

**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ (ΔΜΥ)**

Η διαχείριση των ασθενών με Κυστική Ίνωση πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την απαγόρευση της κυκλοφορίας λόγω COVID-19. Η περίπτωση του Τμήματος Κυστικής Ίνωσης (ΚΙ) του Νοσοκομείου Παιδών «Αγία Σοφία»

ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΦΩΣΤΕΡΗΣ

Επ.Α: ΧΑΤΖΙΚΟΥ ΜΑΓΔΑΛΗΝΗ ΑΦΡΟΔΙΤΗ

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2021

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή/της φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο/η συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας.

Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ'οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του/της συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του/της συγγραφέα/δημιουργού.

Ο/Η συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

Ευχαριστίες

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε δύο εξαιρετικούς επιστήμονες που σταθερά υπηρετούν την κοινωνία μας ανιδιοτελώς όλα αυτά τα χρόνια, βοηθώντας τα παιδιά που αντιμετωπίζουν προβλήματα υγείας. Θα ήθελα λοιπόν να ευχαριστήσω την κυρία Ιωάννα Λούκου (Παιδίατρο και Διευθύντρια του Τμήματος ΚΙ του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία») και τον κύριο Κωνσταντίνο Δούρο (Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής, Παιδοπνευμονολόγο-Παιδοαλλεργιολόγο – Γ Παιδιατρικής κλινικής ΕΚΠΑ – Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ). Χωρίς τη βοήθειά τους, το χρόνο που μου αφιέρωσαν και τις συμβουλές τους, αυτή η εργασία δεν θα μπορούσε να είχε ολοκληρωθεί εν μέσω πανδημίας και εντός των συγκεκριμένων χρονικών πλαισίων.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κυρία Χατζίκου Μαγδαληνή Αφροδίτη, για τη συνεχή υποστήριξη και καθοδήγηση που μου παρείχε όλο αυτό τον καιρό.

1. Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	3
1. Περιεχόμενα	4
Εικόνες	6
Πίνακες	7
2. Περίληψη	8
Abstract	9
3. Εισαγωγή	10
4. Θεωρητικό Μέρος	12
5. Κυστική Ίνωση – Αιτιολογία & Παθοφυσιολογία	12
Ο ρόλος της πρωτεΐνης CFTR στους πνεύμονες	14
Ο ρόλος της πρωτεΐνης CFTR στο γαστρεντερικό σύστημα	14
Ο ρόλος της πρωτεΐνης CFTR στο ήπαρ	15
6. Ιστορική επισκόπηση των επιστημονικών και κλινικών εξελίξεων στην Κυστική Ίνωση (ΚΙ)	17
Πρώτη αναφορά Κυστικής Ίνωσης - 1936	17
Συσχέτιση Κυστικής Ίνωσης με παθολογία πνευμόνων και εντέρου – 1938	17
Σύσταση Ιδρύματος Κυστικής Ίνωσης στις ΗΠΑ - 1955	18
Ανάπτυξη του τεστ ιδρώτα για τη διάγνωση και διαφορο-διάγνωση της ΚΙ - 1959	18
Εφαρμογή ολοκληρωμένης διάγνωσης και θεραπείας της ΚΙ - 1964	18
Σύσταση Ευρωπαϊκής Ομάδας Εργασίας για την Κυστική Ίνωση - 1969	19
Κωδικοποίηση του γονιδίου της ΚΙ - 1980 – 1990	19
7. Επιδημιολογία	20
8. Διάγνωση ΚΙ	23
Δοκιμασία ιδρώτα	24
Γονιδιακός έλεγχος	26
Προσδιορισμός ανοσοαντιδραστικού θρυψινογόνου (IRT)	26
9. Επιβάρυνση από τη νόσο	28
10. Θεραπείες για την ΚΙ	29
11. Κυστική Ίνωση στην Ελλάδα	30

Μητρώο ασθενών με ΚΙ.....	33
Τμήμα ΚΙ Νοσοκομείου Παίδων Αγία Σοφία.....	35
12.COVID-19: Παθοφυσιολογία, μετάδοση, διάγνωση και διαχείριση	38
13.COVID-19 και ΚΙ	40
14.ΕΜΠΕΙΡΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	42
Επιπτώσεις της απαγόρευσης κυκλοφορίας (lockdown) λόγω της πανδημίας COVID-19 στην αναπνευστική λειτουργία και την κατάσταση θρέψης παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων με Κυστική Ίνωση.....	42
Εισαγωγή.....	42
Υλικό – Μέθοδος	43
Αποτελέσματα.....	45
Συζήτηση.....	47
Περιορισμοί της μελέτης.....	49
Συμπέρασμα	49
15.Bibliography.....	50

Εικόνες

Εικόνα 1 - Κληρονομικότητα και Υπολειπόμενος Αυτοσωματικός χαρακτήρας - Προσαρμογή από (Invitra, χ.χ.)	12
Εικόνα 2 - Χρωμόσωμα 7 - Πηγή: (SlidePlayer, χ.χ.)	12
Εικόνα 3 - Κατηγορίες μεταλλάξεων στην ΚΙ - Προσαρμογή από (Lopes-Pacheco M, 2016)	13
Εικόνα 4 - Υψηλή επικράτηση μεταλλάξεων σε επιλεγμένους πληθυσμούς - (ECFS, 2018)	20
Εικόνα 5 - Γεωγραφική κατανομή της μετάλλαξης F508del (ECFS, 2018).....	21
Εικόνα 6 - Γεωγραφική κατανομή της μετάλλαξης N1303K (ECFS, 2018)	21
Εικόνα 7 - Ασθενείς εγγεγραμμένοι στην καταγραφή του ECFS (ECFS, 2018)	22
Εικόνα 8 – Διάγνωση ΚΙ (α) - Προσαρμογή από (Farrell, P. M. et al, 2017)	23
Εικόνα 9 – Τεστ ιδρώτα - Πηγή: (Glogster, 2021).....	24
Εικόνα 10 – Διάγνωση ΚΙ (β) - Προσαρμογή από (Farrell, P. M. et al, 2008)	25
Εικόνα 11 – Μοριακός γενετικός έλεγχος - Πηγή: (The Biology Notes, n.d.)	26
Εικόνα 12 - Κάρτες Guthrie - Πηγή: (Moreno Megan , 2016).....	27
Εικόνα 13 – Θεραπευτικές επιλογές & ΚΙ - Προσαρμογή από (Taylor-Cousar, J. L. et al, 2019)	29
Εικόνα 14 – Κατανομή κέντρων ΚΙ στην Ελλάδα	30
Εικόνα 15 – Κατανομή ασθενών ανά κέντρο ΚΙ στην Ελλάδα.....	31
Εικόνα 16 – Η εικόνα της ΚΙ στην Ελλάδα με μια ματιά - Πηγή: (ECFS, 2018).....	32
Εικόνα 17 – Τιμές σπυρομέτρησης και z-BMI των Ελλήνων ασθενών - Πηγή: (ECFS, 2018)	36

Πίνακες

Πίνακας 1 – Δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού της μελέτης	45
Πίνακας 2 – Τιμές σπυρομέτρησης και z-BMI στην επίσκεψη Α	45
Πίνακας 3 - Τιμές σπυρομέτρησης και z-BMI στην επίσκεψη Β	46
Πίνακας 4 – Συγκριτικός πίνακας επισκέψεων Α & Β	46

2. Περίληψη

Εισαγωγή: Κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας COVID-19 το 2020, η Ελλάδα υιοθέτησε αυστηρά μέτρα περιορισμού κυκλοφορίας. Οι περιορισμοί, οι νέες προσεγγίσεις και η αλλαγή του τρόπου ζωής κρίθηκαν απαραίτητες προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι συνέπειες της νόσου. Τις μεγαλύτερες προκλήσεις τις υφίστανται οι ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού. Οι ασθενείς με Κυστική Ίνωση αποτελούν μια από τις πιο ευάλωτες ομάδες, δεδομένου ότι το κυρίαρχο πρόβλημα εντοπίζεται στην ελλιπή αναπνευστική λειτουργία τους. Η κυστική ίνωση (ΚΙ) είναι μια σπάνια, γενετική κληρονομούμενη χρόνια νόσος. Χαρακτηρίζεται από σοβαρές νοσηρότητες και υψηλή πρόωρη θνησιμότητα. Αποτελεί το συχνότερο θανατηφόρο γενετικό νόσημα της λευκής φυλής και κληρονομείται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα. Το 2017, πάνω από 70.000 άνθρωποι ζούσαν με ΚΙ παγκοσμίως ενώ στην Ελλάδα εκτιμάται ότι υπάρχουν περισσότεροι από 1.000 ασθενείς, εκ των οποίων οι μισοί περίπου (54%) είναι μεγαλύτεροι από 18 ετών, ενώ οι φορείς ξεπερνούν τις 500.000.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της επίπτωσης της πρώτης απαγόρευσης κυκλοφορίας, που εφαρμόστηκε λόγω της πανδημίας COVID-19, στην αναπνευστική λειτουργία και τη σωματική ανάπτυξη των ασθενών με κυστική ίνωση (ΚΙ), που παρακολουθούνται στο Τμήμα Κυστικής Ίνωσης του Νοσοκομείου «Η Αγία Σοφία».

Μέθοδος: Αναλύθηκαν δεδομένα της αναπνευστικής λειτουργίας και του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) 103 ασθενών με ΚΙ, ηλικίας από 5,0 έως 23,0 ετών πριν και μετά την περίοδο (10 Μαρτίου 2020 έως 5 Μαΐου 2020) της απαγόρευσης της κυκλοφορίας (lockdown) λόγω COVID 19.

Αποτελέσματα: Από την ανάλυση προέκυψε ότι ο ΔΜΣ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά (οι τιμές του ΔΜΣ ήταν $0,36 \pm 1,09$ και $0,36 \pm 1,11$ πριν και μετά το lockdown αντίστοιχα) αλλά υπήρξε σημαντική βελτίωση στην αναπνευστική λειτουργία κατά το ίδιο διάστημα και συγκεκριμένα (οι τιμές $ppFEV_1$ ήταν $99,09 \pm 17,85$ και $105,55 \pm 17,73$ πριν και μετά το lockdown αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκε καμιά συσχέτιση της κλινικής εικόνας των ασθενών με το φύλο, την παγκρεατική ανεπάρκεια ή τον τόπο διαμονής.

Συμπεράσματα: Η περίοδος της απαγόρευσης της κυκλοφορίας και τα μη αναμενόμενα θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την αναπνευστική λειτουργία υπογραμμίζει την προσαρμοστική ικανότητα των παιδιών με ΚΙ σε ένα διαρκώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον γεμάτο προκλήσεις.

Abstract

Introduction: During the first wave of the COVID-19 pandemic in 2020, Greece ηας imposed a strict lockdown. The restrictions, the new approaches and lifestyle changes were deemed necessary in order to minimize the consequences of the disease. The vulnerable groups have faced the biggest challenges. Cystic Fibrosis patients consist one of the most vulnerable groups, as their predominant problem is related to their respiratory malfunction. Cystic fibrosis (CF) is a rare, genetically inherited chronic disease. It is characterized by severe morbidity and high premature mortality. It is the most common genetic disease of the Caucasians and is inherited with the remaining autosomal character. In 2017, more than 70,000 people lived with CF worldwide while in Greece it is estimated that there are more than 1,000 patients, of which about half (54%) are older than 18 years, and the carriers are estimated to be more than 500,000.

Scope: The aim of this study was to investigate the impact of the first lockdown, due to the COVID-19 pandemic, on the respiratory function and physical development of patients with cystic fibrosis (CF), who were monitored in the Cystic Fibrosis Department of the ‘Agia Sofia’ Hospital.

Method: The respiratory function (ppFEV₁) and the Body Mass Index (BMI) of 103 patients with CF, aged 5.0 to 23.0 years were analysed before and after the lockdown period due to COVID-19 (from March 10th, 2020 till May 5th, 2020).

Results: The analysis showed that the BMI did not change significantly (BMI values were $0,36 \pm 1,09$ and $0,36 \pm 1,11$ before and after the lockdown respectively) but there was a significant improvement in respiratory function for the same period (ppFEV₁ values were $99,09 \pm 17,85$ and $105,55 \pm 17,73$ before and after the lockdown respectively). No correlation was observed between patients' clinical picture with the gender, the pancreatic insufficiency status, or the place of residence.

Conclusions: The period of curfew and the unexpected positive results in terms of respiratory function, underlines the adaptability of children with CF in an ever-changing environment full of challenges.

Λέξεις κλειδιά: cystic fibrosis, COVID-19, lockdown, CFTR, patient registries

3. Εισαγωγή

Η κυστική ίνωση (CF) είναι μια πολυσυστηματική γενετική νόσος που χαρακτηρίζεται από συννοσηρότητες όπως σακχαρώδη διαβήτη σχετιζόμενο με την ΚΙ (CFRD), ηπατική νόσο, υποσιτισμό και οδηγεί προοδευτικά σε χρόνια πνευμονική νόσο (Cosgriff R. et al, 2020). Στην Ελλάδα εκτιμάται ότι υπάρχουν περισσότεροι από 1.000 ασθενείς, εκ των οποίων οι μισοί περίπου (54%) να είναι μεγαλύτεροι από 18 ετών (ECFS, 2018), ενώ οι φορείς ξεπερνούν τις 500.000 (Σύλλογος γαι την Κυστική Ίνωση, 2021). Η προοδευτική επιβάρυνση της νόσου, οι συννοσηρότητες, οι απαιτήσεις της καθημερινής θεραπείας και οι συχνές νοσηλείες επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Οι προκλήσεις, που σε παγκόσμιο επίπεδο η κοινωνία αντιμετωπίζει λόγω της πανδημίας COVID-19, είναι πολλές και σημαντικές. Οι περιορισμοί, οι νέες προσεγγίσεις και η αλλαγή του τρόπου ζωής κρίθηκαν απαραίτητες προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι συνέπειες της νόσου. Τις μεγαλύτερες προκλήσεις τις υφίστανται οι ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού (πχ ηλικιωμένοι και άνθρωποι με χρόνια σοβαρά νοσήματα και βεβαρυμμένη υγεία). Οι ασθενείς με Κυστική Ίνωση αποτελούν μια από τις πιο ευάλωτες ομάδες, δεδομένου ότι το κυρίαρχο πρόβλημα εντοπίζεται στην ελλιπή αναπνευστική λειτουργία τους.

Οι ασθενείς με Κυστική Ίνωση οφείλουν να προσέρχονται σε τακτικά ραντεβού (συνήθως κάθε τρεις μήνες) σε κέντρο αναφοράς προκειμένου να αξιολογείται η πορεία τους και να γίνονται και οι καθιερωμένες κλινικές δοκιμασίες. Η ακριβής τήρηση της καθημερινής ρουτίνας (άσκηση, φυσικοθεραπείες, λήψη θεραπειών κλπ), η τακτική επαφή και παρακολούθηση από το Ιατρικό προσωπικό και η αποφυγή συγχρωτισμού (προς αποφυγή μόλυνσης) δοκιμάστηκαν περισσότερο στη διάρκεια του lockdown.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση της επίπτωσης της πρώτης απαγόρευσης κυκλοφορίας (lockdown), που εφαρμόστηκε λόγω της πανδημίας COVID-19, στην υγεία των ασθενών με ΚΙ και στις υπηρεσίες υγείας/κλινικά πρωτόκολλα του κέντρου ΚΙ του Νοσοκομείου Αγία Σοφία.

Το τμήμα ΚΙ του Νοσοκομείου Αγία Σοφία λειτουργεί από το 1961 και από το 1987 εντάχθηκε στο ΕΣΥ ως αυτοδύναμο τμήμα. Στο διάστημα των τελευταίων 34 ετών διαγνώστηκαν και είχαν τακτική παρακολούθηση πάνω από 750 ασθενείς. Είναι το μεγαλύτερο κέντρο του είδους του στην Ελλάδα και ένα από τα μεγαλύτερα, όσον αφορά στον αριθμό των ασθενών, της Ευρώπης, παρακολουθώντας σήμερα περισσότερα από 300 παιδιά με ΚΙ. Οι

ασθενείς παρακολουθούνται σε τακτική βάση με επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία του Τμήματος ανά 1-3 μήνες, ενώ ένας μικρός αριθμός παιδιών νοσηλεύεται κάθε μήνα στο Νοσοκομείο (περίπου 20-25 παιδιά).

Κατά την περίοδο από τις 10 Μαρτίου 2020 έως 4 Μαΐου 2020, το κέντρο ΚΙ του Αγία Σοφία διέκοψε την λειτουργία του λόγω αδυναμίας της εξέτασης των ασθενών με φυσική παρουσία. Από τις 5 Μαΐου 2020 άρχισε η σταδιακή επαναλειτουργία του τακτικού εξωτερικού ιατρείου του Τμήματος Κυστικής Ίνωσης τηρώντας όλα τα απαραίτητα μέτρα για την προφύλαξη από τον COVID-19.

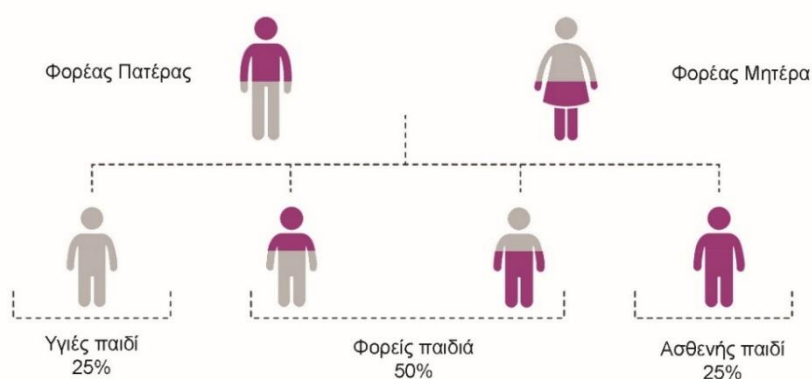
Στην εργασία καταγράφηκαν οι τιμές των εδραιωμένων δεικτών κλινικής αποτελεσματικότητας (ppFEV1 & BMI), των ασθενών με ΚΙ που παρακολουθούνταν στο Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία πριν και κατά την διάρκεια της καραντίνας, προκειμένου να αξιολογήσει και να εντοπίσει διακριτές διαφορές. Η καταγραφή ανωνυμοποιημένων δεδομένων ήταν πλήρως συμβατή με τις Αρχές του GDPR.

