

Μεσοδιάστημα μεταξύ έναρξης συμπτωμάτων και διάγνωσης της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας: Μελέτη 416 ασθενών σε δύο δεκαετίες

A. Κουτσονικολή, Μ. Τραχανά, Γ. Παρδαλός, Π. Πρατσίδου-Γκέρτση, Φ. Κανακούδη-Τσακαλίδου

Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς, Α' Παιδιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο ΓΝ Θεσσαλονίκης

Koutsounikoli A, Trachana M, Pardalos G, Pratsidou-Gertsis P, Kanakoudi-Tsakalidou F. Time-interval between onset of symptoms and diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis: Evaluation of 416 patients in two decades. 1st Dept of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokraton General Hospital, Thessaloniki, Greece. Paediatr N Gr 2010, 22: 37-44.

Περίληψη. Σκοπός α. Εκτίμηση του μεσοδιαστήματος από την έναρξη συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση (Λανθάνων Χρόνος, ΛΧ) της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας (ΝΙΑ). β. Διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τον ΛΧ και των συνεπειών της καθυστερημένης διάγνωσης στην έκβαση της νόσου. Ασθενείς – Μέθοδοι. Μελετήθηκαν 416 ασθενείς με ΝΙΑ. 183/416 είχαν έναρξη νόσου μεταξύ 1989-1998 (Ομάδα Α) και 233/416 μεταξύ 1999-2008 (Ομάδα Β). Καταγράφηκαν ο λανθάνων χρόνος (ΛΧ), τα δημογραφικά δεδομένα και τα δεδομένα σχετικά με την πορεία της νόσου πριν και μετά τη διάγνωση. Αποτελέσματα. Βρέθηκε ότι ο ΛΧ στην ομάδα Α ήταν σημαντικά μεγαλύτερος απ' ό τι στην ομάδα Β (ΛΧ>6 μήνες είχαν 49/183 ασθενείς της ομάδας Α και 39/233 της ομάδας Β, $p=0,013$). Ο μικρότερος ΛΧ παρατηρήθηκε στη συστηματική μορφή ($p<0,001$), ενώ ο μεγαλύτερος στην αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα ($p=0,03$). Οι ασθενείς με ΛΧ≤6 μήνες είχαν μικρότερη ηλικία έναρξης νόσου από εκείνους με ΛΧ>6 μήνες ($6,45±4,15$ προς $7,49±3,93$ έτη, $p=0,03$). Μεγαλύτερος ΛΧ σχετιζόταν με παρουσία εγκατεστημένων βλαβών κατά τη διάγνωση (29/88 ασθενείς ή 33% με ΛΧ>6 μήνες, προς 48/328 ασθενείς ή 14,6% με ΛΧ≤6 μήνες, $p<0,001$), ενώ μικρότερος ΛΧ σχετιζόταν με ύφεση της νόσου εκτός θεραπείας (125/259 ασθενείς ή 48,3% με ΛΧ≤6 μήνες, προς 20/70 ασθενείς ή 28,6% με ΛΧ>6 μήνες, $p=0,003$). Συμπεράσματα. Παρατηρήθηκε βράχυνση του ΛΧ διαχρονικά. Η μορφή της ΝΙΑ και η ηλικία έναρξης της νόσου επηρεάζουν τον ΛΧ. Ο ΛΧ σχετίζεται θετικά με την παρουσία βλαβών στη διάγνωση και αρνητικά με την επίτευξη ύφεσης της νόσου.

Abstract. Purpose. a. To evaluate the time-interval between onset of symptoms and diagnosis (Lag Time, LT) of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). b. To investigate the factors that influence the LT and the consequences of delayed diagnosis on the disease outcome. Patients – Methods. Four hundred sixteen (416) patients with JIA were enrolled. In 183/416 disease onset was during 1989-1998 (Group A) and in 233/416 was during 1999-2008 (Group B). The LT, the demographic and disease course data before and after the diagnosis were recorded. Results. The LT in group A was found to be significantly longer than in group B (49/183 patients of group A and 39/233 of group B had LT>6 months, $p=0,013$). The shortest LT was found in patients with Systemic JIA ($p<0,001$), whereas the longest in patients with Enthesitis Related Arthritis ($p=0,03$). Patients with LT≤6 months were younger compared to those with LT>6 months ($6,45±4,15$ vs $7,49±3,93$ years old, $p=0,03$). Longer LT was associated with the presence of disease damage at diagnosis (29/88 patients or 33% with LT>6 months, vs 48/328 patients or 14,6% with LT≤6 months, $p<0,001$), whereas shorter LT was associated with disease remission off medication (125/259 patients or 48,3% with LT≤6 months, vs 20/70 patients or 28,6% with LT>6 months, $p=0,003$). Conclusion. The LT decreased over time and was influenced by JIA subtype and patients' age at the disease onset. Longer LT was associated with the presence of disease damage at diagnosis, while shorter LT with accomplishment of disease remission.

Λέξεις-κλειδιά: νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, λανθάνων χρόνος

Key words: juvenile idiopathic arthritis, lag time.

