

Manu Jokela, Laura Kytövuori ja Jussi Sipilä

## CANVAS-oireyhtymä ja *RFC1*-tautikirjo

Kromosomissa 4 sijaitsevan *RFC1*-geenin patogeeninen toistojaksolaajentuma (*AAGGG*)<sub>exp</sub> sijaitsee proteiinia koodaavan alueen ulkopuolisella intronialueella, ja sen alleelitaajuus väestössämme on arviolta 0,5 % (eurooppalaisissa väestöissä keskimäärin 0,7 %). On toistaiseksi epäselvää, miten bialleelinen toistojaksolaajentuma aiheuttaa hermoston rappeumasairauden, mutta toistojakson pituus näyttää olevan yhteydessä taudin alkamisikään ja oirekuvan vaikeuteen. Bialleelinen toistojaksolaajentuma johtaa tyypillisimmin CANVAS-oireyhtymään (cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome), mutta siihen on yhdistetty myös useita muita oireita ja löydöksiä, kuten ekstrapyramidaalisia piirteitä, autonomisen hermoston toimintahäiriö ja krooninen yskä. Pohjoissuomalaisessa potilaskohortissa bialleelinen *RFC1*-toistojaksolaajentuma todettiin 5 %:lla potilaista, joilla epäiltiin periytyvää ataksiasairautta. Nykytiedon valossa kaikkien oirekuvien esiintyvyys on Itä- ja Pohjois-Suomessa noin 3–6/100 000 henkilöä.

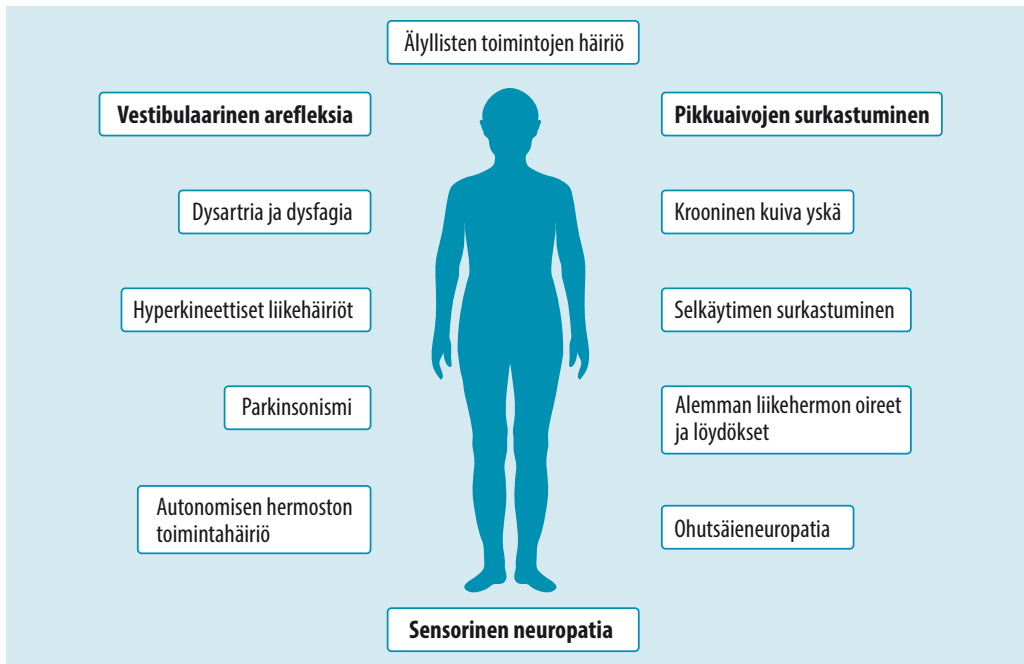
**K**roonisten ataksioiden diagnosointi on hyvin vaativaa (1,2). Hankinnaisten ja muiden syiden (kuten infektioiden ja muihin neurologisiin sairauksiin liittyvän oireiston) poissulun jälkeen noin kolmasosalla aikuisista ataksiapotilaista taudin syy on mahdollisesti geneettinen (3). Laajojenkin tutkimusten jälkeen tulokset jäävät usein laihoiksi ja on tyydyttävä idiopaattisen pikkuaivoataksian diagnoosiin.

Suomalaiseen väestöön soveltuvaa diagnostista vuokaaviota ei ole hiljattain julkaistu, mikä on ongelmallista, kun huomioidaan perinnöllisten ataksioiden esiintyvyyden huomattava vaihtelu eri väestöissä (4). Esimerkiksi muissa maissa yleisimmät perinnöllisen ataksian muodot, spinocerebellaariataksia 3 (*SCA3*) ja Friedreichin ataksia (*FRDA*) puuttuvat suomalaisesta väestöstä lähes kokonaan, kun taas *SCA7* ja *SCA8* sekä mitokondriaalinen ataksia-oireyhtymä (*MIRAS*) lienevät meillä yleisempiä kuin muualla (3,5).

