



Aagenæs' syndrom – lymfødem og intrahepatisk gallestase

Kombinasjonen av intrahepatisk gallestase i nyfødtp perioden og senere lymfødem, særlig i føtter og legger, er et spesifikt syndrom oppkalt etter den norske barnelegen Øystein Aagenæs som beskrev tilstanden i 1968. Tilstanden er autosomalt recessivt nedarvet og skyldes i norsk befolkning et uidentifisert gen på den lange arm av kromosom 15.

Tilstanden er særlig hyppig i de vestligste kommunene i Vest-Agder med en beregnet genfrekvens på 3%. Den skyldes antakeligvis en mangel på lymfeganger rundt de minste galleganger spesielt og i lymfesystemet generelt.

Tilstanden er beskrevet fra så vel Europa ellers som USA, men mer enn halvparten av tilfellene har sin opprinnelse i Norge.

Gallestase i tidlig spedbarnsperiode skyldes oftest gallegangsatresi. Frem til 1960-årene opererte man med et begrep som «neonatal hepatitt», idet man trodde at hepatitt hos mor var overført til fosteret. Forekomst hos flere søsken var ikke uvanlig og søkelyset ble rettet mot arvelige faktorer bl.a. alfa-1-antitrypsinmangel som den hyppigste. Alagilles syndrom ble beskrevet fra England og Frankrike der gallestasen er ledsaget av perifer pulmonalstenose, sommerfuglvrivler i ryggraden og et spesielt utseende. Alfa-1-antitrypsinmangel er autosomalt recessivt nedarvet, mens Alagilles syndrom er autosomalt dominant med betydelig variasjon i sykdomsbildet mellom generasjonene. Andre tilstander finnes også (1). Øystein Aagenæs var assistentlege på Barneklubben, Rikshospitalet i begynnelsen av 1960-årene, da det ble innlagt en jente med uttalt gallestase og normale ytre galleganger ved eksplorativ laparotomi. Det var flere andre i familien med et liknende sykdomsbilde og en lille søster innkom med samme sykdomsbilde i nyfødtp perioden ett år senere.

Det ble klart at familiene stammet fra de vestligste kommuner i Vest-Agder. 16 tilfeller ble beskrevet i en familie i originalartikkelen (2), 15 ytterligere er nevnt i Aagenæs & Medbøs artikkel fra 1993 (1), derav var åtte i fjernere deler av den samme familien. Et flertall av pasientene fra Vest-Agder kan føre sine røtter tilbake til et ektepar født i 1570-årene (3). For de siste sju kan man ikke

Arvid Heiberg

Avdeling for medisinsk genetikk
Rikshospitalet
0027 Oslo

Heiberg A.

Aagenæs' syndrom – lymphoedema and intrahepatic cholestasis.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1718–9.

The combination of neonatal intrahepatic cholestasis and lymphoedema in feet and legs is a specific syndrome named after the Norwegian paediatrician Øystein Aagenæs, who described the syndrome in 1968. The condition is autosomal recessively inherited and the gene is located to 15q, but not yet identified.

The condition is particularly frequent in the southernmost part of Norway and the gene frequency is estimated to be about 3%. The development of small lymphoid vessels is probably deficient around the small biliary tracts and in general.

Aagenæs' syndrome is found in patients from other parts of Europe and the US, but more than half of the cases are of Norwegian origin.

påvise familietilknytning til den store Vest-Agder-familien. Det er betydelig grad av inngift og alle kjente norske tilfeller kan føres tilbake til samme genkilde. Syke gutter og jenter forekommer like hyppig og segregasjonsanalyse og alle forhold omkring taler for at tilstanden skyldes autosomalt recessiv arv med en enkelt mutasjon som forklarer tilstanden i Norge. I tillegg kjenner man til familier fra Danmark, Sverige, Polen, Italia, England, Østerrike, Bulgaria og Australia. Det er 37 norske av de totalt omkring 60 personer beskrevet med tilstanden på verdensbasis.

– fakta –

Kombinasjonen av medfødt intrahepatisk gallestase og lymfødem er kjent som Aagenæs' syndrom. Dette er en autosomalt recessivt arvelig sykdom. Gallestasen melder seg i nyfødtp perioden og som hovedregel blir den bedre i løpet av de første to leveår. Icterus og kløe kan være medfødt, men viser seg oftere i løpet av barnealderen og kan bli betydelig både på legger, lår og av og til også på hender.

Syndromet ble beskrevet i 1968 i internasjonal litteratur av barnelegen Øystein Aagenæs (f. 1925), den medisinske genetiker Carl Birger van der Hagen (f. 1933) og patologen Sigvald B. Refsum d.y. (f. 1930) i en stor norsk familie fra Vest-Agder.

Hyppigheten av nye tilfelle har vært omkring fem nye tilfelle i Norge per ti år i tiden 1930–99. Prevalensen av sykdommen i 1993 ble angitt til å være 13 av 14 005 eller 0,9 promille i de sentrale kommunene i Vest-Agder. Med forbehold gir dette en lokal genfrekvens på 3/100 og en bærerfrekvens på 6/100. Prevalensen kan tenkes å være stigende pga. bedre leveutsikter etter at K-vitamin og annen behandling ble mulig.

