

Manu Jokela, Mika Martikainen, Tiina Lund-Aho, Johanna Palmio, Laura Airas, Aki Hietaharju ja Valtteri Kaasinen

CANVAS – tasapainovaikeuksien ja kroonisen yskän mahdollinen aiheuttaja

Tasapaino- ja kävelyvaikeudet ovat yksi yleisimmistä neurologin vastaanotolle hakeutumisen syistä. Näiden oireiden taustalta voi löytyä esimerkiksi pikkuaivojen, ääreishermoston tai sisäkorvan tasapainoelimen vikaa. Kun toimintahäiriötä on samanaikaisesti useammassa kolmesta edellä mainitusta järjestelmästä, voi kyseessä olla CANVAS (cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome). Noin kahdelle kolmasosalle CANVAS-potilaista kehittyy kroonista yskää ja kolmasosalla se on taudin ensimmäinen oire. Geenivirhe löydettiin vuonna 2019, ja sen jälkeen CANVAS on osoittautunut merkittäväksi perinnöllisen ataksian aiheuttajaksi eurooppalaisessa väestössä. Kuvaamme potilas-tapauksen, joka havainnollistaa CANVAS-oireyhtymän kliinisen tunnistamisen haasteita.

Aikuisiällä alkavalla ataksialla ja sensorisella neuropatialla on paljon mahdollisia aiheuttajia (1,2). Molemmipuolinen tasapainoelimen vajaatoiminta on harvinainen mutta luultavasti alidiagnosoitu tila, joka oireilee usein epämääräisenä tasapainovaikeutena ja oskillopsiana (3). Oskillopsialla tarkoitetaan vestibulo-okulaarisen heijasteen puuttumisen aiheuttamaa näkökentän hyppelähtymistä tai näöntarkkuuden heikkenemistä kävelemisen tai muun liikkumisen aikana. Pikkuaivoataksia, sensorinen neuropatia ja tasapainoelimen toimintahäiriö ovat vuonna 2004 kuvatus, 2011 nimetyn ja 2019 geenitaustaltaan selvitetyn CANVAS-sairauden keskeinen oiretriadi (4–8).

CANVAS näyttää olevan yksi yleisimmistä ataksian aiheuttajista useissa maissa ja selittää nykyarvioiden perusteella jopa 14–22 % sporadisista myöhään alkavista ataksiatapauksista eurooppalaisessa väestössä (5). Näyttää siltä, että useimmille potilaille kehittyy ajan kuluessa pikkuaivoataksiaa monioireisempi oireyhtymä, eikä pikkuaivoataksiaa toisaalta todeta läheskään kaikilla CANVAS-potilailla ainakaan sairauden alkuvaiheessa. Potilaiden yleisin sub-

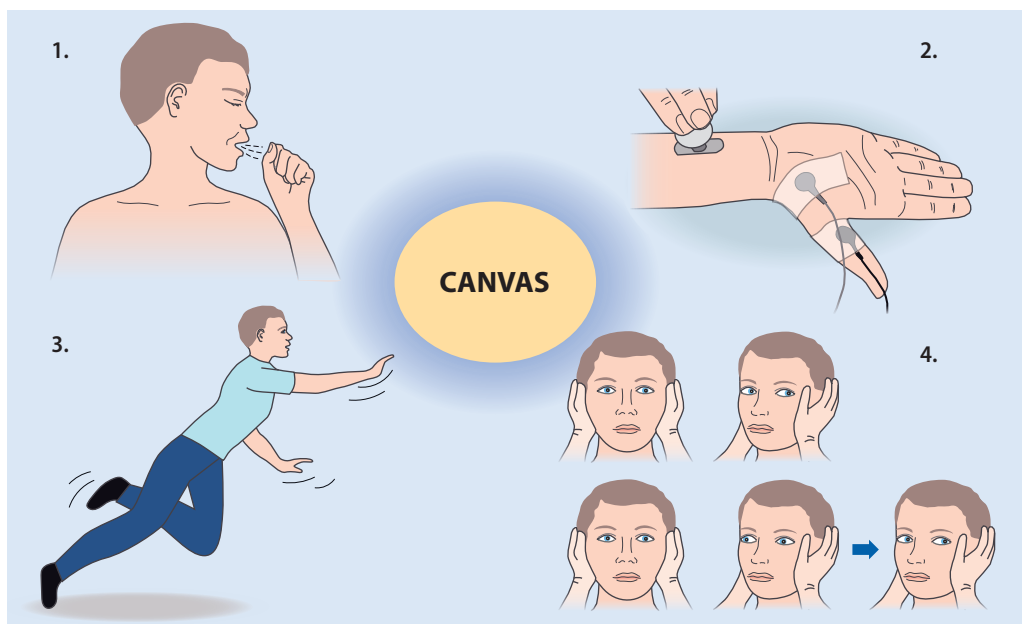
jektiiivinen oire on ollut etenevä tasapainon epävarmuus, joka usein korostuu hämärässä tai pimeässä.

