
Exfoliationssyndromet – en riskfaktor för glaukom

Är etiologin klarlagd i och med upptäckten av en genetisk association?

EVA FORSMAN

Exfoliationssyndromet (XFS), fjällning på linsens främre kapsel, är en betydande riskfaktor för öppenvinkelglaukom. Syndromet fördubblar risken både för att glaukomet progredierar och för att sjukdomen leder till blindhet. Fyndet är vanligt vid ögonundersökning, men alla som har exfoliation får inte glaukom. I exfoliationsmaterialet, vars exakta sammansättning än så länge är okänd, ingår åtminstone elastiska mikrofibriller. Sådana förekommer förutom i ögat också i många andra vävnader. En associerad sekvensvariation i *LOXL1*-genen (lysyl oxidase-like protein 1) i kromosom 15q24.1 identifierades 2007. Genprodukten behövs för bildningen av elastiska fibrer. Vi är ett steg närmare målet att få fram ett prognostiskt gentest, men många frågor saknar ännu ett svar.

Inledning

Exfoliationssyndromet (pseudoexfoliation, fjällning på linsens främre yta, i texten XFS eller exfoliation) har varit en het fråga inom den oftalmologiska forskningen sedan augusti 2007. Upptäckten av den associerade sekvensvariationen i genen *LOXL1* (lysyl oxidase-like protein 1) har aktiverat forskare världen runt, och varje tidskrift innehåller nu nya molekyलगenetiska synpunkter. Här i de nordiska länderna har intresset alltid varit stort, eftersom XFS är ett vanligt fynd vid ögonundersökningar och för att glaukom med exfoliation (glaucoma capsulare, exfoliationsglaukom eller XFG) har varit svårare att behandla än glaukom utan exfoliation (glaucoma simplex, primärt öppenvinkelglaukom eller POAG) och oftare leder till blindhet. Finland har långa och mångsidiga traditioner inom exfoliationsforskningen. De ledande forskarna har varit professor Henrik Forsius och professor Ahti Tarkkanen.

Den första som beskrev exfoliationen var den finländska oftalmologen John Lindberg i sin doktorsavhandling 1917 (Figur 1). Han skrev: "Ett i mina berättelser stundom förekommande uttryck är "frans" eller "fransning" av pupillranden. Den består av små vit-grå eller blå-grå fjäll, vilka mer eller mindre tätt utgå från den yttersta pupillranden. Stundom

äro de ganska stora och antaga formen av verkliga fjäll, stundom ligga de grupperade i en mer eller mindre tät ring å främre kapseln (Figur 2, 3). Eftersom avhandlingen var skriven på svenska (översattes till engelska 1989) (1), blev upptäckten inte internationellt uppmärksammas i den vetenskapliga världen då. Han hade dock visat sina undersökningsresultat på olika ögonkliniker i Europa. Vogt från Tyskland presenterade fyndet som sitt eget och kallade glaukom med exfoliation "glaucoma capsulare" vilket fortsättningsvis är gällande ICD-diagnos.

FÖRFATTAREN

MD **Eva Forsman** är specialist i ögonsjukdomar och är verksam som privatläkare i Ekenäs. Hon verkar som forskare vid Folkhälsans genetiska institut.



Figur 1.
Lindbergs doktorsavhandling.

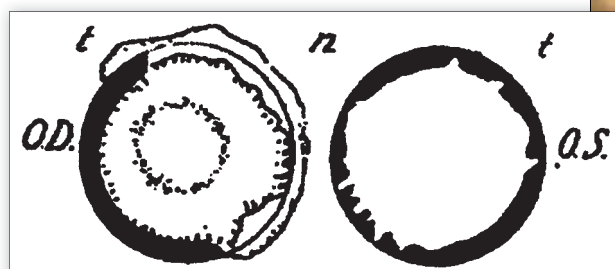
Den kliniska bilden av exfoliationssyndromet som riskfaktor för glaukom

