



Müller-Harbitz' sykdom – familiær hyperkolesterolemi

De første tilfeller av xantomatose med kardiovaskulær sykdom ble beskrevet i slutten av det 18. århundre. Det var den norske patologen Francis Harbitz (1867–1950) som først beskrev plutselig død og xantomatose i flere arbeidere i perioden fra 1925 til 1938. Harbitz fant at det kunne påvises mer markerte såkalte skumceller og med mer markerte forandringer enn ved senil aterosklerose. Indremedisineren Carl Müller (1886–1983) registrerte i løpet av halvannet år fra 1936 17 familier med xantomatose, hyperkolesterolemi og hjerte- og karsykdom i Oslo. Han mente at dette var en medfødt stoffskiftesykdom, og fant monogenetisk autosomalt dominant arvegang fulgt i fire generasjoner. Müller antok at sykdommen hadde høy frekvens i befolkningen. Han påpekte at det ikke var noen sikker sammenheng mellom kolesterolnivå og xantomer eller xantelasmer, og at tidlig hjertesykdom ved sykdommen kan debutere uten at det påvises hudforandringer. Carl Müller mente at kausal og profylaktisk behandling kan vise seg å være av verdi. Det tok 50 år før denne antakelsen ble oppfylt for denne sykdom, som i dag omtales som familiær hyperkolesterolemi og ikke Müller-Harbitz' sykdom som tidligere.

I 1873 beskrev Fagge (1) et tilfelle av xantomatose med kardiovaskulære symptomer, og i 1889 behandlet Lebzen & Knauss (2) en 11 år gammel jente med stadig økende xantomer og tegn på mitralinsuffisiens. Jenta døde plutselig, og undersøkelse post mortem viste utbredte xantomatøse avleiringer i aorta, med trang isthmus og trange partier i arteriene. Pasientens søstre hadde også xantomer i huden. I 1893 beskrev Török (3) flere tilfeller av xantomatose og kardiovaskulær sykdom over flere generasjoner som en dominant arvelig sykdom. Flere andre rapporter dukket så opp i litteraturen, og i 1925–38 beskrev Francis Harbitz sine observasjoner i Norge (4–7). I alle disse omtaler var den antatte grunnlidelse oppfattet som sjelden.

Carl Müller observerte sin første pasient i april 1937, og publiserte samme år sin første

Leiv Ose

leiv.ose@rikshospitalet.no

Lipidklinikken

Medisinsk avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo

Ose L.

Müller-Harbitz disease – familial hypercholesterolaemia

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 924–5.

The first patients with xanthomatosis and cardiovascular disease were described in end of the 18th century. From 1925 to 1938, the Norwegian pathologist Francis Harbitz (1867–1950) published several reports on sudden death and xanthomatosis. Harbitz called attention to certain peculiarities of the xanthomatosis. Microscopically he found that the so-called foam cells are more marked and more characteristic than in senile arteriosclerosis. Carl Müller's (1886–1983) attention was directed to this form of cardiovascular disease by the publications of Harbitz. Based on his own studies of 17 families in Oslo over a short period from 1936, he published his final report in 1939. He described hereditary heart disease due to xanthomatosis and hypercholesterolaemia to be fairly common. It was demonstrated to be a dominant trait in the families. Hypercholesterolaemia was present, most marked in connection with xanthoma tuberosum, but there was no definitive relationship between hypercholesterolaemia and xanthomatous deposits in the skin. The occurrence of heart disease in families should direct attention to this disorder. Carl Müller postulated that causal and prophylactic treatment might prove to be of value, but more than 50 years passed before this was possible in the disorder that is now called familial hypercholesterolaemia.



Figur 1 Tykke hælser hos 45 år gammel mann som fra 30 års alder hadde bemerket xantomknuter. 35 år gammel fikk han angina pectoris, han hadde da et kolesterolnivå på 8,9 mmol/l (331 mg/dl). Pasienten er fra familie nr. 1 (10)

serie med pasienter i *Acta Medica Scandinavica* (8). Han hevdet at hyperkolesterolemi var en hyppig og viktig faktor i utviklingen av hjerte- og karsykdom. Samme år rapporterte Montgomery fra Mayo-klinikken om 26 pasienter med xantoma tuberosum, hvorav halvparten hadde kardiovaskulær sykdom (9). Montgomery fant i tillegg 45 pasienter med palpebrale xantelasmer som også hadde hyperkolesterolemi. Han hevdet at kardiovaskulær sykdom og hyperkolesterolemi var hyppig hos pasienter som hadde palpebrale xantelasmer.

