

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

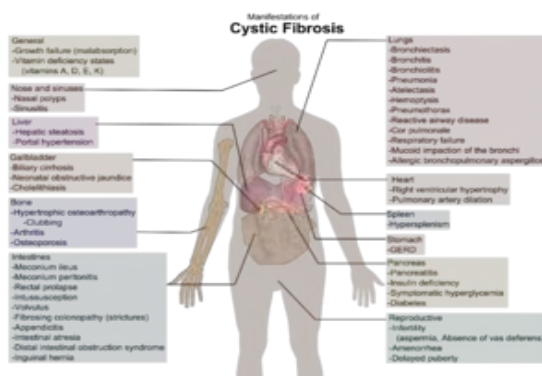
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ – ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ.

Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ



ΧΑΤΖΗΝΙΚΟΥ ΕΛΕΝΗ - ΜΑΙΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2019

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής Αλέξανδρος Δαπόντε
(Επιβλέπων) Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
 Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής Αντώνιος Γκαράς
 Επίκουρος Καθηγητή Μαιευτικής και
Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής Σωτήριος Σωτηρίου,
 Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου
 Θεσσαλίας

**ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ.Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΟΙ
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ**

ΧΑΤΖΗΝΙΚΟΥ ΕΛΕΝΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: Αλέξανδρος Δαπόντε,

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Σύμβουλος : Δρ.Αγγελική Γεροβασίλη

Διδάκτωρ Πανεπιστημίου King's College του Λονδίνου

Επιστημονικός Συνεργάτης Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές μου, τον Διευθυντή του μεταπτυχιακού προγράμματος, κο Δαπόντε Αλέξανδρο και ιδιαίτερα την δρ Αγγελική Γεροβασίλη για την αμέριστη βοήθεια τους..

Η εργασία αυτή είναι αφιερωμένη, σ' όσους μοχθούν, πιστεύοντας σε ένα καλύτερο μέλλον..

Ε.Χατζηνίκου

Περίληψη

Εισαγωγή : Παρόλο την πρόοδο της Ιατρικής, η Κυστική Ίνωση αποτελεί την πιο συχνή κληρονομική νόσο στους Καυκάσιους, με τεράστιο ερευνητικό ενδιαφέρον. Στα κεφάλαια 1 και 2 θα γίνει μια ιστορική αναδρομή και θα αποσαφηνιστεί τι είναι Κυστική ίνωση και τι την προκαλεί, πως κληρονομείται, οι μεταλλάξεις της και πως διαγιγνώσκεται. Στα κεφάλαια 3 και 4 αντίστοιχα θα αναλυθούν τα προβλήματα που δημιουργεί στους πάσχοντες και φορείς της νόσου και οι θεραπείες που επιδέχεται. Τέλος, στο κεφάλαιο 5 θα γίνει μια εκτενής αναφορά στην υπογονιμότητα που αυτή προκαλεί, και στις μεθόδους αντιμετώπισης της.

Σκοπός: Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε έχοντας ως στόχο την κατανόηση των γενετικών παραγόντων που προκαλούν την Κυστική Ίνωση, την προβολή των ποσοστού των ασθενών που πάσχουν από αυτή την νόσο τόσο στη Ευρώπη όσο και στην Ελλάδα με βάση το είδος των μεταλλάξεων ενώ τέλος παρουσιάζει τα προβλήματα που δημιουργεί στη γονιμότητα τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών.

Μέθοδος: Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η βιβλιογραφική ανασκόπηση κυρίως σε ηλεκτρονικές πηγές, ιδιαιτέρως στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar.

Συμπέρασμα: Η κυστική ίνωση νόσος θεωρείται το πιο διαδεδομένο κληρονομικό νόσημα στην λευκή φυλή με συνεχή αύξουσα τάση. Περίπου 1 στα 2000-2500 παιδιά εκτιμάται ότι γεννιούνται κάθε χρόνο στην Ελλάδα με κυστική ίνωση, ενώ το 4-5% του πληθυσμού είναι φορείς. Αποτελεί μια πολυσυστηματική νόσο, δημιουργώντας προβλήματα σε όλες τις πτυχές του ατόμου αλλά και στη γονιμότητα καταλήγοντας τελικά στο θάνατο. Ακριβώς για τους παραπάνω λόγους υπάρχει ένα τεράστιο ερευνητικό ενδιαφέρον για την ανακάλυψη νέων μεθόδων.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: κυστική ίνωση *ic*si**, κυστική ίνωση βιοδείκτες, κυστική ίνωση υπογονιμότητα

Abstract

Introduction: Despite the advancement of medicine, Cystic Fibrosis is the most common hereditary disease in Caucasians, with huge research interest. Chapters 1 and 2 will make a historical flashback and clarify what is cystic fibrosis and what causes it, how it is inherited, its mutations and how it is diagnosed. Chapters 3 and 4 will, respectively, analyse the problems posed to the sufferers and bodies of the disease and the treatments that are amenable. Finally, in Chapter 5 there will be an extensive reference to the infertility that it causes and the methods of dealing with it.

Purpose: This diploma thesis was conducted with the aim of understanding the genetic factors that cause cystic fibrosis, the visibility of the proportion of patients suffering from this disease in both Europe and Greece based on the type of mutations finally presents the problems it poses to the fertility of both men and women.

Method: The method used was the bibliographical review mainly in electronic sources, in particular in the Pubmed and Google Scholar databases.

Conclusion: Cystic fibrosis disease is considered the most prevalent hereditary disease in the white race with constant ascending tendency. Approximately 1 in 2000-2500 children are estimated to be born annually in Greece with cystic fibrosis, while 4-5% of the population are carriers. It is a multi-systemic disease, creating problems in all aspects of the individual but also in fertility eventually ending in death. Just for the above reasons there is a huge research interest in discovering new methods.

KEYS: Cystic fibrosis ICSI, cystic fibrosis viodiators, cystic fibrosis infertility

Περιεχόμενα

1	Κεφάλαιο 1: Γενικά Στοιχεία για την Κυστική ίνωση	9
1.1	Ιστορική αναδρομή Νόσου.....	9
1.2	Τι είναι η κυστική ίνωση	10
1.3	Τι είναι η CFTR	12
1.3.1	Το γονίδιο CFTR.....	12
1.3.2	Λειτουργία της CFTR	13
1.3.3	Πρωτεΐνη CFTR	14
1.3.4	Μεταλλάξεις του CFTR	15
1.4	Πως κληρονομείται;	19
1.4.1	Κίνδυνος για τα μέλη της οικογένειας	21
1.4.2	Ανίχνευση φορέα (ετεροζυγώτη)	22
1.4.3	Πίνακας 4.....	23
1.4.4	Σχετικά ζητήματα Γενετικής Συμβουλευτικής	24
1.4.5	Πίνακας 5.....	25
1.4.6	Γενετική διάγνωση	26
2	Διάγνωση Κυστικής Ινωσης	28
2.1	Διάγνωση.....	28
2.1.1	Προτεινόμενα ευρήματα	28
2.1.2	Καθιέρωση της διάγνωσης	29
2.2	Τεστ ιδρώτα	31
2.3	Ανάλυση γονιδιώματος	32
2.4	Διαφορική διάγνωση	36
2.4.1	Κυστική ίνωση (CF)	36
2.4.2	Συγγενής απουσία του Vas Deferens (CAVD)	38
3	Κλινική εικόνα	39
4	Θεραπεία	44
4.1	Πώς θεραπεύεται η κυστική ίνωση;	44
4.1.1	Θεραπεία για προβλήματα πνευμόνων	44

4.2	Φάρμακα.....	45
4.3	Θεραπεία για πεπτικά προβλήματα	47
4.4	Θεραπείες για επιπλοκές κυστικής ίνωσης	48
4.4.1	Θεραπεία των εκδηλώσεων κατηγοριοποίηση	49
4.4.2	Πρόληψη πρωτοπαθών εκδηλώσεων - Κυστική ίνωση	50
4.4.3	Επιτήρηση – Παρακολούθηση-follow up	52
4.4.4	Παράγοντες / περιστάσεις που πρέπει να αποφεύγονται - Κυστική ίνωση	54
4.5	Νέες μέθοδοι.....	54
5	Γονιμότητα	55
5.1	Γενικά χαρακτηριστικά	55
5.2	Κυστική ίνωση και υπογονιμότητα	55
5.2.1	Κοινά χαρακτηριστικά των γυναικών με ΚΙ είναι:	56
5.2.2	Κοινά χαρακτηριστικά ανδρών με ΚΙ:	56
5.2.3	Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.....	56
5.2.4	Μεταλλάξεις και υπογονιμότητα.....	57
6	BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	58

1 Κεφάλαιο 1: Γενικά Στοιχεία για την Κυστική ίνωση

1.1 Ιστορική αναδρομή Νόσου

Παρακάτω παρατίθενται χρονολογίες σταθμός για σχετικά με την κατανόηση και την θεραπεία της Κυστικής ίνωσης (ΚΙ)

Τον 18^ο αιώνα σε Γερμανική και Ελβετική βιβλιογραφική υπάρχει αναφορά στη νόσο.

1938 η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά από την Dorothy Hansine Andersen ως «θανατηφόρος παγκρεατίτις σε νεογνό» και λίγα χρόνια αργότερα αναγνωρίστηκε ο κληρονομικός χαρακτήρας της.

1949 περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Ελλάδα.

1952 ανακαλύφθηκε η διαταραχή των ηλεκτρολυτών στον ιδρώτα από τον Paul Di Sant' Agnese, οπότε και μπόρεσε να αναπτυχθεί το τεστ ιδρώτα ως μέθοδος διάγνωσης της νόσου.

1988 πραγματοποιήθηκε η πρώτη διπλή μεταμόσχευση πνευμόνων σε ασθενή με Κυστική Ίνωση.

1989 απομονώθηκε το γονίδιο της Κυστικής Ίνωσης σε τμήμα του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 7 από την ομάδα του Lap-Chee Tsui, του Δρα Francis Collins και του Καθηγητή Jack Riordan. Μέχρι σήμερα, έχουν βρεθεί πάνω από 2000 μεταλλάξεις του γονιδίου.

1993 εγκρίθηκε το πρώτο εισπνεόμενο βλεννολυτικό για την Κυστική Ίνωση.

1993 επιχειρείται για πρώτη φορά γονιδιακή θεραπεία με την άμεσα μεταφορά ρυθμιστή CFTR μέσω μεταλλαγμένου αδενο ιού σε ρινικό επιθήλιο ασθενών με Κυστική Ίνωση

1997 εγκρίθηκε το πρώτο εισπνεόμενο αντιβιοτικό ειδικά σχεδιασμένο για την Κυστική Ίνωση.

2002 δημοσιεύθηκαν για πρώτη φορά τα Ευρωπαϊκά Πρότυπα για την διατροφή των ασθενών με Κυστική Ίνωση.

2004 έγιναν δεκτές από τον Υπουργό Υγείας οι Αποφάσεις της Ολομέλειας του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας σχετικά με τον «Καθορισμό όρων και προϋποθέσεων που πρέπει να πληροί ένα Νοσοκομείο προκειμένου να νοσηλεύει ασθενείς με Κυστική Ίνωση και τη Δημιουργία Μονάδας Κυστικής Ίνωσης».

2005 δημοσιεύθηκαν για πρώτη φορά τα Ευρωπαϊκά Πρότυπα περίθαλψης ασθενών με Κυστική Ίνωση.

2006 πραγματοποιήθηκε το πρώτο μίνιγκ μεταξύ της ομάδας ερευνητών EurocareCF και της ομάδας εργασίας ιατρών και ερευνητών της Ευρωπαϊκής Ιατρικής Εταιρίας για την Κυστική Ίνωση με στόχο τη δημιουργία Ευρωπαϊκής Καταγραφής ασθενών με Κυστική Ίνωση.

2010 εγκρίθηκε νέο εισπνεόμενο αντιβιοτικό για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών λοιμώξεων στην Κυστική Ίνωση.

2012 εγκρίθηκε το πρώτο φάρμακο που στοχεύει στο αίτιο της νόσου και απευθύνεται σε ασθενείς με συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις.

2015 εγκρίθηκε το πρώτο φάρμακο που στοχεύει στο αίτιο της νόσου και απευθύνεται σε ομόζυγους ασθενείς με την πιο συχνή γενετική μετάλλαξη, F508del.

1.2 Τι είναι η κυστική ίνωση

Η κυστική ίνωση (ΚΙ) είναι η συχνότερη, χρόνια, απειλητική για τη ζωή, κληρονομική νόσος στους καυκάσιους (Gibson et al 2003). Στην κυστική ίνωση υπάρχουν γενετικά αίτια. Η νόσος θεωρείται αυτοσωματική, υπολειπόμενη, αυτό συνεπάγεται ότι δυο ελαττωματικά γονίδια χρειάζονται για να εκδηλωθεί, λόγω μετάλλαξης του γονιδίου Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator-CFTR στο χρωμόσωμα 7. Ως τώρα οι επιστήμονες έχουν καταγράψει πάνω από 1 500-2 000 μεταλλάξεις (CF

Mutation Database 2012), οι οποίες χωρίζονται σε 6 γενικές κατηγορίες (Vender 2008).

