

Reumatoid artrit (RA) – gammal eller ny sjukdom?

Bättre diagnoskriterier för paleopatologisk diagnos av RA kan förväntas ge ett klarläggande.

Historieberättare och referenter: Ido Leden och Björn Svensson, Kristianstad och Villands Vånga.

Ovanstående fråga har debatterats i decennier utan att något säkert svar framkommit. Anhängare av åsikten att RA är en ny sjukdom har hävdat att det före 1800 inte finns några belägg för sjukdomens existens vare sig i skriftliga källor eller i avbildningar i konsten, samt sist men icke minst att paleopatologiska fynd saknas. Låt oss granska dessa påståenden lite närmare.

Den första trovärdiga kliniska beskrivningen av RA presenterades av fransmannen Landré-Beauvais år 1800 (1), för detaljer se faktaruta 1. Han använder sig av en för den tiden helt ny terminologi och nytt presentationssätt, vilket blivit delvis bestående och innebär att läsare även i dag lätt kan bilda sig en uppfattning om den kliniska bilden.

Så är inte fallet vad gäller merparten av den medicinska litteraturen före 1800. I denna används en terminologi och ett framställningssätt som är helt annorlunda än dagens och därför blir texten svårtolkad för nutida läsare. Man kan alltså inte förvänta sig att finna oomtvistliga sjukdomsbeskrivningar av RA i denna äldre litteratur.

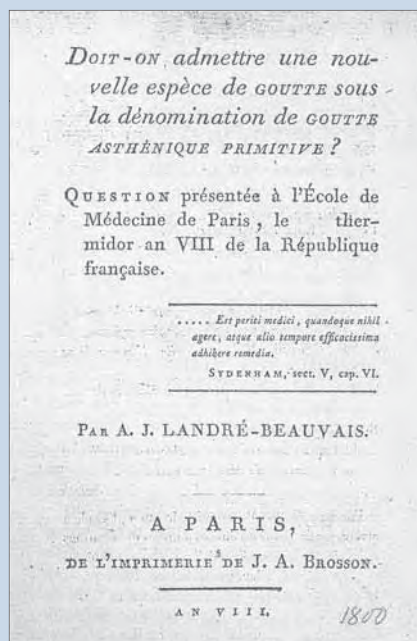
Flera författare har systematiskt granskat framför allt konstverk från renässansen i avsikt att finna återgivning av klassiska RA-deformiteter och också tyckt sig finna sådana (2, 3), för exempel se fig 2. Andra har haft invändningar och inte känt sig övertygade (4).

Ett första försök att upprätta kriterier för paleopatologisk diagnos av RA gjordes vid ett internationellt symposium i Bryssel 1986 (5). En grundförutsättning ansågs vara tvärvetenskapligt teamarbete och man enades också om de kriterier som listats i faktaruta 2.

Man utgick från det fåtal rapporter som då fanns av skelettfynd med sannolik paleopatologisk RA-diagnos (6, 7). Senare har ytterligare sådana fynd publicerats (8-13). Olika författare har därför försökt att förfina och utveckla Brysselkriterierna. En sammanfattande översikt av dessa arbeten har nyligen publicerats av Leden et al (14).

En av tvistefrågorna har varit hur man skall tolka förekomst av småledsankylos i fingrarnas pip-leder, se faktaruta 2. Vissa författare har hävdat att sådant fynd exkluderar RA-diagnos (15, 16), medan andra ansett att det mot bakgrund av dagens kliniska erfarenhet (17) och äldre liknande erfarenhet (18), inte finns

Faktaruta 1



Titelsidan av Landré-Beauvais avhandling (1).

I sin avhandling beskriver Landré-Beauvais nio kvinnor med sjukdomssymtom och ledförändringar som är så karaktäristiska att de enligt hans uppfattning bör sammanföras till ett eget sjukdomstillstånd som han kallar goutte asthénique primitive (det vi i dag kallar ledgångsreumatism). Denna sjukdom skiljer sig ifrån den klassiska gikten i följande avseenden:

- Drabbar företrädesvis kvinnor
- Patienten har ofta astenisk konstitution till skillnad från den robusta hos klassiskt giktjsjuka
- Ofta drabbas flera leder vid den första attacken
- Ledsmärtorna är ofta inte så akuta och så svåra som vid den äkta gikten, men de varar å andra sidan betydligt längre
- Drabbade leder svullnar ofta
- Funktionsinskränkningar och felställningar uppträder ofta tidigt till skillnad från den äkta gikten där under många år ledfunktionen förblir normal mellan de akuta attackerna
- Typiska gikttofi påträffades ej vid obduktion
- Suppuration (varbildning) uppträder aldrig
- Speciella broskförändringar, som han kallade "ulcérations", kan iaktas vid dissektion

någon grund för ett sådant synsätt. Här kan också påpekas att Landré-Beauvais i två av sina fall noterade förekomst av ankylos, dels i handled (os carpale), dels i andra extremitetsleder, dock utan angivande av exakt lokalisering (1, sid 20-22).