Εισαγωγή

Η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (ΝΙΑ) αποτελεί το συχνότερο ρευματικό νόσημα (PN) της παιδικής ηλικίας και προσβάλλει ένα ευρύ φάσμα ηλικιών από 6 μηνών έως 16 ετών. Ο επιπολασμός της στις ανεπτυγμένες χώρες κυμαίνεται μεταξύ 16 και 150 ανά 100.000 παιδιά και η επίπτωσή της μεταξύ 11-14 νέων περιπτώσεων ανά 100.000 παιδιά το χρόνο^{1,2}.

Η ΝΙΑ αποτελεί ένα χρόνια και πολυπρόσωπο νόσημα, γι' αυτό και πρέπει να αντιμετωπίζεται από εξειδικευμένους Παιδορευματολόγους. Αυτοί αναλαμβάνουν τη συνολική καθοδήγηση του ασθενή (θεραπευτική αγωγή, φυσικοθεραπεία, συνεργασία με άλλες ειδικότητες κ.ά.), με σκοπό να προληφθούν οι σοβαρές επιπλοκές της νόσου και να επιτευχθεί η όσο το δυνατόν καλύτερη ποιότητα ζωής του παιδιού και της οικογένειάς του³⁻⁵.

Τα τελευταία χρόνια δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην έγκαιρη έναρξη επιθετικής αντιρευματικής θεραπείας, η οποία αποσκοπεί στην αναχαίτιση της φυσικής πορείας της νόσου, στην αποτροπή της εγκατάστασης βλαβών και στην επίτευξη ύφεσης εκτός αγωγής^{6,7}. Η επίτευξη αυτών των στόχων προϋποθέτει την έγκαιρη διάγνωση της νόσου, η οποία δυστυχώς δεν είναι πάντα εφικτή⁸⁻¹². Οι αιτίες που καθυστερούν τη διάγνωση της ΝΙΑ αποδίδονται στη σχετική σπανιότητά της και τη δυσκολία αναγνώρισής της από τους θεράποντες γιατρούς εξαιτίας της πλημμελούς εκπαίδευσής τους στα PN¹³⁻¹⁶. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην εσφαλμένη παραπομπή των ασθενών σε γιατρούς άλλων ειδικοτήτων με αποτέλεσμα να μην τίθεται σωστή διάγνωση και να μην αρχίζει έγκαιρα η κατάλληλη αντιμετώπισή τους^{9,17}.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν: 1) να εκτιμηθεί το χρονικό διάστημα που μεσολαμβάνει από την έναρξη των συμπτωμάτων της ΝΙΑ μέχρι τη διάγνωσή της (λανθάνων χρόνος, ΛΧ) στη χώρα μας, τις τελευταίες δύο δεκαετίες και 2) να εντοπισθούν οι παράγοντες που επηρεάζουν τον ΛΧ καθώς και οι συνέπειες της καθυστερημένης διάγνωσης στην έκβαση της νόσου.

Υλικό και Μέθοδοι

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη: Συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς με ΝΙΑ που παρακολουθούνται ή παρακολουθήθηκαν τις δύο τελευταίες δεκαετίες (1989-1998 και 1999-2008) στο Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς (ΠΑΡΚΑ) και πληρούσαν τα διεθνή κριτήρια διάγνωσης της ΝΙΑ που έχουν θεσπιστεί από την ILAR (International League of Associations for Rheumatology)¹⁸.

Δεδομένα καταγραφής: Μελετήθηκαν αναδρομικά οι ιατρικοί φάκελοι αυτών των ασθενών και καταγράφηκαν τα εξής στοιχεία: 1) τα δημογραφικά δεδομένα του ασθενούς (ημερομηνία γέννησης, φύλο, τόπος κατοικίας και μορφωτικό επίπεδο των γονέων), 2) το ιστορικό της νόσου (ημερομηνία έναρξης των συμπτωμάτων, ηλικία του ασθενούς κατά την έναρξη της νόσου, αρχική συμπτωματολογία, ειδικότητα γιατρού που παρέπεμψε τον ασθενή σε Παιδορευματολόγο και του γιατρού που έθεσε τη διάγνωση), 3) το οικογενειακό ιστορικό ρευματικών νοσημάτων, 4) η ημερομηνία που τέθηκε η διάγνωση και η κλινική εικόνα του ασθενούς κατά τη χρονική εκείνη στιγμή, 5) η μορφή της ΝΙΑ και τα δεδομένα που αφορούν την πορεία της νόσου μετά τη διάγνωση (εμφάνιση βλαβών από τη νόσο, ύφεση νόσου μετά από διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής).