Η συχνότερη μετάλλαξη είναι η ΔF508, τάξης II, που παρατηρείται στο 70% του πληθυσμού ΚΙ καυκάσιων, και στο 90% του πληθυσμού ΚΙ λευκών στις ΗΠΑ (Gibson 2003). Η συχνότητα που εμφανίζεται η μετάλλαξη διαφέρει ανάμεσα στις εθνικότητες (O'Sullivan and Freedman 2009. Σε παγκόσμιο επίπεδο υπάρχουν 70 000 - 100 000 ασθενείς με ΚΙ (Cystic Fibrosis Foundation 2009 [2008 data]), ενώ στην Ελλάδα τα ποσοστά υπολογίζονται σε 1:2500 (WHO 2004, Farrell 2008). Η ΚΙ θεωρούνταν πριν 40 χρόνια μια παιδιατρική νόσος, αφού κανένα παιδί δεν ζούσε μετά τα δεκαοκτώ έτη. Αντίθετα, σήμερα χάρις το έργο διάφορων φορέων και ιδρυμάτων, το προσδόκιμο στην Αμερική αγγίζει τα 38 έτη, ενώ το 1969 ήταν μόλις 14 (Fitzsimmons 1993, Cystic Fibrosis Foundation 2009). Επίσης για τα άτομα που γεννήθηκαν μετά το 1990 το προσδόκιμο ξεπερνάει τα 40 έτη.

Η ΚΙ αποτελεί μια πολυσυστηματική νόσος και επηρεάζει πολλά όργανα (πνεύμονες, ήπαρ, πάγκρεας, οστά και αναπαραγωγικό), όμως πάνω από το 90% των ασθενών καταλήγουν από αναπνευστική ανεπάρκεια (Cystic Fibrosis Foundation 2004). Ο μηχανισμός της παθοφυσιολογίας της ΚΙ έχει ως βάση την υπολειτουργία, ή απουσία του καναλιού ιόντων χλωρίου CFTR. Ο μηχανισμός δεν έχει ξεκαθαριστεί απόλυτα αλλά το αποτέλεσμα είναι η αφυδάτωση των αεραγωγών και η πύκνωση του στρώματος βλέννας που καλύπτει τους αεραγωγούς. Από τις παχύρρευστες εκκρίσεις μειώνεται η διάμετρος του αυλού του αέρα και έτσι γίνεται πιο δύσκολη η φυσιολογική ανταλλαγή αερίων και άρα η διαδικασία της αναπνοής. Επιπλέον στο παχύρρευστο στρώμα βλέννας το σύστημα καθαρισμού του βλεννοκροσσώτου επιθηλίου που υπολειτουργεί και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παγιδεύονται παθογόνοι μικροοργανισμοί οι οποίοι βρίσκουν πρόσφορο το υποξικό περιβάλλον και έτσι αναπτύσσονται. Το ανοσοποιητικό σύστημα δυσκολεύεται να καθαρίσει αυτούς τους εισβολείς. Το αποτέλεσμα είναι ένας φαύλος κύκλος λοίμωξης και φλεγμονής ο οποίος επιβαρύνει την ήδη αναπνευστική δυσλειτουργία του ασθενούς. Η ψευδομονάδα, *Pseudomonas aeruginosa*, θεωρείται ο συχνότερος παθογόνος μικροοργανισμός του αναπνευστικού που προσβάλλει τους ασθενείς με ΚΙ (CystiFibrosis

Foundation 2008). Η γενικότερη κλινική εικόνα τριπλασιάζεται σε χρόνια αποικισμένους από Pa ασθενείς και συνδέεται με εξάρσεις, νοσηλείες και μειωμένη πνευμονική λειτουργία (Kerem et al 2005).

1.3 Τι είναι η CFTR

Η CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) είναι μια ρυθμιστική πρωτεΐνη, υπάρχει στα επιθηλιακά κύτταρα πολλών οργάνων (πνεύμονες, ήπαρ, πάγκρεας, πεπτική οδός, αναπαραγωγικό σύστημα, δέρμα) και φυσιολογικά αποβάλλει χλώριο από τα κύτταρα στη βλέννα η οποία τα καλύπτει και τα προστατεύει. Η όλη διαδικασία ρυθμίζεται από την Α πρωτεϊνική κινάση και εξαρτάται από το κυκλικό AMP. Άμεση συνέπεια είναι θετικά ιόντα νατρίου να ακολουθούν αυτά τα ανιόντα έξω από το κύτταρο για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ισορροπίας. Αυξάνεται έτσι η ολική συγκέντρωση ηλεκτρολυτών, με τελικό αποτέλεσμα έξοδο και ύδατος (λόγω ώσμωσης) και διατήρηση της φυσιολογικής σύστασης της βλέννας. Περιορίζει επίσης τη διακίνηση Na, δρώντας στα κανάλια Na, ρυθμίζει τα κανάλια K και Cl που ενεργοποιούνται μέσω Ca. Φαίνεται επίσης ότι συμβάλει στη διαδικασία εξωκύτωσης και τον σχηματισμό σημαντικών μοριακών συμπλεγμάτων στην κυτταρική μεμβράνη. Παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή άλλων πρωτεϊνών συμμετέχοντας στη φλεγμονώδη αντίδραση, σε διαδικασίες ωρίμανσης και μεταφορά ιόντων. Με αυτόν τον τρόπο ίσως εξηγούνται και οι σημαντικές διαφορές στην κλινική εικόνα ασθενών με την ίδια μετάλλαξη. Στους ιδρωτοποιούς αδένες παθολογικό CFTR προκαλεί μεγάλη συγκέντρωση NaCl στον ιδρώτα λόγω μειωμένης επαναρρόφησης στους εκφορητικούς πόρους, γεγονός στο οποίο στηρίζεται η δοκιμασία ιδρώτος επί υποψίας της νόσου, πριν απαιτηθεί γενετικός έλεγχος.

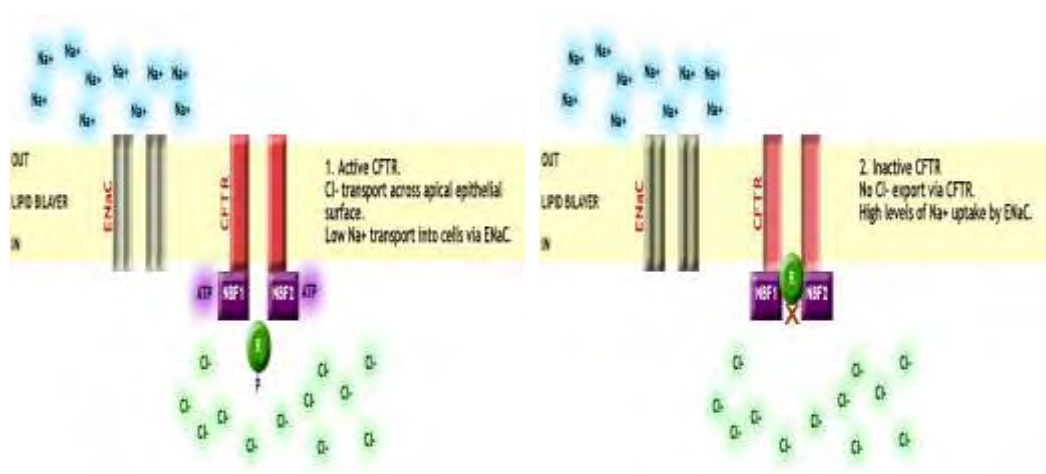
1.3.1 Το γονίδιο CFTR

Στις αρχές του 1980 διάφορες επιστημονικές ομάδες προσπάθησαν να χαρτογραφήσουν το γονίδιο της ΚΙ με ανάλυση σύνδεσης. Τελικά αυτό επιτεύχθηκε ύστερα από μια πενταετής προσπάθεια το 1985 και αποδείχθηκε η σύνδεση με το χρωμόσωμα 7. Σ' αυτό συνέβαλε ένας μεγάλος αριθμός

πολυμορφικών δεικτών καθώς επίσης και ένας συνδυασμός τεχνικών φυσικής χαρτογράφησης, απομόνωση εξονίου και γενετική ανάλυση.

Έπειτα απ' αυτό ελέγχθηκαν περισσότεροι δείκτες στο χρωμόσωμα 7 και το γονίδιο της ΚΙ βρέθηκε να είναι κοντά στους δείκτες *met* και *j3*. Μετά από πολλά πειράματα αποδείχθηκε ότι η απόσταση ανάμεσα σ' αυτούς τους δείκτες ήταν περίπου 1.6 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων(bp),δηλαδή μια περιοχή που περικλείει περίπου 50 γονίδια. Αργότερα βρέθηκαν κι άλλα γονίδια στην περιοχή αυτή, όπως ο XV-2C και ο KM-19,όντας κοντά στο γονίδιο της ΚΙ συντέλεσαν στο να επικεντρωθεί ακόμα περισσότερο η θέση του γονιδίου της κυστικής ίνωσης.

Τέλος, το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη CFTR, εντοπίστηκε τελικά σε τμήμα του μακρού σκέλους στο χρωμόσωμα 7.Η χαρτογράφηση έγινε στη χρωμοσωμιακή θέση 7q3 και η κλωνοποίηση του το 1989. Περιέχει 250.000 ζεύγη βάσεων και παράγει mRNA μεγέθους 6.5kb περιλαμβάνοντας 27 εξόνια.

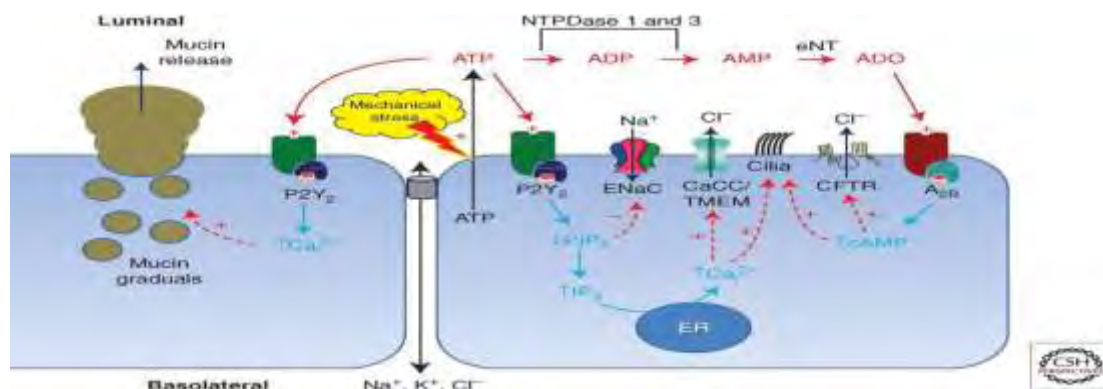


1.3.2 Λειτουργία της CFTR

Η CFTR είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που λειτουργεί ως διάυλος Cl⁻, ενώ κάποιες άλλες λειτουργίες του είναι και η μεταφορά κάποιου υποστρώματος ή η ρύθμιση λειτουργίας άλλων διαύλων ιόντων. Κατά την ανάλυση του CFTR mRNA κατά Northern παρατηρήθηκε ότι ο CFTR εκφράζεται στο επιθήλιο και στους υποβλεννογόνους αδένες της αναπνευστικής οδού, στο επιθήλιο των παγκρεατικών πόρων, στο επιθηλιακό στρώμα του εντέρου(αδένες Brunner), καθώς και στο επιθήλιο των σιελογόνων και ιδρωτοποιών αδένων.

Στο επιθήλιο των αεροφόρων οδών και του εντέρου εντοπίζεται στην μεμβράνη της βασικής στιβάδας των κυττάρων. Η συντονισμένη δραστηριότητα των μεταφορέων της βασικής και βασοπλευρικής μεμβράνης έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση ιόντων CF μέσω των επιθηλιακών κυττάρων. Ιόντα εισέρχονται στο επιθηλιακό κύτταρο μέσω του συνμεταφορέα Na⁺-K⁺-Cl⁻ στη βασοπλευρική μεμβράνη του κυττάρου και από εκεί εκκρίνονται στις αεροφόρους οδούς και στον εντερικό αυλό χάρις στο CFTR και του εξαρτώμενου από Ca διαύλου CF στη βασική μεμβράνη του κυττάρου.

Ο ρόλος, λοιπόν, της πρωτεΐνης αυτής στο αναπνευστικό σύστημα είναι καθοριστικός και η απουσία του δημιουργεί επιζήμιες καταστάσεις. Αρχικά, αποτρέπει την ανάπτυξη λοιμώξεων με το να διατηρεί σταθερά τα επίπεδα άλατος που είναι απαραίτητα για την εξουδετέρωση των βακτηριδίων είτε με το να συμμετέχει έμμεσα ή άμεσα στη μεταφορά και έκκριση κάποιων αντιβακτηριδιακών παραγόντων. Στο γαστρεντερικό σύστημα, στο πάγκρεας, ιόντα εκκρίνονται στο παγκρεατικό πόρο μέσω της CFTR πρωτεΐνης στη βασική στιβάδα των κυττάρων και ακολούθως εισέρχονται ξανά στο κύτταρο ανταλλάζοντας ενδοκυτταρικά ιόντα διτανθρακικών τα οποία υπάρχουν στο παγκρεατικό υγρό. Τέλος στους ιδρωτοποιούς αδένες είναι απαραίτητο για την παραγωγή υπότονου ιδρώτα μέσω της απορρόφησης CF.