Exfoliationsyndromet är helt symptomfritt och upptäcks därför bara vid ögonundersökningar med biomikroskop och bäst efter

utvidgning av pupillen (Tabell I). Syndromet förekommer överallt i världen, men prevalensen varierar enligt etnisk bakgrund (2) och är beroende av åldern (Tabell II). Ögontrycket är ofta högre i XFS-ögon, men inte hos alla (3). XFS ökar risken för glaukom (4,5) (Tabell III) och dessutom är risken större för manliga patienter än för kvinnliga (6). En betydande del av glaukopatienterna har exfoliation. I en populationsbaserad RCT- (randomized clinical trial)-undersökning i Malmö (Early Manifest Glaucoma Trial EMGT) (7, 8) utredes vilka riskfaktorer som eventuellt påverkar progressionen av glaukom, och resultatet visade att exfoliationen fördubblade risken. I en retrospektiv analys av riskfaktorer som ökade risken för blindhet på grund av glaukom löpte ögon med exfoliation dubbelt så stor risk som ögon utan exfoliation (9).

Exfoliation och andra sjukdomar

Tidigare ansåg man att förekomsten av exfoliationen var begränsad enbart till ögat och där till främre kammaren (linsen, regnbågshinnan, zonulæ, hornhinnans endotel). Sedermera har histologiska undersökningar visat att liknande material finns överallt i kroppen; i lungorna, hjärtat, njurarna, huden, levern etc. Därför använder man nuförtiden gärna uttrycket exfoliationssyndrom för att understryka exfoliationens vida spridning och eventuella systemiska inverkan på människans hälsa (18). Särskilt har man sökt samband mellan



Figur 2.
Lindbergs originalteckning av exfoliation.



Figur 3.
Exfoliation på linsens främre yta.

Tabell I

Den kliniska bilden vid exfoliation

- symtomfrihet
- konstateras med mikroskop och efter dilatation av pupillen
- kliniskt både unilateral och bilateral förekomst
 - förändringar finns också i det andra ögat men är inte kliniskt synliga
 - 35 procent av ursprungligen XFS-negativa ögon i unilaterala fall blir XFS-positiva på tio år
- prevalens
 - förekommer överallt i världen, etnisk variation
 - inuiter 0 procent, samer 40 procent
 - beroende av ålder (se Tabell II)
- ögontrycket ofta högre
- katarakt utvecklas tidigare
- zonulæ (linsens upphängningsanordningar) är sköra
 - orsakar komplikationer under kataraktoperation

Tabell II. Exfoliationens prevalens i befolkningsbaserade undersökningar (%)

Studie	Åldersgrupper								
	40–49	50–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85–	> 90
Uleåborg (3)					14	28	26	30	
Central-Norge (15)				11	13	17	23	30	37
Blue Mountains, Australien (4)	0,2		1		3			4	
Kreta (16)		0,8	11		20			47	
Reykjavik (17)		3	9		17		33		

Referenserna inom parentes.

exfoliation och såväl hjärtsjukdomar som cerebrovaskulära sjukdomar, men resultaten har varit kontroversiella. För att utreda förekomsten av ischemisk hjärtsjukdom, högt blodtryck och diabetes analyserade Tarkkanen (19) nyligen ett patientmaterial som baserade sig på FPA:s register över de personer som får ersättning för medicinering för glaukom. Endast en tydlig skillnad i diabetesförekomsten kunde noteras bland glaukompatienter med och utan exfoliation (5 % vs 10 %). I några rapporter från geriatriiska sjukhus har också Alzheimers sjukdom kopplats till exfolia-

tionssyndromet, men i en molekyलगenetisk undersökning från Turkiet förekom ändå *APOE* allel ε2 mera hos XFS-positiva än hos XFS-negativa kontrollpersoner (20).