Dagens kriterier för paleopatologisk diagnos av RA är alltså ofullkomliga och därför kommer den i rubriken ställda frågan inte att kunna besvaras förrän kriterieskärpning sker, t ex genom att resultat från modern molekylärbiologisk undersökningsteknik med DNA-analys kan adderas till kriterierna. Att detta är ett tänkbart scenario har flera förutspått (19-21).

HLA-B27-sekvenser har nyligen påvisats i två olika studier av skelettfynd, från tidig och sen medeltid, med makromorfologiska förändringar av det slag man ser vid ankyloserande pelvospondylit (22, 23). Det är därför sannolikt bara en tidsfråga innan HLA DR B1-sekvenser påvisas i skelett med polyartikulära förändringar av RA-typ.

Varför då sådant intresse för frågan om RA är en gammal eller ny sjukdom? Jo – därför att svaret inte bara är historiskt intressant utan också via hypotesgenerering kan berika och stimulera modern forskning om bakgrunden till RA. Sjukdomars epidemiologi, det vill säga deras förekomst *geografiskt* och *tidsmässigt*, kan ge viktiga ledtrådar till deras etiologi.

Avslutningsvis några exempel på tankegångar som baserats på hur man tagit ställning till RA som ny eller gammal sjukdom:

En amerikansk forskargrupp har rapporterat fynd av polyartikulära ledförändringar av "RA-typ" vid undersökning av skelettfynd från 4 000 år gamla indianska bosättningar (9, 24). Detta inspirerade dem och andra till att framlägga en hypotes om att RA är en smittsam vektorburen sjukdom med mikrobiell genes, som till skillnad från ett flertal andra infektionssjukdomar överförts från den nya till den gamla världen (25, 26).



Fig 2. Yngling, målning av Sandro Boticelli ca 1483, är exempel på ett konstverk som vissa författare ansett sannolikt avbildar handdeformiteter av det slag man ser vid RA och JCA. Andra författare har inte känt sig övertygade och i stället hävdade att fingerförändringarna snarare är uttryck för manierism. För referenser, se (4).

Man hävdade nämligen mycket bestämt att RA inte började uppträda i Europa förrän på 1800-talet. Detta senare påstående fick dock inte stå oemotsagt (27).

I Sverige hävdade Nanna Svartz under sin aktiva tid att RA är en ny sjukdom, som började uppträda på 1800-talet. Orsaken ansåg hon vara att man då började att allmänt dricka mer mjölk, vilket ledde till förändringar i tarmfloran, som främjade RA-utveckling. Eva Hedfors diskuterade på 1980-talet den begynnande incidensminskningen av RA och framförde tanken om en hypotetisk exogen faktor som började uppträda på 1800-talet för att under 1900-talet minska i frekvens (28).

Sammanfattningsvis – RA är i dag den vanligaste formen av kronisk artrit. RAs förekomst i historisk tid

Faktaruta 2

Paleopatologiska kriterier för diagnosen RA

Enighet råder om att

- diagnos förutsätter välbevarade skelett så att flertalet stora och små extremitetsleder kan undersökas liksom ryggradens leder
- ledförändringarnas lokalisering och mönster skall vara polyartikulärt och relativt symmetriskt
- ledförändringars typ skall vara en artropati som är erosiv (usurer) och huvudsakligen non proliferativ (ringa osteofytinslag)
- tecken på spondartrit (längsgående ligamentförbening och sakroiliit) ej får föreligga i ryggraden

Oenighet föreligger om huruvida förekomst/fynd av nedanstående förändringar talar för eller emot RA-diagnos

- Ankylosförekomst
- Periostala förändringar
- Paraartikulära håligheter, sinusbildningar
- Röntgenförändringar typ "radiuskrypta" (se fig 3)
- Relevanta HLA-sekvenser

är en omdiskuterad fråga. RAs naturförlopp kännetecknas av en fortskridande och invalidiserande ledförstörelse. Modern behandling gör att detta förlopp som regel kan brytas och att patienten då kan återgå till det liv han eller hon levde före insjuknandet. Ännu effektivare behandling och framför allt prevention kan förväntas när sjukdomens etiologi klarlagts. Paleopatologisk forskning kan förväntas ge hypotesgenererande bidrag till denna process.