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τα δημογραφικά δεδομένα, διακρίθηκε ο τόπος κατοικίας σε αστικό, ημιαστικό περιβάλλον και ύπαιθρο. Επίσης, η χιλιόμετρική απόσταση από το Παιδορευματολογικό Κέντρο, η οποία χαρακτηρίστηκε ως: α) πολύ μικρή (Νομός Θεσσαλονίκης), β) μικρή (Νομοί Κεντρικής Μακεδονίας), γ) μέτρια (Νομοί Ανατολικής και Δυτικής Μακεδονίας), δ) μεγάλη (Νομοί Θράκης και Θεσσαλίας) και ε) πολύ μεγάλη (Υπόλοιποι Νομοί Ελλάδας). Το μορφωτικό επίπεδο των γονέων διακρίθηκε σε υψηλό, μέτριο και χαμηλό, με βάση το επίπεδο σπουδών τους (δημοτική εκπαίδευση, μέση εκπαίδευση και ανώτερη-ανώτατη εκπαίδευση). Η κλινική εικόνα και πορεία των ασθενών ως προς την αρχική συμπτωματολογία κατηγοριοποιήθηκε σε: α) συμπτωματολογία από μία άρθρωση (μονοαρθρίτιδα), β) συμπτωματολογία από περισσότερες αρθρώσεις και γ) συνύπαρξη συστηματικών συμπτωμάτων (πυρετού, εξανθήματος, ορογονίτιδας, ηπατοσπληνικού, λεμφαδενοπάθειας). Τέλος, οι βλάβες που καταγράφηκαν κατά τη διάγνωση, εκτιμήθηκαν σύμφωνα με το εργαλείο εκτίμησης της βλάβης για τη ΝΙΑ (Juvenile Arthritis Damage Index - JADI) και ήταν: παραμορφώσεις αρθρώσεων ή αγκυλώσεις τους, μυϊκές ατροφίες, ανισοσκελία, σκολίωση, ακτινολογικές αλλοιώσεις από τη χρονιότητα της νόσου και επιπλοκές της ιριδοκυκλίτιδας¹⁹.

Ομάδες μελέτης: Οι ασθενείς διακρίθηκαν σε 2 ομάδες σύμφωνα με τη χρονολογία έναρξης της νόσου: Ομάδα Α, 1989 έως 1998 και Ομάδα Β, 1999 έως 2008. Υπολογίστηκε ο Λανθάνων Χρόνος, ο οποίος, για τους σκοπούς της ανάλυσης, διακρίθηκε σε 4 υποκατηγορίες (α) ≤ 3 μήνες, β) 4-6 μήνες, γ) 7-12 μήνες και δ) > 12 μήνες). Έγινε σύγκριση του ΛΧ και

άλλων παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης. Τέλος, μελετήθηκαν στο σύνολο των ασθενών, αφενός η επίδραση των διαφόρων παραγόντων που καταγράφηκαν στον ΛΧ και αφετέρου η επίδραση του ΛΧ στην έκβαση της ΝΙΑ.

Στατιστική ανάλυση: Για τη σύγκριση μεταξύ κατηγορικού τύπου (nominal) μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 (chi-square), ενώ για τη σύγκριση μεταξύ κατηγορικού τύπου και αριθμητικού τύπου (scale) μεταβλητών η Mann-Whitney. Τιμές του p μικρότερες του 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS Statistics 17.0.

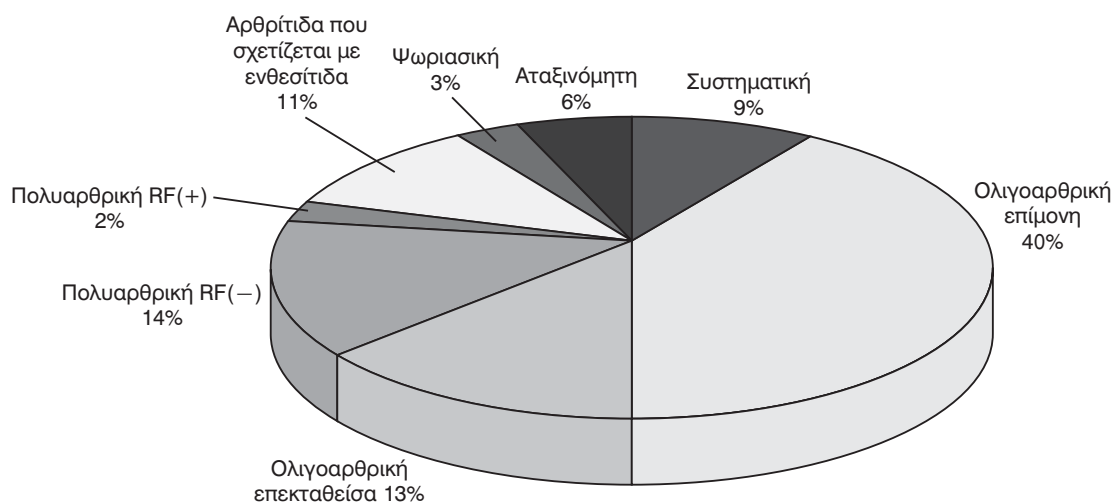
Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη φαίνονται στον πίνακα 1, ενώ η κατανομή τους σύμφωνα με τις μορφές της ΝΙΑ, στην εικόνα 1.