Diagnostisering

I spedbarnsalderen er det et typisk trekk at gallestasen utvikles i løpet av de første leveuker og at icterus øker og ikke avtar. Urinen blir mørk og avføringen lys. Mistanke om gallegangsatresi bør medføre utredning med ultralydundersøkelse av galleblære og galleganger, funn av galleblære taler mot gallegangsatresi. Hvis kontrastinjeksjon i galleblære viser overgang av kontrasten til tarm, viser det at de store galleganger er til stede og at operasjon ikke er nødvendig. Blodprøvene vil allikevel vise et obstruksjonsmønster med betydelig forhøyet konjugert bilirubinnivå, gallesyreverdier på 50–300 mmol/l (normalt < 7 mmol/l i fastende verdier). ASAT og ALAT er typisk omkring 500 IU/l og GT-verdier nær normalverdiene. Albuminsyntesen vil kunne være nedsatt og protrombinnivået som er avhengig av K-vitaminabsorpsjonen, skal normalt ligge på 0,8–1,2 i INR-verdi og vil ligge over 0,2 ved nedsatt absorpsjon. Leverhistologi viser betydelig kjempecelletransformasjon, men dette sees også ved andre leversykdommer i neonatalperioden og er altså ikke spesifikt for syndromet.

Geografisk familieanamnese med fore-spørsel om slektsmønster tilbake til Kvinesdal, Lyngdal og Flekkefjord-området blir viktig. Lymfødemet er oftest lite uttalt i nyfødtp perioden og kan oversees dersom man ikke ser etter på fotrygg og i ankelregionen. Uten påvist lymfødem eller klar familierelasjon kan diagnosen ikke stilles i neonatalperioden.

Lymfødemet. Debut av lymfødemet inntrer oftest i løpet av førskolealder, alltid før puberteten. Føtter og legger er alltid affisert og omtrent halvparten utvikler også hevelse på hender og lår. Omtrent ¾ klager over og har betydelig lymfødem, erysipelasperioder og psykososiale plager. Ved lymfangiografi sees små, proliferende lymfekar

mens klare distinkte større lymfekar mangler. Ved intensiv lymfødembehandling etter vanlige retningslinjer med kombinasjonen av massasje, bandasje og strømper med leidedrenasje kan man holde beina noenlunde slanke og redusere erysipelasperiodene. Noen av de eldre pasientene får kylothorax, og CT av abdomen hos en pasient viste antakelig lymfødem i tynntarm. Lymfeanomalien må altså være meget utbredt i lymfesystemet.



Den første pasient diagnostisert med sykdommen, ved siden av Øystein Aagenæs. De svarte prikkene på kartet viser hvor foreldre og besteforeldre til pasientene fra denne landsdel er født. Publiseres med pasientens tillatelse

Behandling og prognose

Ubehandlet vil pasientene kunne dø av blødningskomplikasjoner i spedbarnsperioden slik man så hos dem som hadde tilstanden før tilskudd av K-vitamin ble vanlig behandling omkring 1938. D-vitamin må gis i tillegg, ellers utvikles rakitt og E-vitaminer forebygger polyneuropati. Kolestyramin (Questran) binder gallesyrene i tarmen og forebygger kløe. Fenemal, som ser ut til å ha en uspesifikk enzyminduserende effekt, har også vært brukt meget, og ser ut til å ha effekt på kløen i mange tilfelle. Gallestasen svinger fra tid til annen, er i førskolealder betydelig, og ubehandlet er kløen meget plagsom natt og dag. Gallestasen kan også være plagsom i puberteten og under eventuelle graviditeter. Ernæringstilstanden bedres med MCT (Medium Chain Triglycerider)-kost og mens uttalt vekstretardasjon var regelen, pleier nå legemshøyden å ligge omkring 10-percentilen eller bedre. Voksen høyde ser ut til å være som genetisk forventet. Hudkløe, blødninger, rakitt og polyneuropati kan forebygges. Det samme gjelder i

noen grad lymfødemtendensen på beina. Hvilke faktorer som fører til levercirrhose vites ikke, men prognosen er nå oftest god med hensyn til overlevelse og livskvalitet.

Hvorfor gallestase? Leveren har en betydelig lymfedrenasje, og det er rimelig å anta at gallestasen skyldes en tilsvarende hypoplasi av lymfeårene som også sees ved Nonne-Milroys syndrom. I et eksperimentelt arbeid under et opphold på University of Minnesota i 1969–70 så Aagenæs på relasjonen mellom galleflyt og lymfefunksjon. Lymfekarunderbinding gav økning i gallestrømmen, og tilsvarende gav underbinding av galletreet økt gallestrøm over i lymfetreet. Et større leverbiopsiarbeid på mer enn 50 biopsier fra pasienter med syndrom i forskjellige faser av sykdommen er under analyse. Ring nettopp med tanke på å undersøke disse forhold nærmere. Hos rotte er det nylig påvist et finmaskert lymfenett omkring de

minste gallegangene. Dersom dette er dårlig utviklet hos pasientene, kan dette muligens forklare gallestasen. (Ø. Aagenæs personlig meddelelse). Antakelig er hormonelle faktorer av betydning siden tendens til gallestase øker i puberteten hos begge kjønn og hos kvinner i graviditeten som ved andre gallestasetilstander. Histologisk sees i 1–24 måneders alder oftest betydelig kjempecelletransformasjon, etter hvert svinner denne. Hos voksne finnes i perioder uten gallestase nærmest normal leverarkitektur, muligens med noe økning av bindevev.

