

# Reumatoid arthritis med atlantoaksial sublaksation

## Præ- og postoperative symptomer, røntgenfund og operationskomplikationer

Reservelæge Louise Brøndt Hartlev,  
afdelingslæge Gudrun Gudmundsdóttir,  
overlæge Claus Mosdal & overlæge Kristian Stengaard-Pedersen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Reumatologisk Afdeling og Neurokirurgisk Afdeling

### Resume

**Introduktion:** Formålet er hos patienter, der har reumatoid arthritis (RA) og er blevet opereret for anterior atlantoaksial sublaksation (aAAS), at beskrive både præ- og postoperative symptomer, røntgenfund og operationskomplikationer.

**Materiale og metoder:** Der blev foretaget en retrospektiv opgørelse over 31 RA-patienter (24 kvinder og syv mænd), der var blevet opereret for aAAS i perioden 1993-2003 på Neurokirurgisk Afdeling, Århus Sygehus. Patientoplysningerne blev indhentet fra journaler på seks reumatologiske afdelinger i Jylland og på Neurokirurgisk Afdeling, Århus Sygehus.

**Resultater:** Alder ved RA-debut var i gennemsnit 38 år (spændvidde: 16-69 år), og nakkesymptomerne debuterede efter i gennemsnit 15 års sygdom (spændvidde: 0-39 år). Ved røntgenundersøgelser påviste man betydelige aAAS-forandringer, som resulterede i operation efter i gennemsnit 1,6 år (spændvidde: 0-9 år). Patienterne var kendetegnet ved at have højt C-reaktivt protein, anæmi, positiv immunglobulin M-reumafaktor (84%), udtalte forandringer i de perifere led set ved røntgenundersøgelse og var i *disease-modifying anti-rheumatic drugs*-behandling. Præoperativt havde alle patienter nakkesmerter, og 87% angav tillige neurologiske symptomer. Postoperativt oplevede 68% symptomlindring, 22% havde uændrede symptomer, og 10% havde forværrede symptomer. Postoperative komplikationer sås hos 29%.

**Konklusion:** Nakkesymptomer debuterede efter i gennemsnit 15 års sygdom, og røntgenundersøgelser ved symptomdebut viste operationskrævende aAAS. Patienterne blev i gennemsnit opereret 1,6 år efter debut af nakkesymptomerne. Operationen lindrede både smerter og neurologiske symptomer hos de fleste (68%), men postoperative komplikationer, såsom instabilitet i *columna cervicalis*, reversibel hemiparese, irreversibel dysfagi, fraktur af *arcus atlantis*, *decubitus* og infektion i operationssåret var hyppige (29%).

Reumatoid arthritis (RA) findes med en prævalens på 0,5-1% i den voksne befolkning. Sygdommen begynder hyppigst i 30-50-års-alderen, og 75% af patienterne er kvinder [1]. I Danmark diagnosticeres der ca. 1.700 nye tilfælde om året, og i alt findes der ca. 35.000 patienter med RA [2]. Sygdommen er en

kronisk inflammatorisk ledsygdom, hvor næsten alle led kan angribes. Klassisk ses der symmetrisk inflammation i de perifere led såsom håndled, fingerled, ankelled og tåled. Inflammationen begynder i synovium, som med tiden bliver fortykket og danner inflammatorisk pannusvæv med fibroblaster og inflammationsceller. Pannus, som indeholder vævsnedbrydende enzymer, dannes i alle synoviale led, herunder de atlantoaksiale [3]. Ved atlantoaksial inflammation kan *ligamentum transversum*, som stabiliserer dens axis ind mod atlas, svækkes med risiko for ruptur og ledløshed. Ledfladerne i dette led er aksialt orienteret, hvilket yderligere øger risikoen for sublaksation ved ledløshed [1].