Etter en presentasjon i Helsingfors i 1937 fikk Müller en rekke henvisninger fra kolleger, slik at han i 1939 kunne beskrive i detalj 17 familier med 76 personer – 32 menn og 44 kvinner (10, 11). I tillegg til de kliniske tegn ble arveligheten ved sykdommen fremhevet. Han undersøkte personlig bare 33 av disse familiemedlemmene, men hadde opplysninger om de andre. Alderen varierte fra 31 til 85 år.

Av disse 76 personene hadde Müller holdepunkt for at 68 hadde hjerte- og karsykdom. Angina pectoris ble diagnostisert hos 59, hvorav 38 var døde. 14 personer døde plutselig. Hos 11 ble det funnet tegn på gjennomgått hjerteinfarkt, og av disse var tre døde. Hos 11 personer ble det også rapportert at det forelå hjerte- og karsykdom, men det var ikke opplysninger om hva slags natur lidelsen hadde. Hos bare seks av 33 fant Müller hypertensjon med 160 mm Hg systolisk blodtrykk eller mer.

Hos åtte familier ble xantoma tuberosum funnet alene eller i kombinasjon med xantelasmer. Hos seks familier ble bare xantelasmer beskrevet. Hos tre familier var det ingen rapport om verken xantelasmer eller xantoma tuberosum. Xantomatose i huden i en eller annen form ble beskrevet hos 38 personer, xantoma tuberosum hos 24 (fig 1) og xantelasmer hos bare 14. Ti personer hadde begge tegn. Müller påpeker at dette kan være for lavt angitt, da mange av pasientene var omtalt før han hadde beskrevet lidelsen.

Han grupperte familiene i tre:

- Familier med xantoma tuberosum, eventuelt også med øyelokksxantelasmer og angina pectoris (åtte familier).
- Familier med bare øyelokksxantelasmer og angina pectoris (seks familier).
- Familier uten forandringer i hud eller subkutant vev, men hvor kardiovaskulær sykdom opptrådte i kombinasjon med hyperkolesterolemi eller hvor andre faktorer antydte at xanthomatosis var hovedårsaken til den kardiovaskulære sykdom (tre familier).

Müller bestemte totalt serum-kolesterolnivå hos 37 av personene og fant verdier fra 3,3 mmol/l til 14,7 mmol/l. Åtte hadde verdier mellom 5,2 og 6,6 mmol/l, ti mellom 6,6 og 7,9 mmol/l og 17 personer mer enn 7,9 mmol/l. Hos alle bortsett fra hos to ble det påvist hyperkolesterolemi. Koleste-

Carl Müller (1886–1983) ble født i Nord-Odal. Han var sønn av kommunelege og senere bylege Jørgen Carsten Müller og Kitty Erichsen. I 1910 tok han medisinsk embetseksamen i Kristiania. Han ble dr.med. i 1922 på avhandlingen *Die Messung des Blutdrucks am Schlafenden als Klinische Methode*. I 1908 var han kandidat på Rikshospitalet, men var senere hele tiden på Ullevål sykehus frem til 1956.



