante del senderismo y la escalada, presentó mareos, desequilibrio e inestabilidad en la marcha de instalación rápida en pocas semanas en el año 2016. Se sospechó ataxia cerebelosa subaguda y se realizaron diversos estudios, incluyendo pruebas oncohematológicas, anticuerpos onco-neuronales, tomografía y PET corporal, examen del líquido cefalorraquídeo, imágenes cerebrales y análisis genético de ataxias, sin resultados positivos. Luego de un *plateau* inicial

de los síntomas, la paciente ingresó en un lento y progresivo deterioro del cuadro neurológico, considerándose el diagnóstico más probable el de ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío. Después de múltiples consultas médicas, llegó a nuestro centro en 2022. La enferma negó antecedentes familiares, tos frecuente, problemas digestivos y disautonomías. El examen neurológico mostró marcha inestable, de base amplia y prueba de Romberg positiva. Presentó disartria, nistagmo vertical descendente en mirada primaria y nistagmo evocado por las miradas laterales. El seguimiento ocular lento fue fragmentado y la supresión visual del reflejo vestibulo-ocular normal. Las pruebas de impulso cefálico y agudeza visual dinámica resultaron anormales.

Adicionalmente, se observó hipopalestesia bilateral infra-maleolar simétrica y reflejos osteotendinosos presentes. No se detectó disautonomía ni debilidad muscular en las extremidades. En resumen, la paciente, sin historial familiar relevante, desarrolló una ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío con manifestaciones neurológicas diversas, incluyendo trastornos sensitivos y vestibulares, mientras que los estudios realizados no arrojaron un diagnóstico específico.

Estudios complementarios: Para revalidar el diagnóstico clínico de una disfunción mixta, vestibulo cerebeloso, se realizó una resonancia nuclear magnética de cerebro (RNM) de 3 Tesla, un video head impulse test (VHIT) y unos potenciales evocados vestibulo-miogénicos (VEMPS), junto a unos potenciales sensitivos de los cuatro miembros.

La resonancia magnética cerebral mostró una discreta atrofia cerebelosa vermiana y para-vermiana, sin daños estructurales focales. Los potenciales sensitivos de los miembros inferiores y los vestibulares mostraron ambos, ausencia de respuestas evocadas. El VHIT mostró una grave hiporreflexia vestibular global (Fig. 1)

Estudios genéticos: Se realizó un estudio de exoma clínico dirigido, mediante secuenciación masiva (NGS), para la búsqueda de variantes puntuales y pequeñas inserciones/deleciones sobre un panel de 677 genes candidatos según el fenotipo de la paciente, principalmente asociados a ataxia espinocerebelosa, el cual resultó negativo. Posteriormente, se procedió a la realización del estudio genético específico para la expansión intrónica en el gen RFC1, el cual fue consistente con la presencia de un motivo patogénico AAGGG con expansión bialélica (Fig. 2).

Estos hallazgos de vestibulopatía bilateral asociada con ataxia cerebelosa y neuropatía sensitiva sugirieron el diagnóstico de CANVAS, confirmado mediante la identificación de la expansión repetida bialélica en el gen RFC1 en pruebas genéticas.

Figura 1 | Se utilizó el registro de VHIT para evaluar la función vestibular a través del VOR en ambos lados (rojo: oído derecho, azul: oído izquierdo). Se examinaron los 6 canales semicirculares (3 en cada lado): superiores, horizontales y posteriores. Los círculos concéntricos centrales muestran las respuestas del VOR mediante ganancias de cada canal (puntos negros). La zona verde refleja rangos normales (0.79-1.12), y la roja indica respuestas hipofuncionales. La paciente tuvo respuestas bajas (hipo a arrefléxicas) en todos los canales (rango entre 0-0.59)