Oma potilas

Potilaamme hakeutui tutkimuksiin 57-vuotiaana hui-mauksen vuoksi. Huimaus tuntui välillä pyörittävänä ja välillä keinuttavana. Neurologian ensiavussa potilaan kävely todettiin leveäraiteiseksi eikä tandemviivakävely onnistunut ilman sivuaskeleita. Kantapää-polvikokeessa todettiin lievää ataktisuutta. Yhdellä jalalla seistessään ja Rombergin kokeessa potilas lähes kaatui. Pään tietokonetomografiassa havaittiin lievää vermisatrofiaa pikkuaivoissa. Alkoholia potilas ei käyttänyt. Oireisto oli potilaan mielestä lievittymään päin, ja hän kotiutui.

Myöhemmin samana vuonna potilas päätyi uudelleen neurologin arvioon tasapainoepävarmuuden hil-jalleen lisääntyttyä. Tuolloin kliinisessä tutkimuksessa todettiin ataksiaa ja pään magneettikuvauksessa koh-talaista pikkuaivoatrofiaa. Syy ataksiaan ei selvinnyt laajoissa etiologisissa selvittelyissä, eikä potilaan suvus-sa ollut neurologisia sairauksia. Oireiston ensimmäisen vuoden aikana potilaalla oli esiintynyt joidenkin viik-kojen kestoista kaikkien raajojen puuttumista erityisesti kyynärvarsissa, mutta muita tunto-oireita ei ollut.

Kun potilas oli 62-vuotias, hänelle tehtiin ENMG-tutkimus lähinnä fysioterapeutin testauksissa todetun lihasheikkouden vuoksi. Löydöksenä oli yllättäen voi-



KUVA. CANVAS (cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome). 1. Krooninen yskä on yleinen oire. 2. ENMG-mittauksessa tyypillisesti todetaan sensorinen neuropatia. 3. Ataksia voi ilmetä kompasteluna ja tasapaino-ongelmina. 4. Impulssitestissä (head impulse test, HIT) voi tulla esille tasapainoelimen vajaatoiminta.

makas puhtaasti sensorinen aksonaalinen neuropatia tai neuronopatia kaikissa raajoissa. Myöhemmin neurologisessa statuksessa todettiin värinätunnon täydellinen puuttuminen suoliluun harjun tason alapuolella. Terävätunto oli puutteellista kaikissa raajoissa ja vartalolla, ja jalkateristä se puuttui kokonaan. Vestibulo-okulaarista heijastetta ei saatu esille neurologin tekemässä impulssitestissä (head impulse test, HIT) eikä korvääkärin tekemässä video-HIT-tutkimuksessa.

Oireiston todettiin sopivan CANVAS- oireyhtymään, jonka geenivirhe oli vastikään julkaistu. Geenitutkimuksessa todettiin potilaan verinäytteestä molemmissa *RFC1*-geenikopioissa patogeeninen AAGGG-toistojaksolaajentuma, joka oli osoitettavissa myös Southern blotting -menetelmällä ulkomaisessa laboratoriossa.

Potilas liikkui 64 vuoden iässä rollaattorin avulla. Hänen puheessaan oli lievää dysartriaa ja sakkadisisa silmänliikkeissään hitautta ja epätarkkuutta. Uutena oireena potilas koki liikkueensa ilmenevää ja näköään haittaavaa ”silvälasiin hyppelähtimistä”, joka tulkittiin oskillopsiksi. Potilas ei ole toistaiseksi raportoinut poikkeavasta yskimistäipumuksesta.

Potilaalle järjestettiin tasapainoa ylläpitävää kuntoutuksellista hoitoa ja perinnöllisyyslääketieteen konsultaatio. Lääkehoidoksi päädyttiin kokeilemaan rilutsolia (9).

Laajemmassa kymmenen suomalaisen CANVAS-potilaan aineistossamme ataksia, sensorinen neuropatia ja vestibulaarinen dysfunktio todettiin kaikilla potilailla,

joskin vain kuuden potilaan tasapainoelimen toimintaa oli arvioitu. Potilaiden yleisimmät aikaisemmat diagnoosit ennen *RFC1*-geenivirheen toteamista olivat sensorinen neuropatia tai pikkuaivoataksia.

Pohdinta

CANVASin kaltaisen oireyhtymän voisi olettaa olevan helposti tunnistettavissa, mutta monet tekijät vaikeuttavat diagnosointia (**KUVA**). Potilaat voivat hakeutua tutkimuksiin myös muiden syiden kuin ataksian ja tasapainovaikeuksien takia, koska ensimmäisenä oireena saattaa olla krooninen yskä tai sensoriseen neuropatiaan liittyvät tuntohäiriöt. Tuoreen artikkelin perusteella CANVAS oli tunnistettu alkuvaiheessa vain 23 %:lta potilaista, joiden osalta se myöhemmin geneettisesti varmennettiin (10).