1.3.3 Πρωτεΐνη CFTR

Ύστερα από την ανάλυση της πρωτοταγούς πρωτεΐνης CFTR, οι ερευνητές μπόρεσαν να προβλέψουν την δυναμική της τριτοταγούς δομής της πρωτεΐνης. Η CFTR13 είναι μια πολυπεπτιδική αλυσίδα μεγέθους 1480

αμινοξέων και μοριακού βάρους 168 Da ,η οποία προτείνεται ότι σχηματίζει πέντε περιοχές.

A) δύο διαμεμβρανικές περιοχές MSD1 και MSD2(membrane-spanning domains) αποτελούμενες από 6 διαμεμβρανικά τμήματα.

B) δύο περιοχές πρόσδεσης νουκλεοτιδίων NBD1 και NBD2 (nucleotide-binding domains) ,οι οποίες αλληλεπιδρούν με ATP. Η NBD1 περιοχή αποτελείται από 244 κατάλοιπα (L441-K684),ενώ η NBD2 περιοχή αποτελείται από 254 κατάλοιπα (L1 1227-L11480) .

Γ) μια ενδοκυτταρική ρυθμιστική περιοχή (R domain) στην οποία εμπεριέχονται αρκετές ομόλογες αλληλουχίες φωσφορυλίωσης από την πρωτεϊνική κινάση A (PKA).

Η ομοιότητα στην αλληλουχία των δύο διαμεμβρανικών περιοχών αλλά και η γενικότερη τοπολογία αυτής της πρωτεΐνης είναι κάποια χαρακτηριστικά, που την κατατάσσουν στην οικογένεια των πρωτεϊνών μεταφορέων ABC με πολλές ρυθμιστικές λειτουργίες. Σε αντιδιαστολή με τα παραπάνω , το ότι η πρωτεΐνη CFTR λειτουργεί κυρίως σαν δίαυλος παρά σαν μεταφορέας την κάνει ξεχωριστή στην οικογένεια των πρωτεϊνών.

1.3.4 Μεταλλάξεις του CFTR



Ε.Καναβάκης, Μ.Τζέτη. Μοριακή μελέτη και πρόληψη Κυστικής Ίνωσης στον ελληνικό πληθυσμό.2005

Έπειτα από ενδελεχή έρευνα και ανάλυση του DNA πασχόντων με ΚΙ, απομονώθηκαν πάνω από 800 μεταλλάξεις των οποίων η συχνότητα διαφέρει γεωγραφικά και πληθυσμιακά. Ο παρακάτω πίνακας αποδεικνύει τον

επιπολασμό των συχνότερων μεταλλάξεων στο γονίδιο CFTR σε παγκόσμιο επίπεδο, από μια μελέτη 43,849 χρωμοσωμάτων ΚΙ γενικών και ειδικών πληθυσμών.

Μετάλλαξη	Συχνότητα	(%)	Πληθυσμός με την υψηλότερη παρουσία
G542X	1,0621	2,4	Ισπανοί
G551D	717	1,6	Άγγλοι
N1303K	589	1,3	Ιταλοί
IWI282X	536	1,2	Εβραίοι Eskenazi
R553X	322	0,7	Γερμανοί
621+1G->T	315	0,7	Γαλλοκαναδοί
I717-IG->A	284	0,6	Ιταλοί
R1162X	125	0,3	Ιταλοί
394DDTT	78	10-30	Νορβηγοί-Φιλανδοί
2789+5G->A	54	0,3	Ισπανοί
711+1G->T	49		Γαλλοκαναδοί
2183AA->G	40		Ιταλοί
3905insT	38	6-17	Ελβετοί,Amish,Acandia
Q359K/T360K		87,	Εβραιογεωργιανοί
M1101K		69	Hutterite
Y122X		48	Γάλλοι,νήσος Reunion
1898+5G->T		30	Taiwan,Κινέζοι
3120+1G->A		11	Αφροαμερικανοί
I148T		9,1	Γαλλοκαναδοί

Πηγή:<http://www.cftr.info/about-cf/cftr-mutations/cftr-epidemiology/>

Στις κωδικοποιημένες περιοχές παρουσιάζονται αυτές οι τροποποιήσεις του γονιδίου CFTR και περιλαμβάνουν μικρά ελλείματα και προσθήκες νουκλεοτιδίων, οι οποίες μετατοπίζουν το πλαίσιο ανάγνωσης (frameshift) , ενεργητικές περιοχές(Nonsense), παρερμηνεύσιμες (Missense),αλλά και περιοχές που εμφανίζουν σημειακές μεταλλάξεις επηρεάζοντας την διαδικασία της αποκοπής και επανασυγκόλλησης (Splicing-ματίσματος) και τη σύνθεση του RNA.

Υπάρχουν 4 ομάδες που χωρίζουν τις βλάβες στο γονίδιο CFTR, με βάση το είδος της μετάλλαξης και την πρωτεΐνη που επηρεάζεται:

Ομάδα I : Μεταλλάξεις που επηρεάζουν την παραγωγή πρωτεΐνης. Κάποιες απ' αυτές είναι (W1282X, R553X,R1162) και είναι υπεύθυνες για την διακοπή της σύνθεσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, έχοντας ως αποτέλεσμα παραγωγή μικρότερου του φυσιολογικού μήκους πρωτεΐνη. Με βάση το τμήμα που λείπει ορίζεται και το ποσοστό παραγωγής ενεργού πρωτεΐνης.

Ομάδα II : Μεταλλάξεις με μη αποτελεσματική επεξεργασία πρωτεΐνης Οι μεταλλάξεις αυτές επηρεάζουν την τελική δομή της πρωτεΐνης και σιγά σιγά οδηγούν στην ελαττωματική ωρίμανση του CFTR μέσα στο κύτταρο. Εδώ ανήκει και η πιο συχνή μετάλλαξη των Καυκασίων ΔF508, που την χαρακτηρίζει το έλλειμα του αμινοξέος φαινυλαλανίνης στη θέση 508 της πρωτεΐνης, στην NBD1 περιοχή καθώς και η παρερμηνεύσιμη μετάλλαξη N1303K στην περιοχή NBD2.

Ομάδα III: Μη σωστή ρύθμιση του διαύλου Cl: Αφορά μεταλλάξεις (G551D, G1224E,J1225) , που βρίσκονται σε περιοχές NBD του CFTR και επηρεάζουν την δέσμευση και υδρόλυση του ATP, έχοντας ως αποτέλεσμα την μη αποτελεσματική ρύθμιση του καναλιού Cl.

Ομάδα IV: Αλλοιώσεις στις διαμεμβρανικές περιοχές της πρωτεΐνης. Χαρακτηρίζεται από βλάβες στις διαμεμβρανικές περιοχές του CFTR που συνήθως είναι παρερμηνεύσιμες. Τέτοιες είναι οι μεταλλάξεις R117H, R334W, R347P, R347H στην περιοχή NBD1, επηρεάζοντας κατάλοιπα αργινίνης σε δυναμικές διαμεμβρανικές αλληλουχίες με αποτέλεσμα μείωση της αγωγιμότητας του διαύλου CF, ενώ η CAMP ρυθμιστική λειτουργία του δεν επηρεάζεται.

Η επίπτωση της μετάλλαξης ΔF508 στην πρωτεΐνη CFTR ΔF508

Η μετάλλαξη είναι αποτέλεσμα της απαλοιφής τριών νουκλεοτιδίων (CTT),και βρίσκεται στο εξόνιο 10 του γονιδίου CFTR έχοντας ως αποτέλεσμα την αφαίρεση μιας φαινυλαλανίνης στη θέση 508,στη NBD1 περιοχή του CFTR εκεί όπου ενώνεται το ATP.

Άλλες μελέτες, με συνθετικό πεπτιδίο φαινυλαλανίνης έδειξαν ότι το μεταλλαγμένο είναι λιγότερο σταθερό σε σύγκριση με το φυσιολογικό, έχοντας ως αποτέλεσμα να χάνει την ικανότητα του να προσδένει το ATP κάτω από μη φυσιολογικές συνθήκες.

Έως τώρα δεν έχει προσδιοριστεί κάποιο τρισδιάστατο μοντέλο CFTR και αυτό για το λόγο ότι η πρωτεΐνη αυτή δεν μπορεί να παραχθεί σε μεγάλες ποσότητες ώστε να μπορέσει να κωδικοποιηθεί. Αυτό που κατασκευάστηκε, ήταν κάποια τρισδιάστατα μοντέλα σε θεωρητικό επίπεδο για τις περιοχές NBD1 και NBD2 που προσδένουν ATP, βασιζόμενα σε δύο άλλες πρωτεΐνες. Τα μοντέλα αυτά μπόρεσαν να κατασκευαστούν καθώς οι NBD1 και NBD2 περιοχές του CFTR εμφανίζουν σημαντική ομολογία, όσον αφορά την αλληλουχία με τις β' και α' υπομονάδες των πρωτεϊνών αντίστοιχα. Σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες, σ' αυτά τα μοντέλα στο φυσιολογικό CFTR το αμινοξύ Phe508 βρίσκεται εντός μιας α' έλικας και συμβάλλει στην διαμόρφωση της NBD1 περιοχής, η οποία αλληλεπιδρά με τον δακτύλιο πουρίνης του ATP.

Στην CFTR όμως πρωτεΐνη με την Δf508 μετάλλαξη, η απαλοιφή της Phe508 προκαλεί απώλεια ελικοειδούς α-δομής εντός της NBD1 περιοχής του CFTR, έχοντας ως αποτέλεσμα το μόριο να είναι δομικά ασταθές και να εμφανίζει μειωμένη ευαισθησία στη πρόσδεση ATP. Αυτές οι προβλέψεις, ότι δηλαδή η περιοχή που περιέχει την Phe508 έχει την τάση να σχηματίζει μια α- έλικα και ότι η ΔF508 μετάλλαξη προκαλεί απώλεια της α-ελικοειδούς δομής, επιβεβαιώνονται με διαλυτές δομές, που έχουν αναλυθεί με NMR (Nuclear Magnetic Resonance) τόσο αυθεντικού φυσιολογικού πεπτιδίου το οποίο αποτελείται από κατάλοιπο Met493-Ala523, όσο και μεταλλαγμένου πεπτιδίου.

Η πρωτεΐνη καθώς συντίθεται από μεμβρανοσύνθετα ριβοσώματα, ενσωματώνεται στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου (ΕΔ), ενώ παράλληλα προστίθενται ολιγοσακχαρικές αλυσίδες στις οποίες προσδένονται καλνεξίνη και οι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες συνοδοί. Για να τα καταφέρει η πρώιμη πρωτεΐνη να εξαχθεί από το ΕΔ μέσω των ΓΟΡΠ καλυμμένων κυστιδίων, θα πρέπει πρωτεΐνη να λάβει μια ανώτατη δομή. Η

ATP εξαρτώμενη ωρίμανση της πρωτεΐνης, συνοδεύεται από την απελευθέρωση καλνεξίνης και συνοδών πρωτεϊνών.

Μόρια τα οποία δεν λαμβάνουν αυτή την διαμόρφωση κατακρατούνται από τις πρωτεΐνες αυτές και υπόκεινται σε πρωτεόλυση από πρωτεασώματα ή σχηματίζουν συσσοασώματα όταν εμποδίζεται η πρωτεόλυση. Σωστά αναδιπλωμένες πρωτεΐνες, προστατεύονται από τη πρωτεόλυση, μεταφέρονται στο σύμπλεγμα Golgii, όπου ολοκληρώνεται και η γλυκοσυλίωση της πρωτεΐνης και στη συνέχεια κυστίδια μεταφέρουν τον CFTR από τα trans- Golgi στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Τέλος, η πρωτεΐνη μεταφέρεται με τα ενδοσωμάτια στα λυσοσώματα και αποδομείται.

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεταλλαγμένος Δf508 CFTR δεν μπορεί υποστεί ωρίμανση όπως ο φυσιολογικός, με αποτέλεσμα να κατακρατείται από τις πρωτεΐνες συνοδούς και να υφίσταται πρωτεόλυση. Έτσι, η Δf508 μετάλλαξη δεν επιτρέπει το μεταλλαγμένο CFTR να ωριμάσει και να εξαχθεί από το ΕΔ και να φτάσει τελικά στην ενδοπλασματική μεμβράνη, πράγμα που εξηγεί την μοριακή και χημική βάση της ασθένειας που προκαλεί τη κυστική ίνωση.

1.4 Πως κληρονομείται;

Η Κυστική Ίνωση είναι κληρονομικό νόσημα που οφείλεται σε μετάλλαξη γονιδίου CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) στο 7^ο χρωμόσωμα. Έχουν αναφερθεί πάνω από 1900 διαφορετικές μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί που οδηγούν στην ίδια ασθένεια αλλά με διαφορετική κλινική εικόνα κάθε φορά. Η πιο συχνή είναι η Δf508 ενώ έχει καταγραφεί μεγάλη ετερογένεια της κατανομής των μεταλλάξεων μεταξύ των διαφόρων εθνικοτήτων.