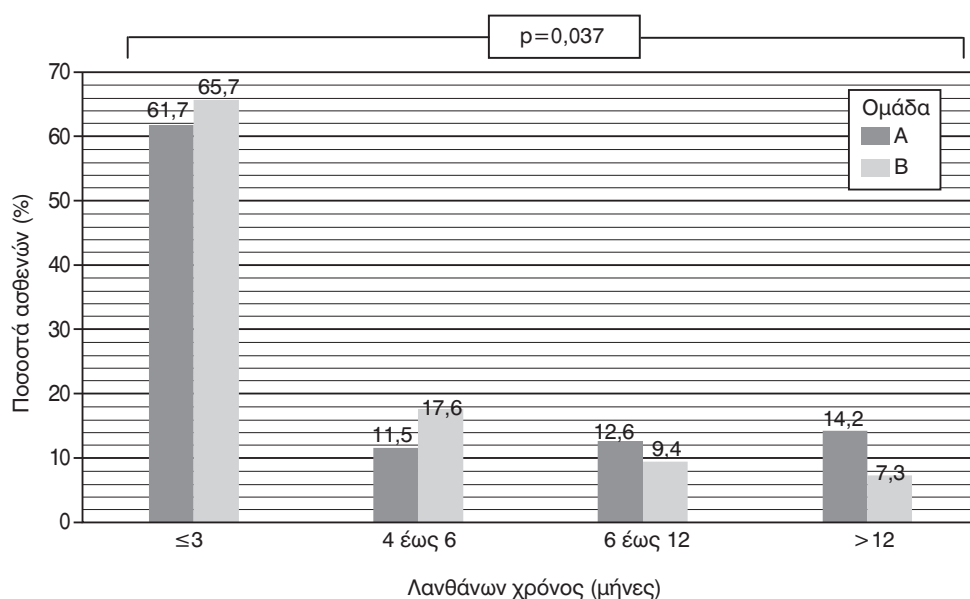
A. Σύγκριση του Λανθάνοντα Χρόνου και άλλων παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης (δεκαετίες 1989-1998 και 1999-2008):

A.1. Λανθάνων Χρόνος

Στην εικόνα 2 φαίνεται η κατανομή των 2 ομάδων του δείγματος με βάση τον ΛΧ. Παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό των ασθενών με μικρότερο ΛΧ (≤ 3 μήνες και



Εικ. 1. Κατανομή των 416 ασθενών στις διάφορες μορφές της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας.



Εικ. 2. Κατανομή του δείγματος ασθενών με βάση τον λανθάνοντα χρόνο.

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και άλλες παράμετροι σχετικές με την πορεία της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Σύνολο
Αριθμός ασθενών	183	233	416
Κορίτσια/Αγόρια	111/72	160/73	271/145
Ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων (χρόνια) *	6,3 (0,8- 16)	5,5 (0,5 - 16)	5,9 (0,5 - 16)
Λανθάνων Χρόνος (μήνες)*	2,5 (0,2-86)	2 (0,2-60)	2 (0,2-86)
Μορφωτικό επίπεδο γονέων	n (%)	n (%)	n (%)
Υψηλό	14 (38,8)	55 (27,8)	69 (29,5)
Μέτριο	11 (30,6)	81 (40,9)	92 (39,3)
Χαμηλό	11 (30,6)	62 (31,3)	73 (31,2)
Άγνωστο	147	35	182
Τόπος κατοικίας			
Αστικός	79 (43,4)	80 (34,5)	159 (38,4)
Ημιαστικός	48 (26,4)	77 (33,2)	125 (30,2)
Υπαιθρος	55 (30,2)	75 (32,3)	130 (31,4)
Άγνωστος	1	1	2
Απόσταση από το ΠΑΡΚΑ**			
Πολύ μικρή απόσταση	78 (51,7)	75 (37,7)	153 (43,7)
Μικρή απόσταση	36 (23,8)	49 (24,6)	85 (24,3)
Μέτρια απόσταση	23 (15,2)	47 (23,6)	70 (20)
Μεγάλη απόσταση	13 (8,6)	26 (13,1)	39 (11,1)
Πολύ μεγάλη απόσταση	1 (0,7)	2 (1)	3 (0,9)
Άγνωστο	1	1	2
Οικογενειακό ιστορικό ρευματικών νοσημάτων			
Θετικό	61 (33,5)	63 (27,6)	124 (30,2)
Αρνητικό	121 (66,5)	165 (72,4)	286 (69,8)
Άγνωστο	1	5	6
Αρχική συμπτωματολογία			
Συμπτώματα από 1 άρθρωση	74 (40,4)	95 (40,9)	169 (40,7)
Συμπτώματα από >1 άρθρωση	81 (44,3)	112 (48,3)	193 (46,5)
Συστηματικές εκδηλώσεις	28 (15,3)	25 (10,8)	53 (12,8)
Άγνωστο	0	1	1
Υπαρξη ≥1 βλάβης από τη νόσο κατά τη διάγνωση	41 (22,4)	36 (15,5)	77 (18,5)
Επίτευξη ύφεσης (διάρκειας >1 έτους) μετά από διακοπή της θεραπείας	72 (47,4)	73 (41,2)	145 (44,1)

* Διάμεσος (Εύρος), ** Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς

4-6 μήνες) αυξήθηκε κατά τη δεύτερη δεκαετία, ενώ αντίθετα το ποσοστό των ασθενών με μεγαλύτερο ΛΧ (6-12 μήνες και >12 μήνες) μειώθηκε. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική. Όταν δε συμπτύχθηκαν οι υποκατηγορίες του ΛΧ (Πίν. 2), το ποσοστό των ασθενών με τις πιο ακραίες τιμές ΛΧ (>6 μήνες και >12 μήνες) φάνηκε ακόμα πιο μειωμένο στη 2η δεκαετία.

A.2. Τόπος κατοικίας των ασθενών (αστικός, ημιαστικός, υπαιθρος)

Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (Πίν. 1).