Kipu- tai parestesiaoireiden puuttuessa potilas ei välttämättä tuo spontaanisti esiin tuntohäiriöitä, vaikka kliinisessä tutkimuksessa ja ENMG:ssä olisi todettavissa laaja-alainen voimakas tuntohermovaurio (4). Potilailla ei ole raportoitu merkittävää vammaherkkyyttäkään, mikä viittaa siihen, että suojaava ohutsäievlitteinen kipu- ja lämpö- tai kylmätunto säilyy

CANVASissa paremmin kuin ENMG:llä mitattava paksujen hermosäikeiden toiminta.

CANVAS-potilaiden jänne-refleksien säilyminen tai jopa vilkastuminen on sekin epätaallinen piirre, koska yleensä sensorinen neuropatia tai neuronopatia johtaa jänneheijasteiden sammumiseen. Tämän selittää todennäköisesti lihaskäächeistä lähtevien Ia-tyyppisten, jänneheijasteita välittävien hermosäikeiden täydellinen tai osittainen säästyminen (11). Merkittäväällä osalla potilaista todetaan myös autonomisen hermoston toimintahäiriötä (10).

Sisäkorvan tasapainoelimen molemminpuolinen vajaatoiminta voi olla oireistoltaan epämääräinen ja lievä, koska huimaustuntemus syntyy tyyppillisesti epäsymmetrisestä tasapainoelimen toimintahäiriöstä, kun aivot aistivat epäsuhtaa eri korvista tulevissa signaaleissa. Pitkittynyt yskä herättää harvoin epäilyn neurologisesta sairaudesta, ja CANVAS-potilaiden yskää onkin selvitelty usein muun muassa korva-, nenä- ja kurkkutautien sekä keuhkosairauksien erikoisaloilla, sillä monien CANVAS-potilaiden yskä alkaa ennen neurologisten oireiden ilmaantumista.

CANVAS-potilaiden yskän tarkkaa syytä ei tiedetä, mutta sen on arvioitu mahdollisesti aiheutuvan kipua välittävien ohuiden C-säikeiden dysfunktioista ja herkistyneestä reagoimisesta erilaisiin ulkoiisiin ärsykkeisiin henki- tai ruokatorven tasolla (11). Yskä voi ilmetä eri tavoin, muun muassa rajuina puuskina tai jatkuvampana ja yöuntakin häiritseväenä kuivana ärsytysyskänä (12). Omien potilaidemme yskän syyksi oli tutkimusten jälkeen ajateltu muun muassa astmaa, alkavaa keuhko-ahaumatautia tai refluksitautia. Yskänpuuskia ovat laukaisseet esimerkiksi hengästyttävä liikunta, tietyt hajut tai ruoka-aineet ja mahdollisesti mahansisällön takaisinvirtaus ruokatorveen (gastroesofageaalinen refluksi).

Sensorinen neuropatia näyttää kaikkien potilaiden osalta olevan todettavissa jo diagnoosivaiheessa, mutta muuten eri potilaiden oireet kehittyvät eri aikaan ja oirekokonaisuus vaihtelee. Suurimmassa toistaiseksi raportoidussa

aineistossa neurologisten oireiden keskimääräinen alkamiskä oli 52 vuotta (vaihteluväli 19–72 vuotta) (10). Yskä saattoi kuitenkin alkaa jopa 30 vuotta ennen taudin muita ilmentymiä. CANVAS etenee melko hitaasti siten, että kymmenen vuoden kuluttua oireiden alusta noin puolet potilaista tarvitsee keppiä kävelyn apuvälineenä ja 15 vuoden kuluttua neljäsosa potilaista liikkuu pyörätuolilla (10).

CANVASin aiheuttava geenivirhe on epätaallinen, koska siihen liittyy *RFC1*-geenin normaalin toistojakson muuttuminen AAAAG-sekvenssistä muotoon AAGGG, joka sitten monistuu satoihin tai tuhansiin toistoihin (5). CANVAS on peittyvästi periytyvä ja myöhään alkava sairaus, joten potilaiden suvusta ei usein löydy muita samalla tavalla oireilevia potilaita. Potilaiden soluissa näyttäisi toistojaksosta huolimatta syntyvän normaalia *RFC1*-proteiinituotetta ainakin niissä kudoksissa, joissa proteiinin ilmentymistä on tutkittu (5). On mahdollista, että pentanukleotidilaajentuma sotkee muiden tunnettujen toistojaksomutaatioiden tapaan erilaisia transkriptiotekijöitä ja siten useiden eri geenien luennan säätelyä.