Viiden viime vuoden aikana ataksiadiagnostiikassa on edistytty merkittävästi uusien tautigeenien löytymisen myötä. Esimerkiksi *RFC1*-geenin bialleelinen introninen toistojaksolaajentuma (*AAGGG*)<sub>exp</sub> tunnistettiin vuonna

2019 aiemmin kuvatun CANVAS-oireyhtymän aiheuttajaksi (pikkuaivoataksia, neuropatia ja tasapainoelimen toimintahäiriö) (6,7). Pohjoissuomalaisessa aineistossa sen on hiljattain todettu selittävän noin 5 % epäillyistä perinnöllisistä ataksiatapauksista (3). *RFC1*-toistojaksolaajentuma on teknisesti poikkeuksellisen vaativa todettava, eikä ole tiedossa, millä mekanismilla se johtaa hermoston rappeumasairautteen (8). Geenivirheen tunnistamisen jälkeen sen aiheuttamaksi raportoitujen ilmiöiden kirjo on nopeasti laajentunut (KUVA 1).

Viimeksi kuluneiden kolmen vuosikymmenen aikana toistojaksolaajentumat on tunnistettu keskeiseksi neurologisia sairauksia aiheuttavaksi varianttityypiksi. Toistojaksolaajentumien toteaminen ei kuitenkaan ole nykyaikaisinkaan geneettisin menetelmin suoraviivaista, mikä tulee ottaa huomioon tavallisia paneelitutkimuksia tilattaessa. Usein laajentumat sijaitsevat vaikeasti katettavilla alueilla genomissa, ja niiden toteaminen vaatii erityistä toistojaksospesifistä metodologiaa. Tarvitaan siis yhä kliininen epäily ja tiettyyn geenivirheeseen kohdennettu tutkimus. Toistojaksolaajentumien aiheuttamien oirekuvien moninaisuuden vuoksi tämä



**KUVA 1.** Bialleeliseen *RFC1*-toistojaksolaajentumaan keskeisimmin yhdistetyt oireet ja löydökset. CANVAS-oi-reyhtymän keskeiset piirteet on lihavoitu.

on kuitenkin usein vaativaa ja epävarmaa. Ei nimittäin ole lainkaan tavatonta, että toistojaksolaajentuma voi ilmetä erilaisin ilmiöinä, vaikka yksi niistä olisikin selvästi yleisin. Esimerkiksi pääasiassa Huntingtonin tautiin liitetyn *HTT*-geenin toistojaksolaajentuman on raportoitu ilmenevän yksittäisissä tapauksissa myös monijärjestelmäsurkastuman (multiple system atrophy, MSA), amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS) ja ohimolohkodementian tai primaarisen etenevän afasian taudinkuvaa vastaavana (9). Toisaalta Huntingtonin taudin ilmiön toiseksi yleisin geneettinen syy on *C9orf72*-toistojaksolaajentuma, joka tyypillisemmin aiheuttaa ALS:n tai ohimolohkodementian ilmiöllä ilmenevän taudin. *C9orf72*-toistojaksolaajentuma on yhdistetty myös monien muiden hermoston rappeumatautiin ilmiöihin (10). On toki huomioitava, että sairauksien oirekuvissa on jonkin verran päällekkäisyyttä ja kliinisissä diagnooseissa epävarmuutta.

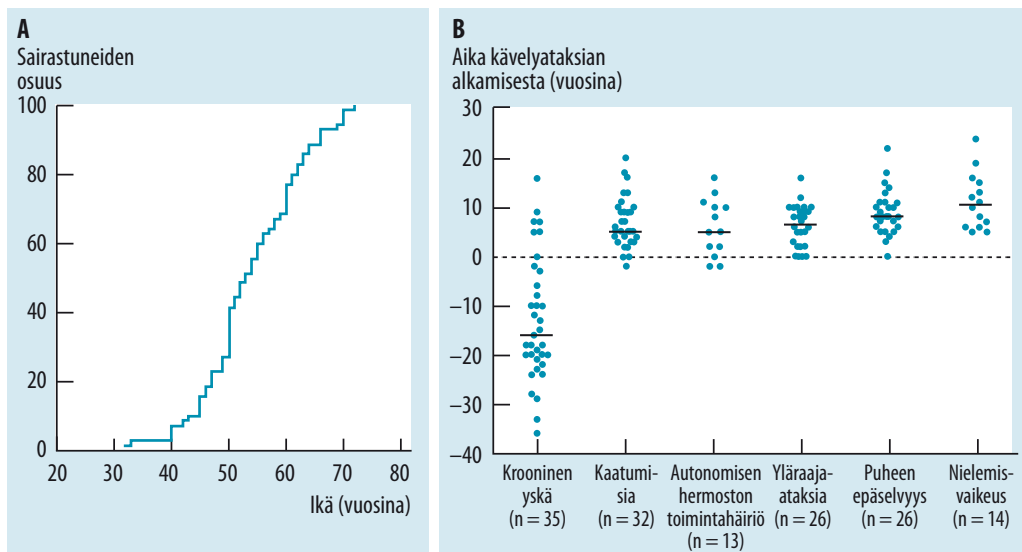
## Geneettiset mekanismit

Kromosomissa 4 sijaitsevan *RFC1*-geenin koodaama replikaatiotekijä C:n alayksikköproteiini