Στην καταγραφή συμπεριελήφθησαν ασθενείς μεγαλύτεροι των 5 ετών (έτσι ώστε να μπορούν να εκτελέσουν με αξιοπιστία σπιρομέτρηση) που προσήλθαν για εξέταση το διάστημα μεταξύ 5/5/2020-5/8/2020 και που είχαν εξεταστεί στο τμήμα και στο διάστημα μεταξύ 10/12/2019-10/3/2020, δηλαδή είχαν απαραίτητα εξεταστεί εντός του τριμήνου πριν και εντός του τριμήνου μετά την καραντίνα. Ασθενείς οι οποίοι στα συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα ή και κατά τη διάρκεια της καραντίνας είχαν νοσηλευτεί εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

4. Θεωρητικό Μέρος

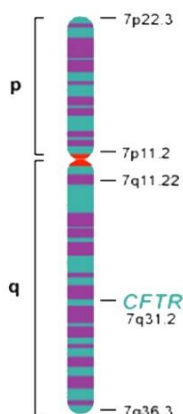
5. Κυστική Ίνωση – Αιτιολογία & Παθοφυσιολογία

Η κυστική ίνωση (ΚΙ) είναι μια σπάνια, γενετική κληρονομούμενη χρόνια νόσος (Dechecchi, 2018). Χαρακτηρίζεται από σοβαρές νοσηρότητες και υψηλή πρόωρη θνησιμότητα (Lieu TA et al, 2011) & (Schweibert EM et al, 1998). Αποτελεί το συχνότερο θανατηφόρο γενετικό νόσημα της λευκής φυλής και κληρονομείται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα (Riordan, J. R. et al, 1989).



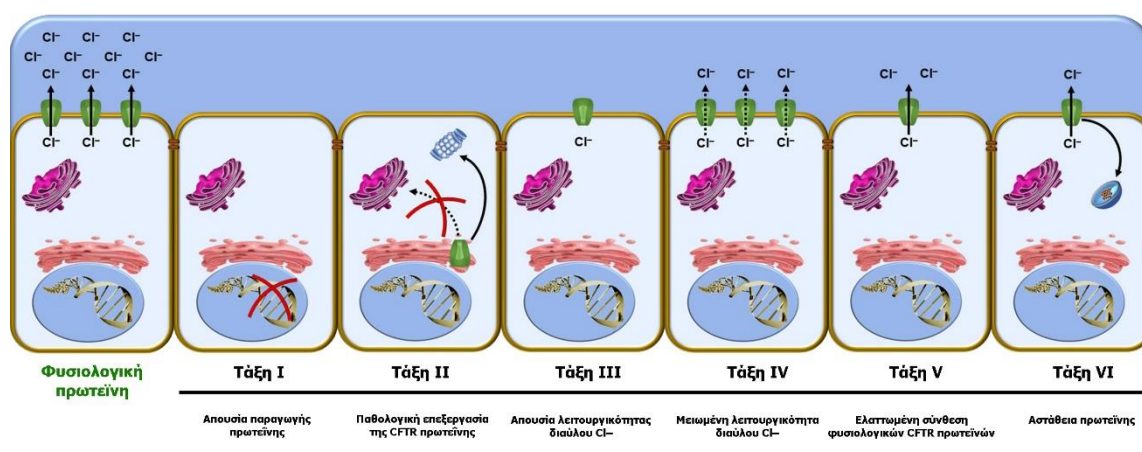
Εικόνα 1 - Κληρονομικότητα και Υπολειπόμενος Αυτοσωματικός χαρακτήρας - Προσαρμογή από (Invitra, χ.χ.)

Η ΚΙ προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο που ονομάζεται *διαμεμβρανικός ρυθμιστής αγωγιμότητας στην κυστική ίνωση* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) και συγκεκριμένα στο χρωμόσωμα 7 (Derichs N, 2013) & (Ratjen FA, 2009).



Εικόνα 2 - Χρωμόσωμα 7 - Πηγή: (SlidePlayer, χ.χ.)

Περισσότερες από 2.000 μεταλλάξεις έχουν ανιχνευτεί σε όλα τα τμήματα του CFTR γονιδίου (CFTR2, 2021) και επηρεάζουν ένα ή περισσότερα στάδια από την παραγωγή έως την τελική ωρίμανση της πρωτεΐνης. Με βάση τη διαταραχή στην παραγωγή και τη λειτουργία της, οι μεταλλάξεις της ΚΙ κατατάσσονται σε πέντε ή έξι κατηγορίες-τάξεις (Castellani, C. & Assael, B. M. , 2017), (Davies, J. C., 2008), (Veit, G. et al, 2016) & (Zielenski, J., 2000). Κάποιες μεταλλάξεις μπορεί να ανήκουν σε περισσότερες από μια τάξεις.



Εικόνα 3 - Κατηγορίες μεταλλάξεων στην ΚΙ - Προσαρμογή από (Lopes-Pacheco M, 2016)

Η πρωτεΐνη CFTR εντοπίζεται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων, τα οποία είναι κύτταρα ιστού εξειδικευμένα για απορρόφηση, έκκριση ή για να δράσουν ως φραγμός (Lowe, J. S., & Anderson, P. G., 2015). Η πρωτεΐνη στην ουσία λειτουργεί κυρίως ως διάυλος χλωριούχων και διττανθρακικών ιόντων στα επιθηλιακά κύτταρα (Ratjen, F., & Grasemann, H., 2012).

Σε άτομα με ΚΙ, η μείωση της ποσότητας και/ή της λειτουργίας της CFTR πρωτεΐνης οδηγεί σε μειωμένη μεταφορά ιόντων μέσω των επιθηλιακών μεμβρανών. Η κατάσταση αυτή διαταράσσει τη συγκέντρωση ιόντων που απαιτείται για τη διατήρηση της φυσιολογικής ομοιόστασης υγρού, προκαλώντας προβλήματα τόσο στους πνεύμονες όσο και σε άλλα όργανα λόγω της συσσώρευσης παχιάς βλέννας (Paranjape, S. M. & Mogayzel, P. J., 2018) & (Ratjen, F., & Grasemann, H., 2012). Η δημιουργία παχύρευστων εκκρίσεων οδηγεί σε αποφρακτική πνευμονοπάθεια και παγκρεατική ανεπάρκεια (Cutting, G. R., 2006), (O'Sullivan, B. P., & Freedman, S. D., 2009).

Ο ρόλος της πρωτεΐνης CFTR στους πνεύμονες

Η απόφραξη των αεραγωγών από τη βλέννα αποτρέπει την κανονική κάθαρση των παγιδευμένων παθογόνων, οδηγώντας σε επίμονη φλεγμονή και λοίμωξη (Proesmans, M. et al, 2008), (Ratjen, F., & Grasemann, H., 2012) & (Somayaji, R. et al, 2017). Καθώς η φλεγμονή προάγει επίσης την έκκριση βλέννας, αυτό δημιουργεί έναν κύκλο χρόνιας κατακράτησης βλέννας, λοίμωξης και φλεγμονής (Ratjen, F., & Grasemann, H., 2012). Αυτός ο χρόνιος φλεγμονώδης κύκλος βλάπτει τους αεραγωγούς και τον περιβάλλοντα πνευμονικό ιστό, προκαλώντας προοδευτική μείωση της χωρητικότητας και της λειτουργίας των πνευμόνων με την πάροδο του χρόνου (Lyczak, J. et al, 2002) & (Somayaji, R. et al, 2017).

Ο ρόλος της πρωτεΐνης CFTR στο γαστρεντερικό σύστημα

Η παγκρεατική ανεπάρκεια, η οποία χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή πέψη της τροφής, συγκαταλέγεται μεταξύ των πρώτων και συνηθέστερων επιπλοκών που σχετίζονται με την ΚΙ, και παρατηρείται στο 85-90% των ατόμων με ΚΙ εντός του πρώτου έτους της ζωής (O'Sullivan, B. P., & Freedman, S. D., 2009). Σε υγιή άτομα, η πρωτεΐνη CFTR ελέγχει την έκκριση χλωριούχου και διττανθρακικού εντός του παγκρέατος, όπου διατηρείται υψηλή συγκέντρωση πρωτεϊνών (δηλαδή πεπτικά ένζυμα) (Saint-Criq, V., & Gray, M. A., 2017). Η έκκριση διττανθρακικού στο πάγκρεας έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς το όξινο ανθρακικό άλας δρα για την εξουδετέρωση του στομαχικού οξέος και παρέχει ένα βέλτιστο pH για τη λειτουργία των πεπτικών ενζύμων (Gibson-Corley, K. N. et al, 2016).

Σε άτομα με ΚΙ, η έλλειψη λειτουργικής CFTR έχει ως αποτέλεσμα την προβληματική σύνθεση παγκρεατικών εκκρίσεων, μειωμένου όγκου, χαμηλότερου pH (δηλ. περισσότερο όξινο) και υψηλότερης συγκέντρωσης πρωτεϊνών. Αυτές οι όξινες, πολύ συμπυκνωμένες εκκρίσεις οδηγούν σε απόφραξη στους παγκρεατικούς αγωγούς και προοδευτική βλάβη στο πάγκρεας με την πάροδο του χρόνου (Gibson-Corley, K. N. et al, 2016). Η βλάβη στο πάγκρεας έχει ως συνέπεια την έλλειψη λειτουργικών πεπτικών ενζύμων και με την πάροδο του χρόνου, πολλοί ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές στην παραγωγή ινσουλίνης που μπορεί τελικά να οδηγήσει σε διαβήτη που σχετίζεται με την ΚΙ (O'Sullivan, B. P., & Freedman, S. D., 2009).

Καθώς τα άτομα με ΚΙ έχουν εξασθενημένη έκκριση όξινου ανθρακικού άλατος λόγω έλλειψης λειτουργικής πρωτεΐνης CFTR, το οξύ του στομάχου δεν εξουδετερώνεται σωστά εντός του λεπτού εντέρου, μειώνοντας περαιτέρω την πέψη και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών (De Lisle, R. C., & Borowitz, D, 2013). Αυτή η μειωμένη έκκριση ιόντων προκαλεί υπερβολική απορρόφηση νερού από το έντερο. Σε νεογέννητα, αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση μηκώνιου (δηλαδή βλέννα, εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, αμνιακό υγρό, χολή και νερό) κατά μήκος της επιθηλιακής επένδυσης του εντέρου και επακόλουθες εντερικές αποφράξεις και πρόκληση ειλεού (MI - Meconium ileus) (De Lisle, R. C., & Borowitz, D, 2013). Η απόφραξη μπορεί επίσης να συμβεί σε ηλικιωμένους ασθενείς και αναφέρεται ως αποφρακτικό σύνδρομο του περιφερικού εντέρου (DIOS - Distal intestinal obstructive syndrome) (De Lisle, R. C., & Borowitz, D, 2013).

Αν και το MI και το DIOS είναι παρόμοια, είναι πιθανώς διαφορετικές οντότητες, καθώς λιγότερες από τις μισές περιπτώσεις ασθενών που αναπτύσσουν το DIOS είχαν MI ως βρέφη. Επιπλέον, μελέτες γενετικής έχουν δείξει ότι η ανάπτυξη του DIOS προκαλείται κυρίως από περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενώ υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που υποδηλώνουν γενετικό κίνδυνο για MI (De Lisle, R. C., & Borowitz, D, 2013).

Ο ρόλος της πρωτεΐνης CFTR στο ήπαρ

Το ήπαρ και η χοληφόρος οδός επηρεάζονται επίσης από την έλλειψη λειτουργικής πρωτεΐνης CFTR, με αποτέλεσμα σοβαρές επιπλοκές να παρατηρούνται σε περίπου 5-10% των ατόμων με ΚΙ (United Kingdom Cystic Fibrosis Trust (CFT), 2017). Η σοβαρή ηπατική εμπλοκή, που ονομάζεται ηπατική νόσος που σχετίζεται με την ΚΙ, σχετίζεται με την πρόωμη έναρξη παγκρεατικής ανεπάρκειας (Kobelska-Dubiel, N. et al, 2014). Το CFTR ρυθμίζει την έκκριση του χλωρίου, του νατρίου και του διττανθρακικού εντός των χοληφόρων πόρων, διατηρώντας το ουδέτερο pH και το χαμηλό ιξώδες της χολής (Kobelska-Dubiel, N. et al, 2014).

Σε άτομα με ΚΙ, η ανεπάρκεια λειτουργικής πρωτεΐνης CFTR οδηγεί σε συσσώρευση παχιάς, όξινης χολής (Kobelska-Dubiel, N. et al, 2014). Αυτή η στάσιμη, παχιά και κολλώδης χολή συσσωρεύει παθογόνα, οδηγώντας σε χρόνια λοίμωξη και φλεγμονή, παρόμοια με τις προηγουμένως περιγραφείσες φλεγμονώδεις διαδικασίες των πνευμόνων (Kobelska-Dubiel, N. et al, 2014). Με την πάροδο του χρόνου, η ηπατική νόσος οδηγεί σε έναν κύκλο απόφραξης

και φλεγμονής που μπορεί να οδηγήσει σε ουλές, ίνωση και κίρρωση του ήπατος (Kobelska-Dubiel, N. et al, 2014).

6. Ιστορική επισκόπηση των επιστημονικών και κλινικών εξελίξεων στην Κυστική Ίνωση (ΚΙ)

Η κατανόηση της ΚΙ από την επιστημονική κοινότητα δεν ήταν άμεση. Οι πρώτες αναφορές τοποθετούνται πολύ παλιά όταν άρχισαν να καταγράφονται τα πρώτα περιστατικά με «μαγεμένα» παιδιά με αλμυρό δέρμα, πιθανότατα αναφέρονταν σε παιδιά με ΚΙ (Welsh MJ et al, 2004). Η ΚΙ τελικά αναγνωρίστηκε ως μια ξεχωριστή ασθένεια το 1938 (Quinton PM, 1999) & (Andersen DH, 1938).

Οι πρώτες σημαντικές ανακαλύψεις για την ΚΙ έγιναν την δεκαετία του 1930. Εκείνη την εποχή, ήταν σύνηθες για τους ασθενείς να πεθαίνουν από υποσιτισμό τους πρώτους μήνες της ζωής τους (Andersen DH, 1938) & (Wilschanski M et al, 2007).

Σημαντικά ορόσημα για την ΚΙ αποτελούν οι παρακάτω χρονιές:

Πρώτη αναφορά Κυστικής Ίνωσης - 1936

Ο Καθηγητής Guido Fanconi θεωρείται από πολλούς ως ο πρώτος που περιγράφει σαφώς την ΚΙ σε μια εργασία του που δημοσιεύθηκε το 1936 κατά τη διάρκεια της θητείας του ως καθηγητής παιδιατρικής στη Ζυρίχη. Στο άρθρο με τίτλο «Das Coeliacsyndrom bei Angeborenerzystischerpankreasfibromatose und bronchiektasen» περιγράφει τη σχέση μεταξύ κοιλιοκάκης, κυστικής ίνωσης του παγκρέατος και της βρογχιεκτασίας (Frías JP et al, 2019).

Συσχέτιση Κυστικής Ίνωσης με παθολογία πνευμόνων και εντέρου – 1938

Η Δρ Dorothy Hansine Andersen στη Νέα Υόρκη, πιστώνεται με την πρώτη δημοσίευση μελετών αυτοψίας σε υποσιτισμένα βρέφη αποκαλύπτοντας μια ασθένεια επιθετικών εκκρίσεων που φράζουν τους αδενικούς αγωγούς του παγκρέατος, την οποία χαρακτήρισε ως «κυστική ίνωση του παγκρέατος» (Andersen DH, 1938) & (Oakes EH et al, 2007). Η Andersen έγινε η πρώτη επιστήμονας που περιγράφει την ΚΙ του παγκρέατος συσχετίζοντάς τη με τις παθολογίες του πνεύμονα και του εντέρου που είχαν παρατηρηθεί.

Η διατροφική προσέγγιση της Δρ. Andersen περιελάμβανε ορισμένες συστάσεις (όπως γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες, χαμηλά λιπαρά), συμπλήρωση με βιταμίνες και χορήγηση παγκρεατίνης, που είναι ένας συνδυασμός παγκρεατικών ενζύμων για την υποστήριξη της πέψης (Littlewood J., 2004).

Σύσταση Ιδρύματος Κυστικής Ίνωσης στις ΗΠΑ - 1955

Είναι η χρονιά που το Ίδρυμα Κυστικής Ίνωσης των ΗΠΑ (CFF) ιδρύθηκε από μια ομάδα εθελοντών, συμπεριλαμβανομένων γονέων παιδιών με ΚΙ και γιατρών, στη Φιλαδέλφεια της Πενσυλβανίας (CFF, 2005). Οι κύριοι στόχοι του Ιδρύματος ήταν η παροχή επιχορηγήσεων για έρευνα στην ΚΙ, η υποστήριξη κλινικών δοκιμών και η χρηματοδότηση και αναγνώριση Κέντρων Φροντίδας για ασθενείς με ΚΙ (CFF, n.d.).

