

유전적으로 확진된 한국인 CANVAS 증례

이승희 정희재 윤지희^a 김구환^b 고준영^c 이유나^c 주영석^c 이은재 이범희^a 임영민 김현진

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과, 소아청소년과^a, 의학유전학센터^b, 주식회사 이노크라스^c

A Genetically Confirmed Korean Case of CANVAS: Cerebellar Ataxia, Neuropathy, and Vestibular Areflexia Syndrome

Seung Hee Lee, MD, Hee-Jae Jung, MD, Ji-Hee Yoon, MD^a, Gu-Hwan Kim, PhD^b, June-Young Koh, MD, PhD^c, Yuna Lee, MS^c, Young Seok Ju, MD, PhD^c, Eun-Jae Lee, MD, PhD, Beom Hee Lee, MD, PhD^a, Young-Min Lim, MD, PhD, Hyunjin Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea^a

Medical Genetics Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea^b

Inocras Inc., Daejeon, Korea^c

Address for correspondence

Hyunjin Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3639

Fax: +82-2-474-4691

E-mail: hyunjinkim@amc.seoul.kr

Received October 30, 2024

Revised December 14, 2024

Accepted December 18, 2024

Cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) is a neurodegenerative disorder caused by a biallelic expansion of pentanucleotide repeats in the *RFC1* gene. Previous studies have reported up to 22% of patients with late-onset ataxia harbor this pathogenic repeat expansion. Despite its relatively high prevalence, CANVAS is often underdiagnosed because the disease is not well recognized and genetic testing is not performed in clinical practice. Here, we present a patient with characteristic clinical features, confirmed by genetic testing.

J Korean Neurol Assoc 43(1):45-49, 2025

Key Words: CANVAS, Late-onset ataxia, *RFC1* gene

Cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome (CANVAS)은 replication factor C subunit 1 (*RFC1*) 유전자의 반복적인 5염기 확장(pentanucleotide)이 양쪽 대립 유전자에서 발생하여 유발되는 신경퇴행질환이다.¹ 이전 연구에 따르면 후기발병질환 환자의 최대 22%에서 *RFC1* 유전자의 병적인 반복 확장이 확인되었다.² 이처럼 CANVAS는 비교적 높은 유병률에도 불구하고 질환이 잘 알려져 있지 않고 실제 임상 진료에서는 유전자 검사가 수행되고 있지 않기 때문에 진단이 지연되거나 놓치기 쉽다. 저자들은 유전자 검사로 확진된, 전형적인 임상 증상을 보이는 CANVAS 환자를 보고하고자 한다.

증례

71세 여자가 5년 이상 점진적으로 악화하는 보행 이상으로 내원하였다. 보행장애의 가족력은 없었고 10대 때 폐렴을 앓은 이후로 만성적인 마른 기침이 있는데 타 병원에서 호흡기능평가 및 기관지내시경 등을 한 적이 있으나 원인을 찾지 못하였다고 하였다. 과거력상 당뇨는 없었으나 고혈압을 진단받고 고혈압약을 복용 중이었고 2년 전에 4-5번 요추협착증에 대하여 감압수술을 받았다. 감압수술 이후 허리 통증은 호전되었으나 보행장애는 호전 없이 악화되었고 잦은 낙상으로 낙상 예방을 위하여 지팡이를 짚고 다닌다고 하였다. 동반 증상으로는 오래 서 있

거나 샤워 후에 양 하지가 붙어진다고 하였다.

신경계진찰에서 자발안진은 관찰되지 않았고 신속눈운동(saccadic eye movement) 시 양측 수평 및 수직 측정과대(hypermtria)가 확인되었다. 원활추종운동(smooth pursuit) 시 불연속적인 안구운동이 관찰되었으며 두부충동 검사(head impulse test) 시 양측에서 따라잡기 신속눈운동(catch-up saccade)이 보였다. 근력은 정상이었으나 양 하지에서 통각 및 진동감각이 저하되어 있었고 롬버그 검사(Romberg test) 시 환자는 눈을 감거나 뜬 상태 모두에서 균형을 잘 잡지 못하였으나 눈을 감았을 때 흔들림이 더 심하였다. 사지 실조는 뚜렷하지 않았으나 일자보행(tandem gait)은 수행하지 못하였다. 심부건반사는 상하지에서 모두 저하되어 있었다. 또한 운동완만(bradykinesia)이나 경축(rigidity), 떨림(tremor)과 같은 파킨슨증은 관찰되지 않았다.