Πίνακας 2. Κατανομή των 2 ομάδων του δείγματος ασθενών με βάση τον λανθάνοντα χρόνο

Λανθάνων χρόνος	Ομάδα Α (N=183)		Ομάδα Β (N=233)		p
	n	%	n	%	
> 3 μήνες	70	(38,3)	80	(34,3)	0,409
> 6 μήνες	49	(26,8)	39	(16,7)	0,013*
>12 μήνες	26	(14,2)	17	(7,3)	0,022*

* στατιστικά σημαντικό

Πίνακας 3. Ειδικότητες των ιατρών που διέγνωσαν τη Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα (ΝΙΑ) και που παρέπεμψαν τους ασθενείς σε Παιδορευματολόγο στις 2 ομάδες των ασθενών (1989-1998 και 1999-2008).

Ειδικότητες ιατρών:	Ομάδα Α (N=183)		Ομάδα Β (N=233)		p
	n	(%)	n	(%)	
A. που έθεσαν τη διάγνωση της ΝΙΑ					
– Παιδίατροι	16	(8,8)	7	(3,0)	0,011
– Ρευματολόγοι ενηλίκων	9	(4,9)	11	(4,7)	ΜΣ*
– Ορθοπεδικοί	0	(0)	1	(0,4)	ΜΣ
– Παιδορευματολόγοι	158	(86,3)	214	(91,9)	ΜΣ
B. που παρέπεμψαν τους ασθενείς σε Παιδορευματολόγο					
– Παιδίατροι	38	(59,4)	29	(43,3)	ΜΣ
– Ρευματολόγοι ενηλίκων	7	(10,9)	9	(13,4)	ΜΣ
– Ορθοπεδικοί	19	(29,7)	27	(40,3)	ΜΣ
– Άλλες ειδικότητες	0	(0)	2	(3,0)	ΜΣ
– Άγνωστο	119		166		ΜΣ

* στατιστικά μη σημαντικό

A.3. Ειδικότητα ιατρών που έθεσαν τη διάγνωση της ΝΙΑ

Το ποσοστό των ασθενών που διαγνώσθηκε από Παιδίατρος μειώθηκε σημαντικά κατά τη 2^η δεκαετία (Πίν. 3).

A.4. Ειδικότητα ιατρών που παρέπεμψαν τους ασθενείς σε Παιδορευματολόγο

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Πίν. 3).

A.5. Παρουσία εγκατεστημένων βλαβών της νόσου κατά τη διάγνωση

Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίαζε εγκατεστημένες βλάβες της νόσου κατά τη διάγνωση μειώθηκε τη 2^η δεκαετία αλλά δεν έφτασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (Πίν. 1, p=0,07).

B. Επίδραση διαφόρων παραμέτρων στον Λανθάνοντα Χρόνο. Συγκριτική μελέτη στο σύνολο των ασθενών:

B.1. Σύγκριση του Λανθάνοντα Χρόνου με τη μορφή της ΝΙΑ

Οι ασθενείς με συστηματική μορφή ΝΙΑ παρουσίαζαν τον μικρότερο ΛΧ σε σχέση με τις υπόλοιπες (1,4±1,4 μήνες και 6,0±10,1 μήνες αντίστοιχα, p<0,001), ενώ οι ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα τον μεγαλύτερο (10,9±16,6 μήνες και 4,9±8,2 μήνες αντίστοιχα, p=0,03). Οι υπόλοιπες μορφές της νόσου δεν παρουσίαζαν στατιστικά

σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

B.2. Σύγκριση του Λανθάνοντα Χρόνου με την ηλικία έναρξης της ΝΙΑ

Οι ασθενείς με ΛΧ ≤6 μήνες είχαν σημαντικά μικρότερη ηλικία στην έναρξη της νόσου από εκείνους με ΛΧ >6 μήνες (6,45±4,15 έτη και 7,49±3,93 έτη αντίστοιχα, p= 0,03).

B.3. Σύγκριση του Λανθάνοντα Χρόνου με την αρθρική συμπτωματολογία των ασθενών

Τον μικρότερο ΛΧ είχαν οι ασθενείς που εμφάνιζαν κατά την έναρξη της νόσου συστηματικές εκδηλώσεις σε σύγκριση με τις υπόλοιπες κατηγορίες (1,3±1,4 μήνες και 6,2±10,2 μήνες αντίστοιχα, p<0,001). Αντίθετα, τον μεγαλύτερο ΛΧ είχαν οι ασθενείς με συμπτωματολογία σε περισσότερες από μία αρθρώσεις (7,7±12,2 μήνες, 3,7±6,3 μήνες αντίστοιχα, p<0,001). Τέλος, οι ασθενείς με μονοαρθρίτιδα είχαν σχετικά μικρότερο ΛΧ σε σχέση με τους ασθενείς με συμπτωματολογία από περισσότερες αρθρώσεις (4,5±7 μήνες και 7,7±12,2 μήνες αντίστοιχα, p<0,001).

B.4. Σύγκριση του Λανθάνοντα Χρόνου με το μορφωτικό επίπεδο των γονέων, τον τόπο κατοικίας, την απόσταση από το Παιδορευματολογικό Κέντρο και το οικογενειακό ιστορικό ρευματικών νοσημάτων

Ο ΛΧ δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με καμία από τις παραπάνω μεταβλητές.