Ανάπτυξη του τεστ ιδρώτα για τη διάγνωση και διαφορο-διάγνωση της ΚΙ - 1959

Τα ευρήματα από τη μελέτη του Dr. Paul Di Sant'Agnese σχετικά με τα επίπεδα ηλεκτρολυτών ιδρώτα σε ασθενείς με ΚΙ οδήγησαν στην ανάπτυξη της δοκιμασίας ιδρώτα. Το τεστ ιδρώτα είναι ένα από τα κύρια διαγνωστικά τεστ που χρησιμοποιούνται ακόμη για τη διάγνωση και τη διαφοροποίηση της ΚΙ από άλλες ασθένειες (Davis PB., 2006). Η ανάπτυξη του τεστ πιστώνεται στους Dr. Lewis Gibson και Dr. Robert Cooke και θεωρείται ως το χρυσό πρότυπο διαγνωστικό τεστ για την CF σήμερα (Rose JB et al, 2009) & (Farrell, P. M. et al, 2008).

Εφαρμογή ολοκληρωμένης διάγνωσης και θεραπείας της ΚΙ - 1964

Η πρόοδος της επιστημονικής έρευνας και της διάγνωσης επέφερε δραματικές αλλαγές στην κλινική φροντίδα τη δεκαετία του 1960. Το 1964, μία από τις σημαντικότερες κλινικές εξελίξεις ήρθε με τη μορφή του «ολοκληρωμένου, εντατικού προφυλακτικού και θεραπευτικού σχήματος» για τη θεραπεία του CF (Matthews LW et al, 1964) & (Littlewood J., 2004). Το πρόγραμμα σχεδιάστηκε για την εφαρμογή ολοκληρωμένης διάγνωσης και θεραπείας, με

ιδιαίτερη έμφαση στη διαχείριση των ακόλουθων 3 πτυχών της νόσου: απόφραξη των αεραγωγών, πνευμονική λοίμωξη και υποσιτισμός (Matthews LW et al, 1964) & (Davis PB., 2006).

Σύσταση Ευρωπαϊκής Ομάδας Εργασίας για την Κυστική Ίνωση - 1969

Η Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για την Κυστική Ίνωση (EWGCF) ιδρύθηκε το 1969 ως μηχανισμός διεπιστημονικής συζήτησης της έρευνας στην ΚΙ. Το 1997, το EWGCF οργανώθηκε καλύτερα και άρχισε να διοργανώνει ετήσια συνέδρια σε διάφορες τοποθεσίες σε όλη την Ευρώπη. Το περιοδικό του EWGCF, The Journal of Cystic Fibrosis, άρχισε να δημοσιεύεται το 2002. Από τότε, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κυστικής Ίνωσης (ECFS) συνέχισε να αναπτύσσεται και να επεκτείνει την αποστολή της, η οποία περιλαμβάνει τη διαχείριση του μητρώου ασθενών που τηρεί (ECFS, 2021).

Κωδικοποίηση του γονιδίου της ΚΙ - 1980 – 1990

Το 1981, ο Δρ Michael Knowles ανακάλυψε ότι η διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού στο ρινικό επιθήλιο των ασθενών με ΚΙ ήταν πιο αρνητική από ό, τι σε άτομα που δεν είχαν ΚΙ (Kreindler JL., 2010) & (Knowles M et al, 1981).

Το Νοέμβριο του 1985 επιβεβαιώθηκε η σημασία του χρωμοσώματος 7 στο γονίδιο CFTR (Kreindler JL., 2010) & (Wainwright BJ et al, 1985).

Το 1989, αναγνωρίστηκε το γονίδιο της ΚΙ (Tsui L-C, Dorfman R., 2013) & (Kerem BS et al, 1989). Η πρωτεΐνη που κωδικοποιήθηκε από αυτό το γονίδιο αναγνωρίστηκε αργότερα. Η ελαττωματική πρωτεΐνη που λειτουργεί ως κανάλι ιόντων χλωριδίου είναι το βασικό υποκείμενο πρόβλημα στην ΚΙ (Egan M., 2011) & (Rosser MFN et al, 2009).

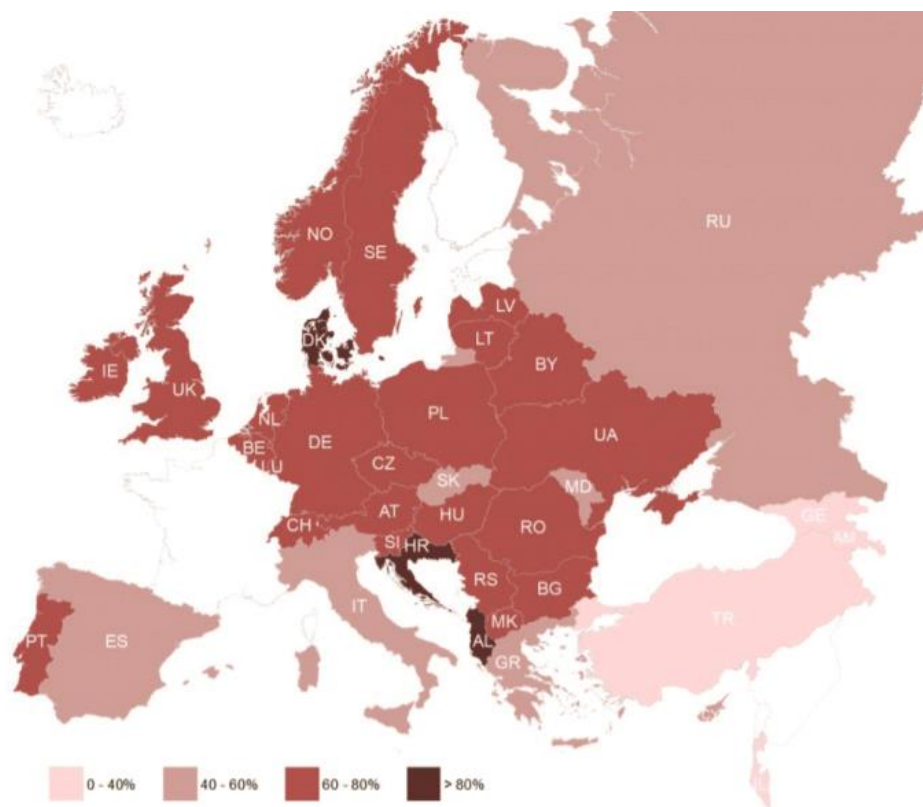
7. Επιδημιολογία

Το 2017, πάνω από 70.000 άνθρωποι ζούσαν με ΚΙ παγκοσμίως (Kelly J, 2017). Οι μεταλλάξεις F508del είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος μεταλλάξεων και εμφανίζονται στο 83 90% των ατόμων με ΚΙ από τις ΗΠΑ, τον Καναδά και την Ευρώπη (Cystic Fibrosis Canada (CFC), 2018), (Cystic Fibrosis Foundation (CFF), 2019), (United Kingdom Cystic Fibrosis Trust (CFT), 2020), (Registre Français de la Mucoviscidose (RFM), 2019).

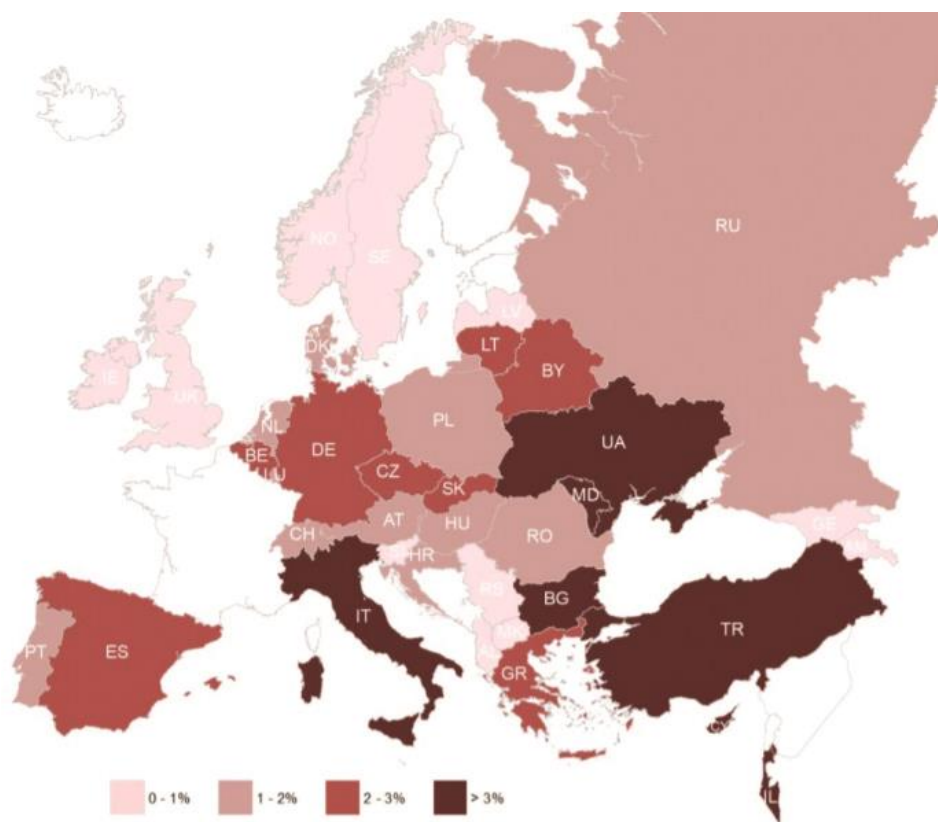
Η συχνότητα και η κατανομή των μεταλλάξεων CFTR ποικίλλουν ανάλογα με τον πληθυσμό. Πολύ λίγες μεταλλάξεις έχουν παγκόσμια συχνότητα πάνω από 0,1%, αλλά μερικές μπορούν να επιτύχουν υψηλή επικράτηση (prevalence) σε επιλεγμένους πληθυσμούς (ECFS, 2018).

Mutation name	Number of alleles	Percentage among tested	Country with highest allele frequency
F508del	49246	60.27	Albania (81.4%)
G542X	2219	2.72	Armenia (8.9%)
N1303K	1734	2.12	Italy (5.6%)
G551D	1120	1.37	Ireland (8.5%)
W1282X	937	1.15	Israel (23.0%)
CFTRdele2,3	899	1.10	Belarus (6.8%)
3849+10kbC->T	846	1.04	Lithuania (14.6%)
R117H	846	1.04	Ireland (3.0%)
2789+5G->A	823	1.01	Italy (2.9%)
1717-1G->A	680	0.83	Switzerland (3.1%)
R553X	666	0.82	Switzerland (2.2%)
621+1G->T	597	0.73	Greece (6.4%)
2183AA->G	565	0.69	Armenia (8.9%)
D1152H	504	0.62	Israel (5.5%)
G85E	451	0.55	Israel (2.6%)
R347P	449	0.55	Luxembourg (2.6%)
1677delTA	423	0.52	Georgia (44.4%)
R1162X	410	0.50	Slovenia (5.1%)

Εικόνα 4 - Υψηλή επικράτηση μεταλλάξεων σε επιλεγμένους πληθυσμούς - (ECFS, 2018)



Εικόνα 5 - Γεωγραφική κατανομή της μετάλλαξης F508del (ECFS, 2018)



Εικόνα 6 - Γεωγραφική κατανομή της μετάλλαξης N1303K (ECFS, 2018)

Οι Έλληνες ασθενείς με ΚΙ που είναι καταγεγραμμένοι στο ECFS, είναι λίγο περισσότεροι από 600

Country	Patients registered, not lost to follow-up	Patients seen	Estimated coverage 2018
Albania	128	112	80%
Armenia	33	28	>70%
Austria	816	793	>90%
Belarus ¹	111	111	>60%
Belgium*	1314	1298	>90%
Bulgaria	193	192	>70%
Croatia** ¹	132	123	>95%
Cyprus	26	15	>80%
Czech Republic*	636	615	99%
Denmark*	528	512	99%
France* ²	6940	6940	>90%
Georgia ³	72	71	>80%
Germany*	6361	6361	80%
Greece**	611	588	>95%
Hungary*	498	496	90%
Ireland* ⁴	1288	1224	90%
Israel**	589	537	>95%
Italy*	5531	5501	95%
Latvia	42	37	>90%
Lithuania	28	24	52%
Luxembourg	39	38	>95%
Rep of Moldova	64	56	>90%
The Netherlands*	1473	1394	>90%
North Macedonia	127	119	>90%
Norway*	294	290	>80%
Poland	917	882	>60%

Εικόνα 7 - Ασθενείς εγγεγραμμένοι στην καταγραφή του ECFS (ECFS, 2018)

όμως υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι είναι περισσότεροι από 1.000.

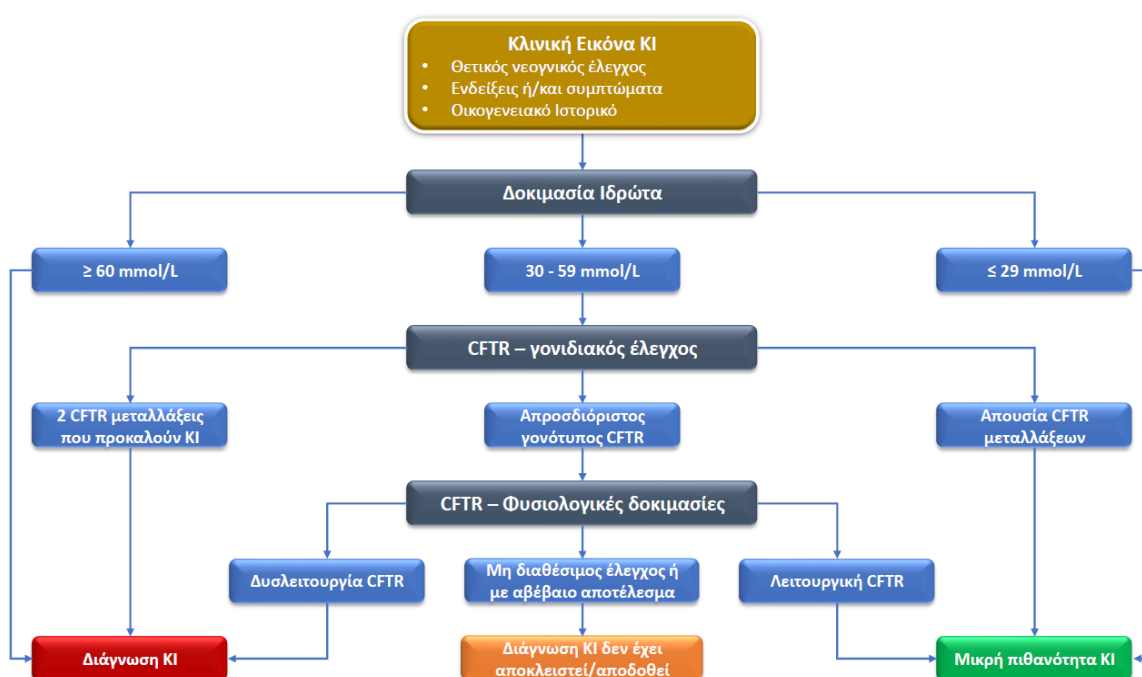
Στη Βόρεια Ευρώπη η συχνότητα των φορέων είναι περίπου 4-5%, ενώ η επίπτωση της νόσου ανέρχεται σε 1:2.000-1:2.500 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Στην Ελλάδα παρόμοια συχνότητα φορέων και αναμένονται περίπου 40 γεννήσεις ασθενών κάθε χρόνο, εκτίμηση που πιθανώς να τροποποιηθεί λόγω της αυξανόμενης ευαισθητοποίησης του κοινού για τη νόσο αλλά και λόγω της επίπτωσης της πανδημίας COVID στις γεννήσεις.

8. Διάγνωση ΚΙ

Η διάγνωση της ΚΙ βασίζεται σε κλινικά χαρακτηριστικά και επιβεβαιωτικές δοκιμές (όπως ο θετικός έλεγχος ιδρώτα, ανίχνευση μεταλλάξεων γονιδίων CFTR κατόπιν γονοτυπικού ελέγχου κα) (Mishra A et al, 2005) & (Rosenstein BJ & Cutting GR., 1998).

Η κύρια δοκιμή για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του CF είναι η δοκιμασία ιδρώτα. Κάθε άτομο που εμφανίζει σημεία ή συμπτώματα ΚΙ πρέπει να υποβληθεί σε δοκιμή ιδρώτα ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα του νεογνικού ελέγχου (Farrell, P. M. et al, 2008).

Η διαδικασία που πρέπει να ακολουθηθεί προκειμένου να αποδοθεί η διάγνωση είναι η παρακάτω:



Εικόνα 8 – Διάγνωση ΚΙ (α) - Προσαρμογή από (Farrell, P. M. et al, 2017)

Όπως έχει αναφερθεί ήδη, υπάρχουν αρκετές μέθοδοι που βοηθούν στην τελική διάγνωση της ΚΙ, κάποιες από αυτές είναι ευρέως χρησιμοποιούμενες και κάποιες όχι, όπως η ελαστάση κοπράνων, η διαφορά ρινικού δυναμικού κα. Παρακάτω παρατίθενται οι κυριότερες διαγνωστικές μέθοδοι.