비디오안구운동 검사(video-oculography) 시 자발안진 및 주시유발안진은 보이지 않았고 양측 수평 및 수직 원활추종운동이 손상되어 있었다(Fig. 1-A). 신속눈운동 시에는 수평에서 우측 측정과대(hypermtria)와 수직에서 상하 측정과소(hypometria)가 관찰되었다. 환자의 협조가 잘 이루어지지 않아 비디오머리충동 검사는 시행하지 못하였고 온도안진 검

사(caloric test)에서는 양측 전정신경병증이 확인되었다(Fig. 1-B). 신경전도 검사에서 운동신경은 정상이었으나 여러 상하지 감각신경의 진폭이 측정되지 않는 감각다발신경병이 확인되었다. 자율신경 검사에서는 땀분비 검사인 정량땀분비축삭반



Figure 2. T1-weighted sagittal MRI of the patient. The brain MRI demonstrates cerebellar atrophy, predominantly affecting the anterior and dorsal vermis (white arrow), along with spinal cord atrophy (red arrow). MRI; magnetic resonance imaging.

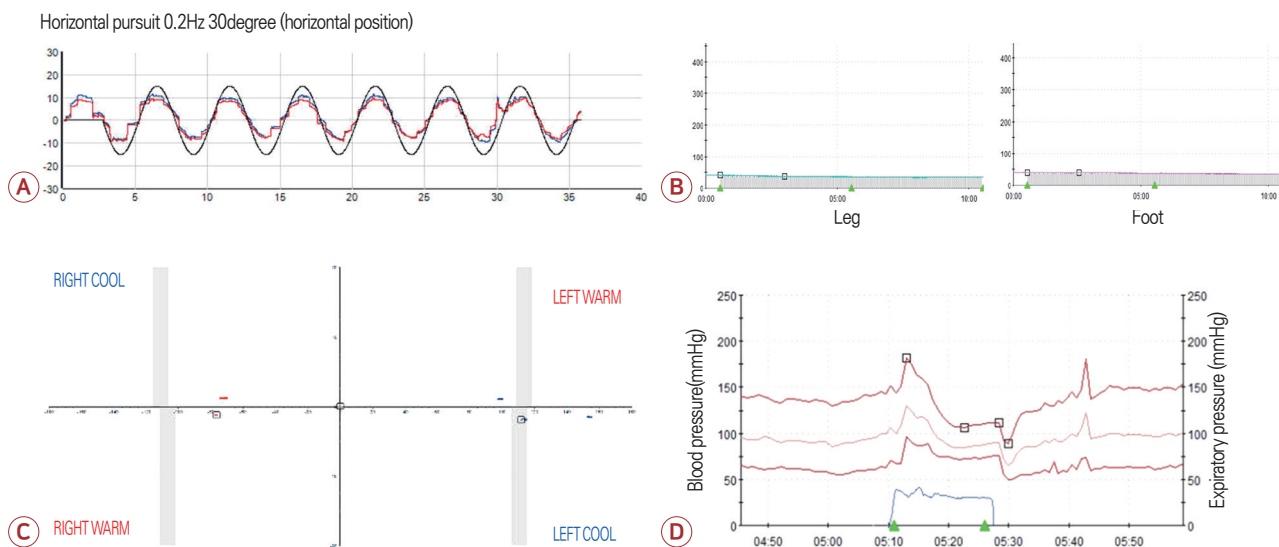


Figure 1. Neurophysiological studies of the patient. (A) Video-oculography demonstrated impaired smooth pursuit. (B) Caloric test showed a bilateral absent response during bi-thermal caloric irrigation. (C) Quantitative sudomotor axon reflex test revealed a reduced sweat response in the leg and foot. (D) Blood pressure response to the Valsalva maneuver showed adrenergic dysfunction, indicated by the absence of late-phase II and phase IV responses.

사 검사(quantitative sudomotor axon reflex test) 결과 하지에서 감소된 소견을 보였고(Fig. 1-C) 발살바비 감소 및 발살바수기 시에 이상 혈압 반응을 보였으나 기립저혈압은 확인되지 않았다(Fig. 1-D). 감각 및 자율신경병의 원인을 찾기 위하여 시행한 당화혈색소, 비타민B12, 신생물말림증후군항체패널(paraneoplastic antibody panel), 항핵항체(anti-nuclear antibody), 항호중구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody), 항Ro항체, 항La항체, 혈청단백질전기영동, 뼈스캔(bone scan) 검사는 모두 정상이었다. 뇌 및 척수 magnetic resonance imaging (MRI)에서는 뚜렷한 소뇌 및 척수 위축이 확인되었다(Fig. 2).

