

---

# Den åländska ögonsjukdomen, Syndroma Forsius–Eriksson – Hur det begav sig

HENRIK FORSIUS, ALDUR ERIKSSON, TIINA ALITALO OCH REETTA JALKANEN

---

År 1963 hittade vi en ny X-kromosomal ögonsjukdom på Åland, som nu går under namnet Åland Island Eye Disease, (AIED) eller Syndroma Forsius–Eriksson. Den åländska ögonsjukdomen har en komplicerad sjukdomsbild med många olika symtom, nämligen stark myopi, astigmatism, albinotisk ögonbotten och foveal hypoplasi, vilket medför nedsatt syn, störning i färguppfattningen och nystagmus.

Sjukdomen som nedärvs könsbundet konstaterades i en åländsk familj och beskrevs av vår forskargrupp 1964. Våra molekylärgenetiska undersökningar har visat att den avviker från alla andra ögonsjukdomar med liknande syndrom. Sedan 1963 har två nya generationer ålänningar tillkommit och undersökts.

## FÖRFATTARNA

**Henrik Forsius** är professor emeritus i oftalmologi vid Uleåborgs universitet och forskare vid Folkhälsans genetiska institut.

**Aldur Eriksson** är professor emeritus i medicinsk genetik vid Free University, Amsterdam och verkar idag som forskare vid Folkhälsans genetiska institut.

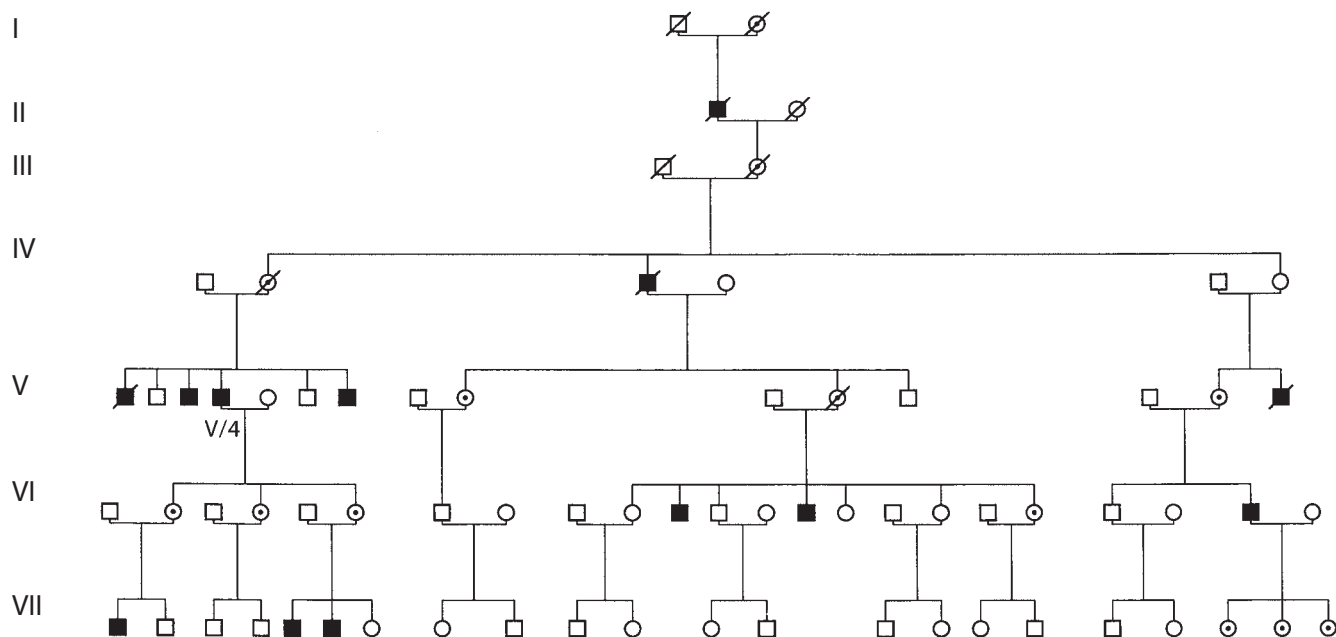
**Tiina Alitalo** är docent i molekylärgenetik och forskningsgruppleddare vid Avdelningen för medicinsk genetik vid Helsingfors universitet. Hennes forskningsgrupp har koncentrerat sig på ärftliga ögonsjukdomar. Hon verkar som sjukhusgenetiker vid HUSLAB:s cytogenetiska laboratorium där hennes nuvarande forskningsintresse är mikro-matrisstudier.