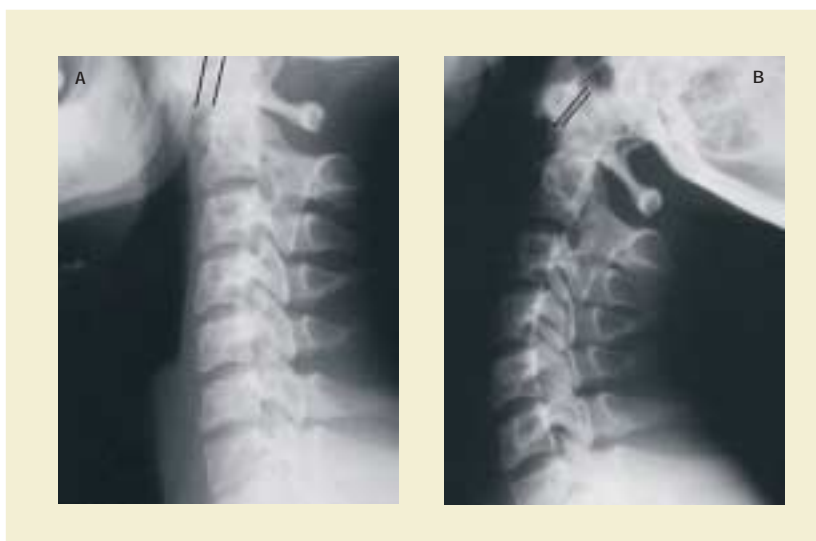
Hyppigst ses anterior atlantoaksial sublaksation (aAAS), som er beskrevet i litteraturen med en incidens på 20-80% og en prævalens på 17-86%, afhængigt af patientselektion, røntgenteknik og -diagnostik [1, 3-6]. Allerede inden for de første sygdomsår er risikoen for aAAS stor [1, 4, 7-10]. Diagnosen stilles ved en lateral røntgenundersøgelse af *columna cervicalis* med fleksion og ekstension (**Figur 1**). På fleksionsbilledet udmåles afstanden mellem forreste atlasbue og dens axis (den atlantodentale afstand), som er patologisk ved en afstand > 3 mm [4-6, 11]. Mindre hyppige former er lateral, posterior og vertikal atlantoaksial sublaksation [5, 12].

Den kliniske præsentation af aAAS kan vise sig ved indskrænket bevægelighed i nakken med dybe nakkesmerter eventuelt også mastoidsmerter, øresmerter, migræne eller ansigtssmerter og hovedpine [1, 3]. Ved tryk på *medulla spinalis* kan der ses neurologiske forstyrrelser, styringsbesvær, nedsat kraft og ændret følesans i arme, ben og ansigt samt i værste fald høj tetraplegi og død [1, 13].

Retningslinjer for røntgenundersøgelse af nakken findes ikke, men i litteraturen foreslås følgende: nakkesmerter i mere end seks måneder og/eller neurologiske symptomer og/eller hurtig destruktion af karpal- eller tarsalknogler og endelig forud for enhver operation, som kræver intubering af patienten [3]. Magnetisk resonans-skanning anvendes til visuel erkendelse af pladsforhold i spinalkanalen og til at bedømme mængden af pannus [1], mens man med computertomografi kan beskrive de ossøse forhold i leddene. Der findes heller ingen retningslinjer for tidspunktet for neurokirurgisk operation, men i flere studier foreslår man operation ved følgende tilstande: kompression af *medulla spinalis* og/eller svære inaktable smerter og/eller ved påvist radiologisk placering  $\geq 9$  mm [1]. I et klinisk randomiseret studie undersøgte man mortaliteten ved henholdsvis konservativ og kirurgisk be-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

**Figur 1.** Lateral røntgenundersøgelse af columna cervicalis med fleksion og ekstension. Patient med reumatoid arthritis og atlantoaksial sublaksation. Markeringerne på billederne illustrerer den samlede atlantodentale afstand ved henholdsvis fleksion og ekstension. Bemærk fremaddisplaceringen af atlas på fleksionsoptagelsen og den øgede atlantodentale afstand. Lateral røntgenundersøgelse af columna cervicalis med fleksion og ekstension. A. fleksion, B. ekstension.



handling af aAAS. Man fandt en postoperativ overlevelse på gennemsnitlig ti år ved kirurgisk behandling og kun fire år ved konservativ behandling [14]. Imidlertid konkluderede man i et nyligt publiceret studie, at operation i sig selv ikke nedsætter mortaliteten, men alene giver flere symptomfri leveår [15].