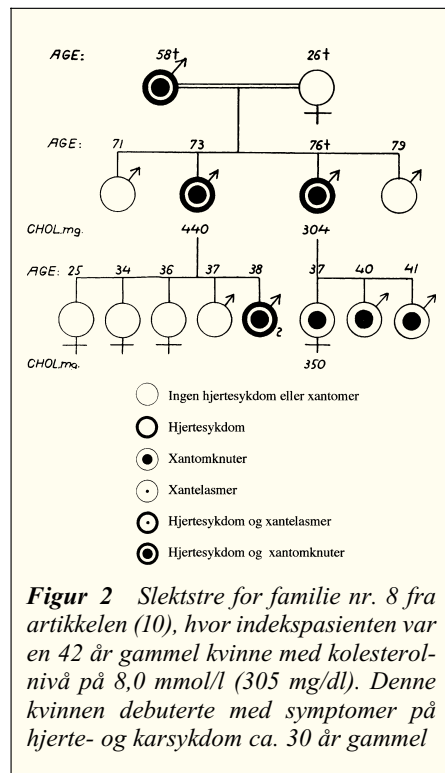
rolnivå ble bestemt med Liebermann-Burchards kolorimetrisk metode modifisert etter A. Følling, og normalområdet for metoden var mellom 2,6 og 5,2 mmol/l. Denne angir verdier som ved den enzymatiske metode som i dag benyttes (B. Christoffersen, personlig meddelelse). Hos de to bemerkte Müller at det heller ikke var tegn til hjerte- og karsykdom eller xantomatose. Müller fikk ikke blodprøve fra alle familiemedlemmer, slik at det var umulig å angi hvor mange av de tilsynelatende friske som hadde hyperkolesterolemi. Müller beskrev en av familiene (fig 2) i tillegg til det kliniske bildet (10). Dette er tilnærmet slik vi også i dag nedtegner hver eneste familie som følges opp på Lipidklinikken. Dette er en familie i tre generasjoner hvor xantomatosis og hjertesykdom ble beskrevet hos sju familiemedlemmer. Xantelasmer ble funnet hos to personer og hjertesykdom uten hudforandringer hos to. Hos de ni personene med hjertesykdom i denne familien var det holddepunkter for at angina pectoris forekom hos sju. Tre personer hadde dødd plutselig. Hos de fire familiemedlemmene som hadde xantomatose var kolesterolnivået 6,2 mmol/l (235 mg/dl), 8,0 mmol/l (305 mg/dl), 9,3 mmol/l (352 mg/dl) og 11,2 mmol/l (425 mg/dl). Hos to andre som tilsynelatende var friske var kolesterolnivået 3,7 mmol/l (142 mg/dl) og 5,3 mmol/l (203 mg/dl). Denne familien er et typisk eksempel på familier hyperkolesterolemi, med sykehistorier og kliniske tegn som man også i dag møter.

Müller fant ingen definitiv sammenheng mellom graden av hyperkolesterolemi og hudforandringene, selv om han fant at de med xantomknuter hadde mest markert hyperkolesterolemi. Det syntes heller ikke å være noen sammenheng mellom graden av hyperkolesterolemi og hjerte- og karsykdom. Det er av klinisk betydning at xantomatose og angina pectoris ikke bare debuterer i ung alder med plutselig død, men kan debutere med angina pectoris hos middelaldrende menn. Müller beskrev flere pasienter med angina pectoris ved tidlig alder: 16 tilfeller før fylte 50 år, åtte av disse i alderen 31–40 år.

Han bemerket at lidelser som revmatisk feber, syfilis og hypertensjon var sjeldne i aktuelle pasientgruppe. Arveligheten er klart beskrevet. Müller hadde ingen mulighet til å si noe om hvor hyppig lidelsen var i befolkningen, men hevdet at den må være hyppig, da en av hans familier ble diagnostisert ved en tilfeldighet. Det skulle gå nærmere 30 år før en frekvens på fra 1/300 til 1/500 ble antatt i Norge. Kolesterolmålinger ble ikke utført rutinemessig, og arvelighet hadde vært ansett å være av liten betydning ved hjertesykdom.

Det var et interessant spørsmål for Müller om denne arvelige form for aterosklerose hos dem med xantomatose skiller seg ut fra sykdommen hos dem med senil aterosklerose. Harbitz henledet oppmerksomheten mot visse påfallende trekk hos den xantomatose form. Mikroskopisk beskrev han at såkalte skumceller var hyppigere enn de var ved senil aterosklerose. Makroskopisk var avleiringene mer intenst gulffarvet, og det var hyppige knuter og klumper som kunne bli store nok til å obstruere sirkulasjonen. I en slik lidelse med så hyppige vaskulære forandringer fant Müller det påfallende at ikke andre deler av kartreet var affisert. Han beskrev bare ett dødsfall i en familie på grunn av apopleksi. Han så for seg to muligheter: Enten at koronarkarene affiseres tidligere eller at aterosklerose i koronarkar lettere gir symptomer enn aterosklerose i andre kar.

