
Refsums sykdom – sjelden, men verdenskjent

MERKESTEINER I NORSK MEDISIN

ODDVAR STOKKE

Email: oddvar.halldor.stokke@rikshospitalet.no

Institutt for klinisk biokjemi

Universitetet i Oslo

Rikshospitalet

0027 Oslo

Sigvald Bernhard Refsum (1907 – 91) utførte en bragd innen medisinsk forskning da han i årene 1937 – 43, på rent klinisk grunnlag, oppdaget en tidligere ukjent arvelig neurodegenerativ sykdom. Refsum angav fire kardinalfunn: retinitis pigmentosa, kronisk polynevropati, ataksi, spinalvæske med økt proteininnhold og normalt celletall. I tillegg kunne det forekomme nevrogen hørselstap, anosmi, myokardiale forandringer, pupillanomalier, hudforandringer og skjelettmalformasjoner. Refsum kalte sykdommen heredopathia atactica polyneuritiformis. Den ble imidlertid raskt hetende Refsums sykdom. Den er meget sjelden, hittil er det beskrevet vel 120 pasienter på verdensbasis. Likevel finnes Refsums sykdom omtalt i de fleste internasjonale lærebøker og oppslagsverk i medisin. Dette skyldes i stor grad at sykdommen, som en av de få innen nevrologien, har fått en biokjemisk forklaring og en effektiv behandling. Refsums sykdom er kalt en lyskastersykdom, fordi den har ført med seg ny viten om normale prosesser og funksjoner.



Figur 1 Sigvald Bernhard Refsum, malt av Ville Aarseth

Sigvald Bernhard Refsum (1907 – 91) har skrevet sitt navn i den medisinske verdenshistorie gjennom oppdagelsen av den sykdom som senere har båret hans navn, Refsums sykdom.

Refsums opprinnelige plan var å bli psykiater. Først ville han imidlertid skaffe seg best mulig kunnskap om hjernens og nervesystemets funksjon. Derfor startet han i 1936 på sin utdanning i nevrologi ved Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet, under professor Georg H. Monrad-Krohn (1884 – 1964). Med sin sans for stringens og for logisk tenkning må det ha passet svært godt for Refsum å lære nevrologi under Monrad-Krohn. Monrad-Krohn hadde et internasjonalt navn, og hans lærebok *Clinical examination of the nervous system* (1) ble gjennom mange år brukt verden over. For dem av oss som opplevde både Monrad-Krohn og Refsum som lærere, var likheten

slående. Deres kliniske diagnostikk var basert på en avansert undersøkelsesteknikk, en forfinet observasjonsevne og detaljert kunnskap om anatomi og fysiologi. I 1943 fikk Refsum skaffet Norge det første EEG-apparat, kjøpt i Danmark. Han fortalte at han selv måtte legge ut kjøpesummen, han lånte av sin hustrus arvemidler.

Hereditary ataxia polyneuritis

I den strøm av pasienter som var innom Nevrologisk avdeling ved Rikshospitalet plukket Refsum i perioden 1937 – 43 ut fire som skilte seg ut med bestemte fellestrekk. De to første, en bror og en søster, døde plutselig og uventet under oppholdet i avdelingen. To andre pasienter, søskenbarn på både mors- og farssiden, ble henvist til avdelingen av øyelege Anton Johnson, Bodø. En søster av den ene av disse, også pasient hos Johnson, døde plutselig i Bodø. Refsum gikk i stor detalj gjennom sykehistorie og funn hos disse fem pasientene, og konkluderte med at de led av en arvelig sykdom som tidligere aldri var blitt beskrevet. Først kalte han sykdommen heredoataxia hemeralopica polyneuritis, senere forandret han navnet til hereditary ataxia polyneuritis. Imidlertid ble nok navnet for vanskelig for de fleste, og ganske raskt ble tilstanden omtalt som Refsums sykdom.