Lopuksi

CANVAS on aineistomme perusteella merkittävä perinnöllisen ataksian aiheuttaja myös suomalaisväestössä. Muualta Euroopasta saatujen esiintyvyyksien mukaan noin 0,7 % normaaliväestöstä kantaa patogeenista AAGGG-toistojaksomutaatiota (5). Mikäli luvut ovat vastaavat myös Suomessa, potilaita olisi maassamme toista sataa, kun oletetaan, että suurimmalla osalla homotsygooteista oireet alkavat aikuisiällä. On kuitenkin tärkeää huomioda, että *RFC1*-mutaatiot eivät aina johda täyteen CANVAS-oireyhtymään vaan kyseinen mutaatio näyttää olevan myös esimerkiksi pelkän sensorisen neuropatian yleinen aiheuttaja (13). *RFC1*-mutaatiotutkimus voi siis olla hyödyksi myös CANVASia suppeampien oireistojen selvittelyssä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Hadjivassiliou M, Martindale J, Shanmugarajah P, ym. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:301–9.
2. Palmio J, Auranen M. Polyneuropatia – oireista täsmädiagnosiin. *Suom Lääkäril* 2014;69:3069–76.
3. Levo H, Lindsberg P, Jutila T, ym. Moilempien sisäkorvan tasapainoelinten vajaatoiminta tasapainohäiriön taustalla. *Duodecim* 2013;129:1494–8.
4. Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, ym. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Ann NY Acad Sci* 2011;1233:139–47.
5. Cortese A, Simone R, Sullivan R, ym. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet* 2019;51:649–58.
6. Rafehi H, Szmulewicz DJ, Bennett MF, ym. Bioinformatics-based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in RFC1 causes CANVAS. *Am J Hum Genet* 2019;105:151–65.
7. Migliaccio AA, Halmagyi GM, McGarvie LA, ym. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain* 2004;127:280–93.
8. Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM, ym. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2011;76:1903–10.
9. Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, ym. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14:985–91.
10. Cortese A, Tozza S, Yau WY, ym. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain* 2020;143:480–90.
11. Infante J, García A, Serrano-Cárdenas KM, ym. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) with chronic cough and preserved muscle stretch reflexes: evidence for selective sparing of afferent Ia fibres. *J Neurol* 2018;265:1454–62.
12. Kumar KR, Cortese A, Tomlinson SE, ym. RFC1 expansions can mimic hereditary sensory neuropathy with cough and Sjögren syndrome. *Brain* 2020;143:e82.
13. Currò R, Salvalaggio A, Tozza S ym. RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. *Brain* 2021;144:1542–50.

MANU JOKELA, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri

Kliiniset neurotieteet, kliininen laitos, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto
Neurokeskus, Tyks
Lihastautien tutkimuskeskus, neurologian poliklinikka, Tays ja Tampereen yliopisto

MIKA H. MARTIKAINEN, LT, neurologian apulaisprofessori

Kliiniset neurotieteet, kliininen laitos, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto
Neurokeskus, Tyks
Neurologian yksikkö, Satasairaala

TIINA LUND-AHO, FT, sairaalageneetikko

Fimlab laboratoriot, Tays

JOHANNA PALMIO, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri

Lihastautien tutkimuskeskus, neurologian poliklinikka, Tays ja Tampereen yliopisto

LAURA AIRAS, LT, professori, neurologian erikoislääkäri

Kliiniset neurotieteet, kliininen laitos, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto
Neurokeskus, Tyks

AKI HIETAHARJU, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri

Neurologian poliklinikka, Tays ja Tampereen yliopisto

VALTERI KAASINEN, LT, neurologian professori, ylilääkäri

Kliiniset neurotieteet, kliininen laitos, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto
Neurokeskus, Tyks

SIDONNAISUUDET

Manu Jokela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi Genzyme)

Mika H. Martikainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Duodecim), muut sidonnaisuudet (Orion, Oriola)

Tiina Lund-Aho: Ei sidonnaisuuksia

Johanna Palmio: Ei sidonnaisuuksia

Laura Airas: Apuraha (BiogenIdc, Novartis, Roche, Merck), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche, Novartis)

Aki Hietaharju: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi Genzyme, Alnylam, Teva, Pfizer, Novartis Finland, Alexion Pharmaceuticals, Merck, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi Genzyme, Teva, Fresenius Medical Care, Merck, Novartis), luottamustoimet (NeuPSIG, Suomen Neurologisen yhdistyksen neuroimmunologian alajaos), hankkeet (STM:n Kansallinen Long covid asiantuntijaryhmä)

Valteri Kaasinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Nordic Infucare AB, Abbvie, Lundbeck, Orion Pharma, GE Healthcare, Adamant Health), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Nordic Infucare), luottamustoimet (Potilovahinkolautakunta)

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu J. Lindsberg