Γ. Επίδραση του λανθάνοντα χρόνου στην έκβαση της ΝΙΑ στο σύνολο των ασθενών

Γ.1. Λανθάνων Χρόνος και εγκατεστημένες βλάβες κατά τη διάγνωση της νόσου

Ο ΛΧ στους ασθενείς με παρουσία έστω και μίας εγκατεστημένης βλάβης κατά τη διάγνωση, ήταν σημαντικά μεγαλύτερος συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν βλάβες (8,7±10,8 μήνες προς 4,9±9,2 μήνες, $p < 0,001$). Ειδικότερα, οι ασθενείς με ΛΧ > 6 μήνες παρουσίαζαν σε μεγαλύτερη αναλογία εγκατεστημένες βλάβες κατά τη διάγνωση, συγκριτικά με τους ασθενείς με ΛΧ ≤ 6 μήνες (29/88 ασθενείς ή 33% προς 48/328 ασθενείς ή 14,6%, $p < 0,001$).

Γ.2. Λανθάνων Χρόνος και επίτευξη ύφεσης της νόσου

Για την εκτίμηση επίτευξης ύφεσης της νόσου μελετήθηκαν μόνο οι ασθενείς που παρακολούθηθηκαν στο ΠΑΡΚΑ για τουλάχιστον 1 έτος (N= 329). Ύφεση της νόσου επιτεύχθηκε σε μικρότερη αναλογία στους ασθενείς με ΛΧ > 6 μήνες σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΛΧ ≤ 6 μήνες (20/70 ασθενείς ή 28,6% προς 125/259 ασθενείς ή 48,3%, $p = 0,003$). Υπήρχε θετική συσχέτιση του μικρού ΛΧ με την παρατεταμένη ύφεση (>1 χρόνο) μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Συζήτηση

Τα τελευταία χρόνια δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στον χρόνο που μεσολαμβάνει μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης της ΝΙΑ και υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναφέρονται στο ΛΧ και τους παράγοντες που τον επηρεάζουν^{8-12,20,21}. Παρόμοια δεδομένα για τον Ελληναδικό χώρο δεν υπάρχουν και απ' όσο γνωρίζουμε, δεν έχει δημοσιευτεί διεθνώς άλλη μελέτη, η οποία να αναφέρεται συγκριτικά στις τελευταίες δύο δεκαετίες στο ΛΧ, τους παράγοντες που τον επηρεάζουν και τις συνέπειες της καθυστερημένης διάγνωσης στην έκβαση της ΝΙΑ, χρησιμοποιώντας μάλιστα ένα διεθνώς αποδεκτό εργαλείο εκτίμησης της βλάβης.

Ο ΛΧ που υπολογίζεται για τη ΝΙΑ κυμαίνεται από 3 έως 5,5 μήνες και το ανώτερο όριο που έχει αναφερθεί είναι οι 166 μήνες^{9-12,21}. Στη δική μας μελέτη ο διάμεσος ΛΧ υπολογίστηκε στους 2 μήνες, με ανώτερο όριο τους 86 μήνες. Η διαφορά αυτή πιθανώς να έχει σχέση με τον διαφορετικό τρόπο υπολογισμού του ΛΧ. Οι περισσότεροι ερευνητές τον υπολογίζουν από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την πρώτη επίσκεψη στον παιδορευματολόγο και όχι μέχρι τη διάγνωση της νόσου όπως έγινε στη δική μας μελέτη. Συνήθως όμως οι δύο αυτοί χρόνοι συμπίπτουν⁹. Φαί-

νεται λοιπόν, ότι η διάγνωση της ΝΙΑ στους δικούς μας ασθενείς, και στις 2 δεκαετίες, έγινε πιο έγκαιρα απ' ότι αναφέρεται σε παρόμοιες μελέτες.

Η διάκριση των ασθενών σε δύο ομάδες μελέτης, με βάση τη δεκαετία έναρξης της νόσου, έγινε προκειμένου να μελετήσουμε εάν υπήρξε διαφοροποίηση του ΛΧ διαχρονικά. Πράγματι, βρέθηκε ότι ενώ στους περισσότερους ασθενείς η διάγνωση και στις δύο δεκαετίες έγινε έγκαιρα, σε ≤ 3 μήνες, το ποσοστό των ασθενών με καθυστερημένη διάγνωση (> 6 μήνες και > 12 μήνες) μειώθηκε σημαντικά τη δεύτερη δεκαετία. Τα αποτελέσματα αυτά κρίνονται ικανοποιητικά και μπορούν να συγκριθούν μόνο με μία μελέτη που αναφέρεται σε ενήλικες ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, καθώς δεν υπάρχει αντίστοιχη διαχρονική μελέτη σε παιδιά με ΝΙΑ. Σύμφωνα λοιπόν με τη μελέτη αυτή, παρατηρήθηκε ανάλογη βράχυνση του λανθάνοντος χρόνου διάγνωσης της νόσου μεταξύ των δεκαετιών '80 και '90, οφειλόμενη στην πιο έγκαιρη αναζήτηση ιατρικής βοήθειας από τους ασθενείς και, κυρίως, στην πιο έγκαιρη παραπομπή τους σε εξειδικευμένους Ρευματολόγους²².