Δοκιμασία ιδρώτα

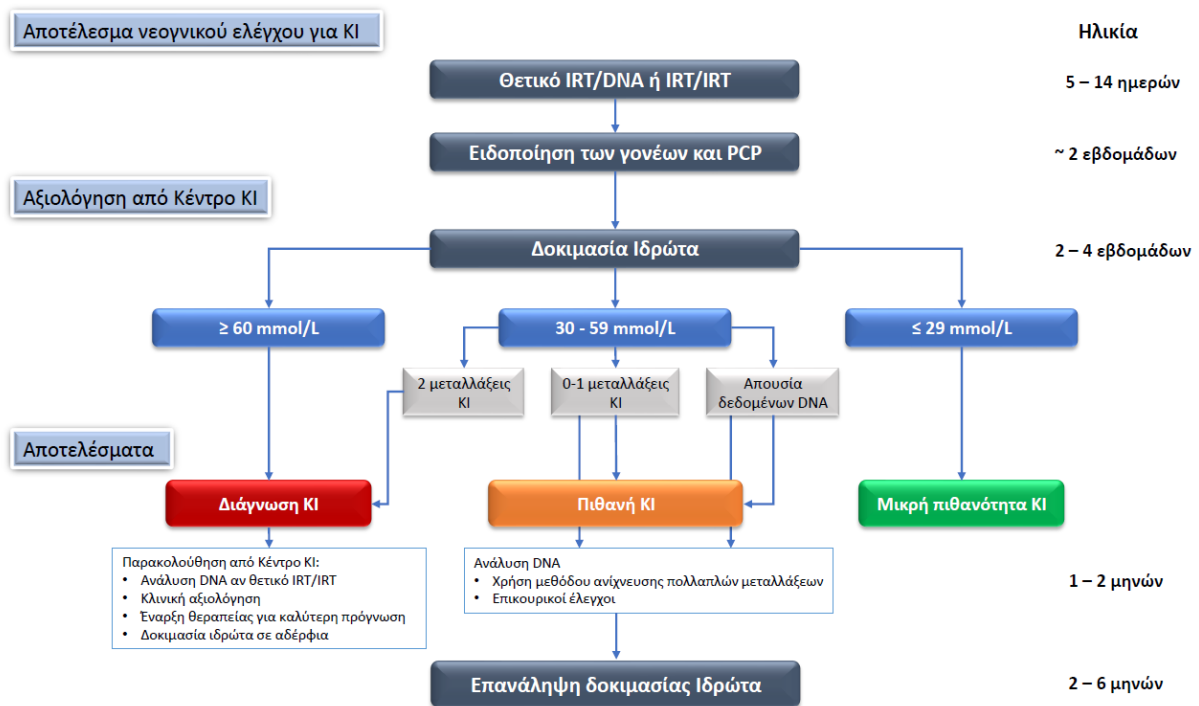
Σε υγιή άτομα, η περιεκτικότητα του αλατιού στον ιδρώτα ρυθμίζεται αυστηρά προκειμένου να διατηρηθούν χαμηλές συγκεντρώσεις νατρίου και χλωριούχου (Saint-Criq, V., & Gray, M. A., 2017). Η πρωτεΐνη CFTR που υπάρχει στους αδένες του ιδρώτα απορροφά τα χλωριούχα καθώς ο ιδρώτας ρέει από τον αδέν. Ελλείψει λειτουργικού CFTR, η απορρόφηση του άλατος από τον ιδρώτα εξασθενεί, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα νατρίου και χλωριούχου. Οι τιμές χλωριούχων στον ιδρώτα αποτελούν ένα σημαντικό βιοδείκτη που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της ΚΙ (Saint-Criq, V., & Gray, M. A., 2017).

Εφαρμόζεται η μέθοδος της ιοντοφόρησης με πιλοκαρπίνη με την κλασική μέθοδο των Gibson και Cook ή τη μέθοδο Macroduct. Συλλέγεται ποσότητα ιδρώτα (15 μ L, εάν χρησιμοποιείται σύστημα Macroduct, και 100 mg, εάν πραγματοποιείται σε φίλτρο) και αναλύεται. Τιμές χλωριούχων στον ιδρώτα μεγαλύτερες από 60 mEq/L είναι διαγνωστικές για ΚΙ, όταν συνυπάρχουν και τα κλινικά στοιχεία της νόσου. Τιμές χλωριούχων μεταξύ 30 και 60 mEq/L θεωρούνται οριακές.



Εικόνα 9 – Τεστ ιδρώτα - Πηγή: (Glogster, 2021)

Η δοκιμασία ιδρώτα ενδέχεται να δώσει ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και η συνηθέστερη αιτία είναι η συλλογή ανεπαρκούς ποσότητας ιδρώτα. Συνεπώς η δοκιμασία με φυσιολογικά αποτελέσματα σε ασθενή με ύποπτη κλινική εικόνα θα πρέπει να επαναλαμβάνεται εκτός εάν η διάγνωση έχει ήδη τεθεί με γενετική ανάλυση. Συστήνεται επανάληψη και στις περιπτώσεις οριακού αποτελέσματος.

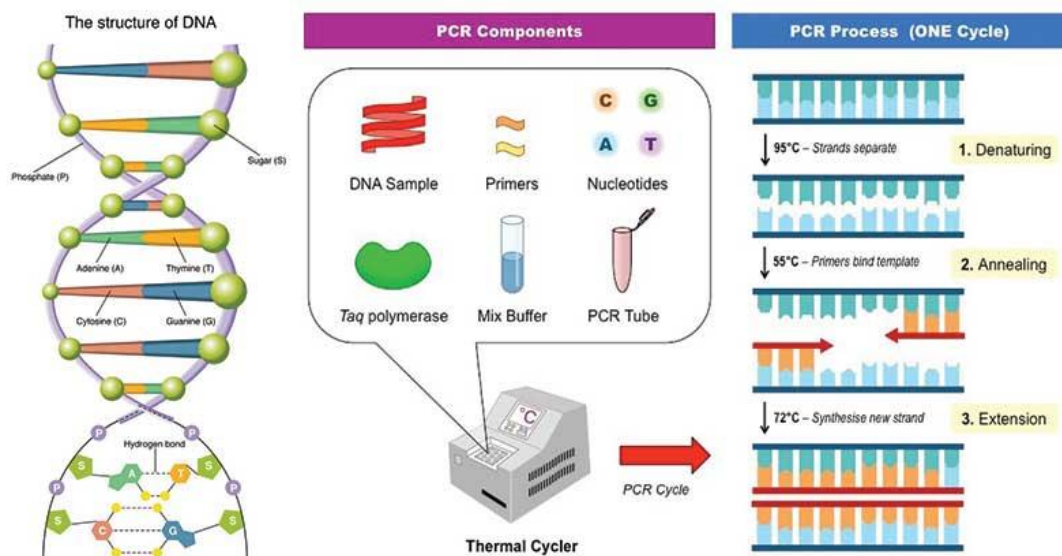


Εικόνα 10 – Διάγνωση ΚΙ (β) - Προσαρμογή από (Farrell, P. M. et al, 2008)

Αν και υπάρχουν ορισμένα νοσήματα εκτός της ΚΙ που συσχετίζονται με υψηλές τιμές ηλεκτρολυτών στον ιδρώτα όπως πχ επινεφριδιακή ανεπάρκεια (πριν την έναρξη θεραπείας), ο υποθυρεοειδισμός, ο υποπαραθυρεοειδισμός, η οικογενής χολόσταση, η παγκρεατίτιδα κα, παρόλα αυτά η τελική διάγνωση μπορεί να αποδοθεί με σιγουριά, λόγω της εύκολης διαφοροδιάγνωσης από την ΚΙ, με βάση την κλινική εικόνα.

Γονιδιακός έλεγχος

Η ανάλυση DNA, επίσης γνωστή ως μοριακός γενετικός έλεγχος, έχει σχεδιαστεί για την ανίχνευση γενετικών μεταλλάξεων που αποδεικνύουν τη διάγνωση της ΚΙ ή την παρουσία μιας μόνο παθολογικής μετάλλαξης (φορέας) (Castellani C et al, 2008).



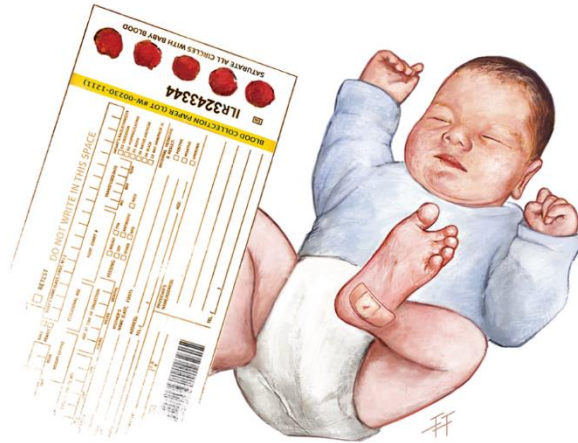
Εικόνα 11 – Μοριακός γενετικός έλεγχος - Πηγή: (The Biology Notes, n.d.)

Γονοτυπική ανάλυση του γονιδίου CFTR συνιστάται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως: σε άτομα με βέβαια ή πιθανή διάγνωση ΚΙ, νεογνά με θετικό αποτέλεσμα στον μαζικό ανιχνευτικό έλεγχο, νεογνά με ειλέο εκ μηκωνίου, κλπ.

Έλεγχος φορείας συνιστάται σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό, συζύγους επιβεβαιωμένων φορέων και σε δωρητές γαμετών.

Προσδιορισμός ανοσοαντιδραστικού θρυψινογόνου (IRT)

Το ανοσοαντιδραστικό θρυψινογόνο (IRT) είναι ένας δείκτης παγκρεατικής ανεπάρκειας που μπορεί να ανιχνευθεί στο αίμα (Οοί, C. Y. et al, 2019). Ωστόσο, καθώς τα επίπεδα IRT ποικίλλουν ανάλογα με το βάρος, την ηλικία και την εποχή, υπάρχει εγγενής



Εικόνα 12 - Κάρτες Guthrie - Πηγή: (Moreno Megan , 2016)

Πάντως τα τελευταία χρόνια έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται σε πολλές χώρες προγράμματα μαζικού προ-συμπτωματικού ελέγχου νεογνών (screening) με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση. Τα πρωτόκολλα του ανιχνευτικού ελέγχου ποικίλλουν ανά χώρα, όμως όλα βασίζονται στον προσδιορισμό του θρυψινογόνου σε σταγόνες αίματος που συλλέγονται σε κάρτες Guthrie κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής (ανοσοαντιδραστικό θρυψινογόνο, immunoreactive trypsinogen, IRT).

9. Επιβάρυνση από τη νόσο

Η προοδευτική πνευμονοπάθεια είναι η κύρια αιτία τόσο νοσηρότητας όσο και θνησιμότητας σε άτομα με ΚΙ (Castellani, C. & Assael, B. M. , 2017). Παρά την πρόοδο που παρατηρείται στην επιβίωση των ασθενών τις τελευταίες δύο δεκαετίες, το προσδόκιμο επιβίωσης (διάμεση τιμή) είναι τα 30 έτη (Cystic Fibrosis Canada (CFC), 2018) & (Cystic Fibrosis Foundation (CFF), 2019). Η πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με ΚΙ μειώνεται κατά περίπου 1-3% ετησίως (αξιολογούμενη με σπιρομέτρηση ppFEV₁), αυξάνοντας τον 5ετή κίνδυνο θνησιμότητας κατά 4% (Castellani, C. et al, 2018), (Keating, C. et al, 2017), (Konstan, M. W. et al, 2007), (Konstan, M. W. et al, 2012) & (Liou, T. G. et al, 2001). Έχει τεκμηριωθεί επίσης ότι η ελλιπής πνευμονική λειτουργία (χαμηλό ppFEV₁) σχετίζεται με υψηλότερο ετήσιο ποσοστό πνευμονικών παροξύνσεων (PEx) (Goss, C. H., & Burns, J. L., 2007) και κατ' επέκταση πιθανότητας ενδο-νοσοκομειακών νοσηλίων.

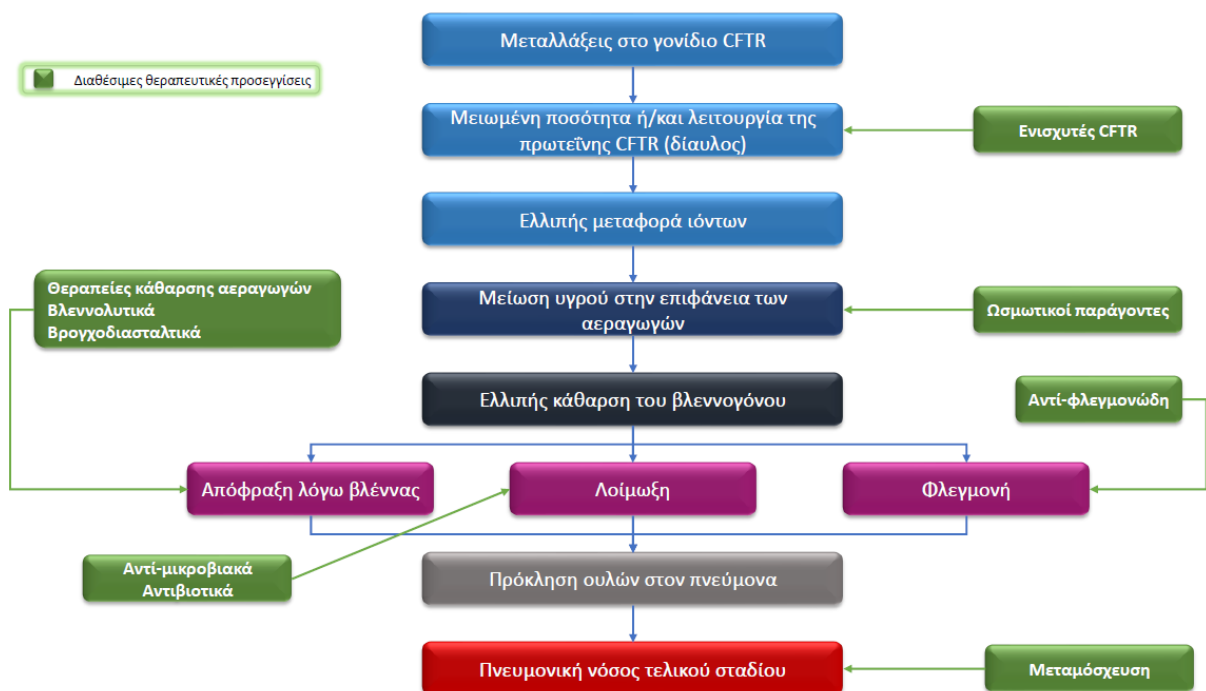
Η επιβάρυνση που προκαλεί η νόσος είναι σημαντική. Οι χρόνιες, προοδευτικές και πολυσυστημικές κλινικές επιδράσεις της ΚΙ επηρεάζουν δυσμενώς τη ζωή των ατόμων με ΚΙ και τις οικογένειές τους (Castellani, C. & Assael, B. M. , 2017), (Paranjape, S. M. & Mogayzel, P. J., 2018), (Cutting, G. R., 2006) & (O'Sullivan, B. P., & Freedman, S. D., 2009) έχοντας σημαντικό αντίκτυπο στην ψυχική υγεία (Angelis, A. et al, 2015), (Castellani, C. et al, 2018) & (Chevreul, K. et al, 2015) θέτοντας περιορισμούς στις καθημερινές δραστηριότητες και απαιτώντας σημαντικό χρόνο για τη λήψη της θεραπείας.

Το εντατικό θεραπευτικό σχήμα που ακολουθούν οι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων των νεφελοποιημένων και εισπνεόμενων θεραπειών και των τεχνικών κάθαρσης των αεραγωγών) μπορεί να διαρκέσει έως και 2-3 ώρες την ημέρα επιβαρύνοντας πολύ την καθημερινότητά τους όπως επίσης και εκείνη των φροντιστών τους, που έχει βρεθεί ότι αφιερώνουν κατά μέσο όρο 75 ώρες την εβδομάδα για την φροντίδα των οικείων τους (Sawicki, G. S., & Tiddens, H., 2012), (Angelis, A. et al, 2015), (Sawicki, G. S. et al, 2009).

10.Θεραπείες για την ΚΙ

Η συνολική κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που αφορούν την υποκείμενη νόσο του πνεύμονα ΚΙ επέτρεψε τη δεκαετία του 1990 να εισαχθούν πολλές πρωτοποριακές θεραπείες που διαρκώς βελτιώνονται χάρη στη συνεχή έρευνα και ανάπτυξη.

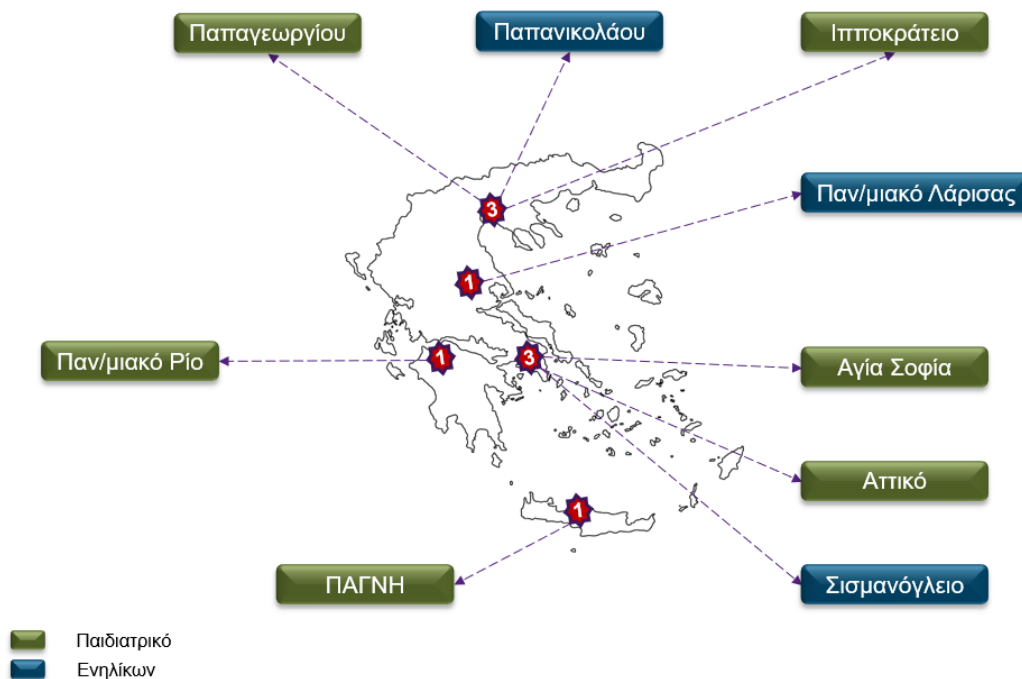
Προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία για την ΚΙ (Cystic Fibrosis Canada (CFC), 2018). Οι υπάρχουσες θεραπείες ταξινομούνται σε γενικές γραμμές ως: 1) θεραπείες που έχουν ως στόχο τον έλεγχο των συμπτωμάτων και επιπλοκών της ΚΙ και 2) Διαμορφωτές CFTR, οι οποίοι στοχεύουν την υποκείμενη αιτία της νόσου (Paranjape, S. M. & Mogayzel, P. J., 2018). Οι ρυθμιστές CFTR αντιπροσωπεύουν μια σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της ΚΙ επειδή είναι σε θέση να αυξήσουν την ποσότητα πρωτεΐνης CFTR και / ή να ενισχύσουν τη λειτουργικότητα CFTR (Clancy, J. P. , 2018) & (Taylor-Cousar, J. L. et al, 2019).