Αντιλαμβανόμαστε, λοιπόν, ότι θεωρείται γενετική διαταραχή (άρα μη μεταδοτική) που τα άτομα αυτά φέρουν εκ γενετής, έχοντας κληρονομήσει δύο παθολογικά γονίδια της Κυστικής Ίνωσης, ένα από τον κάθε γονέα τους. Όσοι φέρουν ένα μόνο παθολογικό γονίδιο ονομάζονται φορείς του γονιδίου και θεωρούνται απολύτως υγιείς. Για να γεννηθεί ένα παιδί με Κυστική Ίνωση πρέπει απαραίτητα και οι δύο γονείς του να είναι φορείς ή ασθενείς. Οι

πιθανότητες εμφάνισης της νόσου για κάθε παιδί καθορίζονται από τον κανόνα του Mendel. Παρακάτω αναφέρονται οι περιπτώσεις και οι πιθανότητες που υπάρχουν να είναι κάποιος πάσχων, φορέας ή να μην φέρει καθόλου το γονίδιο:

Όταν:

- και οι δύο γονείς είναι φορείς τότε, για κάθε παιδί υπάρχει πιθανότητα 25% να πάσχει από τη νόσο, 50% να είναι φορέας και 25% να είναι εντελώς υγιής δηλαδή να μην φέρει καν το γονίδιο.
- ο ένας γονέας είναι ασθενής και ο άλλος φορέας, τότε κάθε παιδί έχει πιθανότητα 50% να πάσχει από τη νόσο και 50% πιθανότητα να είναι φορέας.
- ο ένας γονέας είναι υγιής και ο άλλος φορέας, δεν υπάρχει πιθανότητα γέννησης παιδιού που να πάσχει από την νόσο, αλλά κατά 50% κάθε παιδί είναι πιθανό να είναι φορέας.
- ο ένας γονέας είναι υγιής και ο άλλος ασθενής, τότε όλα τα παιδιά θα είναι φορείς αυτού του γονιδίου.
- Τέλος, δύο γονείς που πάσχουν προφανώς μπορούν να κάνουν μόνο παιδιά που θα νοσούν.

Συμπερασματικά θα λέγαμε πως για να έχει Κυστική Ίνωση ένα άτομο, πρέπει και οι δύο γονείς του να είναι φορείς και το άτομο να κληρονομήσει δύο ελαττωματικά γονίδια ένα από κάθε ένα γονέα.



Εικόνα 1.1 Ο τρόπος με τον οποίο η Κυστική ίνωση κληρονομείται από δύο γονείς φορείς στα παιδιά του

1.4.1 Κίνδυνος για τα μέλη της οικογένειας

Οι γονείς ενός προγόνου με ΚΙ

- Οι γονείς ενός προσβεβλημένου παιδιού είναι σίγουρα ετεροζυγώτες (δηλαδή, φορείς μιας *CFTR* παθογόνου παραλλαγής).
- Οι ετεροζυγώτες (φορείς) είναι γενικά ασυμπτωματικοί.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένας γονέας μπορεί να διαγνωστεί ότι επηρεάζεται μετά τη διάγνωση του παιδιού.

Συγγενής ενός προγόνου με ΚΙ

- Κατά τη σύλληψη, κάθε ασθενής ενός προσβεβλημένου ατόμου έχει 25% πιθανότητα να επηρεαστεί, 50% πιθανότητα να είναι ασυμπτωματικός φορέας και 25% πιθανότητα να μην επηρεάζεται και να μην είναι φορέας.
- Οι ετεροζυγώτες (φορείς) είναι γενικά ασυμπτωματικοί.

Απόγονος ενός προγόνου με CF

- Τα θηλυκά με ΚΙ μπορεί να είναι γόνιμα.
- Τα αρσενικά με ΚΙ μπορούν να συλλάβουν τα παιδιά μέσω τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART).
- Οι απόγονοι αρσενικού ή θηλυκού προγόνου με CF κληρονομούν μία παθογόνο παραλλαγή τον προσβεβλημένο γονέα τους.
- Ο κίνδυνος ενός παιδιού να κληρονομήσει μια δεύτερη παθογόνο παραλλαγή *CFTR* εξαρτάται από τη γενετική κατάσταση του αναπαραγωγικού συντρόφου. Εάν ο αναπαραγωγικός συνεργάτης είναι ετερόζυγος για μια παθογόνο παραλλαγή *CFTR*, οι απόγονοι έχουν κίνδυνο να επηρεαστούν κατά 50% και ο κίνδυνος να δεσμευτούν ετεροζυγώτες κατά 50%.

Γονείς, συγγενείς, και απόγονοι ενός προγόνου με CAVD

- Οι άρρενες με CAVD είναι άγονοι, μπορεί να συλλάβουν τα παιδιά μέσω τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART).
- Ο κίνδυνος για τους συγγενείς ενός με CAVD εξαρτάται από τους γονικούς γονότυπους και δεν μπορεί εύκολα να προβλεφθεί χωρίς αυτές τις πληροφορίες.
- Ο μοριακός γενετικός έλεγχος είναι πιο ενημερωτικός όταν τα παραλλάγματα *CFTR* που προκαλούν CAVD έχουν ταυτοποιηθεί του προγόνου. Οι άνδρες με CAVD μπορεί να έχουν μόνο μία αναγνωρίσιμη παραλλαγή *CFTR*, περιπλέκοντας την εξέταση και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα μέλη της οικογένειάς τους.

Άλλα μέλη της οικογένειας. Κάθε συγγενείς ενός ατόμου που είναι γνωστό ότι είναι ετερόζυγο για μια παθογόνο παραλλαγή *CFTR* είναι σε κίνδυνο 50% να είναι φορέας.

1.4.2 Ανίχνευση φορέα (ετεροζυγώτη)

Ο έλεγχος φορέων για συγγενείς σε κίνδυνο απαιτεί την προηγούμενη ταυτοποίηση των παθογόνων παραλλαγών *CFTR* στην οικογένεια.

Αν ο πρόγονος αποβιώσει και δεν διεξήχθη μοριακός έλεγχος, είναι σκόπιμο να επιχειρηθεί η απόκτηση ενός διαθέσιμου δείγματος ιστού για τη μοριακή εξέταση *CFTR*. Εάν δεν είναι δυνατή η διεξαγωγή μοριακών εξετάσεων στον ιστό του προγόνου, είναι σκόπιμο να προσφέρονται μοριακές εξετάσεις σε μέλη της οικογένειας που βρίσκονται σε κίνδυνο. Τα άτομα στα οποία δεν έχει ταυτοποιηθεί μια παθογόνος παραλλαγή *CFTR* έχουν μειωμένο κίνδυνο για τον μεταφορέα.

Εάν ένα άτομο έχει την παθογόνο παραλλαγή p.Arg117His, συνιστάται η δοκιμή αντανakλαστικών για τις παραλλαγές 5T / 7T / 9T. Εάν το άτομο έχει το αλληλόμορφο 5T, συνιστώνται οικογενειακές μελέτες για να προσδιοριστεί εάν το αλληλόμορφο 5T είναι σε *cis* διαμόρφωση ή *trans* διαμόρφωση με το αλληλόμορφο p.Arg117His. Ένα άτομο με p.Phe508del και 5T / 11TG είναι

εξαιρετικά απίθανο να αναπτύξει μη κλασικό CF. Ένα άτομο με p.Phe508del και 5T / 12TG ή p.Phe508del και 5T / 13TG μπορεί σπάνια να αναπτύξει CAVD ή μη κλασικό CF [Groman et al 2004].

1.4.3 Πίνακας 4.

Ο υπολειπόμενος κίνδυνος να είναι φορέας για μια παθογόνο παραλλαγή *CFTR* εάν η μοριακή δοκιμή δεν ανιχνεύσει μια παθογόνο παραλλαγή

Προηγούμενος κίνδυνος να είναι φορέας	Ο υπολειπόμενος κίνδυνος (%) να είναι φορέας εάν ο συντελεστής ανίχνευσης των παθογόνων παραλλαγών είναι:									
	30%	40%	50%	60%	70%	75%	80%	85%	90%	96%
2/3	58,3 %	54,5 %	50,0 %	44,4 %	37,5 %	33,3 %	28,6 %	23,1 %	16,7 %	7.4 %
1/2	41,2 %	37,5 %	33,3 %	28,6 %	23,1 %	20,0 %	16,7 %	13,0 %	9.1%	3.8 %
1/4	18,9 %	16,7 %	14,3 %	11,8 %	9.1%	7.7%	6.3%	4.8%	3.2%	1,3 %

1.4.4 Σχετικά ζητήματα Γενετικής Συμβουλευτικής

1.4.4.1 Οικογενειακός προγραμματισμός

- Ο βέλτιστος χρόνος για τον προσδιορισμό του γενετικού κινδύνου, η αποσαφήνιση της κατάστασης του φορέα και η συζήτηση για τη διαθεσιμότητα των προγεννητικών εξετάσεων είναι πριν από την εγκυμοσύνη.
- Δίδονται γενετικές συμβουλές (συμπεριλαμβανομένης της συζήτησης σχετικά με τη δοκιμασία των φορέων, τους δυνητικούς κινδύνους για τους απογόνους (πχ αναπνευστική ανεπάρκεια, ανδρική στειρότητα) και τις αναπαραγωγικές επιλογές (πχ τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής) σε νεαρούς ενήλικες που έχουν προσβληθεί, είναι φορείς ή κινδυνεύουν να μεταφέρουν το παθογόνο γονίδιο στις επόμενες γενεές.

Η τράπεζα DNA καθιστά την αποθήκευση του γενετικού υλικού για πιθανή μελλοντική χρήση. Καθώς η επιστήμη εξελίσσεται η μεθοδολογία δοκιμών και η κατανόησή μας για τα γονίδια, τις αλληλόμορφες παραλλαγές και τις ασθένειες θα βελτιωθεί στο μέλλον, πρέπει να εξεταστεί το τραπεζικό DNA των προσβεβλημένων ατόμων.

1.4.4.2 Εξέταση πληθυσμού

Ο έλεγχος για την κατάσταση φορέα ΚΙ παρέχεται σε ορισμένα ζευγάρια ως μέρος της συνήθους προγεννητικής φροντίδας. Η υποεπιτροπή ACMG σχετικά με το μεταλλαγμένο γονίδιο της κυστικής ίνωσης συνιστά να προσφέρεται προσυμπτωματικός έλεγχος φορέων CF σε άτομα βορειοευρωπαϊκής προέλευσης και Εβραίους Ashkenazi και να γίνει διαθέσιμη η διαλογή φορέων σε άλλες εθνοτικές ομάδες. Η υποεπιτροπή προτείνει μια ομάδα που περιλαμβάνει 23 παθογόνες παραλλαγές συμπεριλαμβανομένης της πλειοψηφίας των παθογόνων παραλλαγών που προκαλούν CF και με συχνότητα αλληλόμορφων μεγαλύτερη από 0,1% στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ [Grody et al 2001].

Η κατευθυντήρια γραμμή της πρακτικής NSGC συνιστά να προσφέρεται η δοκιμή φορέα για ΚΙ σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ανεξαρτήτως καταγωγής κατά προτίμηση πριν από τη σύλληψη. Τα πανευρωπαϊκά πρότυπα που περιλαμβάνουν παθογόνες παραλλαγές που εντοπίζονται συχνότερα στους πληθυσμούς των μειονοτήτων είναι κατάλληλα να εξετάσουν και άτομα που δεν προέρχονται από τη Βόρεια Ευρώπη. Τα άτομα που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό CF και έχουν αρνητικό έλεγχο φορέα έχουν μειωμένο κίνδυνο ώστε να μεταφέρουν το ελαττωματικό γονίδιο στους απογόνους τους. Ο κίνδυνος δεν μηδενίζεται λόγω του ότι υπάρχουν μεταλλάξεις που δεν έχουν αναγνωριστεί ακόμη. Ο Πίνακας 5 παρέχει υπολογισμούς του εναπομένοντος κινδύνου να είναι ένας φορέας που βασίζεται στον ρυθμό ανίχνευσης των παθογόνων παραλλαγών της χρησιμοποιούμενης μεθόδου δοκιμής και στον εκ των προτέρων κίνδυνο του ατόμου να είναι φορέας. Κατά τον έλεγχο θα πρέπει οι εξεταζόμενοι να παρέχουν στο προσωπικό των ιδρυμάτων, πλήρεις και ακριβείς πληροφορίες σχετικά με την εθνικότητα τους, του ασθενούς και το οικογενειακό ιστορικό του CF, ώστε να διευκολύνεται ο ακριβής υπολογισμός του εναπομένοντος κινδύνου.

1.4.5 Πίνακας 5.