Exfoliationsmaterial

Trots intensiv forskning känner vi inte med säkerhet till den exakta sammansättningen av exfoliationsmaterialet. Troligen består det av en proteinkärna av glykoprotein som omges av en amorfisk massa av glykokonjugat. Pro-

Tabell III

Exfoliation och glaukom	Referenser
• XFS ökar risken för glaukom 5–10 %	5
- OR 5,0; (95 %, CI: 2,6–9,6)	4
- RR 10 (CI 95 %, 2,5–38)	6
• 35 % av XFS-ögon utvecklar glaukom inom 5–10 år	10, 11
• 30 % av XFS-ögon har glaukom	12
• 42–57 % av glaukompatienter har XFS	1, 13, 14
• XFS fördubblar risken för progression	7, 8
• XFS fördubblar risken för blindhet pga. glaukom	9

teinet innehåller elastiska mikrofibriller och epitoper av både basalmembran och elastiska fibrer (21). I histopatologiska undersökningar (22, 23) har mängden exfoliationsmaterial i kammarvinkeln (trabekulära nätverket) korrelerat med förekomsten av glaukom och dessutom omvänt med antalet axoner i synnerven. Härigenom skulle exfoliationen kunna vara den faktor som orsakar glaukom. I teorin täpper exfoliationsmaterialet till utflödeskanalerna i kammarvinkeln, vilket leder till förhöjt ögontryck. Men trots dessa övertygande bevis utvecklas inte högt ögontryck eller glaukom i varje öga med exfoliation.

Exfoliation och ärftlighet

Vid undersökning av glaukompatienters familjer har det framkommit att exfoliation förekommer släktvis, och därmed har frågan om exfoliation är ärftligt eller inte uppstått. Hur exfoliation nedärvs har ändå gett upphov till många spekulationer. Är modellen mendeliansk eller mitokondriell? Alla förslag har fått stöd i familjeundersökningar i Finland, på Island och i Kanada. Den främsta orsaken till osäkerheten har varit den sena debutåldern för exfoliation. Det är svårt att identifiera många familjer där flera generationer har undersökts tillförlitligt. Inte ens anamnestiska uppgifter hjälper, eftersom exfoliationen är symptomfri och har mycket liten betydelse för den undersökta.

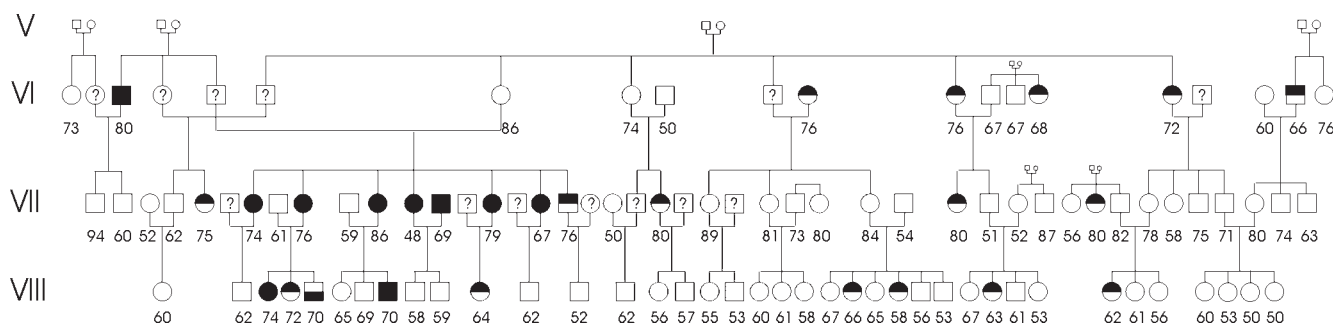
Yttre faktorer, såsom klimat och mängden av sol och ljus, har föreslagits som bidragande orsaker till exfoliation, men epidemiologiska

undersökningar i olika delar av världen har inte gett stöd för dessa teorier (24). Förekomsten av exfoliation i populationen skulle bäst förklaras genom en multifaktoriell modell, där både genetiska och yttre faktorer inverkar.

Före molekyलगenetikens era var tvillingstudierna den bästa metoden att få fram ärftlighet. Finland har ett fullständigt register över tvillingar, och uppgifterna i detta har i en undersökning (25) kombinerats med FPA:s register över personer som får sina glaukommediciner ersatta. Ärftligheten för POAG kunde kalkyleras, men antalet XFS-positiva var för litet för att man skulle kunna konstatera heritabilitet.