Εικόνα 13 – Θεραπευτικές επιλογές & ΚΙ - Προσαρμογή από (Taylor-Cousar, J. L. et al, 2019)

11. Κυστική Ύνωση στην Ελλάδα

Οι ασθενείς με ΚΙ στην Ελλάδα παρακολουθούνται σε εννέα νοσοκομεία που γεωγραφικά κατανέμονται στις μεγαλύτερες πόλεις.

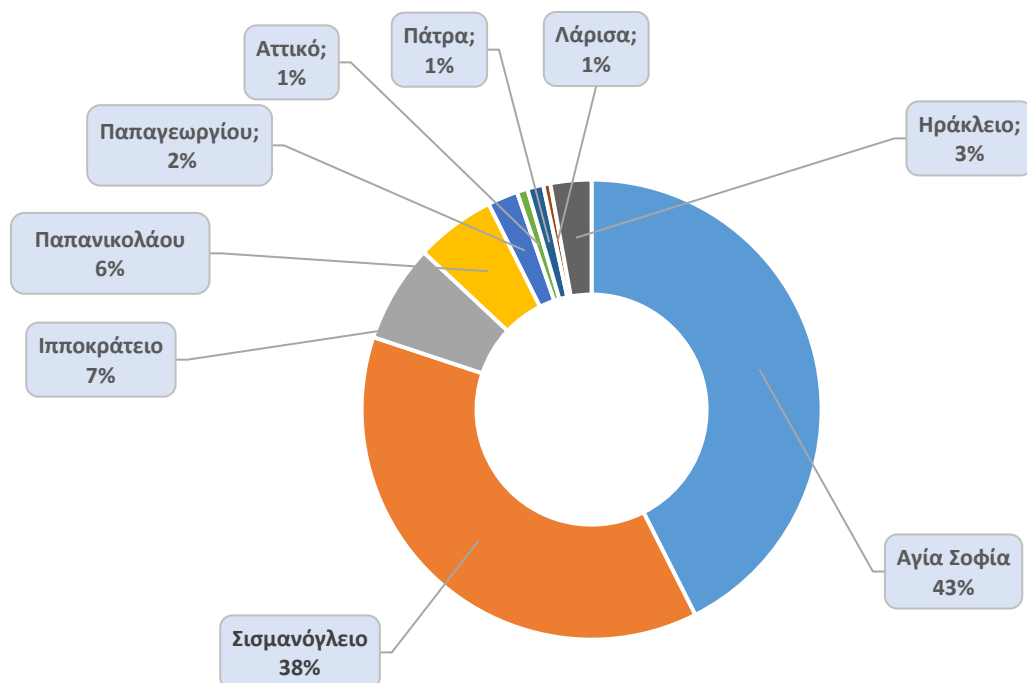


Εικόνα 14 – Κατανομή κέντρων ΚΙ στην Ελλάδα

Τα παιδιατρικά κέντρα είναι περισσότερα από εκείνα των ενηλίκων, και όλα είναι υποστελεχωμένα. Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης στην ΚΙ έχει αυξήσει κατά πολύ τον αριθμό ενηλίκων ασθενών καθιστώντας απαραίτητη τη δημιουργία περισσότερων κέντρων για τους ενήλικες.

Η απουσία κέντρων ενηλίκων δημιουργεί δυσλειτουργίες, με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα τη μεγάλη επιβάρυνση που δέχεται το παιδιατρικό κέντρο του Αγία Σοφία που επωμίζεται να παρακολουθεί πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών, αφού η μετάβαση στα κέντρα ενηλίκων καθυστερεί.

Η κατανομή ασθενών ανά κέντρο ΚΙ αποτυπώνεται στο παρακάτω γράφημα (ως ποσοστό του συνολικού αριθμού ασθενών στην Ελλάδα).

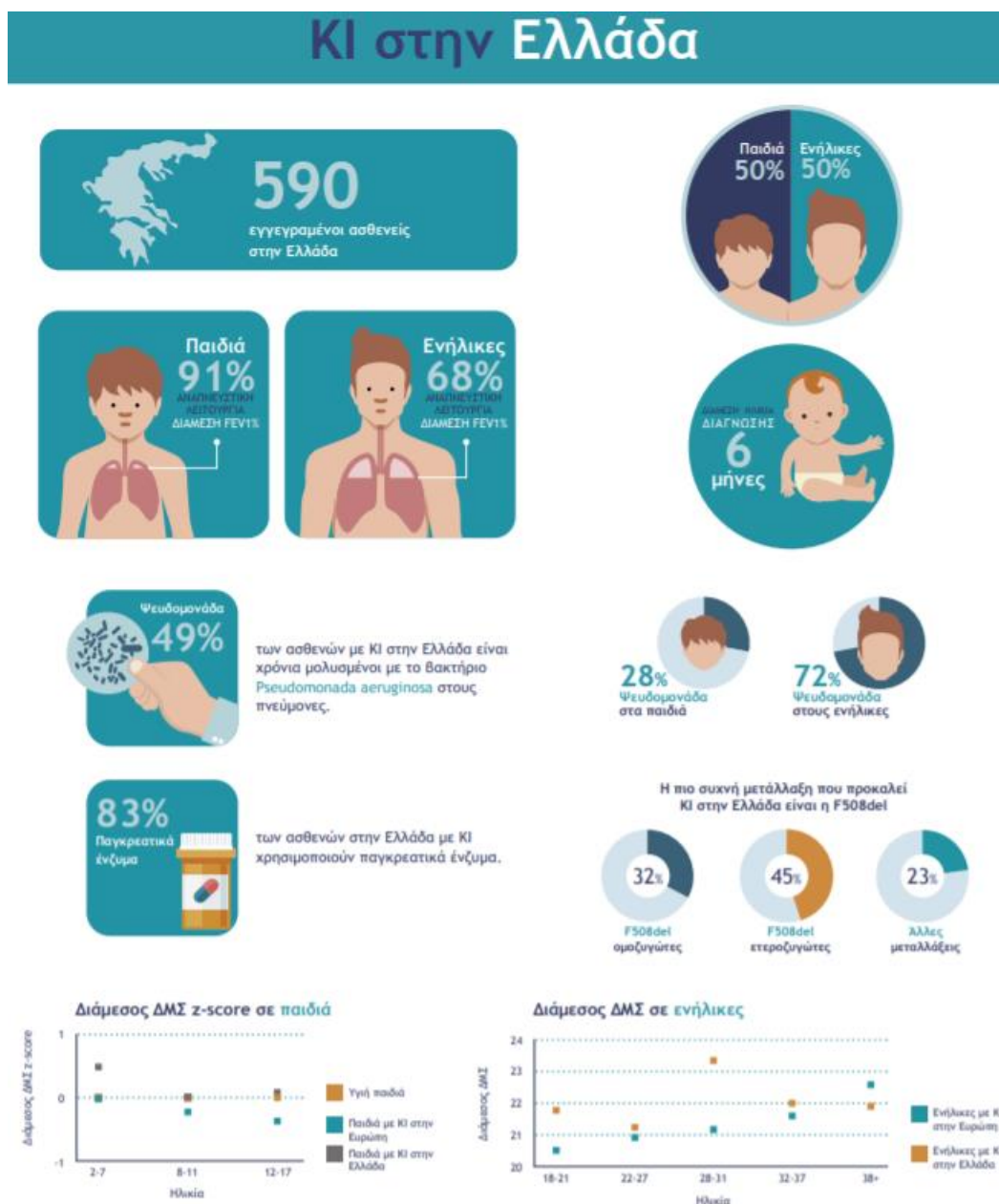


Εικόνα 15 – Κατανομή ασθενών ανά κέντρο ΚΙ στην Ελλάδα

Το τμήμα ΚΙ του Αγία μαζί με το Σισμανόγλειο παρακολουθούν πάνω από το 80% των ασθενών στην Ελλάδα.

Σύμφωνα με την καταγραφή του μητρώου που τηρεί η ευρωπαϊκή ιατρική εταιρία ΚΙ, οι ασθενείς στην Ελλάδα ανέρχονται στους 600 περίπου (ECFS, 2018), όμως υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι ο αριθμός είναι πολύ μεγαλύτερος και μπορεί να υπερβαίνει τους 1.000.

Η ΚΙ στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία του μητρώου που τηρεί η ευρωπαϊκή ιατρική εταιρία ΚΙ, αποτυπώνεται στην παρακάτω εικόνα



Εικόνα 16 – Η εικόνα της ΚΙ στην Ελλάδα με μια ματιά - Πηγή: (ECFS, 2018)

Μητρώο ασθενών με ΚΙ

Στην Ελλάδα δεν υπήρχε Εθνικό Μητρώο ασθενών με ΚΙ, μόλις πρόσφατα άρχισε η προσπάθεια δημιουργίας του (ΦΕΚ 2378/4-7-2020/τεύχος Β, 2020). Η καταγραφή των ινοκυστικών ασθενών στην Ελλάδα έως τώρα πραγματοποιείται εντός του πλαισίου του μητρώου που τηρεί η ευρωπαϊκή ιατρική εταιρία ΚΙ, που λειτουργεί από το 2005 (ECFS, 2018) και όπου συμμετέχουν κλινικές ΚΙ που παρακολουθούν ασθενείς. Σε αυτό το μητρώο συλλέγονται σειρά δεδομένων που σχετίζονται με

- Δημογραφικά στοιχεία ασθενών
- Διάγνωση
- Γονότυπο
- Αναπνευστική λειτουργία
- Μικροβιολογία
- Διατροφή
- Επιπλοκές και θεραπείες
- Μεταμόσχευση
- Θνησιμότητα

Πρόσφατα η ευρωπαϊκή ιατρική εταιρία ΚΙ, ανακοίνωσε ότι προτίθεται να επεκτείνει την καταγραφή του μητρώου που τηρεί ώστε να γίνει πιο λεπτομερής.

Όμως, σύμφωνα με την κυρία Α. Πρεφτίτση, συνταξιούχο δικηγόρο, πρόεδρο του Συλλόγου για την Κυστική Ίνωση, και πρώην νομική σύμβουλο και εκπρόσωπο των Ευρωπαίων ασθενών στην Καταγραφή ECFSPR (2006-2018), «Σε καμία όμως περίπτωση δεν θα πρέπει να συγχέεται η καταγραφή αυτή, όπου συλλέγονται κυρίως επιστημονικά δεδομένα και στοιχεία με σκοπό την αξιοποίησή τους για την έρευνα και τη στατιστική ανάλυση της νόσου, με τα μητρώα (*registries*), τα οποία αποτελούν αναγκαία προϋπόθεση και προαπαιτούμενα για την πρόσβαση των ασθενών σε ακριβές θεραπείες και ορφανά φάρμακα. Κύριο χαρακτηριστικό των καταγραφών που, κατά καιρούς, εξαγγέλθηκαν ή καταρτίζονται στη χώρα μας είναι η προχειρότητα, η έλλειψη σωστού σχεδιασμού και οργάνωσης, η παντελής απουσία νομικής

κατοχύρωσης σε κάποιες περιπτώσεις, καθώς και η ανομοιογένεια, η έλλειψη κοινού κώδικα/πρωτοκόλλου συλλογής δεδομένων, η έλλειψη αξιοπιστίας και πληρότητας, όπως και η πλήρης απουσία δια-λειτουργικότητας και διασύνδεσης με άλλες βάσεις δεδομένων.

Εξάλλου, τα μητρώα ασθενών θα πρέπει να καταρτίζονται και να χρησιμοποιούνται κυρίως για την αξιολόγηση και τη βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας και για τον σωστό και μακροπρόθεσμο σχεδιασμό πολιτικής υγείας, και όχι να χρησιμοποιούνται, κατά κύριο λόγο, για τον περιορισμό και τον έλεγχο της φαρμακευτικής δαπάνης. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, θα πρέπει να υπάρχουν οι απαραίτητες εγγυήσεις για την πληρότητα, την αξιοπιστία και την ποιότητα των δεδομένων τους» (Οικονόμου Βασίλης, 2017).

Σύμφωνα με την κυρία Α. Πρεφτίση, ακόμα και σήμερα (Μάιος 2021) τα προβλήματα καταγραφής των στοιχείων ινοκυστικών ασθενών εξακολουθούν να υφίστανται. Συγκεκριμένα επισημαίνει ότι:

- Καταρχήν δεν είναι εφικτή η καθολική εγγραφή των ασθενών, δεδομένου ότι δεν έχει εκχωρηθεί η δυνατότητα καταχώρησης και εγγραφής των ασθενών σε όλους τους θεράποντες ιατρούς. Η ενδεχόμενη διαβίβαση στοιχείων ασθενών σε άλλους ιατρούς που έχουν δικαίωμα καταχώρησης, παραβιάζει το δικαίωμα προστασίας των ευαίσθητων δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα των ασθενών.
- Η εγγραφή των ασθενών με ΚΙ στο Εθνικό Μητρώο είναι υποχρεωτική (ΦΕΚ 2378/4-7-2020/τεύχος Β, 2020). Δεν ισχύει το ίδιο για το Μητρώο που πραγματοποιεί η ευρωπαϊκή ιατρική εταιρία ΚΙ όπου η καταγραφή είναι δυνητική και μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο έπειτα από προηγούμενη ενημέρωση και έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς. Στην παρούσα φάση η διασύνδεση των δύο μητρώων κρίνεται προβληματική καθώς υπάρχουν ασθενείς που δεν έχουν δώσει τη συναίνεσή τους και παρόλα αυτά τα δεδομένα τους στέλνονται επί σειρά ετών στην Ευρωπαϊκή καταγραφή και σε κάποιες περιπτώσεις χωρίς την απαιτούμενη λήψη άδειας από την Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων.
- Τέλος η απουσία πρόβλεψης δια-λειτουργικότητας και διασύνδεσης του Εθνικού Μητρώου ΚΙ με άλλες βάσεις δεδομένων στην Ελλάδα πχ ανέργων, βιοτικού και κοινωνικού επιπέδου κα, δεν επιτρέπει την ουσιαστική αξιολόγηση και βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Συνεπώς η χρήση του μητρώου δεν εξαντλεί

τις δυνατότητές του και αδυνατεί να συμβάλει ουσιαστικά στο μακροπρόθεσμο σχεδιασμό πολιτικής υγείας και κοινωνικής πολιτικής.

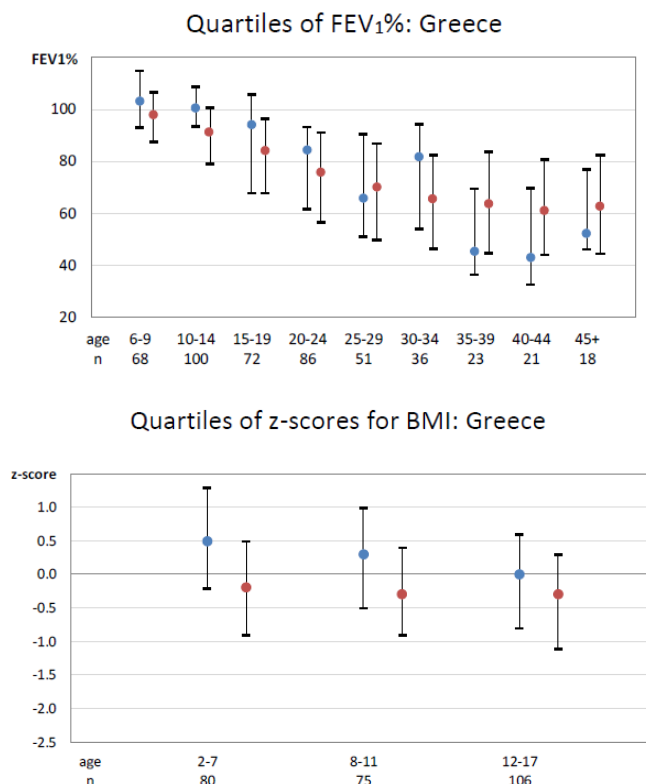
Τμήμα ΚΙ Νοσοκομείου Παιδών Αγία Σοφία

Σημείο αναφοράς για την ΚΙ στην Ελλάδα αποτελεί το αυτοδύναμο τμήμα ΚΙ του Αγία Σοφία. Όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι το μεγαλύτερο εξειδικευμένο τμήμα στην Ελλάδα καθώς επίσης και εκείνο που έχει τη μεγαλύτερη εμπειρία στη νόσο. Λειτουργεί από το 1961 και έως και σήμερα περισσότεροι από 750 ασθενείς με ΚΙ έχουν διαγνωστεί και παρακολουθηθεί σε τακτική βάση από το κέντρο. Ο μεγάλος όγκος των ασθενών που δέχεται, το κατατάσσει ανάμεσα στα μεγαλύτερα κέντρα στην Ευρώπη.