만성적인 기침의 과거력이 있는 후기발병실조 환자에서 소뇌, 감각신경, 전정기능 이상이 모두 확인되어 CANVAS를 의심하였고 연구 목적으로 시행한 전장유전체 검사(whole

genome sequencing; RareVision, San Diego, CA, USA)에서 AAGGG 반복 확장이 의심되는 soft-clipped reads가 확인되었다(Fig. 3-A). 확진을 위하여 *RFC1* 유전자에 대한 re-peated primed-polymerase chain reaction (RP-PCR) 검사를 시행하였을 때 양측 대립 유전자에서 AAGGG 반복 확장이 확인되었다(Fig. 3-B). 제3형 척수소뇌실조 및 Friedreich 실조 유전자 검사도 모두 음성으로 확인되어 최종적으로 환자를 CANVAS로 진단하였다. 재활의학과 협진을 통해 보행 및 전정 재활 치료를 진행하였으며 진단 후 16개월째 외래 추적 관찰에서 뚜렷한 악화 소견은 확인되지 않았다.

고 찰

CANVAS는 서서히 진행되는 소뇌실조, 신경병증, 전정무반

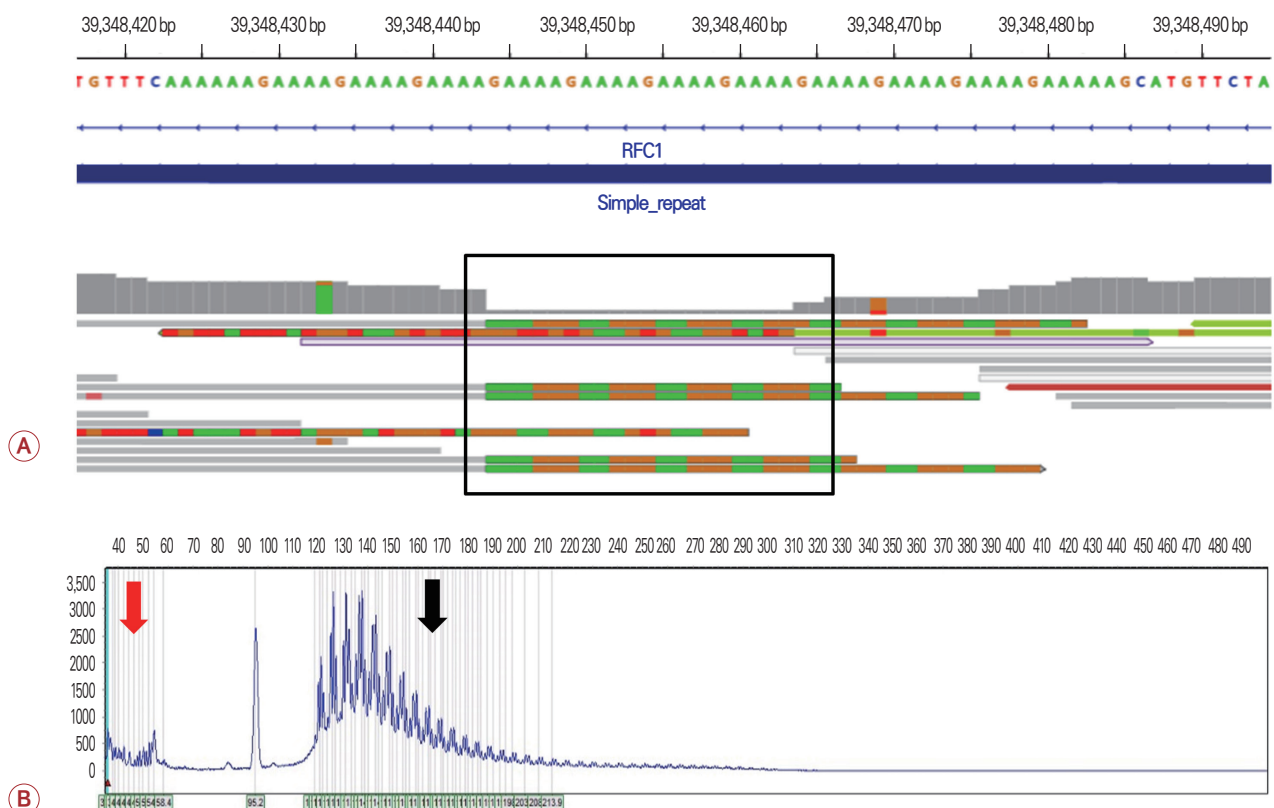


Figure 3. Genetic tests of the patient. (A) Visualization on the integrative genomics viewer (IGV) of reads aligned to the short repeat and flanking region in intron 2 of *RFC1* gene shows the presence of a mutated AAGGG repeat unit. Note that, according to the IGV's default settings, AAGGG repeat units that do not map to the (AAAAG)₁₁ reference sequences are soft-clipped and do not contribute to the coverage, making them virtually absent (black-lined box). However, if soft-clipped reads were displayed, the reads containing the AAGGG repeat unit could be observed. (B) Repeat-primed (RP) polymerase chain reaction for the pentanucleotide repeat of the *RFC1* gene. Using the (AAGGG)-RP primer set, a homozygous (biallelic) AAGGG expansion was detected (black arrow), with no non-repeat alleles observed (red arrow).