Referenser

1. **Landré-Beauvais AJ.** Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la denomination de goutte asthénique primitive? Thèse Paris an VIII (år 1800).
2. **Dequeker J.** Arthritis in Flemish paintings (1400-1700). *BMJ* 1973; I:1203-05.
3. **Herman PJ.** A systematic study of the pictorial hand from Botticelli to Rembrandt. In: Appelboom T ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. Brussels: Elsevier Librico, 1987: 38-40.
4. **Leden I.** Doubts about Sandro Botticelli's depiction of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1197-98.
5. **Dieppe P, Heywood A, Rogers J, Waldron T, Watt I.** The paleopathology of rheumatic diseases. In: Appelboom T ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. Brussels: Elsevier Librico, 1987: 109-112.
6. **Rogers J, Watt I, Dieppe P.** Arthritis in saxon and mediaeval skeletons. *BMJ* 1981; 283: 1668-70.
7. **Thould AK, Thould BT.** Arthritis in roman Britain. *BMJ* 1983; 287: 1909-11.
8. **Leden I, Persson E, Persson O.** Aspects of the history of rheumatoid arthritis in the light of recent osteo-archaeological finds. *Scand J Rheumatol* 1988; 17: 341-52.
9. **Rothschild B, Turner K, DeLuca M.** Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the late archaic period of Alabama. *Science* 1988; 41: 1498-501.
10. **Arcini C.** Rheumatoid arthritis – Rare reality as recovered among Scanian skeletal remains from Viking and medieval times, in Lectures in medical history from the 24th Scandinavian congress of rheumatology in Malmö 1992. Yearbook Swedish Med Hist Assoc (suppl) 1992; 18: 11-21.
11. **Blondiaux J, Cotten A, Fontaine C, Hänni C, Bera A, Flipo R-M.** Two roman and medieval cases of symmetrical erosive polyarthropathy from Normandy: anatomico-pathological and radiological evidence for rheumatoid arthritis. *Int J Osteoarch* 1997; 7: 451-66.
12. **Hacking P, Allen T, Rogers J.** Rheumatoid arthritis in a medieval skeleton. *Int J Osteoarch* 1994; 4: 251-55.
13. **Waldron T, Rogers J, Watt I.** Rheumatoid arthritis in an English post-medieval skeleton. *Int J Osteoarch* 1994; 4: 165-7.
14. **Leden I, Svensson B, Hårding B, Götherström A.** Rheumatoid arthritis (RA) – an old or recent disease? More accurately defined criteria for paleopathological diagnosis of RA are expected to give the answer. *Paleopathology Newsletter* june 2008; no 142: 30-32. www.paleopathology.org/news.html
15. **Rothschild B.** Rheumatoid arthritis at a time of passage. *J Rheumatol* 2001; 28: 245-50.
16. **Rogers J, Waldron T.** A field guide to joint disease in archaeology. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: Wiley & Sons, 1995:7.



Röntgenbild av handled, från skelett av individ som levde under yngre stenåldern (bilden från ref 8). Centralt ses stor cysta/geod. Liknande röntgenförändringar var inget ovanligt fynd hos patienter med mångårig, avancerad RA som på 1970- och 1980-talen vårdades vid reumatologkliniken i Lund. Handkirurgerna kallade ofta detta för "radiuskrypta" och ansåg fyndet närmast specifikt för RA. Vi vet oss aldrig ha sett sådana förändringar hos patienter med annan diagnos än RA.

17. **Leden I, Theander J, Svensson B.** Small joint ankylosis in rheumatoid arthritis – a vanishing phenomenon and/or a pathogenetic clue? *Ann Rheum Dis* (accepterad för publicering).
18. **Stecher R.** Ankylosis of the finger joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1958; 17: 365-75.
19. **Aceves-Avila FJ, Medina F, Fraga A.** The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal. *J Rheumatol* 2001; 28: 751-7.
20. **Leden I, Svensson B, Hårding B, Nuorala E, Lidén K, Götherström A.** Paleopatologi kan berika modern reumatologisk forskning. *Läkartidningen* 2002; 99:1060.
21. **Gershwin E.** New thoughts on old bones. *J Rheumatol* 2000; 27: 2543-44.
22. **Haak W et al.** Molecular evidence of HLA-B 27 in a historical case of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3318-19.
23. **Leden I, Götherström A, Drenzel L, Svensson B.** HLA-B 27 sequences identified in a medieval skeleton with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* (accepterad för publicering).
24. **Woods R, Rothschild B.** Population analysis of symmetrical erosive arthritis in Ohio woodland indians (1200 years ago). *J Rheumatol* 1988; 15: 1258-63.
25. **Rothschild R, Woods J, Rothschild C, Sebes J.** Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient north America: implications for pathogenesis. *Sem Arthritis Rheum* 1992; 22: 181-87.
26. **Peschken C, Esdaile J.** Rheumatic diseases in north America's indigenous peoples. *Sem Arthritis Rheum* 1999; 28: 368-91.
27. **Leden I, Arcini C.** Doubts about rheumatoid arthritis as a new world disease. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 23: 354.
28. **Hedfors E.** Reuma-immunologi – aktuellt läge i forskningen. *Kliniska konsekvenser i dag och i nära framtid. Läkartidningen* 1987; 84: 4340-2.