Ο υπολειπόμενος κίνδυνος για ένα άτομο χωρίς οικογενειακό ιστορικό μίας ασθένειας που σχετίζεται με *CFTR* να είναι φορέας (ετεροζυγώτης) εάν η μοριακή γενετική εξέταση δεν ανιχνεύει μια παθογόνο παραλλαγή

Προηγούμενος κίνδυνος να είναι φορέας	30%	40%	50%	60%	70%	75%	80%	85%	90%	96%
1/28 (3,57%)	2,5%	2,2%	1,8%	1,5%	1,1%	0,9%	0,7%	0,6%	0,4%	0,15%

Προηγούμενος κίνδυνος να είναι φορέας	30%	40%	50%	60%	70%	75%	80%	85%	90%	96%
1/60 (1,7%)	1,2%	1,0%	0,8%	0,7%	0,5%	0,4%	0,3%	0,3%	0,2%	0,06%

1.4.6 Γενετική διάγνωση

Οι κυήσεις υψηλού κινδύνου. Όταν βρεθούν οι παθογόνες παραλλαγές του *CFTR* σε ένα μέλος της οικογένειας που έχει προσβληθεί, είναι δυνατή η προγεννητική εξέταση για εγκυμοσύνη με αυξημένο κίνδυνο και προεμφυτευτική γενετική διάγνωση για ΚΙ. Ο έλεγχος του εμβρύου γίνεται με αμνιοπαρακέντηση ή βιοψία χοριακών λαχνών.

Κυήσεις με αόριστο κίνδυνο. Η ανάλυση του πεπτικού ενζύμου για το αμνιακό υγρό μπορεί να είναι χρήσιμη για την προγεννητική διάγνωση σε εγκυμοσύνες με απροσδιόριστο κίνδυνο μετά την ανάλυση *CFTR* [Oca et al 2009].

Κυήσεις χαμηλού κινδύνου. Η εύρεση εμβρυϊκού ηχογενούς εντέρου και / ή διαστολικού εντέρου σε υπερηχογραφική εξέταση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΚΙ σε εγκυμοσύνη που δεν ήταν γνωστό προηγουμένως να διατρέχει αυξημένο κίνδυνο για ΚΙ. Οι Scotet et al [2010] διαπίστωσαν μια συχνότητα εμφάνισης CF σε ποσοστό 6,7% σε 289 έμβρυα με την προγεννητική διάγνωση βαθμού 3 ηχογενούς εντέρου, που ορίστηκε ως ηχογένεια παρόμοια ή μεγαλύτερη από εκείνη του περιβάλλοντος εμβρυϊκού οστού ή / και διαστολής του εντέρου. Σε αυτή την περίπτωση, η γενετική συμβουλή των γονέων σχετικά με τον κίνδυνο για ΚΙ είναι κατάλληλη, ακολουθούμενη από τη μοριακή γενετική εξέταση *CFTR* των γονέων και / ή

του εμβρύου, ανάλογα με την ηλικία κύησης της εγκυμοσύνης και την απόφαση των γονέων.

2 Διάγνωση Κυστικής Ίνωσης

2.1 Διάγνωση

2.1.1 Προτεινόμενα ευρήματα

Πρέπει να υπάρχει υποψία κυστικής ίνωσης (ΚΙ) σε άτομα με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Η χρόνια πνευμονική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας παραγωγής βήχα και πτυέλων, η χρόνια αιμορραγία και η παγίδευση του αέρα, η αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε δοκιμές πνευμονικής λειτουργίας, ο επίμονος αποικισμός με παθογόνους παράγοντες που συνήθως απαντώνται σε άτομα με ΚΙ, οι επίμονες ανωμαλίες ακτινογραφίας στο στήθος, οι ρινικοί πολύποδες,
- Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος / διατροφικές διαταραχές όπως ο ειλεός του μεκογχολίου, πρόπτωση του ορθού, δυσασπορρόφηση / παγκρεατική ανεπάρκεια, στεατόρροια, αποφρακτικό σύνδρομο περιφερικού εντέρου, υποτροπιάζουσα οξεία παγκρεατίτιδα, χρόνια παγκρεατίτιδα, παρατεταμένος νεογνικός ίκτερος, χρόνια ηπατική νόσο που εκδηλώνεται με κλινική ή ιστολογική αιτία εστιακής χολικής κίρρωσης κίρρωση, αποτυχία ανάπτυξης (υποσιτισμός πρωτεϊνών-θερμίδων), υποπρωτεϊναιμία και οίδημα, επιπλοκές δευτερογενείς από τις λιποδιαλυτές ανεπάρκειες των βιταμινών
- Αποφρακτική αζωοσπερμία
- Σύνδρομο απώλειας αλατιού, συμπεριλαμβανομένης της οξείας εξάντλησης αλατιού, της χρόνιας μεταβολικής αλκάλωσης και της υπονατρίαιμικής υποχομορφικής αφυδάτωσης
- Σε βρέφη: αυξημένο ανοσοαντιδραστικό τρυψινογόνο (IRT) στο προσυμπτωματικό έλεγχο των νεογνών

Η συγγενής απουσία του vas deferens (CAVD) πρέπει να υποπτευθεί στους άνδρες με τα ακόλουθα:

- Σοβαρή олиγοσπερμία ή αζωοσπερμία
- Ένας χαμηλός όγκος εκσπερμάτισης σπέρματος με συγκεκριμένο χημικό προφίλ (χαμηλό pH, αυξημένη συγκέντρωση κιτρικού οξέος, αυξημένη συγκέντρωση όξινης φωσφατάσης, χαμηλή συγκέντρωση φρουκτόζης και αποτυχία πήξης)
- Αποδεικτικά στοιχεία ανωμαλιών σπερματικών κυστιδίων ή αγγειακών νευρώσεων στην εξέταση υπερηχογράφων από το ορθό

2.1.2 Καθιέρωση της διάγνωσης

Η διάγνωση της ΚΙ καθορίζεται σε μια δοκιμασία με τα ακόλουθα:

- Ένα ή περισσότερα χαρακτηριστικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του CF και απόδειξη μιας ανωμαλίας στη λειτουργία της ρυθμιστής διαμεμβρανικής αγωγιμότητας κυστικής ίνωσης (CFTR) με βάση ένα από τα ακόλουθα:
 - Δύο ανώμαλες ποσοτικές πιλοκαρπικές ιοντοφόρες τιμές χλωριούχου ιδρώτα ($> 60 \text{ mEq / L}$ σε βρέφη ηλικίας > 6 μηνών)
 - Αναγνώριση διαληθικών παθογόνων ή πιθανών παθογόνων παραλλαγών στην *CFTR*
- Μετρήσεις διαφορικής ρινικής διαφοράς δυναμικού που χαρακτηρίζουν την CF
- Σε ένα βρέφος: ανυψωμένο τρυψινογόνο σε εξέταση νεογέννητου ανοσοαντιδραστικού τρυψινογόνου (IRT) (Guthrie test) και
 - Αναγνώριση παθογόνων παραλλαγών που προκαλούν διαληθικές CF σε *CFTR*
 - Μη φυσιολογική τιμή χλωριούχου ιδρώτα $\geq 60 \text{ mEq / L}$

Η διάγνωση του CAVD εντοπίζεται σε ένα άρρενα με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Αζωοσπερμία
- Απουσία του αγγειακού μυελού κατά την ψηλάφηση (σπάνια μπορεί να υπάρχει ένα λεπτό ινώδες κορδόνι που αντιπροσωπεύει ένα στοιχειώδες αγγειακό νεύρο)
- Αναγνώριση των διαληθλικών παθογόνων παραλλαγών της *CFTR* που προκαλούν διαταραχές CAVD (καθορίζει τη διάγνωση εάν τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι αβέβαια .

Μοριακή προσεγγίσεις γενετικές δοκιμασίες περιλαμβάνουν **μονογονίδιο δοκιμή** και χρήση μιας **πολυγονιδιακής εξέτασης** .

Δοκιμασία ενός γονιδίου

- Στοχευμένη ανάλυση για τις παθογόνες παραλλαγές *CFTR* μπορεί να γίνει πρώτα.

Σημείωση: Η επιτροπή συνιστώμενης αμερικανικής κολλεγίου ιατρικής γενετικής περιλαμβάνει τις 23 παθογόνες παραλλαγές και έχει ποσοστό ανίχνευσης 97% στους Εβραίους Ashkenazi , 88,3% στα μη ισπανόφωνους λευκούς, 69% στους Αφροαμερικανούς και 57% στους ισπανόφωνους Αμερικανοί. το ποσοστό ανίχνευσης στους ασιατικούς Αμερικανούς είναι άγνωστο [Grody et al 2001 , Palomaki et al 2002 , Watson et al 2004].

Σημείωση: Ένα πάνελ που περιλαμβάνει περισσότερες από 129 παθογόνες παραλλαγές θα ανιχνεύσει περίπου 96% των παθογόνων παραλλαγών στα προσβεβλημένα άτομα [Sosnay et al 2013].

- Η ανάλυση αλληλουχίας της *CFTR* - ακολουθούμενη από ανάλυση γονιδίων - διαγραφής / αναδιπλασιασμού - πραγματοποιείται εάν εντοπιστεί μόνο μία ή καμία παθογόνος παραλλαγή .

Σημείωση: Η ανάλυση αλληλουχίας της *CFTR*, ακολουθούμενη από ανάλυση γονιδίων - διαγραφής / αντιγραφής, είναι η αρχική διαγνωστική εξέταση για:

- ο Άτομα εθνικής καταγωγής για τα οποία η ευαισθησία της στοχοθετημένης ανάλυσης είναι χαμηλή.
- ο Προγεννητική εξέταση σε έμβρυο υψηλού κινδύνου.
- ο Προγεννητικός έλεγχος σε έμβρυο χαμηλού κινδύνου με ηχογενές έντερο που εντοπίστηκε στην προγεννητική υπερηχογραφική εξέταση.
- ο Ένα βρέφος με αυξημένη δοκιμασία IRT σε νεογέννητο διαγνωστικό έλεγχο και χλωριούχο ιδρώτα 30-59 mEq / L (ενδιάμεσο αποτέλεσμα).
- ο Ένα συμπτωματικό βρέφος (π.χ. βρέφος με ειλικρινή μεκόννη) που είναι πολύ νέος για να παράγει επαρκή όγκους ιδρώτα.

2.2 Τεστ ιδρώτα

Ο συνηθέστερος, απλούστερος και γρηγορότερος τρόπος για να διαγνωσθεί εάν ένα άτομο πάσχει από ΚΙ είναι η δοκιμασία ή το λεγόμενο «τεστ ιδρώτα» με τη μέθοδο Gibson – Cooke, σύμφωνα με το οποίο μετράται η συγκέντρωση ιόντων νατρίου ή/και χλωρίου στον ιδρώτα, η συλλογή δείγματος του οποίου είναι πολύ απλή διαδικασία. Τιμές από 0 έως 40 mEq/L θεωρούνται φυσιολογικές, από 40 έως 60 mEq/L στην οριακή περιοχή, ενώ για τιμές πάνω από 60 mEq/L το τεστ θεωρείται θετικό. Για την ακρίβεια του αποτελέσματος συνήθως γίνονται δύο συνεχόμενα τεστ σε παιδιά ανω των 2 kg. Για την καλύτερη διάγνωση θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο ότι υπάρχουν σπάνιες μεταλλάξεις που δίνουν τιμές στην αρνητική ή οριακή περιοχή, αλλά παρόλα αυτά ο ασθενής πάσχει από Κυστική Ίνωση.

Φυσιολογικό παιδί	Πάσχων παιδί
Na <60 mmol/l	Na >60 mmol/l
Cl>60 mm/l	Cl >60 mmol/l
Cl>Na	Cl<Na

2.3 Ανάλυση γονιδιώματος

Λόγω των πολλών μεταλλάξεων και της μεγάλης ετερογένειας, η γενετική ανάλυση όλων των μεταλλάξεων είναι ιδιαίτερα ακριβή, για το λόγο αυτό η πιο συχνή επιλογή είναι να εξετάζονται οι πιο συχνές μεταλλάξεις που παρατηρούνται ανά εθνικότητα.

Πρόκειται για μια απλή εξέταση περιφερικού αίματος όπου τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα από μια έως τρεις εβδομάδες. Τα ποσοστά ισχύουν σε κάθε εγκυμοσύνη ανεξαρτήτως φύλου.

ΔΦ508 (F508del): Περιλαμβάνει την ανάλυση της πιο συνηθισμένης μετάλλαξης που βρίσκεται στο 53% του συνόλου των ασθενών στην Ελλάδα.

CF 75%: Περιλαμβάνει των έλεγχο 36 μεταλλάξεων που καλύπτουν το 75% των συχνότερων γνωστών μεταλλάξεων στον ελληνικό πληθυσμό.

Το σύστημα αντιδραστηρίων που χρησιμοποιείται καλύπτει τις περισσότερες γνωστές μεταλλάξεις κυστικής ίνωσης στην Ελλάδα και διαθέτει επίσημη άδεια χρήσης για διαγνωστικούς σκοπούς (CE-IVD).