FD **Reetta Jalkanen** är forskare vid Folkhälsans genetiska institut och Avdelningen för medicinsk genetik vid Helsingfors universitet. Hon disputerade med en avhandling om den åländska ögonsjukdomen.

## Hur upptäcktes den nya sjukdomen?

E. A. von Willebrands forskargrupp upptäckte på 1920-talet en inte tidigare beskriven blödersjukdom på Åland, som fick sitt namn efter forskaren von Willebrand 1926 (1). Den lockade till sig även tyska och schweiziska forskare. På 1950-talet blev både HF och AE involverade i dessa forskares undersökningar, vilket stimulerade oss att söka andra ärftliga sjukdomar på Åland. Det var under en sådan expedition 1963 som vi hittade vår sjukdom.

Vi hade lyckats övertala ledningen för Ålands centralsjukhus att tillfälligt få disponera ett ledigt rum på sjukhuset för kompletterande undersökningar av en sjukdom som vi då utredde. Men eftersom vi skulle resa bort följande dag var vi överhopade av arbete. På den tiden saknade Åland en ögonläkare och därför försökte många komma till oss på sjukbesök med sina olika problem. Aldur Eriksson som var infödd ålänning var därför den som alla ringde till. En person lyckades övertala AE om att få komma på ett besök. Det visade sig vara den första syndrompatienten. Med sig i bilen hade han två bröder som också visade sig vara drabbade. Vi förstod genast att det här var något nytt och spännande. Andra



Figur 1.  
Släkträd för släkten med Forsius-Erikssons syndrom.

patienter på mottagningen fick vänta. HF undersökte ögonen och AE kartlade preliminärt familjeförhållandena.

En tid senare återkom vi, bättre utrustade med apparatur och med provrör för blodundersökningar. Vi undersökte nu den fjärde brodern med sjukdomen samt andra sjuka och friska medlemmar i släkten, sammanlagt 45 personer (Figur 1). Vår egen apparatur räckte inte långt, men vi lyckades få några patienter att komma till Helsingfors universitets ögonklinik för närmare analys och för att få bilder av ögonbotten. Patienternas nystagmus undersöktes på universitetets öronklinik av J.S. Lumio.

Den åländska ögonsjukdomen kan ge många olika symtom av olika svårighetsgrad, nämligen: stark myopi – upp till -20D, astigmatism – upp till 7D, ljus ögonbotten, alltså en form av fundusalbinism, foveahypoplasi, vilket medför nedsatt synförmåga (0,06 till 0,4), horisontal nystagmus och en lätt protanomali (Figur 2). Färgblindheten är dock möjligen sekundär eftersom grönbildhet har beskrivits vid liknande syndrom. Defekt retina kan ge upphov till störningar i färgsynen av olika slag. De drabbade var svåra att undersöka. Albinismen orsakade bländnings-

symtom med åtföljande ljusskygghet, och den undersöktes nystagmus var påfrestande för både undersökaren och patienten vid oftalmoskopi. Kvinnor som bär på anlaget har inga tydliga symtom eller fynd.

Men var det då säkert att det var fråga om en ny sjukdom? Redan 1963 visste vi att flera av "vår" sjukdoms olika symtom vart för sig nedärvdes X-kromosomalt, och några patienter hade beskrivits med flera av sjukdomens symtom. Vi hittade dock inget annat syndrom med alla de symtom som förekom hos våra patienter. Närmast kom en familj beskriven av Riddell år 1940 (2), men albinism saknades. Nettleship (3) hade år 1911 funnit två familjer med nystagmus, nedsatt synförmåga och ljus ögonbotten men med god färguppfattning, och en del patienter uppvisade inte myopi. Vogt (4) beskrev år 1924 familjer med kombinationen nystagmus, avsaknad av gula fläcken och stark myopi; Cuendet och Della Porta rapporterade 1949 (5) om en familj med nystagmus, amblyopi, astigmatism och abnorma huvudrörelser.