ni osallistuu DNA:n replikaatioon ja korjaukseen. Patogeeninen toistojaksolaajentuma ( $(AAGGG)_{exp}$ ) sijaitsee proteiinia koodaavan alueen ulkopuolisella intronialueella, jossa esiintyy runsaasti sekä sekvenssi- että pituusvaihtelua (11). Yleisin alleeli koostuu yhdestätoista AAAAG-toistojaksosyksiköstä. Tavallisimman patogeenisen AAGGG-toistojakson lisäksi alueella tunnetaan useita eri viiden nukleotidin toistojaksolaajentumia, joista osan on osoitettu olevan patogeenisiä (11,12).

Lähes kaikilla tunnistetuilla potilailla yleisin toistojaksolaajentuma ( $(AAGGG)_{exp}$ ) esiintyy tiettyssä neljän variantin määrittelemässä eurooppalaista alkuperää olevassa haplotyyppissä, johon toistojaksomuutoksen on arvioitu syntyneen noin 26 000 vuotta sitten (7). Kyseinen haplotyyppi on Suomessakin yleinen 10,4 %:n esiintyvyydellään, mutta potilaskohorttien perusteella arvioitu patogeenisen toistojakson allelitaajuus on väestössämme noin 0,5 %, mikä on hyvin lähellä tavanomaista eurooppalaista väestötaajuutta 0,7 % (3,6,13).

Potilaskohorteissa bialleelinen AAGGG-toistojaksolaajentuma löytyy yli 90 %:lta CANVAS-potilaista, ja se selittää 14 % myöhäisellä



**KUVA 2.** Ataksian (A) alkamisikä *RFC1*-taudissa eurooppalaisessa monikansallisessa tutkimuksessa ja muiden oireiden alkamisikä suhteessa ataksian alkamisajankohtaan (n = 67) (B) (23).

iällä alkaneista ataksioista (14). Suomalaisilla ataksiopotilailla bialleelinen toistojaksolaajentuma on yhdessä *POLG*-geenin MIRAS-valta-variantin kanssa yleisin peittyvästi periytyvän ataksian syy 5 %:n esiintyvyydellään (3). Toistojaksolaajentuman pituus vaihtelee reilusta sadasta toistojaksokopista useisiin tuhansiin (6,13,15,16). Toistojaksokopien suurempi määrä erityisesti pienemmän alleelin osalta näyttäisi ennustavan neurologisten oireiden varhaisempaa alkamista ja vaikeampaa taudinkuvaa (16).

Toistojaksolaajentuman patomekanismi on toistaiseksi epäselvä. Potilaiden, joilla on toisessa alleelissaan koodaavan alueen enneaikaisen lopetus- eli stop-kodonin aiheuttava muutos ja toisessa toistojaksolaajentuma, *RFC1*-geenin RNA-määrät ovat selkeästi pienempiä kuin potilaiden, joilla on bialleelinen toistojaksolaajentuma (17,18). Joissakin tutkimuksissa bialleelinen toistojaksolaajentuma ei ole näyttänyt vähentävän *RFC1*-geenin RNA:n ilmentymistä eikä muuttavan lähetti-RNA:n prosessointia, mutta sen on sen sijaan huomattu mahdollisesti häiritsevän muiden geenien ilmentymistä (6,7). Aivan vastikään julkaistujen tulosten mukaan patogeeninen toistojaksolaajentuma muodostaa DNA:n ja RNA:n sekundaarirakenteita, jotka voivat estää normaalin DNA:n rep-

likaation ja häiritä translaatiota (19).

Diagnosoinnissa on huomioitava, ettei patogeeninen toistojaksolaajentuma ole havaittavissa eksomisekvensoinnissa. Yhdistämällä pitkien tuotteiden PCR-menetelmä ja repeat-primed-PCR-menetelmä päästään varmuudella diagnoosiin, mutta laajentuman pituutta ei näillä menetelmillä voida määrittää. Toistojaksolaajentuman sekvenssin selvittäminen koko laajentuman alueelta sekä sen tarkka pituudenmäärittäminen vaativat kohdennettua long-read-tekniikkaa (13,15). Koska myös *RFC1*-geenin koodaavalla alueella on viime aikoina kuvattu useita haitallisia variantteja (17,18), tulee toistojaksolaajentuman ja toisen alleelin koodaavan alueen haitallisen variantin muodostaman yhdistelmäheterotsygotian mahdollisuus huomioida, kun potilaalla on tautiin sopiva oirekuva.