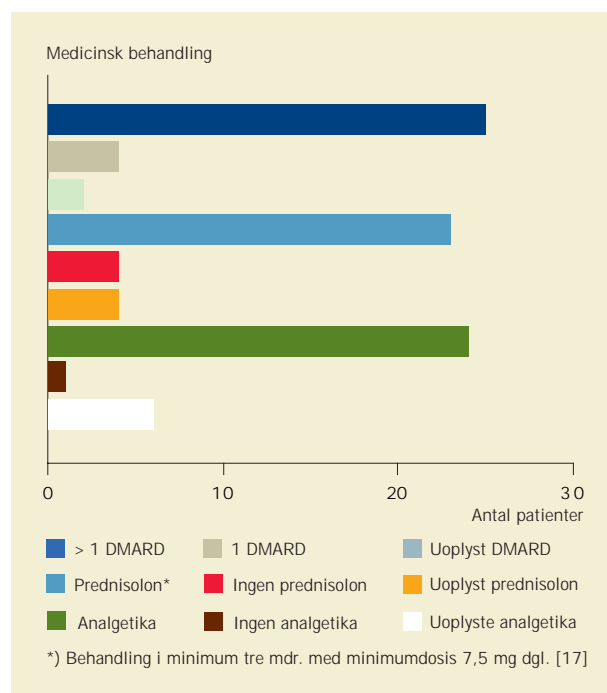
Operationsforløbet afhænger af flere faktorer, herunder sværhedsgraden af atlantoaksial sublaksation, forekomst og/eller sværhedsgrad af neurologiske symptomer [4, 13], mængden af pannus, som kan vanskeliggøre kirurgisk stabilisering, og tilstedeværelse af osteoporose, som øger risikoen for dårlig og langsom knogleheling [3].

Formålet med undersøgelsen var at beskrive præ- og postoperative symptomer, røntgenfund og operationskomplikationer i en gruppe RA-patienter, der var opereret for aAAS.

### Materiale og metoder

Der blev foretaget en retrospektiv opgørelse over 31 danske RA-patienter (24 kvinder og syv mænd) som i perioden 1993-2003 blev opereret for aAAS på Neurokirurgisk Afdeling, Århus Sygehus. Patienterne var henvist fra seks reumatologiske afdelinger i Jylland og havde operationskrævende aAAS. Operationsindikationerne var følgende: sublaksation med en atlantodental afstand >12 mm, uanset om der var symptomer eller ej eller ved en atlantodental afstand > 8 mm samt tilstedeværelse af neurologiske symptomer. Diagnostiske American College of Rheumatology (ACR)-kriterier for RA [16] var opfyldt, og hver patient afgav mundtligt samtykke til offentliggørelse af undersøgelsens resultater. Gennemsnitsalder ved RA-debut var 38 år (spændvidde: 16-69 år), mændene var i gennemsnit 34 år, og kvinderne var i gennemsnit 40 år. Ud fra journalmaterialet søgtes der oplysninger om sygdomsaktivitet, tidsintervallet mellem symptomdebut og operation samt det præoperative, operative og postoperative forløb. Til vurdering af sygdomsaktiviteten søgtes oplysninger om vedvarende højt C-reaktivt proteinniveau, graden af anæmi, im-

munglobulin M (IgM)-reumafaktorpositivitet, alder ved sygdomsdebut, køn samt *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD)- og prednisolonbehandling [17]. Der søgtes endvidere oplysning om radiologiske forandringer i de perifere led.



**Figur 2.** Medicinsk behandling i perioden fra sygdomsdebut og frem til operationstidspunktet. Den medicinske behandling omfattede *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs), prednisolon og analgetika. Blandt patienter i tidligere DMARD-behandling (29 patienter) fik 22 patienter guld (76%), 18 patienter azathioprin (62%), 17 patienter methotrexat (59%), 15 patienter sulfasalazin (52%), 12 patienter chloroquin (41%), 11 patienter penicillamin (38%), fire patienter ciclosporin (14%), tre patienter infliximab (10%) og to patienter cyclophosphamid (7%). Størstedelen af patienterne (25 patienter) fik mere end en DMARD i perioden fra sygdomsdebut og til operation, mens en mindre andel (fire patienter) fik en DMARD, og medicineringen for to patienter var uoplyst. Det ses endvidere, at 23 patienter fik langvarig prednisolonbehandling, og at 24 patienter tillige fik smertestillende behandling.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Røntgendata var alene semikvantitative med betegnelser som artrittis, erosion, progression siden sidst, mutilerende artrittis og kroniske forandringer.