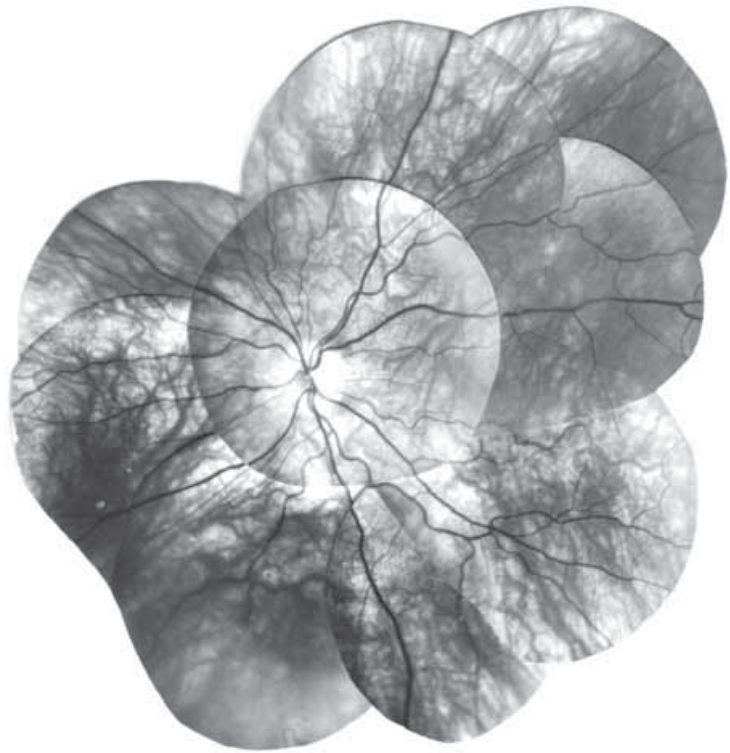
Följande år (1964) lyckades vi få det samlade materialet publicerat i en tysk tidskrift under titeln Ein neues Augensyndrom mit X-chromosomaler Transmission (6).

Senare har det under årens lopp gjorts kompletterande undersökningar på flera sätt.

Till vår glädje väckte beskrivningen av syndromet internationell uppmärksamhet, främst för att patienterna hade patologiskt ljus ögonbotten, fundusalbinism. Vi fick personliga besök av albinospecialisten P.J. Waardenburg från Amsterdam (7-9) från Baltimore, U.S.A. Den sistnämnde gjorde en hudbiopsi, där man inte hittade makromelanosomer som är typiska för albinism. Synnerverna korsade sig normalt bakom ögonen (10). Eftersom synnerverna inte korsar sig normalt hos typiska albiner, kunde man dra slutsatsen att våra patienter trots pigmentfattig ögonbotten inte var äkta albiner utan hade någon annan, inte tidigare beskriven sjukdom med pigmentfattiga ögonbottnar.

Nystagmusen visade sig vara ovanligt komplicerad, och vi lyckades därför få två patienter skickade till Rotterdam, till A.G. van Vliet (11), som var specialist på nystagmus. Patienterna hade i huvudsak horisontal nystagmus, men dessutom gungade deras huvud. Pigmenteringen i håret och i iris var helt normal i jämförelse med andra ålänningar. Iris var inte genomlysbar. Konduktorerna hade inga sjukdomssymtom. Men van Vliet fann lätt latent nystagmus hos en undersökt konduktor. Elenius och medarbetare (12) gjorde elektroretinografi (ERG) och studier av mörkeradaptation på en patient och fann intressant nog defekter i både den skotopiska och den fotoptiska retinalfunktionen, nattblindhet och dyskromatopsi. Senare har Carlson et al. (13) gjort mer ingående undersökningar av retinalfunktionen.