Όσον αφορά την ευαισθητοποίηση των οικογενειών σε σχέση με τον τόπο κατοικίας, τη χιλιόμετρική απόσταση και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων δεν βρέθηκαν ουσιαστικές διαφορές στις δύο δεκαετίες, παρόλο που στη δεύτερη δεκαετία παρατηρήθηκε μια τάση μεγαλύτερης προσέλευσης στο κέντρο μας από οικογένειες που κατοικούν μακριά από αστικά κέντρα, χωρίς να είναι όμως στατιστικά σημαντική. Αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί όσον αφορά τις παραμέτρους αυτές σε άλλες μελέτες, οι οποίες όμως δεν ήταν διαχρονικές^{11,20}.

Στην πλειοψηφία των ασθενών η διάγνωση της ΝΙΑ και στις 2 δεκαετίες τέθηκε από Παιδορευματολόγους και μόνο σε ένα μικρό αριθμό ασθενών από παιδίατρος ή γιατρούς άλλων ειδικοτήτων. Εντύπωση έκανε ότι κατά τη δεύτερη δεκαετία μειώθηκε το ποσοστό των ασθενών που η διάγνωση τέθηκε από Παιδίατρος. Μία πιθανή εξήγηση είναι πως κατά την πρώτη δεκαετία περισσότεροι ασθενείς με ΝΙΑ είχαν νοσηλευτεί σε παιδιατρική κλινική κατά την έναρξη της νόσου, με αποτέλεσμα η διάγνωση να γίνει από τους γενικούς Παιδίατρος του νοσοκομείου. Προφανώς κατά τη δεύτερη δεκαετία η καλύτερη ενημέρωση του κοινού για την ύπαρξη ειδικού Παιδορευματολογικού Κέντρου να οδήγησε τους γονείς των ασθενών κατευθείαν σε αυτό παρά στα εξωτερικά ιατρεία των παιδιατρικών κλινικών. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ελπιδοφόρα γιατί έχει αποδειχθεί ότι η επίσκεψη σε για-

τρούς άλλων ειδικοτήτων πριν τον Παιδορευματολόγο οδηγεί τελικά σε καθυστέρηση της διάγνωσης και της σωστής αντιμετώπισης της ΝΙΑ^{9,17}.

Η πιο έγκαιρη διάγνωση της συστηματικής μορφής της ΝΙΑ σε σχέση με τις υπόλοιπες μορφές της νόσου που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας είναι εύλογη και συμφωνεί με παρόμοιες μελέτες^{9-11,20}. Αποδίδεται στο γεγονός ότι η οξεία εισβολή της μορφής αυτής της ΝΙΑ με τις συστηματικές της εκδηλώσεις (πυρετός, εξάνθημα, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, ορογονίτιδα), οδηγεί τον ασθενή σε πιο έγκαιρη νοσηλεία σε Παιδιατρική Κλινική και σε πιο πρώιμη διάγνωση. Αντίθετα, οι ασθενείς με αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα είχαν τον μεγαλύτερο ΛΧ, πιθανώς λόγω της βραδείας εισβολής και ύπουλης κλινικής εικόνας κατά την έναρξη της νόσου όπως έχει δείξει και πρόσφατη μελέτη⁹.

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι οι ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτωματολογία από >1 άρθρωση είχαν μεγαλύτερο ΛΧ από τους ασθενείς με μονοαρθρίτιδα. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στο γεγονός ότι η προσβολή μεγάλων αρθρώσεων και κυρίως του γόνατος, που προσβάλλεται στις περισσότερες περιπτώσεις μονοαρθρίτιδας, επηρεάζει σημαντικά τη βάδιση και κατ'επέκταση την όλη κινητικότητα και σωματική δραστηριότητα των ασθενών, με αποτέλεσμα την πρώιμη αναζήτηση ιατρικής βοήθειας και επακόλουθη διάγνωση της νόσου.

Ένας άλλος παράγοντας που βρέθηκε να σχετίζεται με τον ΛΧ ήταν η ηλικία του ασθενούς κατά την έναρξη της νόσου. Βρέθηκε ότι ασθενείς με μεγαλύτερο ΛΧ ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και αυτό ίσως σχετίζεται με τη μεγαλύτερη επαγρύπνηση των γονέων στη μικρότερη ηλικία του παιδιού τους και την πιο έγκαιρη αναζήτηση ιατρικής βοήθειας¹⁰.

Όσον αφορά την επίδραση του ΛΧ στην πορεία της νόσου, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της καθυστερημένης διάγνωσης και της ύπαρξης έστω και μίας εγκατεστημένης βλάβης της ΝΙΑ κατά τη διάγνωση. Όσο δηλαδή καθυστερεί η διάγνωση τόσο αυξάνει ο κίνδυνος της εμφάνισης βλαβών, που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς και δυσχεραίνουν την περαιτέρω αντιμετώπιση της νόσου. Ενθαρρυντικό πάντως κρίνεται το γεγονός ότι το ποσοστό των ασθενών που παρουσίαζαν ήδη εγκατεστημένες βλάβες κατά τη διάγνωση μειώθηκε αισθητά τη δεύτερη δεκαετία της μελέτης, παρόλο που η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Τέλος, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της έγκαιρης διάγνωσης και της επίτευξης ύφεσης της

ΝΙΑ εκτός θεραπείας σύμφωνα με τα κριτήρια της Wallace²³. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών και τονίζει ότι η καθυστέρηση στη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΝΙΑ συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση της^{7,9,10,21,24}.