Εντός του τμήματος λειτουργεί εργαστήριο στο οποίο γίνεται δοκιμασία χλωριούχων (τεστ ιδρώτα) σε παιδιά και ενήλικες στον γενικό πληθυσμό. Κάθε χρόνο γίνονται περισσότερες από 1000 τέτοιες δοκιμασίες. Είναι το μοναδικό τμήμα σε Δημόσιο Νοσοκομείο το οποίο εκτελεί τη συγκεκριμένη εξέταση. Επιπλέον γίνονται αναπνευστικές δοκιμασίες (σπιρομέτρηση – ταλαντωσιμετρία) στους ασθενείς με κυστική ίνωση (πάνω από 1200 κάθε χρόνο) σε δύο εξαιρετικά αξιόπιστα μηχανήματα (JAEGER Vyntus spirometer), με φίλτρα μίας χρήσεως υψηλότερων προδιαγραφών.

Η μακρόχρονη εμπειρία του μικρού σε αριθμό αλλά εξειδικευμένου προσωπικού στη διαχείριση ενός εξαιρετικά μεγάλου αριθμού ασθενών καθώς επίσης η συμβολή μίας μεγάλης διεπιστημονικής ομάδας (διαιτολόγοι, φυσικοθεραπευτές, ψυχολόγοι, κοινωνικοί λειτουργοί, μικροβιολόγοι, παιδοψυχίατροι και γιατροί άλλων ειδικοτήτων) έχουν οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην ανάδειξη του Κέντρου στην πρώτη θέση Πανευρωπαϊκά, όσον αφορά τις άριστες επιδόσεις της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών που παρακολουθούνται σε αυτό.

Η εντυπωσιακή αυτή επίδοση και το υψηλό επίπεδο παροχής υπηρεσιών υγείας, αποτυπώνεται στα παρακάτω γραφήματα όπου συγκρίνονται ο μέσος όρος των σπιρομετρήσεων ($ppFEV_1$) και του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) των Ελλήνων ασθενών (μπλε κουκίδες) με εκείνους του συνόλου των ασθενών που έχουν καταγραφεί στο μητρώο που τηρεί η ευρωπαϊκή ιατρική εταιρία ΚΙ (κόκκινες κουκίδες).



Εικόνα 17 – Τιμές σπυρομέτρησης και z-BMI των Ελλήνων ασθενών - Πηγή: (ECFS, 2018)

Οι τιμές των Ελλήνων ασθενών είναι καλύτερες στις ηλικίες έως 17 ετών, όπου η συνεισφορά του Αγία Σοφία είναι καταλυτική (όντας το μεγαλύτερο παιδιατρικό κέντρο). Μάλιστα οι αντίστοιχες τιμές αμιγώς των ασθενών του Αγία Σοφία, είναι ακόμα καλύτερες.

Το τμήμα έχει επίσης να επιδείξει και εκπαιδευτικό έργο. Στα πλαίσια ενημέρωσης της ιατρικής και όχι μόνο, κοινότητας καθιερώθηκε από το 2018 η ετήσια ημερίδα ΚΙ του τμήματος και έως και σήμερα έχουν γίνει οι τρεις πρώτες ημερίδες (Μάρτιος 2018, Μάρτιος 2019, Μάρτιος 2020).

Ειδικότερα, στα πλαίσια παρακολούθησης των ασθενών με ΚΙ, τα μέτρα προφύλαξης τα οποία λαμβάνονται είναι αυστηρά ανεξάρτητα από την πρόσφατη πανδημία του Covid-19. Τα παιδιά με κυστική ίνωση αποτελούν ευπαθή ομάδα πληθυσμού λόγω της βαριάς χρόνιας πνευμονοπάθειάς τους και είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στις βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Η αποφυγή της μετάδοσης βακτηρίων, ιών και μυκήτων είναι διαχρονική και υψίστης σημασίας ανάγκη για την προφύλαξη των ασθενών με κυστική ίνωση, που γίνεται ακόμη πιο επιτακτική στην παρούσα φάση με την πανδημία του COVID-19.

Για τον λόγο αυτό τα προγραμματισμένα ραντεβού κλείνονται αποκλειστικά από το προσωπικό του τμήματος και όχι μέσω του 1535, διότι απαραίτητη προϋπόθεση είναι η καλή γνώση της υποκείμενης κατάστασης και του τρέχοντος βακτηριακού φορτίου του αναπνευστικού συστήματος κάθε ασθενούς.

Με βάση αυτές τις παραμέτρους οι οποίες συνεχώς μεταβάλλονται και επικαιροποιούνται καθορίζεται η ένταξη κάθε ασθενή στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο σε συγκεκριμένη ημέρα και ώρα εξέτασης. Τα εξωτερικά ιατρεία πραγματοποιούνται στον χώρο του Τμήματος Κυστικής Ίνωσης καθημερινά από Δευτέρα έως και Παρασκευή.

Από τον Οκτώβριο του 2020, σε όλους τους χώρους του Τμήματος, όπου γίνεται η κλινική εξέταση, οι αναπνευστικές δοκιμασίες και η φυσικοθεραπεία των μικρών ασθενών, είναι τοποθετημένες ειδικές συσκευές καθαρισμού και απολύμανσης του αέρα, οι οποίες είναι σε συνεχή λειτουργία όλο το 24ωρο και είναι συμβατές με την παράλληλη ανθρώπινη παρουσία στον χώρο που λειτουργούν. Προστατεύουν από την εναέρια μετάδοση βακτηρίων, μυκήτων και ιών. (συμπεριλαμβανομένων του ιού της γρίπης και του SARS-CoV-2).

12. COVID-19: Παθοφυσιολογία, μετάδοση, διάγνωση και διαχείριση

Τα πρώτα κρούσματα COVID-19 εντοπίστηκαν στα τέλη Δεκεμβρίου 2019 στο Wuhan της Κίνας και η ασθένεια μετατράπηκε σε πανδημία μέσα σε λίγες εβδομάδες (Gautret P et al, 2020). Το SARS-CoV-2 επηρέασε τους ανθρώπους διαφορετικά και η επίδραση ήταν άμεσα εξαρτώμενη από την ηλικία τους. Σε παιδιά παρατηρήθηκαν πολύ λίγες περιπτώσεις και αυτές με ήπια συμπτωματολογία (Wu Z et al, 2020), (Lee PI et al, 2020), (Gudbjartsson DF et al, 2020) & (Nickbakhsh S et al, 2020), ενώ οι λοιμώξεις ήταν πιο συχνές και σοβαρές στους ηλικιωμένους (Papadopoulos V et al, 2021) & (Spychalski P. et al, 2020).

Η πανδημία της νόσου του COVID-19 έχει προκαλέσει παγκόσμια ανησυχία και αξιοσημείωτη αύξηση των ενδονοσοκομειακών νοσηλειών λόγω του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS-CoV-2) που προκαλεί (Wiersinga W Joost , 2020).

Το SARS-CoV-2 μεταδίδεται κυρίως μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων κατά τη στενή επαφή ατόμων μεταξύ τους (πρόσωπο με πρόσωπο). Η λοίμωξη μπορεί να εξαπλωθεί από ασυμπτωματικούς και συμπτωματικούς φορείς. Ο μέσος χρόνος από την έκθεση έως και την έναρξη των συμπτωμάτων είναι 5 ημέρες με το 97,5% των ατόμων να εμφανίζουν συμπτώματα εντός 11,5 ημερών. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα είναι πυρετός, ξηρός βήχας και δύσπνοια. Ακτινογραφικές και εργαστηριακές ανωμαλίες, όπως λεμφοπενία και αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση, είναι συχνές (Wiersinga W Joost , 2020).

Η διάγνωση γίνεται με ανίχνευση του SARS-CoV-2 μέσω δοκιμής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), αν και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα δοκιμών μπορεί να εμφανιστούν σε έως και 20% έως 67% των ασθενών. Ωστόσο, αυτό εξαρτάται από την ποιότητα και το χρόνο των δοκιμών (Wiersinga W Joost , 2020).

Οι εκδηλώσεις του COVID-19 περιλαμβάνουν και ασυμπτωματικούς φορείς με φλεγμονώδη νόσο που ενδέχεται να προκαλέσει σήψη και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Περίπου το 5% των ασθενών με COVID-19 και το 20% αυτών που νοσηλεύονται, εμφανίζουν σοβαρά συμπτώματα που απαιτούν εντατική φροντίδα. Περισσότερο από το 75% των ασθενών που νοσηλεύονται χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο. Η θεραπεία για άτομα με COVID-19 περιλαμβάνει βέλτιστες πρακτικές για την υποστηρικτική αντιμετώπιση της οξείας υποξικής αναπνευστικής ανεπάρκειας (Wiersinga W Joost , 2020).

Διάφορες θεραπείες όπως αντιιικά φάρμακα (Cao B et al, 2020), (Holshue M.L., 2020) & (Wang M., 2020), φάρμακα για την ελονοσία (Gao J. et al, 2020) & (Gautret P. et al, 2020), ανοσορρυθμιστικά (Brian H et al, n.d.), κυτταρικές θεραπείες και θεραπείες με πλάσμα (Leng Z., 2020) χρησιμοποιούνται επί του παρόντος. Παράλληλα πλήθος κλινικών δοκιμών σε όλο τον κόσμο αναζητούν μια στοχευμένη θεραπεία για το COVID-19. Παρά τις διάφορες προσεγγίσεις, περιπτώσεις επαναμόλυνσης καταγράφονται (An J et al, 2020), (Xing Y., 2020) & (Yuan J et al, 2020) αναδεικνύοντας τις αδυναμίες των τρεχουσών θεραπειών υπογραμμίζοντας επίσης την αναγκαιότητα ανάπτυξης εμβολίων κατά του SARS-CoV-2. Ήδη τρία από αυτά έχουν πάρει την έγκριση χορήγησης του FDA (FDA, 2021).

Η επιδημία COVID-19 είναι μια άνευ προηγουμένου κρίση, όχι όσον αφορά τη θνησιμότητα, αλλά όσον αφορά την επίπτωση που έχει στην ψυχική υγεία λόγω των περιοριστικών μέτρων που λαμβάνονται για την αντιμετώπισή της. Δεν είναι η χειρότερη επιδημία που έχουμε βιώσει τις τελευταίες δεκαετίες, αλλά έχει οδηγήσει σε αλλαγές στην οργάνωση της περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων των μέτρων περιορισμού της κυκλοφορίας (lockdown). Ωστόσο, είναι πολύ πιθανό η θνησιμότητα που σχετίζεται με το COVID να μην αποτυπωθεί ορθώς στις ετήσιες στατιστικές των περισσότερων χωρών, λόγω της αυξημένης νόσησης των ηλικιωμένων ατόμων που ενδέχεται να μην αξιολογηθούν κατάλληλα (Gautret P et al, 2020).

Η επιδημία αποκάλυψε επίσης την αδυναμία της πολιτικής ηγεσίας σε παγκόσμιο επίπεδο να εφαρμόσει ένα αποτελεσματικό σχέδιο αντιμετώπισής της. Κάθε χώρα υιοθετεί διαφορετικές στρατηγικές και παραδόξως η υψηλότερη θνησιμότητα καταγράφεται στις πλουσιότερες χώρες, ειδικά εκείνες της Δυτικής Ευρώπης και των ΗΠΑ (Gautret P et al, 2020).

13. COVID-19 και ΚΙ

Η λοίμωξη COVID-19 (SARS-CoV-2) προκαλεί το Σύνδρομο Απελευθέρωσης Κυτταροκινών (Cytokine release syndrome, CRS) που μπορεί να οδηγήσει σε κατάρρευση την λειτουργία οργάνων όπως ο πνεύμονας (λόγω του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας, ARDS), το καρδιαγγειακό σύστημα, τους νεφρούς και το ήπαρ (Peckham D et al, 2020). Οι ασθενείς με ΚΙ εκδηλώνουν επίσης δυσλειτουργία Κυτταροκινών και υπερφλεγμονή που επικαλύπτεται με την παθοφυσιολογία του COVID-19 (Jarosz-Griffiths HH et al, 2020) & (McGonagle D et al, 2020). Συνεπώς, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΚΙ που έχουν νοσήσει από COVID-19 θα διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να εκδηλώσουν σοβαρή συμπτωματολογία (Peckham D et al, 2020), (Fainardi V. et al., 2020), (Bezzetti et al., 2020) & (McClenaghan E. et al, 2020).

Με βάση τα πρώιμα δεδομένα πολυκεντρικής μελέτης από οκτώ κράτη (Αυστραλία, Καναδά, Γαλλία, Ιρλανδία, Ολλανδία, Ν. Ζηλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο και ΗΠΑ), φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΚΙ που έχουν προσβληθεί από SARS-CoV-2 να μην διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από το γενικό πληθυσμό (Cosgriff R. et al, 2020). Οι μόνες εξαιρέσεις αφορούν τους μεταμοσχευμένους ασθενείς που χρειάζονται εντατικότερη φροντίδα (Cosgriff R. et al, 2020), τους υπέρβαρους και όσους έχουν συννοσηρότητα σακχαρώδους διαβήτη οφειλόμενου στην ΚΙ (McClenaghan E. et al, 2020).

Πλήθος αναφορών από όλο τον κόσμο επιβεβαιώνουν ότι οι ασθενείς με ΚΙ παρουσιάζουν χαμηλά ποσοστά νόσησης και θνησιμότητας από SARS-CoV-2 (Mondejar-Lopez P, et al, 2020), πολύ χαμηλότερα από τα αντίστοιχα του γενικού πληθυσμού (Fainardi V. et al., 2020), (Bezzetti et al., 2020), (Corvol H et al, 2020), (Scagnolari C et al, 2020) & (Corvol H et al, 2020).

Τα χαμηλά ποσοστά μπορούν να αποδοθούν σε μια σειρά παραγόντων (Bezzetti et al., 2020) & (Corvol H et al, 2020) όπως η τακτική χρήση μάσκας προσώπου, το πλύσιμο χεριών, η χρήση απολυμαντικών τζελ, η τήρηση κοινωνικών αποστάσεων, η χαμηλή έκφραση στα παιδιά του ενζύμου ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) που ενεργεί ως υποδοχέας του SARS-CoV-2 (Mondejar-Lopez P, et al, 2020), οι παχιές και γεμάτες μικρόβια εκκρίσεις, που πιθανόν δρουν ως προστατευτικοί παράγοντες κατά την αλληλεπίδρασή τους με διάφορους ιούς (Shi Z & Gewirtz AT, 2018) και τέλος η μακροχρόνια χρήση αντιβιοτικών, όπως η αζιθρομυκίνη (Colombo C et al, 2020).

Συμπερασματικά λίγοι ασθενείς με ΚΙ, κυρίως ενήλικες, εμφανίζονται να νοσούν από SARS-CoV-19 που με βάση τα μέχρι στιγμής στοιχεία, δεν τους προκαλεί καμία εμφανή επιβάρυνση στη σοβαρότητα της νόσου της ΚΙ (Fainardi V. et al., 2020), (Bezzetti et al., 2020) & (McClenaghan E. et al, 2020).

Οι ασθενείς με ΚΙ παρά τα μειωμένα ποσοστά νόσησής τους από COVID-19, συγκαταλέγονται στις ομάδες υψηλού κινδύνου και έχουν προτεραιότητα στον εμβολιασμό (CF Trust, 2020), (CF Canada, 2020) & (CF Ireland, 2021). Η επιστημονική κοινότητα έκρινε ότι οι ασθενείς με ΚΙ θα πρέπει να προφυλάσσονται ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Αυτό αποτυπώνεται στις νέες προσεγγίσεις και τα ιατρικά πρωτόκολλα που εφαρμόστηκαν από τα κέντρα ΚΙ παγκοσμίως, προκειμένου να προφυλάξουν τους ασθενείς από ενδεχόμενη επιβάρυνση της υγείας τους.

14.ΕΜΠΕΙΡΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Επιπτώσεις της απαγόρευσης κυκλοφορίας (lockdown) λόγω της πανδημίας COVID-19 στην αναπνευστική λειτουργία και την κατάσταση θρέψης παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων με Κυστική Ίνωση

Εισαγωγή

Η εμφάνιση της πανδημίας COVID-19 δημιούργησε μεγάλες προκλήσεις στην παροχή φροντίδας των ασθενών με ΚΙ. Κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας, η Ελλάδα, όπως και πολλές άλλες χώρες παγκοσμίως, υιοθέτησε αυστηρά μέτρα περιορισμού κυκλοφορίας σε μια προσπάθεια να επιβραδύνει την εξάπλωση του COVID-19. Η άμεση συνέπεια του περιορισμού για τους ασθενείς με ΚΙ ήταν η μετάβασή τους από τακτικά και προσωπικά ραντεβού παρακολούθησης σε τηλεφωνικές διαβουλεύσεις με το ιατρικό προσωπικό του τμήματος.