Flera intressanta släkter med liknade symtom har senare kartlagts och rönen publicerats. Själva har vi varit med om att rapportera om en släkt med snarlika symtom med namnet "En om Ålandssyndromet liknande sjukdom" (13). Senare har liknande rapporter om sjukdomar som påminner om Ålandssyndromet publicerats i Storbritannien och i Danmark (14-16). I Danmark har det dessutom publicerats en annan studie om en sjukdom som påminner om den åländska kallad Bornholm Eye Disease (17). Dess symtom är amblyopi, grav myopi, stark astigmatism, hypoplasi av synnerven, störningar i ERG, och deuteranopi. Genen för Bornholm Eye Disease har genom kopplingsanalys konstaterats finnas i X-kromosomens långa arm på q28 (18,19) men genen är ännu inte funnen. Vi har också hittat ett annat liknande syndrom med nystagmus, foveal hypoplasi, myopi/hyperopi och



Figur 2.  
Vänster ögas ögonbotten hos patient V/4.  
Botten är tydligt albinotisk. Foveaområdet har påfallande få kapillärer.

hypopigmenterad ögonbotten. Med magnetografisk undersökningsteknik konstaterades att patienternas synnerver korsas onormalt, alltså som vid albinism, och även att det i bakgrunden finns en mutation i OA1-genen som orsakar den okulära albinismen (20).

Några år efter det att vi hade publicerat rapporten om AIED-familjen, framkastade Krill (21) tanken att AIED skulle vara identisk med Congenital Stationary Night Blindness (CSNB). Denna sjukdoms symtom varierar, men den kännetecknas ofta av nedsatt syn, myopi, nystagmus, strabismus, nattblindhet och förändringar i ERG. På grund av sina ERG-förändringar kom AIED att införas i kategorin ofullständig nattblindhet (22).

När vi upptäckte vårt syndrom kände man till bara 246 ärftliga ögonsjukdomar, av vilka 31 var X-kromosomala (23). I 1994 års upplaga av Mendelian inheritance in Man, redovi-

---

sas redan för 412 X-kromosomala sjukdomar. Antalet har sedan dess ytterligare ökat, och enbart antalet ärftliga näthinnesjukdomar är nu över 200 där 24 är X-kromosomala (24). Den enorma ökningen beror till stor del på att differentialdiagnostiken vid retinala sjukdomar ofta var svår före molekylärteknikens tid.

Näthinnan är uppbyggd av många olika lager, och nervimpulserna kan störas på sin väg till hjärnan på olika sätt men ge samma symtom. Som exempel kan nämnas att vår grupp påträffade tre sällsynta autosomt recessiva degenerationer av retina på Åland och kunde visa att patienterna var släkt med varandra, visserligen avlägset, men dock. Kliniskt var de delvis olika, men det faktum att alla tre hittades i en så liten population gjorde att vi spekulerade om huruvida de ändå hade en gemensam genetisk bas. Nu har andra forskare visat att de är molekylärgenetiskt helt olika (25).

I slutet av 1980-talet hade vi prövat på alla tillgängliga kliniska undersökningsmetoder, men då öppnade sig nya möjligheter med molekylärdiagnostiken. En medlem i vår grupp, Tiina Alitalo, försökte på gränsen till 1990-talet finna det åländska syndromets plats på X-kromosomen, ett arbete som kom att utgöra en del av hennes doktorsavhandling. Vi fick blod från 30 patienter och friska släktingar. Genom att använda polymorfa markörer som täckte hela X-kromosomen lyckades hon placera in sjukdomsgenen i kromosomens pericentromera del (26). Detta nya AIED-lokus låg partiellt på samma plats där man tidigare hade funnit lokus för CSNB och var dessutom preliminärt lokaliserat på det område som ger ofullständig nattblindhet (27).

I början av 2000-talet kom Reetta Jalkanen in i TA:s grupp för att göra sitt avhandlingsarbete. Då visste man redan att felet bakom den ofullständiga nattblindheten låg i mutationer i retinans kalciumkanalgen, *CACNA1F* (28,29). I samarbete med en tysk forskargrupp började vi undersöka om den åländska ögonsjukdomen och den ofullständiga nattblindheten kunde bero på mutationer i samma gen. I de DNA-undersökningar som gjordes med avseende på den sjukdom som påminde om Ålandssyndromet (13) hittades en mutation i *CACNA1F*-genen, men den återfanns däremot inte hos patienter med AIED (30). Möjligheten att den åländska släkten kunde ha en mutation som man inte fann med DNA-undersökning kvarstod ändå, men den kunde

möjligen upptäckas med en undersökning av RNA.