Refsum angav fire hovedfunn for sykdommen:

- – retinitis pigmentosa, med nattblindhet og konsentrisk innsnevring av synsfeltene
- – kronisk polyneuropati, med progredierende pareser og muskelatrofi distalt
- – ataksi og andre cerebellare tegn
- – spinalvæske med økt proteininnhold og normalt celletall

Nevrogen hørselsnedsettelse, anosmi og myokardiale funksjonsforstyrrelser ble også påvist. Senere fant han at også pupillanomalier, linsefordunklinger, hudforandringer (bl.a. iktyose) og skjelettmalformasjoner kan høre med. Enkeltvis er ingen av disse funnene særegne for Refsums sykdom, mange av dem forekommer også ved andre nevrologiske sykdommer. Refsums bragd ligger i at han så det unike ved at disse funnene var til stede samtidig. Arvegangen så ut til å være autosomt recessiv, men den kliniske tilstand kunne svinge sterkt over tid. I sin diskusjon har Refsum føyd til: "It is perhaps permissible to say that the patients suffering from our syndrome are particularly subject to the influence of extraneous factors of various kinds" (2). Senere funn skulle gi Refsum rett i dette.

Refsum samlet sine funn i en monografi med tittelen *Hereditary ataxia polyneuritis. A familial syndrome not hitherto described. A contribution to the study of hereditary diseases of the nervous system* (2). På dette arbeidet disputerte han for den medisinske doktorgrad ved Universitetet i Oslo 11. oktober 1946. I bedømmelseskomiteen satt professor dr.med. Georg Herman Monrad-Krohn (førsteopponent), prosector dr.med. Alf Brodal (1910 – 88) (annenopponent) og professor dr.med. Birger Malling (1884 – 1989). En faglig sterkere komité var det neppe mulig å etablere.

Slett ikke alle kolleger var enige med Refsum i at de kardinalfunnene han hadde beskrevet, utgjorde en egen sykdom, en morbus sui generis. 20 år etter Refsums disputas fortalte jeg annenopponenten, Alf Brodal, om funnet av fytansyre hos disse

pasientene. Han medgav da at han alltid hadde tvilt på Refsums konklusjon. Han beundret hans kliniske innsats og var ikke i tvil om at doktorgradsarbeidet fortjente å bli godtatt. Men arbeidet ville ha tjent på at Refsum også hadde brukt andre arbeidsredskaper i tillegg til ”papir og blyant”. Riktignok hadde den norske nevropatologen Jan Cammermeyer funnet lipidinkluseringer i noen nevroner fra en av pasientene som døde, og han og Refsum hadde antydning at det kunne foreligge en sykdom i lipidmetabolismen. Brodal mente at slike patologisk-anatomiske undersøkelser burde vært brukt i langt større grad. Han sa seg imidlertid glad for at det i ettertid nå var bekreftet at disse pasientene representerte en egen sykdomsenhet.

HEREDOPATHIA ATACTICA POLYNEURITIFORMIS

A FAMILIAL SYNDROME
NOT HITHERTO DESCRIBED

BY

SIGVALD REFSUM

JOHAN OUBOT TILNEM FORLAG
OSLO 1911

Figur 2 Faksimile av tittelbladet i Refsums doktoravhandling

Så langt har klargjøringen av Refsums sykdom ført til fire medisinske doktorgrader i Norge (2, 6, 7) og langt flere i utlandet.

Biografiske data

Sigvald Bernhard Refsum ble født 8. mai 1907 i Gransherad, der hans far var prost. Han var yngst av fem brødre. Examen artium med latin og gresk tok han på Oslo katedralskole i 1925. Han ble cand.med. ved Det Kgl. Frederiks Universitet i Oslo i 1932. I 1935 giftet han seg med Sigrid, f. Dahlstrøm. De fikk tre sønner: Sigurd i 1940, Sigvald B (lege) i 1941 og Helge (lege) i 1947. Refsum hadde underordnede legestillinger ved Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet, i perioden 1936 – 47. I årene 1947 – 52 hadde han flere lange utenlandsopphold som gjesteprofessor. Han ble overlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Sykehus, i 1948, og professor ved Universitetet i Bergen i 1952. I årene 1954 – 78 var han overlege ved Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet, og professor ved Universitetet i Oslo. Han fikk sin medisinske doktorgrad samme sted i 1946 på monografien *Heredopathia atactica polyneuritiformis*. I alt skrev han 150 vitenskapelige artikler, oversikter og bokkapitler om en rekke ulike nevrologiske emner som arvelige nervesykdommer, epilepsi, migrene og elektroencefalografi. Gjennom mange år var han medforfatter og medredaktør i flere av de store internasjonale lærebøkene og håndbøkene i nevrologi. Han hadde mange internasjonale verv, og var æresmedlem av 22 vitenskapelige selskaper. Fra 1978 var han medisinsk konsulent i Krigsinvalideforbundet, og mottok forbundets plakett i 1983. Han ble ridder av 1. klasse av St. Olavs Orden i 1967, fikk St. Olavs-medaljen i 1984 og ble kommandør av St. Olavs Orden i 1989. Han døde 8. juli 1991.