## CANVAS-oireyhtymä

Kahdella potilaalla kuvattiin 1990-luvulla pikkuaivoataksia, johon liittyi molemminpuolinen vestibulaarinen arefleksia, ja vuonna 2004 julkaistiin neljän potilaan aineisto, joka vahvisti käsitystä siitä, että kyseessä on itsenäinen oireyhtymä (20,21). Myöhemmin vuonna 2011 Szmulewicz työtovereineen julkaisi 27 potilaan aineiston, jossa keskeiseksi oireyhtymän

### Ydinasiat

- ▶ *RFC1*-geeni sijaitsee kromosomissa 4, eikä ole tiedossa, millä mekanismeilla sen bialleelinen toistojaksolaajentuma aiheuttaa hermoston rappeumasairauden.
- ▶ *RFC1*-taudin tyypillisin oirekuva on CANVAS-oireyhtymä (pikkuaivoataksia, neuropatia ja tasapainoelimen toimintahäiriö).
- ▶ Monen muun neurologisen toistojaksolaajentumasairauden tapaan *RFC1*-tautiin on raportoitu liittyvän myös monia muita oireita ja löydöksiä.
- ▶ *RFC1*-taudin keskeisin piirre on sensorinen neuronopatia.
- ▶ *RFC1*-taudin kaikkien oirekuvien esiintyvyys Itä- ja Pohjois-Suomessa on 3–6/100 000, eli se vaikuttaa olevan maassamme huomattavasti yleisempi kuin esimerkiksi Huntingtonin tauti.

piirteeksi tarkentui edellä mainittujen lisäksi sensorinen neuronopatia (22). Näistä kolmesta päälöydöksestä muodostettiin akronyymi CANVAS (cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome). Szmulewiczin ym. artikkelissa arvioitiin CANVASin periytyvän resessiivisesti, mikä geenivirheen löytymisen myötä osoittautui oikeaksi hypoteesiksi (6,7,22).

CANVASin keskeinen ensioire on hitaasti etenevä, hämärässä korostuva tasapainovaikeus mutta ei esimerkiksi vertigomainen huimaus. Potilaille kehittyy alaraajavoittoista ataksiaa, jossa on sekä sensorisen että pikkuaivo-peräisen ataksian piirteitä. Ataksia alkaa keskimäärin noin 55 vuoden iässä, mutta vaihteluväli on huomattava (26–80 vuotta) (KUVA 2) (16,23,24). Osa potilaista joutuu taudin edetessä turvautumaan liikkumisen apuvälineisiin, mutta tämä ei ole vääjäämätöntä (23). Mikäli CANVAS-epäily herää neurologisen tutkimuksen perusteella, jatkotutkimuksista hyödyllisiä ovat aivojen magneettikuvaus, ENMG ja neuro-otologiset tutkimukset – erityisesti vi-

deopäännykäisytesti (video head impulse test, vHIT).

*RFC1*-toistojaksolaajentuma lienee yleisin CANVAS-oireyhtymän aiheuttaja, mutta samankaltaista oirekokonaisuutta voi liittyä myös spinoserebellaariataksioihin (esimerkiksi SCA3), *POLG*-geenin haitallisista varianteista johtuviin mitokondriotauteihin, myöhään alkavaan Friedreichin ataksiaan tai erityisesti hiljattain kuvattuun varsin yleiseen *FGF14*-toistojaksolaajentumasta johtuvaan SCA27B-ataksiaan (25).

Monikansallisessa eurooppalaisessa tutkimuksessa ataksian paheneminen hämärässä tai silmät suljettuina, krooninen yskä, tuntuoperäiset oireet, poikkeavan vähäinen pohjeihohermon (n. suralis) aktiopotentiaali sekä poikkeavan pieni yläraajasta mitattu tuntohermon aktiopotentiaali olivat kliinisiä piirteitä, jotka parhaiten erottivat bialleelisen *RFC1*-toistojaksolaajentuman kantajat sitä kantamattomista ataksiapotilaista (23). Yläraajojen tuntoaistin heikkeneminen ja huonontuneet yläraajojen tuntohermovasteet ENMG:ssä viittaavat siihen, että kyseessä on tavallisemman pituusriippuvaisen neuropatian sijasta pituudesta riippumaton neuronopatia, joka on tyypillinen CANVAS-sairaudelle.

Pikkuaivoataksiasta poiketen sensorisen ataksian voimakkuus korostuu selvästi pimeässä tai silmät suljettuina, mutta CANVAS-potilailla on usein sekä sensorista että pikkuaivo-peräistä ataksiaa. Tasapainoelimen molemminpuolista toimintahäiriötä ei ole helppoa epäillä kliinisin perustein epäspesifisen tasapainohäiriön taustalta, joten HIT-testi kannattaa suorittaa matalalla kynnyksellä tällaista potilasta tutkittaessa. CANVAS-oireyhtymää kannattaa epäillä ainakin silloin, kun potilaalla on kaksi seuraavista oireista tai löydöksistä: ataksia, sensorinen neuropatia, krooninen yskä tai tasapainoelimen vajaatoiminta. Diagnoosi tehdään oireyhtymään sopivien oireiden ja löydösten perusteella potilaalle, jolla todetaan bialleelinen *RFC1*-toistojaksomutaatio.