Att undersöka RNA föreföll först problematiskt, man trodde nämligen att genen uttrycktes enbart i retinan, och provbitar av näthinna står som bekant inte till buds på levande patienter. Problemet löstes dock eftersom RJ fann *CAGNA1F* RNA även i leukocyterna i blodet (31). Hon började genast söka efter *CACNA1F*-genens RNA hos patienterna med AIED. Den här gången stod lyckan henne bi, och de första experimenten visade redan att RNA i patienternas celler avvek från det normala. De fortsatta undersökningarna visade att där fanns en ganska stor deletionsmutation, som var 425 baspar lång och kodade för en del av proteinet på området i *CAGNA1F*-genen (32).

Med molekylärgenetiska metoder kunde vi alltså visa att den åländska ögonsjukdomen (AIED) och den ofullständiga nattblindheten (CSNB) finns i samma gen. Är det då fråga om samma sjukdom? Det kan man tänka sig eftersom de har samma symtom. Men de facto var den åländska sjukdomen den första i denna grupps sjukdomar som beskrevs, och vår artikel från 1964 publicerades alltså innan den ofullständiga nattblindheten beskrevs. Därför borde hela sjukdomsgruppen gå under namnet Åland Eye Disease eller Forsius-Erikssons syndrom.

Det tog oss över 40 år att slutföra AIED-forskningsprojektet och det kunde inte ha gjorts utan ett intensivt samarbete mellan gruppens kliniska och molekylärgenetiska forskare. Det behövdes alltså över fyra decennier och tre forskargenerationer för att föra projektet till ett lyckligt slut.

**Professor Henrik Forsius**  
Folkhälsans genetiska institut  
PB 211  
00251 Helsingfors  
henrik.forsius@folkhalsan.fi