I 1963 kom gjennombruddet som senere førte til den biokjemiske oppklaring av Refsums sykdom. Ved hjelp av gasskromatografi, et nytt biokjemisk analyseprinsipp, fant to tyske forskere, Klenk & Kahlke, store mengder av fytansyre i organene fra en sju år gammel pike som var død av sykdommen (3). Fytansyren er en særegen forgrenet fettsyre (3,7,11,15-tetrametylheksadekansyre) som man aldri før hadde sett i humant materiale, men som kanskje kunne stamme fra klorofyll. Det ble raskt klart at forekomst av fytansyre var typisk for Refsums sykdom, og at den ikke forekom hos pasienter med andre nevrodegenerative lidelser. Denne oppdagelsen av fytansyre førte med seg et samarbeid på Rikshospitalet mellom Nevrologisk avdeling ved professor Refsum og Institutt for klinisk biokjemi ved professor Lorentz Eldjarn (f. 1920). Det ble også knyttet nær kontakt til National Institutes of Health, Bethesda, USA, ved dr. Daniel Steinberg. Jeg fikk selv være med i det biokjemiske stormløpet som da ble startet, og som i løpet av få år avklarte de viktigste spørsmål rundt årsakssammenhenger og behandling (4). Kort fortalt viste vi at fytansyren ikke ble produsert endogent, men ble tilført med kosten. Pasientene med Refsums sykdom hadde en defekt i nedbrytningen av fytansyre. Den normale nedbrytning skjer via en såkalt α -oksidasjon, en stoffskiftevei som inntil da var ukjent. Forekomsten av forstadiet fytol og preformert fytansyre i matvarer ble kartlagt, og pasientene ble satt på en fytansyrefattig kost. Dette førte til raskt fallende fytansyrenivå i pasientenes lipider, og en bedring av flere av de kliniske symptomene. En av de norske pasientene fra den gang er fortsatt i live, godt over 60 år gamle

1. Senere er det vist at α -oksidasjonen foregår i cellenes peroksisomer, at sykdommen skyldes feil i en α -hydroksylase, og at det genetisk sett er flere mutasjoner som kan gi en slik feil. Dessuten er det funnet flere andre peroksisomale sykdommer som også kan gi opphopning av fytansyre, men disse har helt andre kliniske ytringsformer (5).

LITTERATUR

1. Monrad-Krohn GH. The clinical examination of the nervous system. London: HK Lewis, 1921: 1 – 148.
2. Refsum SB. Heredopathia atactica polyneuritiformis. A familial syndrome not hitherto described. A contribution to the clinical study of hereditary diseases of the nervous system. Acta Psychiatr Scand 1946; 38 (suppl): 1 – 303.
3. Klenk E, Kahlke W. ber das Vorkommen der 3,7,11,15-Tetramethyl-Hexadecansäure (Phytansäure) in den Cholesterinestern und andern Lipoidfraktionen der Organe bei einem Krankheitsfall unbekannter Genese. (Verdacht auf Heredopathia atactica polyneuritiformis (Refsum-Syndrom).) Hoppe-Seylers Z Physiol Chem 1963; 333: 133 – 9.
4. Steinberg D, Mize CE, Avigan J, Fales HM, Eldjarn L, Try K, Stokke O, Refsum S. Studies on the metabolic error in Refsum's disease. J Clin Invest 1967; 46: 313 – 22.
5. Steinberg D. Refsum disease. I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, red. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1995: 2351 – 69.
6. Try K, Stokke O. Biochemical and dietary studies in Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). Oslo: Universitetsforlaget, 1969.
7. Skjeldal OH. Phytanic acid storage diseases. A clinical and biochemical study. Oslo: Institutt for klinisk biokjemi og Nevrologisk avdeling, Universitetet i Oslo, Rikshospitalet, 1989.

Publisert: 30. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. juli 2026.