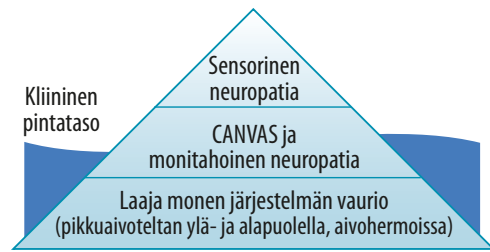
Pian *RFC1*-toistojaksolaajentuman tunnistamisen jälkeen potilailla esiintyvään oirekuvaan todettiin liittyvän useissa tapauksissa muitakin oireita ja löydöksiä CANVAS-oireyhtymän

keskeisten piirteiden lisäksi (23). Tyypillisimpiä näistä ovat krooninen yskä ja autonomisen hermoston toimintahäiriö (8,23,24). Epätavallinen CANVAS-ilmiänsä ei ole poikkeuksellinen, ja näistä tavallisimmat vaikuttavat olevan sensorinen neuronopatia yhdistyneenä ataksiaan, sensorinen neuronopatia ilman ataksiaa tai vestibulaarihäiriötä sekä bilateraalinen vestibulaarihäiriö (16,24,26,27). Pelkkä ataksia vaikuttaa olevan hyvin harvinainen ilmiö ja pelkkä krooninen kuiva yskäkin sitä tyypillisempi (14,28,29).

*RFC1*-taudin keskeisin piirre vaikuttaa olevan sensorinen neuronopatia, mutta monesti se on subkliininen eikä kaikissa tapauksissa lainkaan todettavissa (KUVA 3) (14,16,30,31). Usein oirekuva ilmeisesti kuitenkin täydentyy vuosien kuluessa (14,27). Osalla potilaista on ollut krooninen yskä jo kymmeniä vuosia ennen kuin ilmiön muita piirteitä on tullut esiin (KUVA 2) (23,24). Kyseessä vaikuttaa olevan useimmiten hyvin hitaasti etenevä ja vaihtelevin piirtein ilmenevä oireyhtymä. Näiden keskeisimpien piirteiden lisäksi *RFC1*-taudin ilmiöön liittyy usein muitakin oireita ja löydöksiä (KUVA 4).

## Muut piirteet ja ilmiöt

Älyllisten toimintojen häiriö vaikuttaa olevan *RFC1*-taudin ilmiössä yleinen ja ilmenevän monimuotoisesti, mutta toistojaksolaajentuma ei vaikuta olevan merkittävä Alzheimerin taudin tai ohimolohkodementian ilmiön aiheuttaja (23,32,33). Aivojen kuvantamismuutokset ulottuvat pikkuaivojen lisäksi tyvitumakkeiden ja aivorungon rappeutumaan sekä valkean aineen löydöksiin ja muistuttavat polyglutamiinitoistojaksolaajentumien aiheuttamissa ataksioissa todettavia muutoksia (34). Myös selkäytimen ja erityisesti sen takajuosteiden rappeutuminen on yleinen muutos, mikä on odotettavissa taudissa, jonka keskeisin piirre on sensoristen juuriganglioiden rappeutuminen (35–37). Pyramidiradan ja liikehermojen vaurion merkkejä on todettavissa osalla potilaista (23,24,33,36). *RFC1*-geenivirheitä ei kuitenkaan vaikuta löytyvän ALS:n taustalta (38).