F508del	711+1G>T	3120+1G>A	621+1G>T	1717-1G>A
CFTRdele2,3(21kb)	3849+10kbC>T	2789+5G>A	1898+1G>A	G542X
G85E	Y1092X(C>A)	G551D	R553X	3659delC
N1303K	R560T	R117H	R1162X	L1077P
R117C	R1066C	L1065P	W1282X	R347H
R347P	I507del	T338I,	I336K	1677delTA
R334W	3272-26A>G	1078delT	2183AA>G	2184insA
2143delT IVS8	5T (TG9-13)	7T	9T	

Εικόνα 2.1 Πίνακας μεταλλάξεων που αποτελούν το 75% αυτών που εμφανίζονται στην Κυστική Ίνωση

CF >98%: Περιλαμβάνει τον έλεγχο ολόκληρου του γονιδίου CFTR συμπεριλαμβανομένων ελλειμμάτων και διπλασιασμών που εντοπίζει >98% των μεταλλάξεων στο γονίδιο..

Θετικό αποτέλεσμα γενετικού τεστ για ΚΙ

Ένα θετικό αποτέλεσμα σημαίνει ότι υπάρχει στο DNA του ατόμου αντίγραφο μετάλλαξης που είναι δείκτης για την ΚΙ. Αυτό δεν σημαίνει ότι το άτομο πάσχει από ΚΙ. Αν είναι φορέας τότε θα πρέπει και ο σύντροφος του να ελεγχθεί. Αν και οι δύο βρεθούν φορείς ΚΙ τότε θα πρέπει να έρθουν σε επαφή με τον γιατρό ή τον γενετικό τους σύμβουλο για να αποφασίσουν τις επιλογές που έχουν για την αναπαραγωγή και τον προγεννητικό έλεγχο.

Αρνητικό αποτέλεσμα γενετικού τεστ για ΚΙ

Ένα αρνητικό αποτέλεσμα μειώνει σαφέστατα τον κίνδυνο να είναι κάποιος φορέας ΚΙΝ, αλλά δεν τον μηδενίζει. Η δοκιμασία ανιχνεύει τις πιο συχνές μεταλλάξεις που προκαλούν ΚΙ, όμως λόγω του μεγάλου αριθμού των μεταλλαξεων αυτών δεν είναι γνωστές όλες οι μεταλλάξεις της ΚΙΝ και έτσι ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να εξαλείψει εντελώς την πιθανότητα κάποιος να είναι φορέας.

2.3.1.1 Άλλες δοκιμασίες

- Μια ακτινογραφία θώρακα. Αυτή η δοκιμασία δημιουργεί εικόνες των δομών στο θώρακα , όπως η καρδιά, οι πνεύμονες και τα αιμοφόρα αγγεία. Μια ακτινογραφία θώρακα μπορεί να δείξει εάν οι πνεύμονές είναι φλεγμονώδεις ή αν υπάρχουν ουλές ή αν έχει παγιδευτεί αέρας.
- Μια ακτίνα x ακτίνων. Αυτή η εξέταση μπορεί να παρουσιάσει ενδείξεις ιγμορίτιδας , μια επιπλοκή της ΚΙ.
- Δοκιμασίες λειτουργίας του πνεύμονα. Αυτά τα τεστ μετράνε πόσο αέρα είναι ικανά τα άτομα να εισπνεύσουν μέσα και έξω, πόσο γρήγορα μπορούν να αναπνεύσουν τον αέρα και πόσο καλά οι πνεύμονες μεταφέρουν οξυγόνο στο αίμα.

- Μια καλλιέργεια πτυέλων. Για αυτή τη δοκιμασία, απαιτείται να γίνει λήψη δείγματος από τα πτύελα για να βρεθούν πιθανά τα βακτηρίδια που αναπτύσσονται σε αυτά. Τα πιο χαρακτηριστικά βακτήρια είναι τα *Pseudomonas*, όπως προαναφέρθηκε και χρήζουν πιο επιθετικής θεραπείας.

2.4 Διαφορική διάγνωση

2.4.1 Κυστική ίνωση (CF)

Πρωτοπαθής δυσφαγία με χρόνια φθίνουσα τραχειακή αναρρόφηση και πρωτογενή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (GER) με ή χωρίς αύξουσα τραχειακή αναρρόφηση. Και οι δύο παθήσεις μπορεί να προκαλέσουν χρόνια βήχα κατά τη βρεφική ηλικία και μπορεί να σχετίζονται με την αποτυχία της ευημερίας. Ωστόσο, σε βρέφη χωρίς ΚΙ, ο βήχας συχνά συνδέεται χρονικά με τις τροφές και η στεατορροία δεν σχετίζεται με πρωτογενή δυσφαγία ή πρωτογενή GER.

Σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια και άλλες διαταραχές ανοσοανεπάρκειας. Τα άτομα με ανοσοανεπάρκεια μπορεί να παρουσιάσουν υποτροπιάζουσες αναπνευστικές λοιμώξεις και χρόνια διάρροια κατά την παιδική ηλικία. Αυτά τα άτομα είναι επίσης επιρρεπή σε μη αναπνευστικές λοιμώξεις (π.χ. μέση ωτίτιδα, κυτταρίτιδα) που δεν σχετίζεται ειδικά με το CF.

Βρογχικό Ασθμα. Το CF και το άσθμα παρουσιάζουν ταυτόχρονα χρόνια βήχα και επίμονο συριγμό μετά από λοιμώξεις από ιούς του αναπνευστικού συστήματος, έκθεση σε αλλεργιογόνο ή άσκηση. Ωστόσο, τα άτομα με άσθμα βελτιώνονται συνήθως στη θεραπεία του άσθματος, δεν εμφανίζουν υποτροπιάζουσα πνευμονία, δεν αποικίζονται με βακτήρια που σχετίζονται με CF, έχουν φυσιολογική ανάπτυξη και αύξηση βάρους και δεν έχουν στεατορροία.

Οι συγγενείς ανωμαλίες των αεραγωγών μπορούν να προκαλέσουν χρόνια βήχα και συριγμό κατά τη βρεφική ηλικία παρόμοια με το CF. Γαστρεντερικές ή διατροφικές εκδηλώσεις που συνήθως εμφανίζονται σε βρέφη με ΚΙ δεν παρατηρούνται σε παιδιά με συγγενείς ανωμαλίες των αεραγωγών. Ο οπισθοδρόμος δεν είναι κοινός σε CF.

Η πρωτογενής κνιδωτική δυσκινησία (PCD) συνδέεται με ανωμαλίες της θέσης, ανώμαλη κινητικότητα σπέρματος και ανώμαλη ακτινωτή δομή και λειτουργία που έχουν ως αποτέλεσμα τη συγκράτηση βλέννας και βακτηρίων στην αναπνευστική οδό που οδηγούν σε χρόνια οστεο-πνευμονική νόσο. Τα

άτομα με PCD εμφανίζουν αναπνευστική δυσχέρεια στην παιδική ηλικία, παραγωγή βήχα και πτυέλων με υποτροπιάζουσες πνευμονίες που μπορεί να προχωρήσουν σε χρόνια βρογχεκτασία, *Pseudomonas aeruginosa* ή άλλα περιστασιακά βακτηριακά παθογόνα που μπορούν να καλλιεργηθούν από εκκρίσεις αεραγωγών και χρόνια φλεβοκομβική νόσο. Το Situs inversus είναι παρόν στο 50% των ατόμων με PCD. steatorrhea και η αποτυχία να ευδοκιμήσουν δεν σχετίζονται με PCD. Η PCD συσχετίζεται με παθογόνες παραλλαγές σε πολλαπλά γονίδια που κωδικοποιούν διαφορετικά δομικά συστατικά των κροσσών και κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο.

Το σύνδρομο Shwachman-Diamond (SDS) χαρακτηρίζεται από εξωκρινή δυσλειτουργία του παγκρέατος με δυσασπορρόφηση, υποσιτισμό και αποτυχία ανάπτυξης. Το SDS μπορεί να διακριθεί από το CF με την παρουσία αιματολογικών ανωμαλιών με κυτταροπενίες μιας ή πολλαπλών γραμμών, ευαισθησία στο σύνδρομο μυελοδυσπλασίας (MDS) και οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) και ανωμαλίες του σκελετού (συχνότερα χονδροδυσπλασία ή ασφυκτική θωρακική δυστροφία). Το SDS προκαλείται από διαλληλικές παθογόνες παραλλαγές στο *SBDS* και κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο.

Πρωτοπαθής ατρησία χολής. Σπάνια, τα άτομα με ΚΙ μπορεί να παρουσιάσουν στα βρέφη συμπτώματα απόφραξης των χοληφόρων χωρίς άλλες κλινικά εμφανείς GI ή αναπνευστικές εκδηλώσεις. Τα επίπεδα ανοσοαντιδραστικού τριψινογόνου γόνου και τα επίπεδα κοπράνων ελαστάσης στον ορό θα πρέπει να είναι φυσιολογικά στην πρωτογενή χοληφόρο ατρησία, ενώ η ηπατική νόσο CF σχετίζεται πάντοτε με ενδείξεις απόφραξης του παγκρεατικού αγωγού.

Βρογχεκτασία με ή χωρίς αυξημένο χλωριούχο ιδρώτα. Οι παθογόνες παραλλαγές σε *SCNN1A*, *SCNN1B* και *SCNN1G* που κωδικοποιούν την υπομονάδα βήτα του επιθηλιακού καναλιού νατρίου προκαλούν ένα μη κλασικό φαινότυπο CF [Sheridan et al 2005]. Άτομα με παθογόνες παραλλαγές *SCNN1A*, *SCNN1B* ή *SCNN1G* μπορεί επίσης να έχουν ήπια πνευμονική νόσο και αυξημένη συγκέντρωση χλωριούχου ιδρώτα.

Η απομονωμένη υπερχλωρίδρωση, που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα χλωριούχου ιδρώτα και αποτυχία ανάπτυξης, προκαλείται από παθολογικές παραλλαγές στο CA12, που κωδικοποιεί την ανθρακική ανυδράση XII [Feldshtein et al 2010].

2.4.2 Συγγενής απουσία του Vas Deferens (CAVD)

Το CAVD αποτελεί μέρος της διαφορικής διάγνωσης της αποφρακτικής αζωοσπερμίας, που προκαλείται από την απόφραξη της εκροής σπερματοζωαρίων από τους όρχεις ή το σωληνωτό σύστημα. Η αποφρακτική αζωοσπερμία μπορεί να είναι μέρος ενός συνδρόμου ή μπορεί να είναι ένα απομονωμένο εύρημα. Τα σύνδρομα με αποφρακτική αζωοσπερμία περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

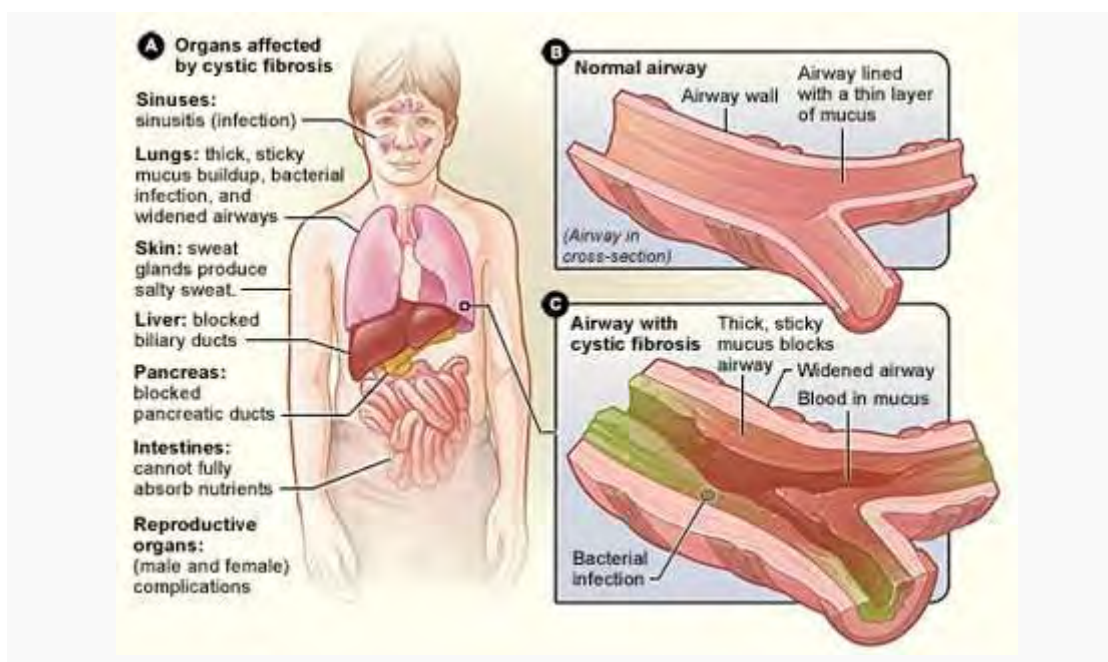
- **Νέο σύνδρομο** (OMIM 279000), μια προοδευτική απόφραξη της επιδιδυμίδας με ενυδατωμένες εκκρίσεις σε αρσενικά με χρόνια ινομυαλγία. Τα αρσενικά με σύνδρομο Young δεν έχουν δυσμορφίες στο αγγείο deferens ή στην επιδιδυμίδα. Η μοριακή εξέταση των ατόμων με σύνδρομο Young δείχνει ότι αυτή η διαταραχή δεν προκαλείται από παθολογικές παραλλαγές στην *CFTR* [Friedman et al 1995].
- **Κληρονομική ουρογεννητική δυσπλασία** (OMIM 277000), αυτοσωματική κυρίαρχη διαταραχή μεταβλητής έκφρασης και μειωμένη διείσδυση . Τα θηλυκά έχουν μια σειρά από ανωμαλίες της μήτρας. τα αρσενικά μπορεί να έχουν ανωμαλίες του αγωγού Wolffian συμπεριλαμβανομένης μονομερούς ή διμερούς απουσίας των αγγείων. τα αρσενικά και τα θηλυκά μπορεί να έχουν μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη νεφρική ωορρηξία.