Exfoliation och Kökar

Vår exfoliationsforskning inleddes 1960, då forskarna Henrik Forsius och Aldur Eriksson hade beslutat att genomföra en befolkningsbaserad undersökning på Kökar i den åländska skärgården med totalt 700 invånare. En fullständig ögonundersökning av 595 personer utfördes (85 % av befolkningen) (26). Prevalensen för exfoliation hos personer över 70 år (76 personer) var 18,4 procent (män 13 %, kvinnor 25 %), vilket är lägre än i Uleåborg (22 %) i samma åldersgrupp (3) trots isoleeringen. Senare undersöktes samma personer och familjemedlemmar upprepade gånger, senast 2001–2002. Under åren 1960–2002 har 530 personer över 50 år blivit undersökta, och av dem hade 14 procent exfoliation, (män 10 %, kvinnor 18 %). Exfoliationsglaukom var vanligare hos män (48 %) än hos kvin-



Figur 4.

Släkttavlan för en familj där nedärvningen av exfoliationssyndromet är autosomalt dominant. Helt svarta symboler anger personer med exfoliationssyndrom, övre halvan svart för enbart exfoliationssyndrom, nedre halvan svart för primärt öppenvinkelglaukom (POAG). Personer med frågetecken är inte undersökta. Ålder vid diagnostiseringen av exfoliation eller ålder vid den senaste undersökningen är angiven under symbolerna. Generationerna är märkta med romerska siffror.

nor (25 %) jämfört med POAG (3 % vs 2 %). Den relativa risken (RR) för glaukom (XFS+ vs ingen XFS) var 12 för alla, för män 15 och för kvinnor 12.

Utifrån familjeutredningar konstruerades ett släktträd som omfattade närmare 700 personer och 6–7 generationer från 1730-talet (26). På grund av isoleringen var största delen av befolkningen på något sätt släkt, och härigenom förekom 75 av 78 XFS-positiva personer i detta släktträd. Segrationsanalysen visade att nedärvningen kunde vara autosomal dominant med ofullständig penetrans (Figur 4).

Exfoliation och molekylärgenetik

Före 2007 hade endast ett locus i 2p16 föreslagits ha en koppling till exfoliationssyndromet, men inga andra rapporter har publicerats om det. Vid den senaste undersökningen på Kökar lämnade alla deltagare blodprov för molekylärgenetiska undersökningar. För att kunna lokalisera en eller flera eventuella exfoliationsgener i Kökarmaterialet utfördes genomletning av hela genomet för 64 individer, dvs. för alla 28 exfoliationspositiva vid undersökningen och deras 36 äldsta tänkbara nära släktingar (27). Sju markörer hade koppling ($Z_{\max} > 1,5$) till kromosomerna 2q32.3, 5q33.3, 17p13.3, 18q12.1–21.33 och Xp22.2 med antagande om autosomal dominant nedärvning. Det högsta tvåpoängs-LOD-värdet 3,45 var i 18q12.1–22.33. Sannolikheten till kopplingen ökade, när information från olika

markörer kombinerades, och trepoängs-LOD-värdet var 4,33 ($\theta = 0,05; 0,08$).

Detta locus 18q12.1–21.33 har inte tidigare sammankopplats med glaukom eller exfoliation. Området är förhållandevis stort (~ 30 cM) och innehåller otaliga mer eller mindre kända gener, vars funktioner är okända. Många av dem har lokaliserats i vävnader omkring eller i ögat. För identifiering av en gen behövs dock ett betydligt större patientmaterial än vårt nuvarande. Några av de upptäckta områdena och en del av markörerna var också intressanta. Speciellt ska områdena i kromosomerna 2 och 17 omnämnas, de sammanföll med tidigare publicerade loci för POAG. Detta ger ett möjligt stöd för teorin att det för exfoliationsglaukom behövs flera gener. Med hänvisning till fortsättningen bör det noteras att markör D1551032 gav ett separat positivt LOD-värde för 15q21.2. Denna markör är belägen 8 cM från fibrillin-1-gen i 15q21.21. Fibrillin-1 är delaktig i elastiska mikrofibriller och finns i strålkroppen, regnbågshinnan och linsens epitel vid exfoliation (28).