Alle operationer blev udført af samme overlæge, og der blev anvendt den samme operationsteknik (Gallies operation [3]). Alle patienter blev indkaldt til postoperative ambulante kontrolbesøg på Neurokirurgisk Afdeling, Århus Sygehus, en, tre og 12 måneder efter operationen. Patienterne blev blandt andet spurgt om nakkesymptomer i form af smerter og neurologiske forstyrrelser.

På opgørelsestidspunktet (foråret 2005) var næsten halvdelen (48%) af patienterne døde. Dødsårsagerne var følgende: iskæmisk hjertesygdom, mavesår, lymfom, leukæmi, lungekræft, livmoderhalskræft, uræmi og mesenteriel trombose samt to alvorlige postoperative komplikationer (hjertesvigt og respirationsinsufficiens inden for de første otte uger efter operationen).

### Resultater

Retrospektivt kunne sygdomsaktiviteten ikke opgøres efter de internationale kriterier [18, 19], men bedømt ud fra graden af perifere leddestruktioner, C-reaktivt protein, graden af anæmi og den medicinske behandling (DMARD og prednisolon) fandt vi en generel høj sygdomsaktivitet hos alle patienter. Den medicinske behandling fremgår af **Figur 2** [17]. Figuren viser andelen af patienter, som i perioden fra sygdomsdebut og til operationstidspunktet fik mere end en DMARD, en DMARD eller ingen tidligere DMARD. Det ses, at størstedelen af patienterne fik mere end en DMARD (81%), en mindre andel fik en DMARD (13%), og der var ingen, der oplyste ingen tidligere DMARD. Andelen af uoplyste udgjorde 6%. Figuren viser endvidere andelen af patienter, som blev behandlet med langvarig prednisolon (74%) og analgetika (77%).

Trods høj sygdomsaktivitet og behov for langvarig prednisolonbehandling blev kun 52% undersøgt for osteoporose med dexametason-skanning, og af disse havde 69% osteoporose.

Der gik i gennemsnit 15 år (spændvidde: 0-39 år) fra RA-sygdomsdebut til rapportering af nakkesymptomer. På dette tidspunkt blev de første røntgenundersøgelser foretaget, og efterfølgende operation for aAAS blev udført efter i gennemsnit 1,6 år (spændvidde: 0-9 år). **Tablet 1** viser patienternes præ- og postoperative symptomer samt operationskomplikationer. Alle patienter havde præoperative nakkesmerter, og 87% angav tillige at have neurologiske symptomer (61% havde sensoriske symptomer, og 26% havde sensomotoriske symptomer). Postoperativt inden for de første 12 måneder oplevede 68% symptomlindring, 22% angav uændrede symptomer, og 10% oplevede forværring. Postoperative komplikationer opstod hos 29%, og drejede sig om: dødsfald inden for de første otte uger med hjertesvigt og respirationsinsufficiens. Andre komplikationer var instabilitet i columna cervicalis, reversibel hemiparese, irreversibel dysfagi, fraktur på arcus atlas, svær decubitus eller infektion i operationssår.

**Tablet 1.** Præ- og postoperative nakkesymptomer samt operationskomplikationer. Alle patienter havde nakkesmerter, og 87% havde neurologiske symptomer før operation for anterior atlantoaksial sublaksation. Efter operationen havde 68% symptomlindring. Der var alvorlige postoperative komplikationer hos 29%.

Symptomer	Antal patienter	%
<i>Præoperativt</i>		
Nakkesmerter/nakkestivhed	31	100
Sensorisk neurologiske symptomer	19	61
Sensorisk og motorisk neurologiske symptomer	8	26
<i>Postoperativt</i>		
Bedring af symptomer	21	68
Uændrede symptomer	7	22
Forværring af symptomer	3	10
<i>Operationskomplikationer</i>		
Dødsfald	2	7
Instabilitet i columna cervicalis	2	7
Reversibel hemiparese	1	3
Irreversibel dysfagi	1	3
Fraktur på arcus atlantis	1	3
Decubitus	1	3
Infektion i operationssåret	1	3
Ingen komplikationer	22	71