사증의 임상적 특징을 가지는 질병으로 *RFC1* 유전자의 동형 접합성 펜타뉴클레오타이드 반복 확장으로 발생한다.¹ *RFC1* 유전자는 DNA 복제 및 수선에 관여하는 DNA중합효소보조단백질의 큰 소단위(subunit)를 암호화하는 유전자이다. 최근 *RFC1* 유전자의 인트론2에서 이배체 AAGGG 반복 확장이 소뇌실조, 신경병증, 전정무반사증후군을 포함하는 표현형으로 나타난다는 것이 밝혀졌다.³ 또한 여러 연구에서 후기발병소뇌실조를 가진 집단의 최대 22%에서 이배체 AAGGG 반복 확장을 확인하였다.^{2,4} 이러한 결과는 소뇌실조 환자의 일부에서 *RFC1* 유전자 이상이 있을 수 있으며 현재 임상에서 해당 유전자 검사가 상용화되어 있지 않아 진단율이 낮았을 가능성을 보여준다. 현재 *RFC1* 유전자 반복 확장의 분자 진단은 모티프특이프라이머(motif-specific primer)를 이용한 RP-PCR로 시행한다.² 초기 연구에서는 AAGGG가 약 400회 이상 반복될 경우 병원성이 있다고 밝혀졌고 그 외 (AAAGG)₁₀₋₂₅(AAGGG)_{exp}(AAAGG)₄₋₆과 ACAGG_{exp}이 최근 확인되었다.^{2,5,6}

RFC1 확장으로 인한 병리 기전은 아직 잘 알려져 있지 않지만 이배체 AAGGG 확장을 가진 환자들의 부검 결과에서 주로 소뇌의 벌레엽에서 심한 푸르키네세포(Purkinje cell)의 현저한 감소와 함께 뒤뿌리(dorsal root)와 삼차신경, 안면신경, 전정신경의 신경절에서 감각신경세포의 손실이 확인되었다.⁷ 다만 달팽이신경(cochlear nerve)과 달팽이신경절(spiral ganglia)은 침범하지 않는 것이 확인되기도 하였다.⁸ CANVAS 환자의 말초신경 생검에서는 크고 작은 말이집신경(myelinated nerve)의 심한 만성적인 소실이 관찰되었으며 활동적인 축삭 퇴화나 재생의 증거는 없었다.

CANVAS의 특징적인 3가지 증상 중 소뇌실조는 신속눈운동에서 이상을 보이거나 주시유발안진(gaze-evoked nystagmus), 소뇌성 구음장애, 사지실조증 등 다양한 방식으로 확인된다.¹ 뇌MRI에서 소뇌위축증은 주로 앞쪽 및 등쪽 벌레엽(vermis)에 두드러지는 특징을 가지고 있다. 이러한 소뇌실조의 특징과 더불어 자율신경 이상도 흔하기 때문에 CANVAS는 특히 소뇌형 다계통위축증(multiple system atrophy-cerebellar type, MSA-C)으로 잘못 진단될 수 있다. 병력 청취에서 만성적인 마른 기침이 있거나 신경계진찰에서 전정기능 및 감각신경 이상을 보일 경우 CANVAS를 의심해야 하고 MSA-C에서