I augusti 2007 kom genombrottet i form av en upptäckt från Island (29). Gruppen där hade lyckats identifiera en vanlig sekvensvariation i kromosom 15q24.1 som var kopplad till exfoliationsglaukom, sannolikt genom exfoliationen. Undersökningen gjordes med en kartläggning av 304 250 singelnukleotidpolymorfismer (SNP) för 195 isländska glaukopatienter (90 POAG, 75 XFG, 30 obestämd

diagnos) och 14 474 kontrollpersoner i befolkningen. Två icke-synonyma SNP, även kallade snippar, i exon 1, rs1048661 med allel G (OR = 2.46, $P = 2.3 \times 10^{-12}$) och rs3825942 med allel G (OR = 20.10, $P = 3.0 \times 10^{-21}$), visade en stark koppling till XFS-glaukom. Endast tre (G/G, T/G, G/A) av de fyra möjliga haplotyperna hittades i undersökningsmaterialet. Haplotypen G/G medför den största risken för XFS-glaukom (OR = 27.05), T/G litet mindre (OR = 8.90) och G/A den minsta risken. För den som är homozygot G/G är den beräknade risken 700 gånger större än för den som är homozygot G/A. Högriskhaplotypen G/G är mycket vanlig i befolkningen, ca 50 procent är heterozygota och ca 25 procent homozygota.

LOXL1 är en av de fem lysyloxidas-gener som kodar för prototyper av LOX-protein och LOX-liknande proteiner (1–4). Dessa katalyserar oxidativ deaminering i tropoelastinets lysindel. Denna reaktion leder till bildandet av elastinpolymerfibrer, men en förutsättning är också närvaro av mikrofibriller med fibrillin. Sekvensvariationerna som skiljer *LOX*-generna från varandra är belägna huvudsakligen i exon 1, som kodar för propeptider. I olika studier har det konstaterats att propeptid *LOXL1* är bunden till tropoelastin och fibulin-5 och deras interaktion är nödvändig för elastinfibrer. Exfoliationsmaterialet är ju en samling av elastiska mikrofibriller (elastic microfibrilopathy).

Enligt artikelförfattarna var risken för exfoliationsglaukom sannolik p.g.a. exfoliationsmaterialet, eftersom odds ratio (OR) för exfoliation var nästan lika för XFS-patienter med och utan glaukom. Å andra sidan var antalet patienter med enbart XFS relativt litet. Men om risken för glaukom är så stor, varför utvecklas inte glaukom hos alla med exfoliation? Eller lever alla helt enkelt inte tillräckligt länge?

Under årets lopp har många artiklar från olika delar av världen publicerats. Den starka kopplingen är väl dokumenterad nu, men trots det finns många frågor kvar. En av de återkommande frågorna är om detta test kan användas mer allmänt i preventivt syfte eller enbart för patienter med glaukom inom den närmaste släkten? Än så länge är testerna dock alltför invecklade för att utnyttjas annat än i forskningssyfte. En annan fråga är om det finns genetiska skillnader mellan XFS-patienter som utvecklar glaukom och dem som inte gör det? I kontrollgrupper finns för många av högriskhaplotyp och ingen

exfoliation. Är det möjligt att medverkan av ytterligare gener behövs?

Tack

Ett stort tack till professorerna Henrik Forsius och Aldur Eriksson för att de låtit mig använda det värdefulla material som de under flere decennier samlat på Kökar och för det stöd de gett mig under arbetets gång. Jag vill också tacka docent Irma Järvelä och FM Susanna Lemmelä för att de sakkunnigt handhaft den molekylärgenetikiska delen samt fru Helena Dahlblom för hjälp med släktutredningar.