3 Κλινική εικόνα

Τα σημεία και τα συμπτώματα της κυστικής ίνωσης (CF) είναι βέβαιο ότι ποικίλουν από άτομο σε άτομο και αυτό οφείλεται στις πάνω 1000 μεταλλάξεις του γονιδίου της ΚΙ ενώ αυτά ,τείνουν να αυξάνουν με την πάροδο του χρόνου. Ανάλογα με τον τύπο της μετάλλαξης ,η κλινική εικόνα του ασθενή θα είναι άλλοτε ήπια ενώ άλλοτε βαριάς μορφής. Τα συνηθέστερα συμπτώματα των ασθενών είναι ο επίμονος και ανεξήγητος βήχας, οι συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, η αδυναμία πρόσληψης βάρους, οι ανεξήγητες και συχνές διάρροιες ενώ ένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικό σημείο είναι ο πολύ αλμυρός ιδρώτας.

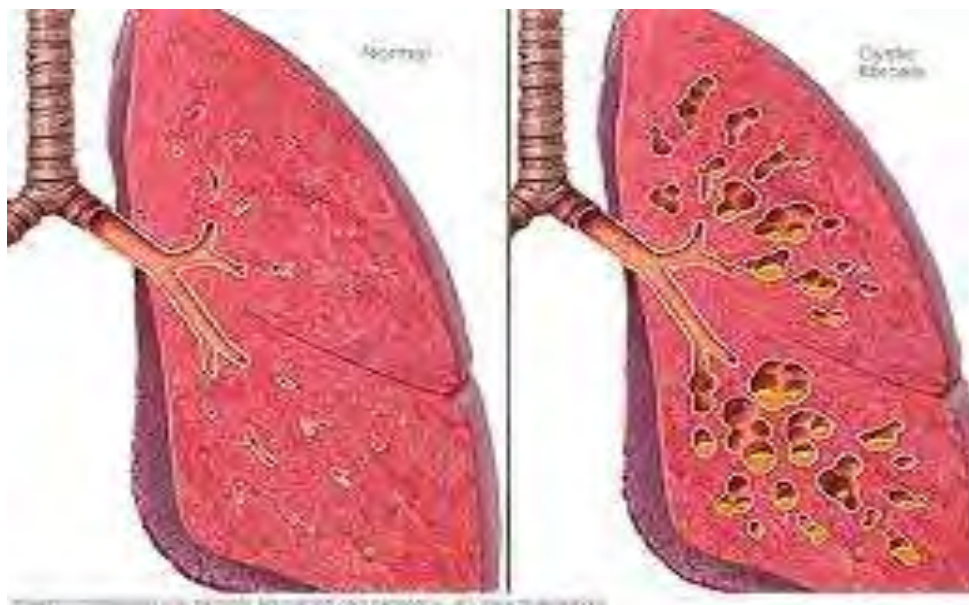
Ένα από τα πρώτα σημάδια της ΚΙ που οι γονείς υποψιάζονται ότι κάτι ασυνήθιστο συμβαίνει με το παιδί τους είναι ότι το δέρμα του μωρού τους είναι αλμυρό όταν το φιλούν ενώ παράλληλα αντιμετωπίζει προβλήματα με την αποβολή κοπράνων .

Τα περισσότερα από τα υπόλοιπα σημεία και συμπτώματα της ΚΙ συμβαίνουν αργότερα και έχουν να κάνουν με το πώς το CF επηρεάζει τα αναπνευστικά, πεπτικά ή αναπαραγωγικά συστήματα του σώματος.



Κυστική ίνωση

Το σχήμα Α επισημαίνει τα όργανα που μπορεί να επηρεάσει την κυστική ίνωση. Το σχήμα Β αποτελεί μια διατομή ενός κανονικού αεραγωγού, σε αντίθεση με το σχήμα Γ που δείχνει έναν αεραγωγό με κυστική ίνωση. Ο διευρυμένος αυτός αεραγωγός εμποδίζεται από παχιά, κολλώδη βλέννα που περιέχει αίμα και βακτήρια δυσχεραίνοντας έτσι την αναπνοή.



3.1.1.1 Σημεία και συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος

Οι ασθενείς με ΚΙ εμφανίζουν παχύ, κολλώδες βλέννα που συσσωρεύεται στους αεραγωγούς τους. Αυτή η συσσώρευση βλέννης βοηθά την ανάπτυξη των βακτηριδίων και προκαλεί λοιμώξεις. Σαν αποτέλεσμα, οι λοιμώξεις αυτές εμποδίζουν τους αεραγωγούς και προκαλούν συχνό βήχα με μεγάλη ποσότητα πτυέλων ή βλέννα που μερικές φορές είναι αιματηρή.

Τα άτομα που πάσχουν από ΚΙ εμφανίζουν λοιμώξεις του πνεύμονα από σπάνια μικρόβια τα οποία δεν ανταποκρίνονται στα συνήθη αντιβιοτικά. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί και η μόλυνση του βλεννογόνου των πνευμόνων από τα βακτήρια που ονομάζονται *Pseudomonas* και είναι πολύ πιο συχνές

σε άτομα που έχουν ΚΙ, παρά σε αυτούς που δεν έχουν. Μια λοίμωξη που προκαλείται από αυτά τα βακτήρια μπορεί να είναι ένα σημάδι ΚΙ

Επιπλέον τα άτομα αυτά έχουν συχνές κρίσεις ιγμορίτιδας ,μια μόλυνση των ιγμορείων. Οι κόλποι είναι κοίλοι χώροι γύρω από τα μάτια, τη μύτη και το μέτωπο. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν συχνές περιόδους βρογχίτιδας και πνευμονία . Αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν μακροχρόνια πνευμονική βλάβη.

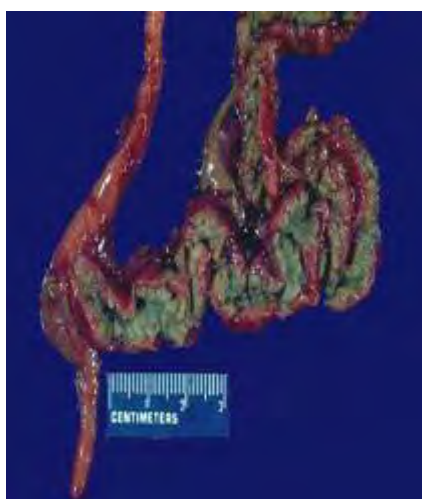
Καθώς η ΚΙ χειροτερεύει, μπορεί να δημιουργηθούν σοβαρότερα προβλήματα, όπως πνευμοθώρακας ή βρογχιεκτασία .

Συχνό φαινόμενο αποτελούν οι ρινικούς πολύποδες που μπορεί να απαιτούν χειρουργική αφαίρεση.

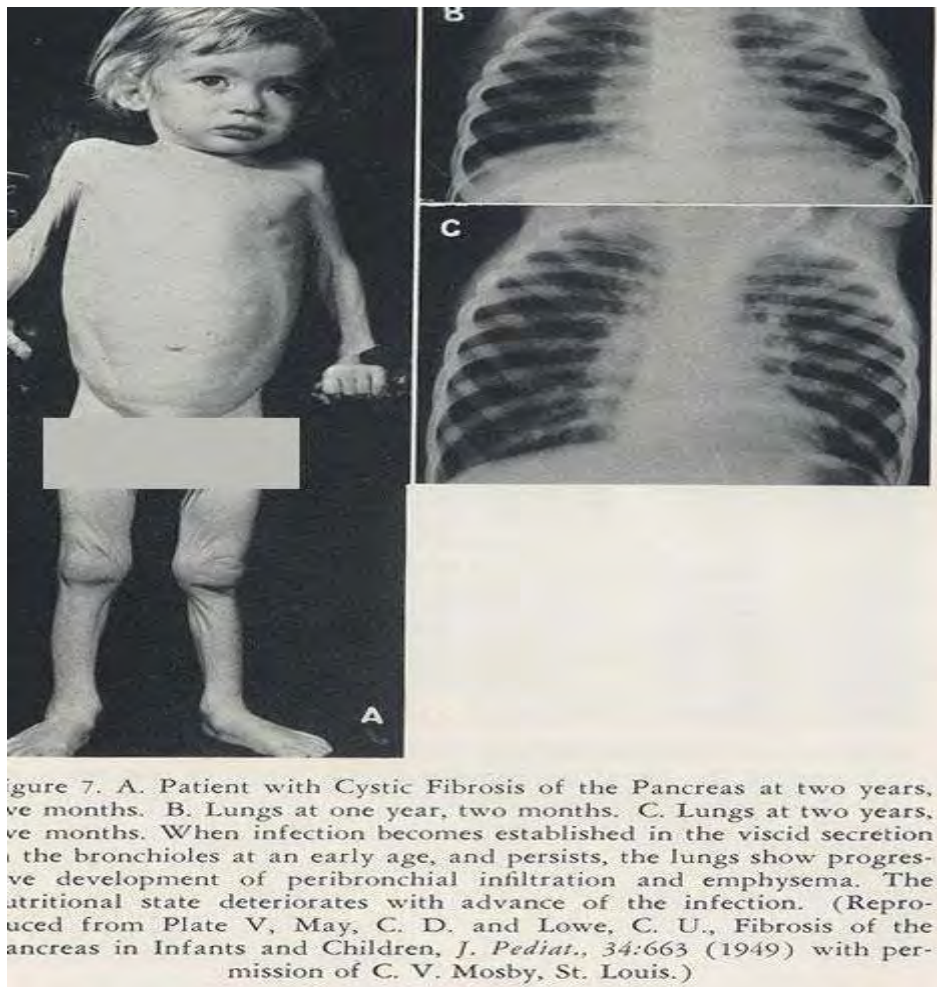
3.1.1.2 Σημεία και συμπτώματα του πεπτικού συστήματος

Στην ΚΙ, η βλέννα μπορεί μπλοκάρει και φράσει τους σωλήνες ή τους αγωγούς στο πάγκρεας εμποδίζοντας τα ένζυμα να φθάσουν στο έντερο.

Ως αποτέλεσμα, το έντερο δεν μπορεί να απορροφήσει πλήρως τα λίπη και τις πρωτεΐνες προκαλώντας διάρροια ή ογκώδη, δύσσομα, λιπαρά κόπρανα. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί ειλεός από μηκύνιο, ειδικά στα νεογνά. Η δημιουργία αερίων ή σοβαρή δυσκοιλιότητα στο έντερο μπορεί να προκαλέσει πόνο στο στομάχι και δυσφορία αλλά και πρόπτωση ορθού.



Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΚΙ σε παιδιά είναι η χαμηλή πρόσληψη βάρους και η μειωμένη ανάπτυξη διότι αυτά τα παιδιά δεν είναι σε θέση να πάρουν αρκετά θρεπτικά συστατικά από την τροφή τους, λόγω της έλλειψης ενζύμων από την μη απορρόφηση λιπών και των πρωτεϊνών. Τα συμπτώματα και η σοβαρότητα της ΚΙ ποικίλλουν με την πάροδο του χρόνου. Μερικές φορές θα έχετε λίγα συμπτώματα. Άλλες φορές, τα συμπτώματά σας μπορεί να γίνονται πιο σοβαρά. Καθώς η ασθένεια χειροτερεύει, θα έχετε πιο σοβαρά συμπτώματα πιο συχνά.



Καθώς η ΚΙ επιδεινώνεται, ενδέχεται να προκύψουν άλλα προβλήματα, όπως:

- Παγκρεατίτιδα . Καθίσταται φλεγμονή στο πάγκρεας ,προκαλώντας έντονο πόνο.
- Πρόπτωση από το ορθό. Ο συχνός βήχας ή τα προβλήματα που περνούν τα κόπρανα μπορεί να προκαλέσουν στον ορθό ιστό από το εσωτερικό σας να μετακινηθεί από το ορθό σας.

- Ηπατική νόσος λόγω φλεγμονωδών ή αποκλεισμένων χολικών αγωγών.
- Διαβήτης .
- Χολόλιθοι .

3.1.1.3 Σημάδια και συμπτώματα του αναπαραγωγικού συστήματος

Οι άνδρες με ΚΙ σε μεγάλο ποσοστό είναι στείροι επειδή γεννιούνται χωρίς αγγειοπλάστη. Το vas deferens είναι ένας αγωγός που μεταφέρει το σπέρμα από τους όρχεις στο πέος.