**Professor Aldur Eriksson**  
Folkhälsans genetiska institut  
aldur.eriksson@folkhalsan.fi

---

## Referenser

1. von Willebrand EA (1926) Hereditär pseudohemofili. *Finska Läk Sällsk Handl* 68:87-112
2. Riddel, W J B. *Ann Eugenics* 1940;10:326-331.
3. Nettleship E. *Trans Ophth Soc Unit Kingdom* 1911;51:151
4. Nettleship E. *Ophth Rev* 1911;30:191.
5. Vogt A. *Ber Dtsch Ophth Ges* 1924;44:67.
6. Cuendet JF, Della porta V. *Ophthalmologica* 1949;117:199-201.
7. Forsius H, Eriksson AW. Ein neues Augensyndrom mit X-chromosomaler Transmission. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1964;144:447-457.
8. Waardenburg PJ, Eriksson AW, Forsius H. Åland eye disease (Syndroma Forsius-Eriksson). *Proc 2nd int congr neuro genet neuro-ophth Montreal. Int congr ser Expert Med Found* 1967;17:353-356.
9. Waardenburg PJ. Some notes on publications of professor Arnold Sorsby and Åland eye disease (Forsius-Eriksson syndrome). *J Med Genet* 1970;7:194-199.
10. O'Donnell FE, Green WR, McKusick VA, Forsius H, Eriksson AW. Forsius-Eriksson syndrome: its relation to the Nettleship-Falls X-linked ocular albinism. *Clin Genet* 1980;17: 403-408.
11. van Dorp DB, Eriksson AW, Delleman JW, van Vliet AG, Collewijn H, van Balen AT, Forsius HR. Åland eye disease: no albino misrouting. *Clin Genet* 1985;28: 526-531.
12. Van Vliet AGM, Waardenburg PJ, Forsius H, Eriksson AWE. Nystagmographical studies in Åland eye disease. *Acta Ophthalmologica*. 1973;51:782-789.
13. Elenius V, Eriksson AW, Forsius H. ERG in a case of X-chromosomal pigment deficiency of fundus in combination with myopia, dyschromatopsia and defective dark adaptation. The clinical value of Electroretinography, *ISCERG Symp Ghent, 1966*; 369-377. Karger, Basel 1968.
14. Carlson S, Vesti E, Raitta C, Donner M, Eriksson AW, Forsius H. Clinical and electroretinographic comparison between Åland island eye disease and a newly found related disease with X-chromosomal inheritance. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69:703-710.
15. Glass IA, Good P, Coleman MP, Fullwood P, Giles MG, Lindsay S, Nemeth AH, Davies KE, Willshaw HA, Fielder A. Genetic mapping of a cone and rod dysfunction (Åland Island eye disease) to the proximal short arm of the human X chromosome. *J Med Genet* 1993;30:1044-50.
16. Hawkeworth NR, Headland S, Good P, Thomas NS, Clarke A. Åland island eye disease: clinical and electrophysiological studies of a Welsh family. *Br J Ophthalmol* 1995;79: 424-430.
17. Rosenberg T, Schwartz M, Simonsen SE. Åland eye disease (Forsius-Eriksson-Miyakesyndrome) with probability established in a Danish family. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990;68: 281-291.
18. Haim M, Fledelius H.C., Skarsholm D. X-linked myopia in a Danish family. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1988;66:450-456.
19. Schwartz M, Haim M, Skarsholm D. X-linked myopia: Bornholm eye disease. Linkage to DNA markers on the distal part of Xq. *Clin Genet* 1990;38:281-286.
20. Young TL, Deeb SS, Ronan SM, Dewan AT, Alvear AB, Scavello GS, Paluru PC, Brott MS, Hayashi T, Holleschau AM, Benegas N, Schwartz M, Atwood LD, Oetting WS, Rosenberg T, Motulsky AG, King RA. (2004) X-linked high myopia associated with cone dysfunction. *Arch Ophthalmol* 2004;122:897-908.
21. Lauronen L, Jalkanen R, Huttunen J, Carlsson E, Tuupanen S, Lindh S, Forsius H, Sankila E-M, Alitalo T. Abnormal crossing of the optic fibres shown by evoked magnetic fields in patients with ocular albinism with a novel mutation in the OA1 gene. *Brit J Ophthalmol* 2005; 89:820-824.
22. Krill AE. *Congenital stationary night blindness*. Krill AE eds. *Krill's Hereditary Retinal and Choroidal Diseases* Harper & Row Publishers Inc New York. 1977; 391-420.
23. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y, Kanda T. Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram. A new classification. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1013-20.
24. Francois J *Progress in ophthalmic genetics*. *Progr med Genet*. Bd. 1962;2:331-365.
25. Retinal Information Network, [www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/home.htm](http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/home.htm)
26. Forsius H, Eriksson AW. Différents aspects ophthalmoscopiques de la dégénérescence tapéto-rétinienne chez les habitants d'un archipel. *Ophthalmologica* 1964;147:40-5.
27. Alitalo T, Kruse TA, Forsius H, Eriksson AW, de la Chapelle A. Localization of the Åland Island eye disease locus to the pericentromeric region of the X chromosome by linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1991;48:51-58.
28. Musarella MA, Weleber RG, Murphey WH, Young RSL, Anson-Cartwright L, Mets M, Kraft SP, et al. Assignment of the gene for complete X-linked congenital stationary night blindness (CSNB1) to Xp11.3. *Genomics* 1989;5:727-737.
29. Bech-Hansen NT, Naylor MJ, Maybaum TA, Pearce WG, Koop B, Fishman GA, Mets M, Musarella MA, Boycott KM. Loss-of-function mutations in a calcium-channel alpha1-subunit gene in Xp11.25 cause incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1998;19: 264-267.
30. Strom TM, Nyakatura G, Apfelstedt-Sylla E, Hellebrand H, Lorenz B, Weber BH, Wutz K, Gutwillinger N, Ruther K, Drescher B, Sauer C, Zrenner E, Meitinger T, Rosenthal A, Meindl A. An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1998;19: 260-265.
31. Wutz K, Sauer C, Zrenner E, Lorenz B, Alitalo T, Broshammer M, Hergersberg M, de la Chapelle A, Weber BH, Meindl A, Pasch Cm. Thirty distinct CACNA1F mutations in 33 families with incomplete type of XLCSNB and *Cacna1f* expression profiling in mouse retina. *Eur J Hum Genet* 2002;10:449-456.
32. Jalkanen R, Mäntyjärvi M, Tobias R, Isosomppi J, Sankila E-M, Alitalo T, Bech-Hansen NT. X linked cone-rod dystrophy, CORDX3, is caused by a mutation in the CACNA1F gene. *J Med Genet* 2006 43:699-704.
33. Jalkanen R, Bech-Hansen NT, Tobias R, Sankila E-M, Mäntyjärvi M, Forsius H, de la Chapelle A, Alitalo T. A novel CACNA1F gene mutation causes Åland Island eye disease. *IOVS* 2007;48:2498-2502.