MD Eva Forsman

Ragnvalds

Västerbackavägen 4

10120 Täcker

eforsman@elisaneet.fi

Referenser

1. Lindberg J. Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris. *Acta Ophthalmol Scand* 1989 1917;67(Suppl 190):1-96.
2. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184:71-85.
3. Hirvelä H, Tuulonen A, Laatikainen L. Intraocular pressure and prevalence of glaucoma in elderly people in Finland: a population-based study. *Int Ophthalmol* 1994;18(5):299-307.
4. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1319-24.
5. Tuulonen A, Airaksinen PJ, Erola E, Forsman E, Friberg K, Kaila M, Klemetti A, Makela M, Oskala P, Puska P, Suoranta L, Teir H, Uusitalo H, Vainio-Jylhä E, Vuori ML. The Finnish evidence-based guideline for open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:3-18.
6. Ekström C. Elevated intraocular pressure and pseudoexfoliation of the lens capsule as risk factors for chronic open-angle glaucoma. A population-based five-year follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:189-195.
7. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48-56.
8. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
9. Forsman E, Kivelä T, Vesti E. Lifetime visual disability in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Journal of Glaucoma* 2007; 16:313-319.
10. Klemetti A. Intraocular pressure in exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;66:54-58.
11. Puska PM. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma: a prospective 10-year follow-up study. *J Glaucoma* 2002;11:517-524.
12. Ringvold A, Blika S, Elsas T, et al. The middle-Norway eye-screening study. II. Prevalence of simple and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991 Jun;69(3):273-280.
13. Valle O. Prevalence of simple and capsular glaucoma in the Central Hospital District of Kotka. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184:116-119.

14. Åström, S.; Stenlund, H.; Linden, C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:832-837.
15. Ringvold A, Blika S, Elsås T, Guldahl J, Brevik T, Hesstvedt P, Johnsen H, Hoff K, Hoisen H, Kjorsvik S, . The Middle-Norway eye-screening study. I. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;66:652-658.
16. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambrakakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:726-729.
17. Jonasson F, Damji KF, Arnarsson A, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: Reykjavik Eye Study. *Eye* 2003 Aug;17(6):747-753.
18. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol* 1992;110:1752-56.
19. Tarkkanen, A.; Reunanen, A.; Kivela, T. Frequency of systemic vascular diseases in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma *Acta Ophthalmol Scand* 2008;86:598-602.
20. Yilmaz, A.; Tamer, L.; Ates, N. A.; Camdeviren, H.; Degirmenci, U. Effects of apolipoprotein E genotypes on the development of exfoliation syndrome *Exp. Eye Res* 2005;80:871-875.
21. Streten BW, Gibson SA, Dark AJ (1986) Pseudoexfoliative material contains an elastic microfibrillar-associated glycoprotein. *Trans Am Ophthalmol Soc* 84: 304-320.
22. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1750-64.
23. Gottanka J, Flugel-Koch C, Martus P, Johnson DH, Lutjen-Drecoll E. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2435-46.
24. Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW. Exfoliation syndrome: frequency, gender distribution and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:478-484.
25. Teikari JM. Genetic factors in open-angle (simplex and capsular) glaucoma. A population-based twin-study. *Acta Ophthalmol Scand* 1987;65:715-720.
26. Forsman E, Cantor R, Ake Lu, Eriksson A, Fellman J, Järvelä I, Forsius H: Exfoliation syndrome; prevalence and inheritance in a subisolate of the Finnish population. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85:500-507.
27. Lemmelä S, Forsman E, Sistonen P, Eriksson A, Forsius H, Järvelä I: Genome wide scan of pseudoexfoliation syndrome. *IOVS* 2007; 48(9):4136-42.
28. Zenkel M, Poschl E, von der MK, Hofmann-Rummelt C, Naumann GO, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:5742-52.
29. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, Jonsson T, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Stefansson G, Masson G, Hardarson GA, Petursson H, Arnarsson A, Motallebipour M, Wallerman O, Wadelius C, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Jonasson F, Stefansson K. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 2007;317:1397-1400.