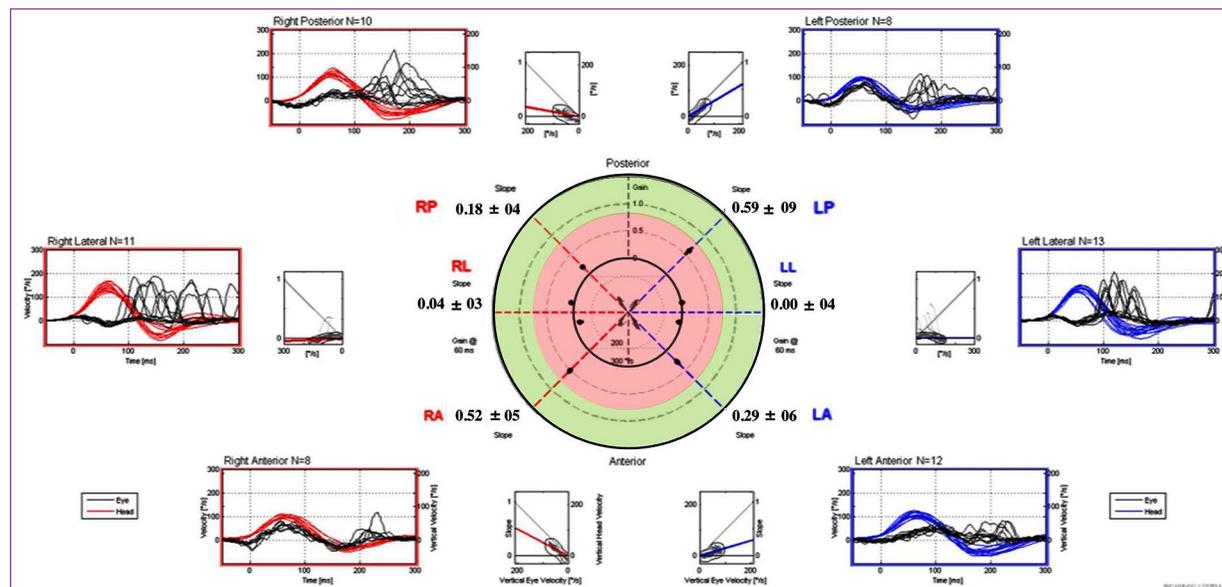
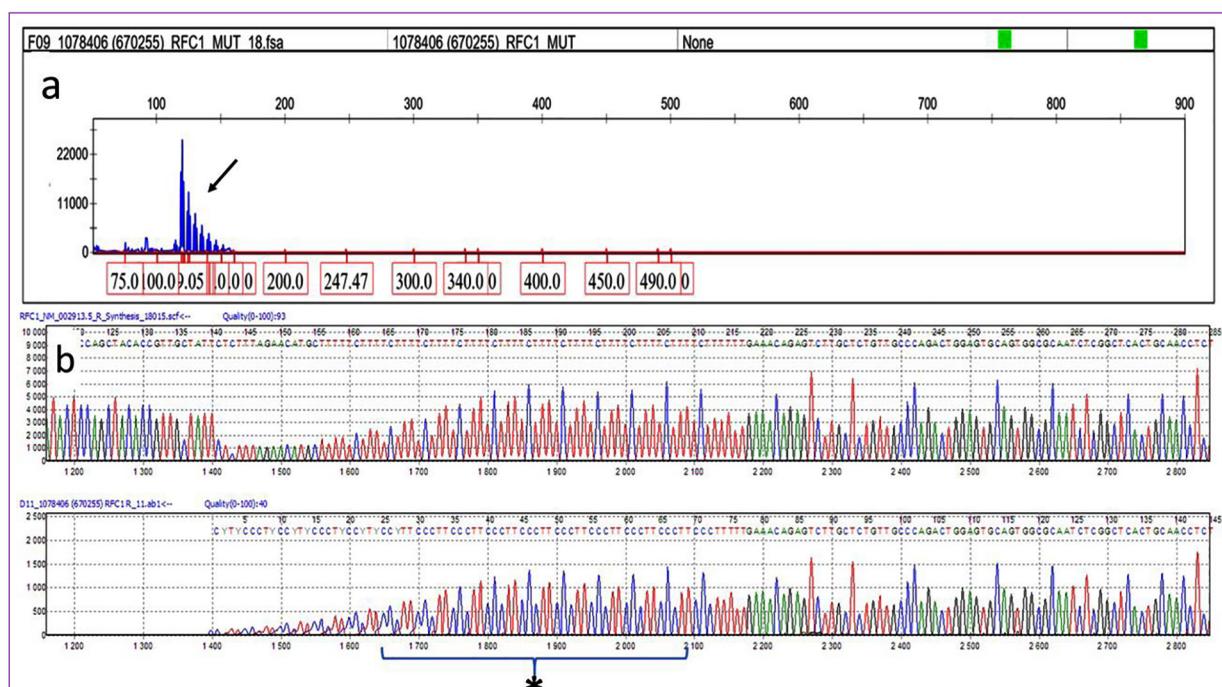


Figura 2 | En el panel superior 2a se visualiza el electroferograma del estudio de TP-PCR específico para detectar el fragmento repetitivo patológico AAGGG en el Gen *RFC1*, indicado por la flecha negra (imagen en diente de sierra). El hallazgo fue confirmado en un segundo test de secuenciación de Sanger en la Figura 2b. El panel superior de la figura 2b muestra el control (muestra de referencia) y el panel inferior la secuenciación del paciente. La lectura se debe hacer de derecha a izquierda. Dado que fue analizada la hebra complementaria, la repetición TTCCC corresponde a AAGGG de la hebra madre. El asterisco muestra la zona de repetición patológica. La disminución y la pérdida de resolución al final (luego del asterisco) se debe al efecto de "tartamudeo" (*stutter*) que se provoca en la polimerasa de ADN por la presencia de un gran número de motivos repetitivos TTCCC



La paciente brindó su consentimiento informado para la publicación de su condición médica.