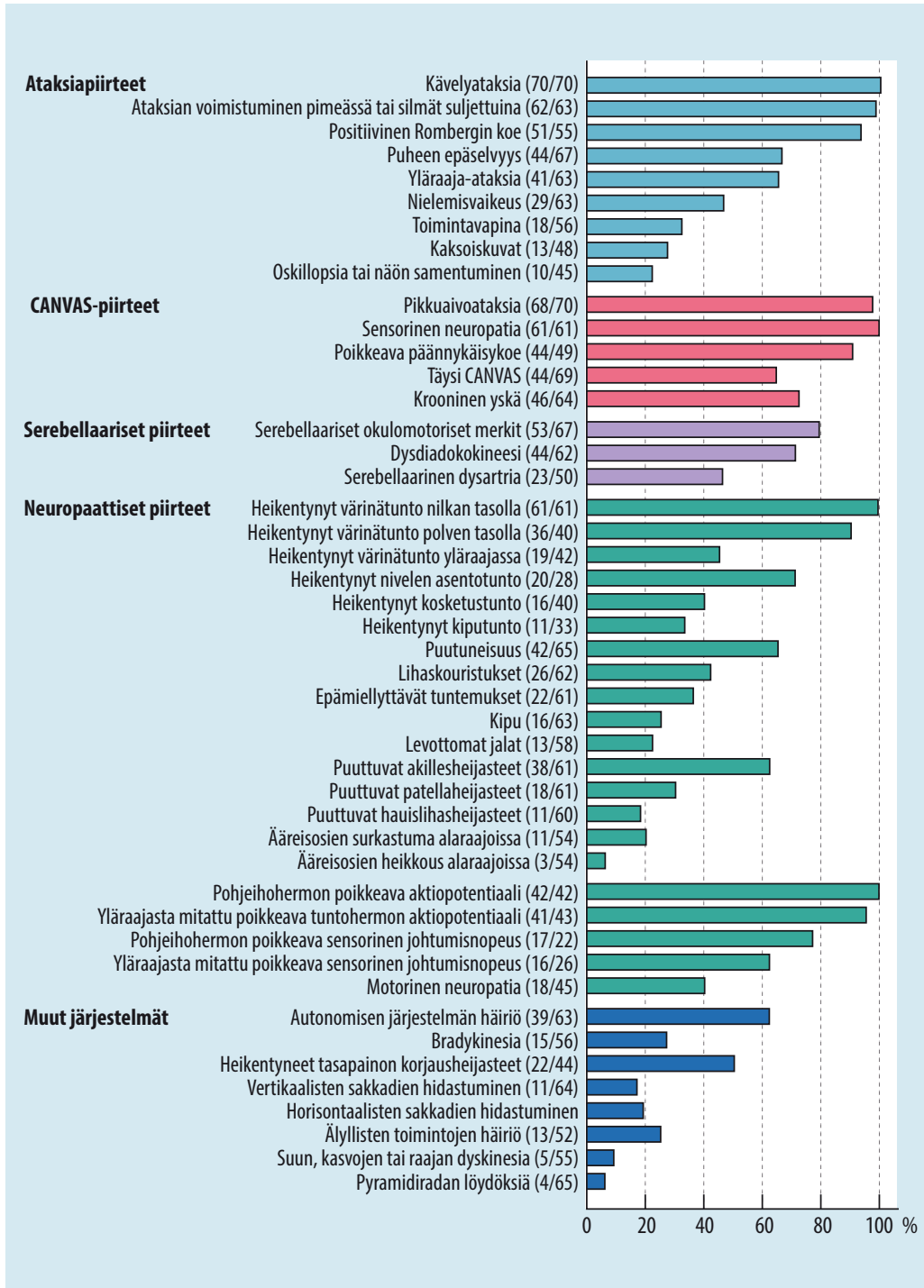


**KUVA 3.** *RFC1*-taudin "jäätuvärihypoteesi" piilevän hermostorappeuman kannalta. Sensorinen neuropatia on vain jäätuvän huippu valtaosan rappeumasta ilmetessä (mahdollisesti subkliinisesti) monissa hermojärjestelmissä niin aivoteltan ylä- ja alapuolella kuin aivohermoissakin (30).

Hiljattain portugalilaisessa kansallisessa 67 potilaan kohortissa raportoitiin joka seitsemännellä potilaalla olleen hyperkineettinen liikehäiriö ja jokaisella 15 tutkitusta ohutsäien neuropatia ihobiopsianäytteessä (24). Yksittäisillä potilailla raportoitiin tässä aineistossa myös aivohermolöydöksiä ja unihäiriöitä.

Kuten aivojen kuvantamislöydösten perusteella oli odotettavissa, on osalla CANVAS-potilaista sittemmin raportoitu parkinsonismia (33,34). Lisäksi toistojaksolaajentuma on toistuvasti yhdistetty myös monijärjestelmäsurgastuman ja Parkinsonin taudin tyyppiin taudinkuviin, joskaan kovin yleinen syy näille ilmiöille ne eivät vaikuta olevan (13,15,39,40). Alkamisien ja ilmiön osalta nämä tapaukset eivät vaikuta kovin selvästi eroavan tavanomaisista monijärjestelmäsurgastuma- ja Parkinsonin tauti -oireyhtymistä, mutta CANVAS-oireyhtymän tyypillisiä piirteitä saattaa olla todettavissa. Parkinsonin tauti-ilmiöissäkin autonomisen hermoston toimintahäiriö saattaa olla suhteellisen voimakas (13). Neuropatologisesti vahvistetuista 336 monijärjestelmäsurgastumapotilaasta bialleelisiä *RFC1*-toistojaksolaajentumia ei kuitenkaan löytenyt (41).

CANVASista poikkeavat taudinkuvat on toistaiseksi löydetty laajoissa väestötason tutkimuksissa, ja ne ovat olleet niissä harvinaisia. Yksittäisten potilaiden tällaisten oirekuvien taustalta ei nykytiedon valossa kannata etsiä *RFC1*-tautia ainakaan, jollei sellaista ole vahvistettu suvussa.