Hva gjenstår å vite?

Genteknologiske studier med hensyn til kromosomlokalisasjon er nylig rapportert. Det er ukjent om det dreier seg om en eller flere mutasjoner i ett eller flere gener, men tilstanden i Norge må antas å skyldes én mutasjon. I et samarbeid med en gruppe i San Francisco er genet lokalisert innen et begrenset område av den lange arm av kromosom 15 (4).

Informasjon

En viktig del av omsorgen for personer med sjeldne sykdommer er at de får et sentralt informasjons- og behandlingstilbud. For Aagenæs' syndrom er autoriteten på sykdommen, Aagenæs selv, fortsatt aktiv og har vært aktiv også i pasientforeningssammenheng. Det er startet en interessegruppe som nylig har gitt ut en bok med utførlig informasjon og veiledning til familiene. Det er imponerende at denne er gitt ut ved «eget arbeid». Den fås ved henvendelse til May Snefrid Uleness Grøtteland, Dalansvegen 7, 4480 Kvinesdal; tlf. 38 35 09 22.

Familiene har også fått et tilbud ved Rikshospitalet, Smågruppesenteret, telefon 23 07 53 40, og også der er det utgitt en brosjyre om gallegeisatsesi og Aagenæs' syndrom, samt om Alagilles syndrom.

Øystein Aagenæs er født 27.8. 1925 i Oslo og gikk på Ullevål skole og Berg gymnas, der han tok artium i 1944. Pga. krigen var videre studier lukket, og han gikk om igjen for å kunne komme inn på medisinstudiet. Under en milorgøvelse i Østmarka ble han arrestert og satt åtte måneder på Grini.

Etter krigen var det en del norske studenter som fikk innpass på medisinstudier i Danmark, bl.a. basert på om de hadde vært aktive under krigen. Øystein Aagenæs kom inn der og fikk eksamen i København i 1952. Etter turnustjeneste ble det sykehustjeneste dels i indremedisin, nevrologi og etter hvert ved Niels Steensens hospital med utdanning i diabetes. I 1962 forsvarte han avhandlingen *Neurovascular examination on the lower extremities in young diabetics, with special reference to autonomic nerve dysfunction* for den medisinske doktorgrad.

Fra 1959 arbeidet han ved barneavdelinger, og fra 1960 var han ansatt ved Rikshospitalets barneavdeling, først som kvalifikasjonskandidat, så assistentlege, reservelege og assisterende overlege og dosent fra 1968.

Barnediabetesinteressen var det lite rom for ved Rikshospitalet, og som nevnt kom pasienter med arvelig gallestase og lymfødem til avdelingen i 1962. Samtale med foreldrene viste at det var mange tilfeller i nær og fjernere familie.

I 1975 ble Aagenæs avdelingsoverlege og professor ved den nye barneavdelingen, Aker sykehus, og selv om avdelingen var organisatorisk utsatt fra første stund med hensyn til sammenslåing med Ullevål, noe som skjedde høsten 1998, lyktes det ham å etablere et godt faglig miljø og en avdeling med godt ry.

På den fagpolitiske side har Aagenæs vært aktiv i Norsk Pediatrisk Selskap, dels i styret, dels som formann i tiden 1971–73, og han har også vært i fagrådet for Norges Diabetesforbund i perioden 1966–80 og i flere internasjonale råd for diabetesorganisasjoner og forskning.

Han kjempet for etablering av et stort barnesenter der barneavdelingene ved Aker, Ullevål og Rikshospitalet skulle slås sammen. Det siste fikk han ikke til, men resten av hans arbeid har satt varige spor i norsk barnelegevirksomhet.



Litteratur

1. Aagenæs Ø, Medbø S. Arvelig intrahepatisk cholestase med lymfødem – Aagenæs' syndrom. Tidsskr Nor Lægeforen 1993; 113: 3673–7.
2. Aagenæs Ø, van der Hagen CB, Refsum S d.y. Hereditary recurrent intrahepatic cholestasis from birth. Arch Dis Child 1968; 43: 646–57.
3. Aagenæs Ø. Hereditary intrahepatic cholestasis with lymphoedema – Aagenæs syndrom. New cases and a follow up. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 335–45.
4. Bull LN, Roche E, Song EJ, Pedersen J, Kniesely AS, van der Hagen CB et al. Mapping of the locus for cholestasis-lymphedema syndrome (Aagenæs syndrom) to a 6.6-cM interval on chromosome 15q. Am J Hum Genet 2000; 67: 994–9.