특징적이라고 알려진 hot cross-bun sign과 같은 뇌MRI에서의 차이점을 통한 감별 진단이 필요하다. 최근에는 분자영상을 통한 감별 진단에 대한 연구도 이루어지고 있어 귀추가 주목된다.⁹ 이전 연구에 따르면 다계통위축증 환자의 부검 결과 단지 62%에서 다계통위축증에 만족하는 병리 결과가 확인되는 만큼 CANVAS 환자가 과소 진단(underdiagnosis)되어 왔을 가능성도 고려해야 하겠다.¹⁰ 다계통위축증 외에도 보행실조와 감각 이상을 보일 수 있는 척수소뇌실조 및 Friedreich실조에 대한 감별 진단도 필요하다. 전정병증으로 인한 소견으로는 전정안구반사 이득의 감소가 머리충동 검사에서 확인되며 시각전정안반사(visually enhanced vestibulo-ocular reflex, VVOR)의 손상이 동반될 수 있다. 신경병증은 주로 감각신경절병증(sensory ganglionopathy)으로 뒤뿌리신경절의 손실이 두드러진다. 임상적으로는 고유감각 및 통각 저하, 신경병증통증 등이 확인된다.

이에 따라 CANVAS를 진단하기 위해서 다음과 같은 4가지 기준(clinically definite CANVAS)이 제시되었다. 첫째, 고속 비디오안구운동 검사(high-speed video-oculography), 회전 의자 검사(rotational chair testing) 등에서 비정상적인 VVOR을 보인다. 둘째, 뇌MRI에서 소뇌의 앞쪽 및 등쪽 벌레엽(VI, VIIA, VIIB)의 위축과 측면 반구의 위축을 보인다. 셋째, 신경생리 검사에서 신경세포병증이 확인된다. 넷째, 유전자 검사를 통해 제3형 척수소뇌실조 및 Friedreich실조가 배제되어야 한다.¹ 본 증례는 환자의 협조가 잘 이루어지지 않아 비정상 VVOR이 확인되지는 않았으나 양측 전정신경 이상, 특징적인 소뇌위축, 감각신경절병증과 함께 *RFC1* 유전자에서 AAGGG 확장이 확인되어 CANVAS로 진단할 수 있었다.

CANVAS는 유전질환임에도 불구하고 중년기에 발병한다는 특징이 있고 상대적으로 높은 발병률에 비해 잘 알려져 있지 않아 과소 진단되어 왔을 가능성이 있다. 또한 현재 임상에서 유전자 검사가 상용화되어 있지 않은 점도 과소 진단의 원인으로 생각된다. 보행실조로 내원한 중장년의 환자에서 소뇌실조, 감각신경병 및 전정기능 이상의 특징적인 표현형과 함께 만성 기침의 과거력을 보일 경우 CANVAS를 의심하여 *RFC1* 유전자 검사를 고려해 보는 것이 필요하겠다.

REFERENCES

1. 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;6:61-68.
2. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovcova J, Tariq H, Yau WY, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet* 2019;51:649-658.
3. Rafehi H, Szmulewicz DJ, Bennett MF, Sobreira NLM, Pope K, Smith KR, et al. Bioinformatics-based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in RFC1 causes CANVAS. *Am J Hum Genet* 2019;105:151-165.
4. Wan L, Chen Z, Wan N, Liu M, Xue J, Chen H, et al. Biallelic intronic AAGGG expansion of RFC1 is related to multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2020;88:1132-1143.
5. Beecroft SJ, Cortese A, Sullivan R, Yau WY, Dyer Z, Wu TY, et al. A Māori specific RFC1 pathogenic repeat configuration in CANVAS, likely due to a founder allele. *Brain* 2020;143:2673-2680.
6. Scriba CK, Beecroft SJ, Clayton JS, Cortese A, Sullivan R, Yau WY, et al. A novel RFC1 repeat motif (ACAGG) in two Asia-Pacific CANVAS families. *Brain* 2020;143:2904-2910.
7. Huin V, Coarelli G, Guemy C, Boluda S, Debs R, Mochel F, et al. Motor neuron pathology in CANVAS due to RFC1 expansions. *Brain* 2022;145:2121-2132.
8. Szmulewicz DJ, Merchant SN, Halmagyi GM. Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome: a histopathologic case report. *Otol Neurotol* 2011;32:e63-e65.
9. Horowitz T, Guedj E, Eusebio A, Fluchere F, Azulay JP, Delmont E, et al. Molecular imaging in CANVAS: a contribution for differential diagnosis? *Mov Disord Clin Pract* 2024;11:879-885.
10. Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology* 2015;85:404-412.