KUVA 4. RFC1-taudin ilmiäsen kirjo eurooppalaisessa monikansallisessa tutkimuksessa (23).

## Lopuksi

*RFC1*-geenin bialleliseen toistojaksolaajentumaan liittyy tyypillisimmin CANVAS-oireyhtymä, mutta koska tauti kehittyy hitaasti ja yksilöllisesti, ovat epätäydelliset oirekuvat kliinisessä arjessa yleisiä. Laajentumaan on todettu liittyvän myös huomattavan kirjon muita hermoston rappeumasairauksien piirteitä. Kyseessä on useita hermojärjestelmän osia yksilöllisesti vaihtelevalla tavalla vaurioitava tauti (**KUVA 4**), jonka taustamekanismien selvittäminen auttaa paitsi kyseisen taudin hoitamista

myös valaisee hermoston toiminnan ja sairastumisen mekanismeja paljon laajemmin.

*RFC1*-tauti ei ole Suomessakaan harvinaisen. Kirjoittajien tunnistamien tapausten perusteella Pohjois-Karjalassa diagnosoidun taudin esiintyvyys on nykyisin 6,1/100 000 henkilöä ja Pohjois-Pohjanmaalla noin puolet tästä, kun kaikki oirekuvat huomioidaan. Koko maan kattavan epidemiologisen tutkimuksen toteuttaminen on kuitenkin nykytilanteessa valitettavasti käytännössä mahdotonta. ■

**MANU JOKELA\***, LT, neurologian dosentti, hallinnollinen osastonylilääkäri

Kliiniset neurotieteet, kliininen laitos, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto  
Neurokeskus, Turun yliopistollinen keskussairaala, Turku

**LAURA KYTÖVUORI\***, FT, lääketieteellisen molekyyligenetiikan dosentti

Neurokeskus, Oulun yliopistollinen sairaala, Oulu  
Kliinisen lääketieteen tutkimusyksikkö, MRC Oulu, Oulun yliopisto ja Oulun yliopistollinen sairaala, Oulu

**JUSSI SIPILÄ\***, LT, VTK, neurologian dosentti, ylilääkäri

Neurologian klinikka, Siun sote, Pohjois-Karjalan keskussairaala, Joensuu  
Kliiniset neurotieteet, kliininen laitos, lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto

\*samanarvoinen osuus

**VASTUUTOIMITTAJA**

Perttu Lindsberg

**SIDONNAISUUDET**

Manu Jokela: Ei sidonnaisuuksia

Laura Kytövuori: Ei sidonnaisuuksia

Jussi Sipilä: Asiantuntijapalkkio (Medafcon/GMP-Orphan, Sandoz, Boehringer-Ingelheim), luentopalkkio (Novartis), tuki koulutukseen osallistumiseen (Lundbeck), osakeomistus (Orion Pharma)

## KIRJALLISUUTTA

1. Kaakkola S, Rinne R. Ataksiat ja niiden erotusdiagnoosiikka. *Duodecim* 1997;113:1773.
2. de Silva RN, Vallortigara J, Greenfield J, ym. Diagnosis and management of progressive ataxia in adults. *Pract Neurol* 2019;19:196–207.
3. Lipponen J, Helisalmi S, Raivo J, ym. Molecular epidemiology of hereditary ataxia in Finland. *BMC Neurol* 2021;21:382.
4. De Mattei F, Ferrandes F, Gallone S, ym. Epidemiology of spinocerebellar ataxias in Europe. *Cerebellum* 2024;23:1176–83.
5. Sipilä JOT. Adult-Onset Neuroepidemiology in Finland: lessons to learn and work to do. *J Clin Med* 2023;12:3972.
6. 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.
7. 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.
8. Davies K, Szmulewicz DJ, Corben LA, ym. *RFC1*-related disease: molecular and clinical insights. *Neurol Genet* 2022;8:e200016. DOI: 10.1212/NXG.0000000000200016.
9. Dewan R, Chia R, Ding J, ym. Pathogenic huntingtin repeat expansions in patients with frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron* 2021;109:448–60.
10. Breevoort S, Gibson S, Figueroa K, ym. Expanding clinical spectrum of C9ORF72-related disorders and promising therapeutic strategies: a review. *Neurol Genet* 2022;8:e670. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000670.
11. Dominik N, Magri S, Currò R, ym. Normal and pathogenic variation of *RFC1* repeat expansions: implications for clinical diagnosis. *Brain* 2023;146:5060–9.
12. Miyatake S, Yoshida K, Koshimizu E, ym. Repeat conformation heterogeneity in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome. *Brain* 2022;145:1139–50.
13. Kytövuori L, Sipilä J, Doi H, ym. Biallelic expansion in *RFC1* as a rare cause of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2022;8:6.
14. Cortese A, Tozza S, Yau WY, ym. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to *RFC1* repeat expansion. *Brain* 2020;143:480–90.
15. Ylikotila P, Sipilä J, Alapirtti T, ym. Association of biallelic *RFC1* expansion with early-onset Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2023;30:1256–61.
16. Currò R, Dominik N, Facchini S, ym. Role of the repeat expansion size in predicting age of onset and severity in *RFC1* disease. *Brain* 2024;147:1887–98.
17. Benkirane M, Da Cunha D, Marelli C, ym. *RFC1* nonsense and frameshift variants cause CANVAS: clues for an unsolved pathophysiology. *Brain* 2022;145:3770–5.
18. Ronco R, Perini C, Currò R, ym. Truncating variants in *RFC1* in cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2023;100:e543–54.
19. Wang Y, Wang J, Yan Z, ym. Structural investigation of pathogenic *RFC1* AAGGG