### Diskussion

Vi undersøgte en gruppe RA-patienter, der havde vedvarende høj sygdomsaktivitet og i perioden 1993-2003 blev opereret for anterior atlantoaksial sublaksation. Trods vedvarende høj sygdomsaktivitet gik der lang tid (gennemsnitligt 15 år), før patienterne fik nakkesymptomer, og røntgenundersøgelse på samme tid viste udtalte atlantoaksiale forandringer. Den kliniske diagnostik kan vanskeliggøres af, at mange patienter kan være symptomfri i de første år trods høj sygdomsaktivitet [1, 10, 11, 13]. En objektiv undersøgelse af nakken kan afsløre omhed ved occiput samt C1 og C2 med tilhørende muskler [1, 4]. I et tidligere studie påviste man, at grundig patientinformation kunne forebygge tidlig udvikling af neurologiske symptomer, og man kunne som følge heraf forebygge eller bremse udvikling af aAAS. Patienterne blev oplært i at reagere på potentielle alarmsymptomer og kontakte en reumatolog eller en anden læge ved debut af nakkesymptomer [3].

Studiets resultater viser en svag sammenhæng mellem nakkesymptomer og røntgenforandringer, hvilket også er velkendt i litteraturen [1, 10, 11, 13]. En forklaring herpå kunne være, at patienterne pga. perifere ledsmerter blev behandlet med prednisolon og analgetika, som sekundært slørede nakkesymptomerne.

I vores studie havde alle 31 patienter vedvarende høj sygdomsaktivitet. I dag er der enighed om, at alle patienter skal behandles med intensiv DMARD så tidligt og vedvarende i sygdomsforløbet som muligt for at undgå varige, irreversible ledskader [7, 10, 20]. I vores gruppe af patienter fik ikke alle mere end en DMARD, selv om alle havde høj sygdomsaktivitet.

Det er velkendt, at langvarig prednisolonbehandling, nedsat fysisk aktivitet på grund af ledsmerter og generel høj sygdomsaktivitet i sig selv øger risikoen for osteoporose [5, 17].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

I vores studie blev kun 52% udredt for osteoporose med dexa-skanning, hvilket formentlig kan tillægges manglende viden om risikofaktorer for udvikling af osteoporose og en uvidenhed om, at osteoporose kan komplicere både operationen og det postoperative forløb [3]. I dag ville vi forvente, at alle patienter blev udredt for osteoporose.

Postoperativt angav 68% af patienterne symptomlindring, mens 29% oplevede komplikationer. Til sammenligning påviste man i et nytligt publiceret studie med 32 patienter, der var opereret for aAAS, at 22% havde postoperative komplikationer [15]. De lidt hyppigere komplikationer i vores patientgruppe kan skyldes en generelt højere sygdomsaktivitet.

I vores studie havde størstedelen af patienterne (87%) præoperative neurologiske forstyrrelser. I et netop publiceret studie har man påvist, at svære neurologiske symptomer før operation øger risikoen for postoperativ morbiditet [1]. Forekomsten af neurologiske symptomer, når anden differentialdiagnostik er udelukket, kan være et udtryk for sen diagnostik og samtidig et behov for subakut røntgenundersøgelse [4].

Det er velkendt, at aAAS er associeret til høj sygdomsaktivitet målt med røntgen på tidlige erosive perifere ledforandringer [1, 5], vedvarende høj C-reaktivt proteinniveau [12], anæmi, positiv IgM-reumafaktor [3, 5], subkutane noduli, høj alder ved sygdomsdebut, mandligt køn og langvarig prednisolonbehandling [1]. Især skal hastigt udviklende forandringer i perifere led give mistanke om affektion af columna cervicalis [8-10]. I overensstemmelse med disse resultater fandt vi også generel høj sygdomsaktivitet hos alle patienterne vurderet på følgende parametre: tidlige og progredierende perifere ledforandringer, højt C-reaktivt proteinniveau, anæmi, positiv IgM-reumafaktor, høj alder ved sygdomsdebut, mandligt køn og DMARD-behandling.

Alle patienterne fik udført røntgenundersøgelse af columna cervicalis på det tidspunkt, hvor de fik nakkesymptomer. Allerede her viste røntgenundersøgelserne udtalte forandringer, som resulterede i operation efter i gennemsnit 1,6 år. Dette fund tyder på, at røntgenundersøgelsen blev udført på et så sent tidspunkt, at man med medicinsk behandling ikke længere kunne bremse eller forebygge atlantoaksial progression. I et studie anbefaler man at udføre røntgenundersøgelse af nakken inden for de første to år efter RA-sygdomsdebut [10]. I et andet studie anbefaler man røntgenkontrol hvert 2.-3. år hos patienter med vedvarende høj sygdomsaktivitet og ved nytilkomne symptomer [1].