Det har ikke vært mulig å oppspore slektninger i de familier som Müller beskrev i 1937, men Gustav Ræder omtalte i 1936 en familie med hyperkolesterolemi og xantomknuter (12). Vi følger i dag slektninger som er 4. generasjon av Ræders indekspasient. Behandlingen av denne lidelsen skilte seg ikke fra datidens behandling av andre hjertelidelser – ro, sengeleie og nitritt (10). Men fantes det en kausal behandling? Müller nevner at xantoma disseminatum diabeticorum kan forsvinne med hensiktsmessig diett og insulinbehandling. Han forordnet en diett fattig på kolesterol, dvs. forbud mot eggeplommer, smør, krem, fet melk og dyrefett, og thyreoideatabletter til sine pasienter. På det tidspunkt han skrev artikkel-



Figur 2 Slekstre for familie nr. 8 fra artikkelen (10), hvor indekspasienten var en 42 år gammel kvinne med kolesterolnivå på 8,0 mmol/l (305 mg/dl). Denne kvinnen debuterte med symptomer på hjerte- og karsykdom ca. 30 år gammel

Francis Harbitz (1867–1950) ble født i Christiania. Han var sønn av Gottfred F.C.B. Harbitz og Frances Ester Theobald. Harbitz tok medisinsk embetseksamen i 1892. Han fikk i 1897 den medisinske doktorgrad for en avhandling om endokarditt. I 1900 ble han utnevnt til professor i patologisk anatomi. Han fungerte i en dobbeltstilling som professor i patologisk anatomi og alminnelig patologi og senere også i rettsmedisin.



len, hadde han ikke nok erfaring med denne behandlingen for å kunne si noe sikkert om effekten, men trodde at den kunne bli av betydning. Han avslutter: «At slik behandling kan få profylaktisk betydning for disponerte, men ennå ikke syke medlemmer av disse xantomfamilier må man ha for øye» (10).

I 1986 fikk Michael Brown og Joseph Goldstein nobelprisen for sitt arbeid med familier hyperkolesterolemi (13). Deres arbeider danner grunnlaget for dagens medikamentelle behandling av pasienter med forhøyet kolesterolnivå, men det var Carl Müllers fortjeneste å beskrive sykdommen slik vi også kjenner den i dag.

Litteratur

1. Fagge CH. Diseases etc of the skin. Trans Pathol Soc. London 1873; 24: 245–50.
2. Lebzen G, Knauss K. Xanthoma multiplex planum, tuberosum, mollusciforme. Virchows Arch Pathol Anat 1889; 116: 85–104.
3. Török L. De la nature des xanthomatoses avec quelques remarques sur la notion des tumeurs. Ann Dermatol Syphiligr (Paris) 1893; 4: 1109–56.
4. Harbitz F. Svulster inneholdende xanthomvev. Norsk Mag Lægevidensk 1925; 86: 321–48.
5. Harbitz F. Xanthomatosis og plutselig død. Norsk Mag Lægevidensk. 1936; 97: 695–99.
6. Harbitz F. Xanthomatosis og plutselig død. Norsk Mag Lægevidenskap 1936; 97: 1317–20.
7. Harbitz F. Über plötzlichen Tod mit natürlicher (d.h. nicht gewaltsamer) Todesursache, in besondere bei jungen Leuten. Skrifter utgitt av Det norske Videnskapsakademii i Oslo. Mat Nat Scand 1938; nr. 5.
8. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. Acta Med Scand 1937; (suppl 89): 75.
9. Montgomery H. Xanthomatosis: a systematic disease. Proc Staff Meet Mayo Clinic 1937; 12: 641–4.
10. Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. Arch Intern Med 1939; 64: 675–700.
11. Müller C. Angina pectoris ved xantomatose. En arvelig sykdom. Nordisk Medisin 1939; 2: 1183–91.
12. Ræder G. Om stoffskifteforholdene ved lipoidose. En oversikt og en kasuistisk meddelelse. Norsk Mag Lægevidenskap 1936; 97: 113–43.
13. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. I: Scriver CT, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, red. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1995: 1981–2030. ○