Τα περιοριστικά μέτρα επηρέασαν εκτός των άλλων και τις κύριες δραστηριότητες των παιδιών γενικότερα, αφού η λειτουργία των σχολείων αναστάλη και όλες οι οργανωμένες σωματικές δραστηριότητες ακυρώθηκαν. Ως εκ τούτου τα παιδιά με ΚΙ το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα αναγκάστηκαν να παραμείνουν στα σπίτια τους, έχοντας περιορισμένες ευκαιρίες για σωματική άσκηση. Ωστόσο, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία το επίπεδο άγχους των παιδιών με ΚΙ δεν ήταν υψηλότερο των υγιών (Senkalfa P. et al, 2020). Αντίθετα μάλιστα στους εφήβους 13-18 ετών το επίπεδο άγχους ήταν αυξημένο στα υγιή παιδιά της ομάδας ελέγχου σε σχέση με αυτά που έπασχαν από ΚΙ. Φαίνεται οι ασθενείς με ΚΙ συνολικά ενδέχεται να αποδέχτηκαν και να προσαρμόστηκαν στους επιβαλλόμενους περιορισμούς πιο εύκολα από τον γενικό πληθυσμό λόγω των προφυλάξεων που λαμβάνουν σε καθημερινή βάση διαχρονικά (Ladores S., 2020). Σημειώνεται ωστόσο ότι το επίπεδο άγχους των μητέρων των παιδιών των μικρότερων των 12 ετών με ΚΙ ήταν αυξημένο σε σχέση με αυτό των μητέρων των υγιών παιδιών της ομάδας ελέγχου (Senkalfa P. et al, 2020), ιδιαίτερα δε των μητέρων των παιδιών με χρόνια αποικισμό του αναπνευστικού τους συστήματος με *Pseudomonas aeruginosa*.

Η παρούσα μελέτη, διερεύνησε τις επιπτώσεις του περιορισμού κυκλοφορίας και τις επακόλουθες αλλαγές που επέφερε στη φροντίδα, στην αναπνευστική λειτουργία και στην κατάσταση θρέψης, όπως αυτή αποτυπώθηκε μέσα από τον ΔΜΣ, των ασθενών με ΚΙ.

Υλικό – Μέθοδος

Για τον σκοπό της μελέτης, ανακτήθηκαν και μελετήθηκαν αναδρομικά δεδομένα σχετικά με την αναπνευστική λειτουργία και τον ΔΜΣ όλων των παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων που παρακολουθούνταν στο τμήμα ΚΙ, πριν και κατά τη διάρκεια της κρίσης/περιορισμού μετακινήσεων και ήταν σε θέση να εκτελέσουν αποτελεσματικά σπιρομέτρηση. Ο πληθυσμός αναφοράς του οποίου τα δεδομένα συγκρίθηκαν πριν και μετά τον περιορισμό, αποτελείται από τους ίδιους ασθενείς.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό Stata 14 (College Station, TX: StataCorp LP. StataCorp. 2013). Οι προς ανάλυση μεταβλητές κατανέμονται κανονικά και παρουσιάζονται, είτε εντός του κειμένου είτε εντός των πινάκων, ως μέσες τιμές με τις σταθερές τους αποκλίσεις (\pm SD). Οι μεταβλητές ενδιαφέροντος (ppFEV₁ και z-BMI) πριν και μετά την εφαρμογή του lockdown αφορούν σε κατά ζεύγη εξαρτημένες παρατηρήσεις. Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε ως μέθοδος στατιστικής αξιολόγησης της διαφοράς των τιμών τους η μονοπαραγοντική σύγκριση με την παραμετρική δοκιμασία t του Student κατά ζεύγη (Student's t-test for paired data). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας των ελέγχων τέθηκε στο 0.05.

Συγκεκριμένα, συγκρίθηκαν δύο παράμετροι, το ποσοστό προβλεπόμενης τιμής FEV₁ (ppFEV₁) και ο δείκτης μάζας σώματος z-score (z-BMI) της τελευταίας τους επίσκεψης πριν από την έναρξη του περιορισμού κυκλοφορίας στις 10 Μαρτίου 2020 (επίσκεψη Α) και των αντίστοιχων, κατά την πρώτη επίσκεψή τους μετά το τέλος της απαγόρευσης στις 5 Μαΐου 2020 (επίσκεψη Β), όταν και η κλινική δραστηριότητα του τμήματος επέστρεψε στο φυσιολογικό ρυθμό λειτουργίας.

Από την ανάλυση αποκλείστηκαν τα δεδομένα των ασθενών που δεν είχαν εξεταστεί για τους τρεις μήνες που προηγήθηκαν της απαγόρευσης ή για τους τρεις μήνες που την ακολούθησαν. Το z-BMI υπολογίστηκε με τη χρήση της ακριβούς ηλικίας τη στιγμή κάθε επίσκεψης και σύμφωνα με τα διαγράμματα ανάπτυξης του HB που παρέχουν τιμές αναφοράς

έως την ηλικία των 23 ετών. Οι μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσοι \pm τυπική απόκλιση. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με κατά ζεύγη t-test.

Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 103 ασθενείς ηλικίας από 5,0 έως 23,0 ετών. Από αυτούς οι 61 (59,2%) ήταν γυναίκες, οι 89 (86,4%) είχαν παγκρεατική ανεπάρκεια και οι 47 (45,6%) ελάμβαναν θεραπείες με τροποποιητές της CFTR πρωτεΐνης. Οι μέσες ηλικίες στις επισκέψεις Α (η τελευταία εκ των οποίων είχε πραγματοποιηθεί έως τις 10 Μαρτίου 2020) και Β (που άρχισαν να πραγματοποιούνται αμέσως μετά την άρση του lockdown) ήταν $12,79 \pm 4,06$ και $13,00 \pm 4,10$ έτη, αντίστοιχα, ενώ το χρονικό διάστημα που πέρασε μεταξύ των επισκέψεων ήταν $140,0 \pm 40,1$ ημέρες.

	N	%	Τόπος Διαμονής: Αττική	% (επί του συνόλου)	Μέση ηλικία (έτη)	Μεσοδιάστημα μεταξύ επισκέψεων (ημέρες)
Σύνολο	103	100%	53	51%	$12,79 \pm 4,06$	$140,0 \pm 40,1$
Αγόρια	42	41%	22	52%	$12,17 \pm 3,71$	
Κορίτσια	61	59%	31	51%	$13,22 \pm 4,26$	

Πίνακας 1 – Δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού της μελέτης

Κατά την επίσκεψη Α που αποτέλεσε το αρχικό σημείο της καταγραφής, η μέση ηλικία του συνόλου των ασθενών σε έτη ήταν $12,79 \pm 4,06$ με τα κορίτσια να είναι ελαφρώς μεγαλύτερα $13,22 \pm 4,26$ από τα αγόρια $12,17 \pm 3,71$. Η αναπνευστική λειτουργία, αξιολογούμενη κατά $ppFEV_1$ δεν διέφερε μεταξύ κοριτσιών και αγοριών, με τις μέσες τιμές να είναι $99,98 \pm 18,38$ και $99,26 \pm 17,27$ αντίστοιχα. Τέλος οι τιμές του z-BMI για τα κορίτσια ήταν $0,26 \pm 0,94$ ενώ για τα αγόρια ήταν $0,50 \pm 1,27$.

Επίσκεψη Α				
	N	Μέση ηλικία (έτη)	ppFEV ₁	z-BMI
Σύνολο	103	$12,79 \pm 4,06$	$99,09 \pm 17,85$	$0,36 \pm 1,09$
Αγόρια	42	$12,17 \pm 3,71$	$99,26 \pm 17,27$	$0,50 \pm 1,27$
Κορίτσια	61	$13,22 \pm 4,26$	$99,98 \pm 18,38$	$0,26 \pm 0,94$

t-test $p < 0,005$

Πίνακας 2 – Τιμές σπυρομέτρησης και z-BMI στην επίσκεψη Α

Μετά την άρση του lockdown όλοι οι ασθενείς μπόρεσαν να πραγματοποιήσουν επίσκεψη στην κλινική (μετά από $140,0 \pm 40,1$ ημέρες). Η κλινική εκτίμηση ανέδειξε σημαντική βελτίωση στην αναπνευστική λειτουργία των ασθενών, όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω της αύξησης της $ppFEV_1$ μεταξύ των επισκέψεων Α και Β ($99,1 \pm 17,8$ και $105,5 \pm 17,7$, αντίστοιχα, $p < 0,001$), ενώ οι αντίστοιχες τιμές του z-BMI δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά ($0,36 \pm 0,10$ και $0,37 \pm 0,10$, αντίστοιχα, $p = 0,89$).

	Επίσκεψη Β			
	N	Μέση ηλικία (έτη)	$ppFEV_1$	z-BMI
Σύνολο	103	$13,18 \pm 4,10$	$105,55 \pm 17,73$	$0,36 \pm 1,11$
Αγόρια	42	$12,56 \pm 3,69$	$105,80 \pm 17,26$	$0,53 \pm 1,36$
Κορίτσια	61	$13,60 \pm 4,26$	$105,37 \pm 18,19$	$0,24 \pm 0,87$

t-test $p < 0,005$

Πίνακας 3 - Τιμές σπυρομέτρησης και z-BMI στην επίσκεψη Β

	Επίσκεψη Α			Επίσκεψη Β		
	Μέση Ηλικία (έτη)	$ppFEV_1$	z-BMI	Μέση Ηλικία (έτη)	$ppFEV_1$	z-BMI
Σύνολο	$12,79 \pm 4,06$	$99,09 \pm 17,85$	$0,36 \pm 1,09$	$13,18 \pm 4,10$	$105,55 \pm 17,73$ $p < 0,001^a$	$0,36 \pm 1,11$ $p = 0,89^a$
Αγόρια	$12,17 \pm 3,71$	$99,26 \pm 17,27$	$0,50 \pm 1,27$	$12,56 \pm 3,69$	$105,8 \pm 17,26$	$0,53 \pm 1,36$
Κορίτσια	$13,22 \pm 4,26$	$98,98 \pm 18,38$	$0,26 \pm 0,94$	$13,6 \pm 4,26$	$105,37 \pm 18,19$	$0,24 \pm 0,87$

t-test $p < 0,005$

$a = \text{Επίσκεψη Β vs Α}$

Πίνακας 4 – Συγκριτικός πίνακας επισκέψεων Α & Β

Τα δεδομένα ανέδειξαν σημαντική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας των ασθενών με ΚΙ μετά την περίοδο απαγόρευσης κυκλοφορίας. Μια εύλογη εξήγηση είναι ότι υπήρξε μειωμένη έκθεση των ασθενών σε κοινούς αναπνευστικούς ιούς, οι οποίοι αποτελούν μια σημαντική αιτία για πνευμονικές παροξύνσεις που επιδρούν αρνητικά στην υγεία τους.

Οι πνευμονικές παροξύνσεις είναι συνδεδεμένες με κακή πρόγνωση και έχουν άμεση αρνητική επίδραση στην αναπνευστική λειτουργία των ασθενών που αποτυπώνεται στη μείωση των τιμών των σπυρομετρήσεων. Πολύ συχνά μάλιστα αυτές αντιμετωπίζονται ενδο-νοσοκομειακά διαταράσσοντας τη ρουτίνα και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Συζήτηση

Η στατιστική σημαντική βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας που επέδειξαν οι ασθενείς μπορεί να αποδοθεί στην ενδεχόμενη βελτίωση της ποιότητας της φυσικοθεραπείας και της θεραπείας νεφελοποίησης πιθανόν λόγω του περισσότερου διαθέσιμου χρόνου εντός της οικείας τους. Το ενδεχόμενο αυτό φαίνεται να υποστηρίζεται και από τα ευρήματα της μελέτης (Havermans T et al, 2020) που διεξήχθη στο Βέλγιο σε ενήλικο και παιδιατρικό πληθυσμό με ΚΙ όπου διαπιστώθηκε βελτίωση της συμμόρφωσης στη λήψη αγωγής από το στόμα σε 32% των ερωτηθέντων ενηλίκων και σε 29% των ερωτηθέντων γονέων των παιδιών με ΚΙ. Στην ίδια μελέτη η βελτίωση της συμμόρφωσης στη φυσικοθεραπεία και στην αγωγή με νεφελοποίηση ήταν για τον παιδιατρικό πληθυσμό 32% και 16% αντίστοιχα ενώ για τον ενήλικο πληθυσμό τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 32% και 47%.

Οι ασθενείς πιθανόν να ήταν πιο συνεπείς και να βελτίωσαν την τήρηση της θεραπείας τους, λόγω του υψηλού άγχους των γονέων τους (Senkalfa P. et al, 2020) και λόγω των προειδοποιήσεων του CDC και των άλλων Αρχών Δημόσιας Υγείας (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020) ότι η ΚΙ αντιπροσωπεύει μια ομάδα αυξημένου κινδύνου να νοσήσει σοβαρά από το SARS-CoV-2. Η μειωμένη σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της απαγόρευσης είτε δεν επηρέασε σημαντικά τους ασθενείς λόγω της σχετικά μικρής διάρκειας, είτε οι αρνητικές επιπτώσεις της αντισταθμίστηκαν από τη συνολική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας τους εξαιτίας των προαναφερθέντων παραγόντων.

Η μείωση της σωματικής δραστηριότητας είναι αναμενόμενη λόγω του ότι στην περίοδο του lockdown ήταν κλειστά τα γυμναστήρια και γενικότερα οι δομές των αθλητικών δραστηριοτήτων. Σε μελέτη (Radtke T et al, 2020) που έγινε σε Ελβετούς ενηλίκους ασθενείς με ΚΙ επιβεβαιώνεται η μείωση της σωματικής δραστηριότητας σε 45% των ενηλίκων με ΚΙ ενώ 23% ανέφεραν αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Αρκετοί από τους ερωτηθέντες συνέχισαν τη σωματική τους δραστηριότητα με διαδικτυακά προγράμματα γυμναστικής. Το ποσοστό της μείωσης της φυσικής δραστηριότητας ήταν ανάλογο (53%) και στον γενικό πληθυσμό ενηλίκων άλλης μελέτης που διεξήχθη στη Γαλλία (Deschasaux-Tanguy M et al, 2021). Σημειώνεται μάλιστα ότι 63% των ερωτηθέντων διαπίστωσαν αύξηση του χρόνου της καθιστικής ζωής τους. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε όμως και η αντίθετη τάση με αύξηση της φυσικής δραστηριότητας από 19% των ερωτηθέντων.

Αν και οι ασθενείς πιθανόν να σιτίστηκαν καλύτερα κατά τη διάρκεια της απαγόρευσης, το z-BMI τους δεν άλλαξε σημαντικά, ενδεχομένως λόγω της περιορισμένης διάρκειας των περιοριστικών μέτρων. Όπως φαίνεται εξάλλου από μελέτη των (Havermans T et al, 2020) που διεξήχθη στο Βέλγιο 50% περίπου των ενηλίκων ασθενών με ΚΙ κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα τροφής κατά τη διάρκεια του lockdown, και 72% περίπου των ερωτηθέντων γονέων παιδιών με ΚΙ έκαναν ανάλογη διαπίστωση. Αντίθετα 49% περίπου των ερωτηθέντων γονέων παρατήρησαν ότι το παιδί τους παρέλειπε κάποιο γεύμα σε αντίθεση με 17% των ερωτηθέντων ενηλίκων ασθενών με ΚΙ. Στη μελέτη αυτή όμως δεν παρέχονται στοιχεία για την τυχόν επίπτωση του lockdown στο ΔΜΣ των ασθενών.

Η ανάλυση και τα δεδομένα της παρούσας έρευνας είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των (Osterbauer B et al, 2020) που διαπίστωσαν ότι τα παιδιά και οι έφηβοι με ΚΙ είχαν σημαντική και κλινικά αξιολογήσιμη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας τους όπως αυτή εκτιμήθηκε με το αναθεωρημένο ερωτηματολόγιο CFQ-R με τις ερωτήσεις που αφορούσαν το αναπνευστικό πεδίο. Αναλυτικότερα το CFQ-R score του αναπνευστικού πεδίου ήταν για τα παιδιά $72,7 \pm 24,7$ πριν το lockdown και $88,2 \pm 16,3$ μετά και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ενώ το μέγεθος της διαφοράς της προσέδιδε και κλινική σημασία. Αντίστοιχα για τους εφήβους το CFQ-R score του αναπνευστικού πεδίου ήταν $65,1 \pm 24,7$ πριν το lockdown και $85,9 \pm 16,1$ μετά, και η διαφορά αυτή ήταν επίσης στατιστικά σημαντική.

Επίσης ανάλογα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης ήταν και αυτά της μελέτης των (Servidio A.G. et al, 2021) από την Ιταλία που συνέκριναν την αναπνευστική λειτουργία ασθενών με ΚΙ ηλικίας 8-42 ετών πριν και μετά το lockdown. Οι ερευνητές παρατήρησαν αύξηση του $ppFEV_1$ κατά 6% και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική. Διαπιστώθηκε επίσης μείωση κατά το ήμισυ περίπου των νοσηλειών και των αναπνευστικών παροξύνσεων κατά την περίοδο του lockdown, χωρίς όμως να είναι η παρατηρούμενη διαφορά στατιστικά σημαντική λόγω του περιορισμένου αριθμού των νοσηλειών και των αναπνευστικών παροξύνσεων.

Περιορισμοί της μελέτης

Ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης ήταν η έλλειψη ομάδας ελέγχου. Επιπλέον δεν συγκρίθηκαν δεδομένα σχετικά με το ύψος και άλλες παραμέτρους ανάπτυξης εκτός από τον ΔΜΣ, λόγω του σχετικά μικρού χρονικού διαστήματος (55 ημέρες) της απαγόρευσης. Γενικά, οι διαφορές σε αυτές τις παραμέτρους χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να γίνουν εμφανείς. Τα δεδομένα δείχνουν ότι οι συνθήκες απαγόρευσης θα μπορούσαν φαινομενικά να βελτιώσουν την υγεία των ασθενών με ΚΙ, αλλά ένα τέτοιο συμπέρασμα δεν μπορεί να θεωρείται δεδομένο όταν εξετάζονται περίοδοι μεγαλύτερες από δύο μήνες. Επίσης, τα αποτελέσματα αναφέρονται σε έναν πληθυσμό με υψηλές τιμές αναπνευστικής λειτουργίας (ppFEV₁) και ενδέχεται να μην ισχύουν για πιο επιβαρυνμένους ασθενείς. Ωστόσο, το συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι η περίοδος απαγόρευσης της κυκλοφορίας και η παραμονή των ασθενών στα σπίτια τους δεν έθεσε σε κίνδυνο αλλά μάλλον βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία των ασθενών με ΚΙ.