### Konklusion

RA-patienter, der var opereret for atlantoaksial sublaksation, var karakteriseret ved vedvarende høj sygdomsaktivitet trods DMARD og prednisolonbehandling. Patienterne angav få og sene nakkesymptomer, og ved debut af nakkesymptomer viste røntgenundersøgelse af columna cervicalis allerede aAAS. Kun 1,6 år efter første røntgenundersøgelse blev patienterne opereret for aAAS. Præoperativt var der nakkesmerter hos

alle patienter, og 87% havde tillige neurologiske symptomer. Postoperativt oplevede 68% symptomlindring, 32% oplevede enten uændrede eller forværrede symptomer, og 29% oplevede postoperative komplikationer. I overensstemmelse med resultaterne i litteraturen fandt vi, at patienter med atlantoaksial sublaksation havde højt C-reaktivt proteinniveau, anæmi, positiv IgM-reumafaktor og hastigt progredierende forandringer i de perifere led.

Korrespondance: Louise Brøndt Hartlev, Reumatologisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: l\_broendt@hotmail.com

Antaget: 6. juli 2007

Interessekonflikter: Projektet har modtaget økonomisk støtte fra Gigtforeningen

Taksigelser: Tak til kolleger ved de reumatologiske afdelinger på Regionshospitalet Horsens, Vejle Sygehus, Sygehus Vendsyssel, Regionshospitalet Herning og Regionshospitalet Viborg for deres hjælp til indhentning af journalkopier.

### Litteratur

1. Nguyen HV, Ludwig SC, Silber J et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Spine J* 2004;4:329-34.
2. Sundhedsstyrelsen. Leddegigt – medicinsk teknologivurdering af diagnostik og behandling. *MTV* 2002;4:53-61.
3. Kim DH, Hillibrand AS. Rheumatoid arthritis in the cervical spine. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13:463-74.
4. Castro S, Verstraete K, Mielants H et al. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1994;12:369-74.
5. Neva MH, Kotaniemi A, Kaarela K et al. Atlantoaxial disorders in rheumatoid arthritis associate with the destruction of peripheral and shoulder joints, and decreased bone mineral density *Clin Exp Rheum* 2003;21:179-84.
6. Neva MH, Häkkinen A, Mäkinen H et al. High prevalence of asymptomatic cervical spine subluxation in patients with rheumatoid arthritis waiting for orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2006;65:884-8.
7. Neva MH, Kauppi MJ, Kautiainen H et al. Combination drug therapy retards the development of rheumatoid atlantoaxial subluxations. *Arthritis Rheum* 2000;43:2397-401.
8. Neva MH, Isomäki P, Hannonen P et al. Early and extensive erosiveness in peripheral joints predicts atlantoaxial subluxations in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1808-13.
9. Paimela L, Laasonen L, Kankaanpää E et al. Progression of cervical spine changes in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1997;24:1280-4.
10. Winfield J, Young A, Williams P et al. Prospective study of the radiological changes in hands, feet, and cervical spine in adult rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1983;42:613-8.
11. Yoshida K, Hanyu T, Takahashi HE. Progression of rheumatoid arthritis of the cervical spine. *J Orthop Sci* 1999;4:399-406.
12. Fujiwara K, Fujimoto M, Owaki H et al. Cervical lesions related to the systemic progression in rheumatoid arthritis. *Spine* 1998;23:2052-6.
13. Olerud C, Larsson B-E, Rodriguez M. Subaxial cervical spine subluxation in rheumatoid arthritis. *Acta Orthop Scand* 1997;68:109-15.
14. Matsunaga S, Sakou T, Onishi T et al. Prognosis of patients with upper cervical lesions caused by rheumatoid arthritis. *Spine* 2003;28:1581-7.
15. Ronkainen A, Niskanen M, Auvinen A. Cervical spine surgery in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2006;33:517-22.
16. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
17. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:8-19.
18. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
19. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
20. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2004;50:2072-81.