Discusión

Las ataxias progresivas de comienzo en la edad adulta presentan dificultades en el diagnóstico, descartadas las causas más habituales (vasculares, tóxicas, metabólicas, carenciales, estructurales, e inmunomediadas) y las neurodegenerativas esporádicas como la atrofia multisistémica tipo C, un gran número de casos queda aún sin diagnóstico. Con excepción de la SCA 6, la presentación tardía (adultez) de las ataxias genéticas es infrecuente y requieren de un análisis genético específico, no siempre accesible. Finalmente, cuando se han agotado los procesos diagnósticos, la mayoría de los casos son archivados como portadores de unas ataxias cerebelosas idiopáticas del comienzo tardío (*idiopathic late onset cerebellar ataxia- ILOCA*)⁶.

Tras el descubrimiento de las expansiones repetidas bialélicas en RFC1 como causante de CANVAS, se identificó esta misma alteración genética en individuos con un trastorno progresivo del equilibrio, pero sin un cuadro completo de CANVAS, ampliando así el espectro fenotípico para incluir fenotipos que involucran predominantemente o exclusivamente uno de los sistemas relacionados con el control del equilibrio (vestibular, sensorial o cerebelo), así como disfunción autonómica incluyendo la tos como dato clínico frecuente. Así, el término "CANVAS/RFC1 *spectrum disorders*" es actualmente acuñado en la lengua inglesa^{7,8}.

El caso aquí presentado tiene algunos datos interesantes, primero hasta nuestro conocimiento es el primer caso reportado con confirmación genética en Argentina. Segundo, el inicio del cuadro descrito fue rápido en un par de semanas. Resulta contraintuitivo el comienzo rápido de los síntomas en una enfermedad neurodegenerativa crónica. En esa misma línea, un comportamiento clínico similar ha sido inciden-

talmente descrito en un subgrupo de 13 de 48 pacientes con vestibulopatía bilateral de origen idiopático (incluyendo algunos pocos casos de CANVAS no confirmados genéticamente)⁹. Sin embargo, al ser un estudio de corte transversal y descriptivo, los autores del trabajo no analizaron específicamente este patrón clínico a lo largo del tiempo, no lo destacaron, ni especularon sobre su pato fisiología. En pocas palabras acorde a lo descrito, el inicio rápido de los síntomas no debería ser considerado *a priori*, excluyente con el diagnóstico de CANVAS.

Tercero, en este caso al igual que hemos reportado previamente y junto con otros autores, la vestibulopatía bilateral es grave y difusa, involucrando todos los canales semicirculares¹⁰. Este comportamiento en términos de gravedad y simetría en el daño vestibular ha sido atribuido al daño degenerativo en el ganglio vestibular (ganglionopatía de Scarpa)⁵. Finalmente, otro dato interesante es que si bien la disautonomía ortostática y la tos crónica no productiva ha sido reportada como un hallazgo frecuente (hasta 88% de los casos) en el CANVAS, inclusive como síntomas prodrómicos de la ataxia⁴, nuestra paciente no presentaba ninguno de ellos. Aunque es inespecífico y multifactorial, la tos crónica en el contexto de un cuadro atáxico crónico de causa no aclarada podría alertar al clínico sobre el CANVAS.

Este caso destaca la importancia de identificar las características clave del CANVAS y no pasar por alto la semiología vestibular en pacientes con ataxia cerebelosa tardía aparentemente idiopática. Una vestibulopatía bilateral grave, respaldada por pruebas objetivas, sugiere el diagnóstico de CANVAS tras descartar otras causas. La velocidad de inicio de los síntomas no excluye el CANVAS; se priorizará la progresión sostenida. La confirmación genética es valiosa para el asesoramiento genético futuro.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Bronstein AM, Mossman S, Luxon LM. The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. *Brain* 1991; 114 (Pt 1A): 1-11.
2. Szmulewicz DJ, Roberts L, McLean CA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Storey E. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Neurol Clin Pract* 2016; 6: 61-8.
3. 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: 649-58.
4. Matos P, Rezende TJR, Schmitt GS, et al. Brain Structural Signature of RFC1-Related Disorder. *Mov Disord* 2021; 36: 2634-41.
5. Yacovino DA, Zanotti E, Hain TC. Is cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) a vestibular ganglionopathy? *J Int Adv Otol* 2019; 15: 304-8.
6. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010; 9: 94-104.
7. Cortese A, Reilly MM, Houlden H. RFC1 CANVAS / Spectrum Disorder. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews*(R). Seattle (WA): 1993.
8. Wu TY, Taylor JM, Kilfoyle DH, et al. Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia 'CANVAS' syndrome. *Brain* 2014; 137: 2649-56.
9. Lucieer F, Vonk P, Guinand N, Stokroos R, Kingma H, van de Berg R. Bilateral vestibular hypofunction: insights in etiologies, clinical subtypes, and diagnostics. *Front Neurol* 2016; 7: 26.
10. Melo Sousa P, Ferro M, Jacinto J. Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): diagnostic contribution of vestibular function tests. *BMJ Case Rep* 2023; 16: e255539.