Συνοψίζοντας, βρέθηκε ότι ο διάμεσος ΛΧ ήταν 2 μήνες, κατά τη δηλαδή μικρότερος από αυτόν που αναφέρεται σε παρόμοιες μελέτες και ελαττώθηκε σημαντικά τη 2^η δεκαετία. Και στις δύο δεκαετίες η διάγνωση της ΝΙΑ στην πλειονότητα των περιπτώσεων τέθηκε από παιδορευματολόγους.

Συμπερασματικά, από τα αποτελέσματα της μελέτης μας φαίνεται πως η ταχύτητα με την οποία γίνεται η διάγνωση της ΝΙΑ στην περιοχή εμβέλειας του κέντρου μας είναι ικανοποιητική και παρουσιάζει τάσεις βελτίωσης με την πάροδο των ετών. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τη θετική επίδραση της έγκαιρης διάγνωσης και έναρξης κατάλληλης θεραπείας στην έκβαση της νόσου, οι προσπάθειες ενημέρωσης του κοινού και επαγρύπνησης των παιδιάτρων, αλλιά και γιατρών άλλων ειδικοτήτων για τα ΠΝ της παιδικής ηλικίας πρέπει να συνεχιστούν ούτως ώστε όλοι οι μικροί ασθενείς με ΝΙΑ να έχουν την όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση για να έχουν και την ευνοϊκότερη έκβαση.

Βιβλιογραφία

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007, 369: 767-778.
2. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009, 11: 229-244.
3. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002, 29: 1989-1999.
4. Foster HE, Khawaja K. When to request a paediatric rheumatology opinion. *Curr Paediatr* 2005, 15: 1-8.
5. Faller G, Allen RC. Improving the management of paediatric rheumatic diseases globally. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009, 23: 643-653.
6. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006, 20: 279-300.
7. Davidson J, Cruikshank M. Outcome for juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics and child health* 2010, 20:73-78.
8. Manners PJ. Delay in diagnosing juvenile arthritis. *Med J Aust* 1999, 171: 367-369.
9. Foster HE, Eltringham MS, Kay LJ, Friswell M, Abinun M, Myers A. Delay in access to appropriate care for children presenting with musculoskeletal symptoms and ultimately diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007, 57: 921-927.
10. Adib N, Hyrich K, Thornton J, Lunt M, Davidson J, Gardner-Medwin J, et al. Association between duration of sym-

- ptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47: 991-995.
11. *Tzaribachev N, Benseler SM, Tyrrell PN, Meyer A, Kuemmerle-Deschner JB.* Predictors of delayed referral to a paediatric rheumatology center. *Arthritis Rheum* 2009, 61: 1367-1372.
 12. *Shiff NJ, Abdwani R, Cabral DA, Houghton KM, Malleson PN, Petty RE, et al.* Access to paediatric rheumatology subspecialty care in British Columbia, Canada. *J Rheumatol* 2009, 36: 410-415.
 13. *McGhee JL, Burks FN, Sheckels JL, Jarvis JN.* Identifying children with chronic arthritis based on chief complaints: absence of predictive value for musculoskeletal pain as an indicator of rheumatic disease in children. *Pediatrics* 2002, 110: 354-359.
 14. *Myers A, McDonagh JE, Gupta K, Hull R, Barker D, Kay LJ, et al.* More 'cries from the joints': assessment of the musculoskeletal system is poorly documented in routine paediatric clerking. *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43: 1045-1049.
 15. *Machold KP, Köller MD, Pflugbeil S, Zimmermann C, Wagner E, Stuby U, et al.* The public neglect of rheumatic diseases: insights from analyses of attendees in a musculoskeletal disease awareness activity. *Ann Rheum Dis* 2007, 66: 697-699.
 16. *Jandial S, Myers A, Wise E, Foster HE.* Doctors likely to encounter children with musculoskeletal complaints have low confidence in their clinical skills. *J Pediatr* 2009, 154: 267-271.
 17. *Cuesta IA, Kerr K, Simpson P, Jarvis JN.* Subspecialty referrals for pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, 154: 122-125.
 18. *Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004, 31: 390-392.
 19. *Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al.* Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005, 52: 2092-2102.
 20. *Shapiro C, Maenz L, Hossain A, Pahwa P, Rosenberg A.* Onset to first visit intervals in childhood rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2007, 34: 1913-1917.
 21. *Oen K, Tucker L, Huber AM, Miettunen P, Scuccimarrì R, Campillo S, et al.* Predictors of early inactive disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort: results of a Canadian multicenter, prospective inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2009, 61: 1077-1086.
 22. *Irvine S, Munro R, Porter D.* Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Ann Rheum Dis* 1999, 58: 510-513.
 23. *Wallace CA, Ruperto N, Giannini E.* Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004, 31: 2290-2294.
 24. *Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E.* Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year follow up. *J Rheumatol* 2003, 30: 579-584.

Αλληλογραφία:

A. Κουτσονικολή
 Παιδιατρικό Ανοσολογικό και
 Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς,
 Α΄ Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ,
 Ιπποκράτειο Γ. Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
 Κωνσταντινουπόλεως 49
 546 42 Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310 892498
 Fax: 2310 992784
 e-mail: artemis_kou@yahoo.com

Correspondence author:

A. Koutsonikoli
 49, Konstantinoupoleos
 546 42 Thessaloniki
 Tel.: 2310 892498
 Fax: 2310 992784
 e-mail: artemis_kou@yahoo.com
 Greece