- pentanucleotide repeats reveals a role of G-quadruplex in dysregulated gene expression in CANVAS. *Nucleic Acids Res* 2024;52:2698-710.
20. Bronstein AM, Mossman S, Luxon LM. The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. *Brain* 1991;114:1-11.
  21. 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.
  22. 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 N Y Acad Sci* 2011;1233:139-47.
  23. Träschütz A, Cortese A, Reich S, ym. Natural history, phenotypic spectrum, and discriminative features of multisystemic RFC1 disease. *Neurology* 2021;96:e1369-82.
  24. Malaquias MJ, Braz L, Santos Silva C, ym. Multisystemic RFC1-related disorder: expanding the phenotype beyond cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome. *Neurol Clin Pract* 2023;13:e200190.
  25. Pellerin D, Wilke C, Träschütz A, ym. Intronic FGF14 GAA repeat expansions are a common cause of ataxia syndromes with neuropathy and bilateral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024; 95:175-9.
  26. Currò R, Salvalaggio A, Tozza S, ym. RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. *Brain* 2021;144:1542-50.
  27. Träschütz A, Heindl F, Bilal M, ym. Frequency and phenotype of RFC1 repeat expansions in bilateral vestibulopathy. *Neurology* 2023;101:e1001-13.
  28. Hadjivassiliou M, Currò R, Beauchamp N, ym. Can CANVAS due to RFC1 biallelic expansions present with pure ataxia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024;95:171-4.
  29. Guilleminault L, Chazelas P, Melloni B, ym. Repeat expansions of RFC1 in refractory chronic cough: a missing piece of the puzzle? *Chest* 2023;163:911-5.
  30. Träschütz A, Wilke C, Haack TB, ym. Sensory axonal neuropathy in RFC1-disease: tip of the iceberg of broad subclinical multisystemic neurodegeneration. *Brain* 2022;145:e6-9.
  31. Ando M, Higuchi Y, Yuan JH, ym. Genetic and clinical features of cerebellar ataxia with RFC1 biallelic repeat expansions in Japan. *Front Neurol* 2022;13:952493.
  32. Korpioja A, Krüger J, Hurme-Niiranen A, ym. Cognitive impairment is not uncommon in patients with biallelic RFC1 AAGGG repeat expansion, but the expansion is rare in patients with cognitive disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2022;103:98-101.
  33. Huin V, Coarelli G, Guemy C, ym. Motor neuron pathology in CANVAS due to RFC1 expansions. *Brain* 2022;145:2121-32.
  34. Matos PC, Rezende TJ, Schmitt GS, ym. Brain structural signature of RFC1-related disorder. *Mov Disord* 2021;36:2634-41.
  35. Herrmann L, Gelderblom M, Bester M, ym. Multisystemic neurodegeneration caused by biallelic pentanucleotide expansions in RFC1. *Parkinsonism Relat Disord* 2022;95:54-6.
  36. Reyes-Leiva D, Aldecoa I, Gelpi E, ym. Motor neuron involvement expands the neuropathological phenotype of late-onset ataxia in RFC1 mutation (CANVAS). *Brain Pathol* 2022;32:e13051. DOI: 10.1111/bpa.13051.
  37. Rezende TJ, Schmitt GS, de Lima FD, ym. RFC1-related disorder: in vivo evaluation of spinal cord damage. *Mov Disord* 2022;37:2122-8.
  38. Abramzon Y, Dewan R, Cortese A, ym. Investigating RFC1 expansions in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2021;430:118061.
  39. Wan L, Chen Z, Wan N, ym. Biallelic intronic AAGGG expansion of RFC1 is related to multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2020;88:1132-43.
  40. Sullivan R, Yau WY, Chelban V, ym. RFC1-related ataxia is a mimic of early multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:444-6.
  41. Sullivan R, Yau WY, Chelban V, ym. RFC1 intronic repeat expansions absent in pathologically confirmed multiple systems atrophy. *Mov Disord* 2020;35:1277-9.