Συμπέρασμα

Η περίοδος της απαγόρευσης της κυκλοφορίας και τα μη αναμενόμενα θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την αναπνευστική λειτουργία υπογραμμίζει την προσαρμοστική ικανότητα των παιδιών με ΚΙ σε ένα διαρκώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον γεμάτο προκλήσεις.

15.Bibliography

An J et al, 2020. Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. *Ann Transl Med.*, 8(17), p. 1084.

Andersen DH, 1938. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child*, 56(2), pp. 344-399.

Angelis, A. et al, 2015. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMC Health Serv Res*, 15(428).

Bezzetti et al., 2020. Does cystic fibrosis constitute an advantage in COVID-19 infection?. *Italian Journal of Pediatrics*, 46(143).

Brian H et al, χ.χ. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. Issue doi.org/10.1101/2020.03.21.2004069.

Cao B et al, 2020. A trial of lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, pp. 1-13.

Castellani C et al, 2008. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*, 7(13), pp. 179-196.

Castellani, C. & Assael, B. M. , 2017. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci*, 74(1), pp. 129-140.

Castellani, C. et al, 2018. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*, 17(2), pp. 153-178.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020. *People with Certain Medical Conditions. People Who Are at Higher Risk for Severe Illness. Coronavirus..* [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>

[Πρόσβαση 20 11 2020].

CF Canada, 2020. *COVID-19 VACCINES.* [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.cysticfibrosis.ca/about-cf/covid-19-information-for-cf-community/covid-19-vaccines>

[Πρόσβαση 31 3 2021].

CF Ireland, 2021. *CFI Update: Covid-19 Vaccine.* [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.cfireland.ie/about-cf/latest-news/write-to-your-td-about-vaccination-priority-for-people-with-cf>

[Πρόσβαση 31 3 2021].

CF Trust, 2020. *The COVID-19 vaccine and CF.* [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/news/the-covid-19-vaccine-and-cf>

[Πρόσβαση 31 3 2021].

CFF, 2005. *Cystic Fibrosis Foundation. 50-Year Timeline.*

http://www.cff.org/UploadedFiles/aboutCFFoundation/NewsEvents/2005_News_Archive/50YearTimelineFinal.pdf. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

http://www.cff.org/UploadedFiles/aboutCFFoundation/NewsEvents/2005_News_Archive/50YearTimelineFinal.pdf

[elineFinal.pdf](#)

[Πρόσβαση 22 3 2021].

CFF, χ.χ. *Find a CF Care Center*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <http://www.cff.org/aboutcffoundation/locations/findacarecenter>

[Πρόσβαση 22 3 2021].

CFTR2, 2021. *Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2)*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://cftr2.org/>

[Πρόσβαση 1 March 2021].

Chevreur, K. et al, 2015. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. *J Cyst Fibros*, 14(3), pp. 384-391.

Clancy, J. P. , 2018. Rapid therapeutic advances in CFTR modulator science. *Pediatr Pulmonol*, 53(S3), pp. 4-11.

Colombo C et al, 2020. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*, 8(5), pp. 35-36.

Corvol H et al, 2020. FirstWave of COVID-19 in French Patients with Cystic Fibrosis. *J. Clin. Med.*, 9(3624).

Cosgriff R. et al, 2020. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, Τόμος 19, pp. 355-358.

Cutting, G. R., 2006. Causes of Variation in the Cystic Fibrosis Phenotype. *Annales Nestlé (English ed.)*, 64(3), pp. 111-117.

Cystic Fibrosis Canada (CFC), 2018. *The Canadian Cystic Fibrosis Registry. 2017 Annual Data Report*, Toronto: CFC.

Cystic Fibrosis Foundation (CFF), 2019. *2018 Annual Data Report* , Bethesda, Maryland: ©2019 Cystic Fibrosis Foundation.

Davies, J. C., 2008. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: state of the art. *Breathe*, 5(2), p. 163.

Davis PB., 2006. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*, 173(5), pp. 475-482.

De Lisle, R. C., & Borowitz, D, 2013. The cystic fibrosis intestine. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 3(9). Στο: s.l.:s.n.

Dechecchi, M. C. e. a., 2018. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Ann Transl Med*, 6(17), p. 334.

Derichs N, 2013. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*, 22(127), pp. 58-65.

Deschasaux-Tanguy M et al, 2021. Diet and physical activity during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) lockdown (March-May 2020): results from the French NutriNet-Sante cohort study. *Am J Clin Nutr.*, 113(4), pp. 924-938.

ECFS, 2018. *Patients Registry Annual Data Report*, Karup - Denmark: European Cystic Fibrosis Society.

- ECFS, 2021. *EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.ecfs.eu/>
[Πρόσβαση 21 3 2021].
- Egan M., 2011. Cystic Fibrosis. Στο: *Nelson Textbook of Pediatrics - 19th ed.* . Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, pp. 1481-1497.
- Fainardi V. et al., 2020. SARS-CoV-2 Infection in patients with cystic fibrosis. An overview. *Acta Biomed*, 91(3), p. e2020035.
- Farrell, P. M. et al, 2008. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*, 153(2), pp. 4-14.
- Farrell, P. M. et al, 2017. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*, Τόμος 181S.
- FDA, 2021. *COVID-19 Vaccines*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines>
[Πρόσβαση 2 4 2021].
- Frías JP et al, 2019. The History of Cystic Fibrosis. *Open J Pediatr Child Health*, 4(1), pp. 1-6.
- Gao J. et al, 2020. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*, Τόμος 14, pp. 72-73.
- Gautret P et al, 2020. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Review of Clinical Immunology*, 16(12).
- Gautret P. et al, 2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open- label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 56(1).
- Gibson-Corley, K. N. et al, 2016. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *The Journal of pathology*, 238(2), pp. 311-320.
- Glogster, 2021. *Glogster*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://edu.glogster.com/glog/cystic-fibrosis/21f3c5n6tus?glogpedia-source>
[Πρόσβαση 27 3 2021].
- Goss, C. H., & Burns, J. L., 2007. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*, 62(4), pp. 360-367.
- Gudbjartsson DF et al, 2020. Spread of SARS-CoV-2 in the icelandic population. *N Engl J Med*, Τόμος 38, p. 2302–2315.
- Havermans T et al, 2020. The impact of the COVID-19 pandemic on the emotional well-being and home treatment of Belgian patients with cystic fibrosis, including transplanted patients and paediatric patients. *Journal of cystic fibrosis*, Issue DOI: 10.1016/j.jcf.2020.07.022.
- Holshue M.L., 2020. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.*, Τόμος 382, pp. 929-936.
- Invitra, χ.χ. *Invitra - What Genetic Diseases Can PGD Test for?*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.invitra.com/en/genetic-disorders-and-pgd/>
[Πρόσβαση 12 2 2021].

- Jarosz-Griffiths HH et al, 2020. Different CFTR modulator combinations downregulate inflammation differently in cystic fibrosis. *Elife*, Τόμος 9, p. 54556.
- Keating, C. et al, 2017. Reduced survival in adult cystic fibrosis despite attenuated lung function decline. *J Cyst Fibros*, 16(1), pp. 78-84.
- Kelly J, 2017. Environmental scan of cystic fibrosis research worldwide. *J Cyst Fibros*, 16(3), pp. 367-370.
- Kerem BS et al, 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*, Τόμος 245, pp. 1073-1080.
- Knowles M et al, 1981. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 305(25), p. 1489–1495.
- Kobelska-Dubiel, N. et al, 2014. Liver disease in cystic fibrosis. *Przegląd gastroenterologiczny*, 9(3), pp. 136-141.
- Konstan, M. W. et al, 2007. Risk Factors For Rate of Decline in Forced Expiratory Volume in One Second in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*, 151(2), pp. 134-139.
- Konstan, M. W. et al, 2012. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis*, 11(5), pp. 405-411.
- Kreindler JL., 2010. Cystic fibrosis: exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. *Pharmacol Ther.*, 125(2), pp. 219-229.
- Ladores S., 2020. The Unique Challenges and Lessons Imparted by the Cystic Fibrosis Community in the Time of COVID-19 Pandemic. *J Patient Exp*, pp. 442-443.
- Lee PI et al, 2020. Are children less susceptible to COVID-19?. *J Microbiol Immunol Infect.*, 53(3), p. 371–372.
- Leng Z., 2020. Transplantation of ACE2- Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with covid-19 pneumonia. *Aging Dis.*, Τόμος 11, pp. 216-228.
- Lieu TA et al, 2011. Comparative effectiveness research in lung diseases and sleep disorders. Recommendations from the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Am J Respir Crit Care Med*, Τόμος 184, pp. 848-856.
- Liou, T. G. et al, 2001. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*, 153(4), pp. 345-352.
- Littlewood J., 2004. *Looking back over 40 years and what the future holds*. Birmingham: 27th European Cystic Fibrosis Conference. [Ηλεκτρονικό]
Available at: http://www.cfww.org/docs/conferences/levy/levy_cf2004.pdf
[Πρόσβαση 12 3 2021].
- Lopes-Pacheco M, 2016. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front. Pharmacol.*, 7(275).
- Lowe, J. S., & Anderson, P. G., 2015. Chapter 3 - Epithelial Cells. In J. S. Lowe & P. G. Anderson (Eds.), *Stevens & Lowe's Human Histology (Fourth Edition)*. Στο: Fourth Edition επιμ. s.l.:s.n., pp. 37-54.

- Lyczak, J. et al, 2002. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clinical microbiology reviews*, 15(2), pp. 164-222.
- Marvelli, A. et al, 2020. Sweat chloride assay by inductively coupled plasma mass spectrometry: a confirmation test for cystic fibrosis diagnosis. *Anal Bioanal Chem* 412, p. 6909–6916 .
- Matthews LW et al, 1964. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.*, 65(4), pp. 558-575.
- McClenaghan E. et al, 2020. The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, Τόμος 19, p. 868–871.
- McGonagle D et al, 2020. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*, Τόμος 9, p. 102537.
- Mishra A et al, 2005. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev*, Τόμος 26, pp. 135-153.
- Mondejar-Lopez P, et al, 2020. Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: Incidence and results of the national CF-COVID19-Spain survey. *Respir Med.*, Τόμος 170, p. 106062.
- Moreno Megan , 2016. Newborn Screening. *JAMA Pediatr.*, 170(6), p. 628.
- Nickbakhsh S et al, 2020. Epidemiology of seasonal coronaviruses: establishing the context for the emergence of coronavirus disease 2019. *J Infect Dis*, 222(1), pp. 17-25.
- Oakes EH et al, 2007. *Encyclopedia of World Scientists*. 18 επιμ. New York, NY: Infobase .
- Ooi, C. Y. et al, 2019. Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis. *BMC Pediatrics*, 19(1), p. 369.
- Osterbauer B at al, 2020. Health and social effects of the COVID-19 pandemic on patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol* , Issue doi: 10.1002/alr.22712.
- O'Sullivan, A. K. et al, 2016. 142 Clinical burden among patients with cystic fibrosis (CF) who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Journal of Cystic Fibrosis*, 15(S87).
- O'Sullivan, B. P., & Freedman, S. D., 2009. Cystic fibrosis. *Lancet*, 373(9687), pp. 1891-1904.
- Papadopoulos V et al, 2021. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone?. *Andrology*, 9(1), pp. 65-72.
- Paranjape, S. M. & Mogayzel, P. J., 2018. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Paediatr Respir Rev*, Τόμος 25, pp. 64-72.
- Peckham D et al, 2020. COVID-19 meets Cystic Fibrosis: for better or worse?. *Genes & Immunity*, Τόμος 21, p. 260–262.
- Proesmans, M. et al, 2008. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr*, 167(8), pp. 839-849.
- Quinton PM, 1999. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev.*, 79 (suppl 1)(53), p. 522.

- Radtke T et al, 2020. Recommended shielding against COVID-19 impacts physical activity levels in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* , 19(6), pp. 875-879.
- Ratjen FA, 2009. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care*, 54(5), pp. 595-605.
- Ratjen, F., & Grasemann, H., 2012. New therapies in cystic fibrosis. *Curr Pharm Des*, 18(5), pp. 614-627.
- Registre Français de la Mucoviscidose (RFM), 2019. *2017 data report*, Paris: RFM.
- Riordan, J. R. et al, 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, 245(4922), pp. 1066-1073.
- Rose JB et al, 2009. Does the Macroduct® collection system reliably define sweat chloride concentration in subjects with intermediate results?. *Clin Biochem*, 42(12), pp. 1260-1264.
- Rosenstein BJ & Cutting GR., 1998. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*, Τόμος 132, pp. 589-595.
- Rosser MFN et al, 2009. The use of small molecules to correct defects in CFTR folding, maturation, and channel activity. *Curr Chem Biol.*, Τόμος 3, pp. 420-431.
- Saint-Criq, V., & Gray, M. A., 2017. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci*, 74(1), pp. 93-115.
- Sawicki, G. S. et al, 2009. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *Journal of cystic fibrosis*, 8(2), pp. 91-96.
- Sawicki, G. S., & Tiddens, H., 2012. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol*, 47(6), pp. 523-533.
- Scagnolari C et al, 2020. Letter to the Editor - No detection of SARS-CoV-2 in cystic fibrosis patients at the Regional (Lazio) Reference Center for CF in Italy. *Journal of Cystic Fibrosis*, Τόμος 19, pp. 837-838.
- Schweibert EM et al, 1998. Chloride channel and chloride conductance regulator domains of CFTR, the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Proc Natl Acad Sci USA*, Τόμος 1995, pp. 2674-2679.
- Senkalfa P. et al, 2020. Effect of the COVID-19 pandemic on anxiety among children with cystic fibrosis and their mothers. *Pediatr Pulmonol* , pp. 2128-2134.
- Servidio A.G. et al, 2021. COVID-19 lockdown beneficial effects on lung function in a cohort of cystic fibrosis patients. *Ital J Pediatr* , Issue doi: 10.1186/s13052-021-00970-4.
- Shi Z & Gewirtz AT, 2018. Together forever: bacterial–viral interactions in infection and immunity. *Viruses*, 10(3).
- SlidePlayer, χ.χ. *Genetic Disorders Cystic Fibrosis*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://slideplayer.com/slide/10771202/>
[Πρόσβαση 19 1 2021].
- Somayaji, R. et al, 2017. Common clinical features of CF (respiratory disease and exocrine pancreatic insufficiency). *Presse Med*, 46(6), pp. 109-124.

- Spychalski P. et al, 2020. Estimating case fatality rates of COVID-19. 2020. *Lancet Infect. Dis.*, Issue doi: 10.1016/S1473-3099(20)30246-2.
- Taylor-Cousar, J. L. et al, 2019. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res*, 5(2).
- The Biology Notes, χ.χ. *The Biology Notes*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://thebiologynotes.com/polymerase-chain-reaction-pcr/>
[Πρόσβαση 15 2 2021].
- Therrell, B. L. et al, 2012. Immunoreactive Trypsinogen (IRT) as a Biomarker for Cystic Fibrosis: challenges in newborn dried blood spot screening. *Mol Genet Metab*, 106(1), pp. 1-6.
- Tsui L-C, Dorfman R., 2013. The cystic fibrosis gene: a molecular genetic perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med*, Τόμος 3.
- United Kingdom Cystic Fibrosis Trust (CFT), 2017. *Cystic Fibrosis Related Liver Disease Fact Sheet. February 2017*, London: CFT.
- United Kingdom Cystic Fibrosis Trust (CFT), 2020. *UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2019*, London: CFT.
- Veit, G. et al, 2016. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Molecular biology of the cell*, 27(3), pp. 424-433.
- Wainwright BJ et al, 1985. Localization of cystic fibrosis locus to human chromosome 7cen-q22. *Nature*, Τόμος 318, pp. 384-385.
- Wang M., 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.. *Cell Res.*, Τόμος 30, pp. 269-271.
- Welsh MJ et al, 2004. Cystic fibrosis. Στο: *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies Inc, pp. part 21, chap 201.
- Wiersinga W Joost , 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), pp. 782-793.
- Wilschanski M et al, 2007. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut*, 56(8), pp. 1153-1163.
- Wu Z et al, 2020. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*, 323(13), p. 1239–1242.
- Xing Y., 2020. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) China, January to February 2020. *Euro Surveill.* , pp. 1-5.
- Yuan J et al, 2020. Clinical Characteristics on 25 Discharged Patients with COVID-19 Virus Returning. *MedRxiv*, Issue doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20031377>.
- Zielenski, J., 2000. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*, 67(2), pp. 117-133.
- Οικονόμου Βασίλης, 2017. Η κυστική ίνωση, ο προγεννητικός έλεγχος, τα ειδικά κέντρα και οι νέες θεραπείες. *Pharma & Health Business*, 2, pp. 26-30.

Σύλλογος γαι την Κυστική Ίνωση, 2021. *Σύλλογος γαι την Κυστική Ίνωση*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: https://www.cfathess.gr/images/CFA_pdf_files/flyers/Fylladio-CF.pdf
[Πρόσβαση 12 4 2021].

ΦΕΚ 2378/4-7-2020/τεύχος Β, 2020. *Σύσταση Εθνικού Μητρώου Ασθενών που πάσχουν από Κυστική Ίνωση*, s.l.: s.n.

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.