Οι γυναίκες με ΚΙ μπορεί να δύσκολευτούν παραπάνω στο να μείνουν έγκυες εξαιτίας της βλέννας που εμποδίζει τον τράχηλο ή λόγω του υποτιθέμενου υποσιτισμού τους.

3.1.1.4 Άλλα σημεία, συμπτώματα και επιπλοκές

Άλλα σημεία και συμπτώματα της ΚΙ σχετίζονται με την αναστάτωση της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών στο αίμα. Η ΚΙ κάνει τον ιδρώτα πολύ αλμυρό. Ως αποτέλεσμα, το σώμα χάνει μεγάλες ποσότητες χλωριούχου νατρίου κάθε φορά που τα άτομα αυτά ιδρώνουν. Αυτό μπορεί να προκαλέσει αφυδάτωση, αύξηση καρδιακού ρυθμού, κόπωση, αδυναμία, πτώση αρτηριακής πίεσης, θερμό εγκεφαλικό επεισόδιο και, κάποιες φορές, θάνατο.

Η ΚΙ μπορεί επίσης να προκαλέσει οστεοπόρωση και χαμηλή οστική πυκνότητα. Προκαλείται διεύρυνση και στρογγυλοποίηση των άκρων των δαχτύλων και των ποδιών σας επειδή οι πνεύμονες δεν διοχετεύουν αρκετό οξυγόνο στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτό το σημάδι εμφανίζεται με την πάροδο των ετών.

Η χαμηλή οστική πυκνότητα τείνει επίσης να εμφανιστεί αργά στην ΚΙ. Μπορεί να οδηγήσει σε μια διαταραχή οξείας οστικής οστεοπόρωσης.

Τέλος, ο ψυχολογικός παράγοντας παίζει τεράστιο ρόλο στην πορεία νόσου κάνοντας του ασθενείς ακόμη πιο ευάλωτους στην ήδη βεβαρημένη κατάσταση τους.

4 Θεραπεία

4.1 Πώς θεραπεύεται η κυστική ίνωση;

Για την κυστική ίνωση (CF) δεν υπάρχει καμία θεραπεία. Ωστόσο, οι θεραπείες που δίνονται στα πάσχοντα άτομα στοχεύουν στην πρόληψη και αντιμετώπιση των κατά καιρούς προβλημάτων βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα ζωής αυτών των ατόμων. Οι στόχοι της θεραπείας με CF περιλαμβάνουν:

- Πρόληψη και αντιμετώπιση λοιμώξεων των πνευμόνων
- Απομάκρυνση της πυκνής, κολλώδους βλέννας από τους πνεύμονες
- Πρόληψη ή αντιμετώπιση των γαστρεντερικών προβλημάτων
- Παροχή επαρκούς σίτισης ,πλούσια σε βιταμίνες
- Πρόληψη της αφυδάτωσης

Ανάλογα με τη σοβαρότητα της ΚΙ, τα άτομα μπορεί να χρειαστεί να νοσηλεύονται κατά διαστήματα στο νοσοκομείο. Ενώ για την αποκατάσταση χρειάζεται η συνεργασία μια ομάδας επαγγελματιών υγείας .

4.1.1 Θεραπεία για προβλήματα πνευμόνων

Οι κύριες θεραπείες για τα προβλήματα που σχετίζονται με τους πνεύμονες σε άτομα που έχουν ΚΙ είναι η φυσιοθεραπεία στο στήθος (CPT), η άσκηση και τα φάρμακα. Ο γιατρός μπορεί επίσης να συστήσει πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης (PR).

4.1.1.1 Φυσικοθεραπεία στο στήθος

Η CPT φυσιοθεραπεία είναι μια σειρά από ρυθμικά κι συνεχόμενα χτυπήματα στο στήθος και στην πλάτη με τη χρήση κρουστών ή με τα χέρια με σκοπό

την διάσπαση και άρα απομάκρυνση της βλέννης από τους πνεύμονες του ασθενούς. Παράλληλα συστήνεται να φουσκωτό γιλέκο θεραπείας που χρησιμοποιεί ραδιοκύματα υψηλής συχνότητας για να αναγκάσει την εν τω βάθει βλέννα που βρίσκεται βαθιά στους πνεύμονες βήχοντας να εκπτυχθεί προς τους ανώτερους αεραγωγούς. Μια μάσκα που δημιουργεί κραδασμούς που βοηθούν στη διάσπαση της βλέννας από τα τοιχώματα των αεραγωγών σας.

Τεχνικές αναπνοής

Υπάρχουν κάποιες τεχνικές αναπνοής που μπορούν επίσης να βοηθήσουν στην απομάκρυνση της βλέννας προκαλώντας βήχα. Αυτές οι τεχνικές βασίζονται στην κατ'εξαναγκασμό μερικές μικρές αναπνοές ή βαθύτερες αναπνοές και στη συνέχεια μια χαλαρή αναπνοή. Αυτό βοηθά στη ρευστοποίηση της βλέννας και στη αποβολή της.

4.1.1.2 Άσκηση

Η αερόβια άσκηση κάνει την αναπνοή πιο έντονη προκαλώντας βήχα με αποτέλεσμα την ρευστοποίηση της βλέννας από τους αεραγωγούς. Η άσκηση παίζει σημαντικό ρόλο βοηθά επίσης στη βελτίωση της συνολικής φυσικής κατάστασης.

Ωστόσο, λόγω της έντονης εφίδρωσης και της αυξημένης αποβολής χλωριούχου νατρίου ενδέχεται να προκληθεί διαταραχή ηλεκτρολυτών. Για τον λόγο αυτό απαιτείται διατροφή πλούσια σε άλατα.

4.2 Φάρμακα

Κατά τη ΚΙ τα κύρια φάρμακα που συνταγογραφούνται είναι αντιβιοτικά, αντιφλεγμονώδη φάρμακα, βρογχοδιασταλτικά ή βλεννολυτικά φάρμακα που ρευστοποιούν τη βλέννα. Αυτά τα φάρμακα βοηθούν στη θεραπεία ή την πρόληψη λοιμώξεων των πνευμόνων, στη μείωση των οιδημάτων, στο άνοιγμα των αεραγωγών και στη απόχρεμψη της βλέννας.

Τα αντιβιοτικά είτε εισπνεόμενα είτε ενδοφλέβια είτε από του στόματος αποτελούν την κύρια θεραπεία για την πρόληψη ή τη θεραπεία λοιμώξεων των πνευμόνων. Τα από του στόματος αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία των ήπιων πνευμονικών λοιμώξεων (αζιθρομυκίνη, τομπραμυκίνη, αζρεονάμη και λεβοφλοξασίνη). Άλλα συνιστώμενα αντιβιοτικά είναι η σιπροφλοξασίνη, η κεφαλεξίνη, η αμοξικιλίνη και η δοξυκυκλίνη). Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά χορηγούνται για την πρόληψη ή τον έλεγχο μολύνσεων που προκαλούνται από το βλεννογόνο βακτήριο *Pseudomonas*. Για σοβαρές ή ανθεκτικές στις λοιμώξεις ενδείκνυται η εισαγωγή στο νοσοκομείο και η χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβίωσης.

Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα βοηθούν στη μείωση της διόγκωσης των αεραγωγών σας λόγω των συνεχιζόμενων λοιμώξεων. Αυτά τα φάρμακα άλλοτε χορηγούνται από του στόματος και άλλοτε ως εισπνεόμενα .

Τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά βοηθούν στη διάνοιξη των αεραγωγών χαλαρώνοντας τους μύες γύρω τους. Συνήθως λαμβάνονται πριν την λήψη άλλων εισπνεόμενων φαρμάκων ή λίγο πριν την φυσιοθεραπεία συντελώντας στην απομάκρυνση της βλέννας από τους αεραγωγούς σας. Μείωση της ιξωδοελαστικότητας και απομάκρυνση της παχιάς, κολλώδους βλέννας από τους πνεύμονες και διεύρυνση των αγωνιστών β εισπνεόμενων αεραγωγών με υγροποιημένο οξυγόνο. ένα 3-6% υπέρτονο αλατούχο διάλυμα

4.2.1.1 Θεραπείες για προχωρημένη νόσο των πνευμόνων

Σε περιπτώσεις που η νόσος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο απαιτείται η συστηματική χορήγηση οξυγόνου. Καθώς οι εκάστοτε θεραπείες δεν αποφέρουν κάποια βελτίωση, η μεταμόσχευση πνεύμονα μπορεί να δώσει την οριστική λύση για την αντιμετώπιση σοβαρής πνευμονικής νόσου. Μια μεταμόσχευση πνεύμονα είναι μια χειρουργική επέμβαση για να αφαιρέσει τον ασθενή πνεύμονα και να τον αντικαταστήσετε με έναν υγιή πνεύμονα από έναν αποθανόντα δότη.

4.2.1.2 Πνευμονική Αποκατάσταση

Για την καλύτερη αποκατάσταση του ασθενούς συστήνεται PR . Το PR είναι ένα ευρύ πρόγραμμα που βοηθά στη βελτίωση της ευημερίας των ανθρώπων που έχουν χρόνιες αναπνευστικές δυσκολίες.

Το PR δεν αντικαθιστά την ιατρική θεραπεία. Αντ 'αυτού, χρησιμοποιείται με ιατρική θεραπεία και μπορεί να περιλαμβάνει:

- Εκπαίδευση άσκησης
- Διατροφική συμβουλευτική
- Εκπαίδευση για την ασθένεια ή την πάθηση του πνεύμονα και διαχείριση
- Τεχνικές εξοικονόμησης ενέργειας
- Στρατηγικές αναπνοής
- Ψυχολογική συμβουλευτική και / ή υποστήριξη ομάδας

Η PR έχει πολλά οφέλη. Μπορεί να βελτιώσει την λειτουργικότητα καθώς και την ποιότητα ζωής. Το πρόγραμμα μπορεί επίσης να βοηθήσει στην ανακούφιση από τα προβλήματα αναπνοής και στην διαχείριση αυτών. Ακόμη και στην προχωρημένη ασθένεια των πνευμόνων, τα άτομα αυτά μπορούν ακόμα να επωφεληθούν από την PR.

4.3 Θεραπεία για πεπτικά προβλήματα

Η ΚΙ μπορεί να προκαλέσει πολλά προβλήματα με το πεπτικό σύστημα, με σημαντικότερο την παγκρεατική ανεπάρκεια ενώ κάποια άλλα είναι τα ογκώδη συμπαγή κόπρανα, αυξημένα εντερικά αέρια , διογκωμένη κοιλιά, σοβαρή δυσκοιλιότητα και πόνο ή δυσφορία. Τα πεπτικά προβλήματα οδηγούν σε κακή θρέψη και αργή ανάπτυξη στα παιδιά, ένα χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ΚΙ.

Η διατροφική ισορροπία αποτελεί βασικό κομμάτι της νόσου. Έχοντας υπό έλεγχο τον παράγοντα σίτιση με την καθοδήγηση εξειδικευμένου διατροφολόγου ο ασθενής μπορεί να βελτιώσει τη δύναμη και την ικανότητά να παραμείνει δραστήριος. Μπορεί επίσης να βελτιώσει την ανάπτυξη και την ανάπτυξη στα παιδιά. Η διατροφική θεραπεία μπορεί να αποτελέσει πρόληψη

για διάφορες πνευμονικές λοιμώξεις. Έτσι λοιπόν ένας διατροφολόγος μπορεί να καθοδηγήσει σωστά για την δημιουργία ενός σχεδίου διατροφής που να ανταποκρίνεται στις ανάγκες του κάθε ασθενούς.

Εκτός από μια ισορροπημένη διατροφή που είναι πλούσια σε θερμίδες, λίπος και πρωτεΐνες, η διατροφική σας θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει:

- Τα στομαχικά ένζυμα του παγκρέατος βοηθούν στην αφομοίωση λιπών και των πρωτεϊνών για την καλύτερη απορρόφηση των βιταμινών.
- Συμπληρώματα των βιταμινών A, D, E και K για την αντικατάσταση των λιποδιαλυτών βιταμινών όταν δεν μπορούν να απορροφηθούν από το έντερο.
- Τα υψηλής θερμιδικής αξίας συμπληρώματα διατροφής παρέχουν επιπλέον θρεπτικά συστατικά.
- Μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε άλατα ή συμπληρώματα αλατιού πριν από την άσκηση.
- Σε βαριάς μορφή ΚΙ τοποθετείται ένας ρινογαστρικός καθετήρας σίτισης , για να δώσει περισσότερες θερμίδες κατά τον ύπνο τη νύχτα. Ή σε ακόμα χειρότερες περιπτώσεις τοποθετείται καθετήρας με γαστροστομία.
- Άλλες θεραπείες για προβλήματα με το πεπτικό σύστημα μπορεί να περιλαμβάνουν υποκλυσμό και φάρμακα με λέπτυνση βλέννας για την αντιμετώπιση εντερικών φραγμών(διατριζοϊκή μεγλουμίνη και νατριούχο διατριοζάτη). Μερικές φορές απαιτείται χειρουργική επέμβαση για την απομάκρυνση ενός εντερικού ειλεού.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει φάρμακα για τη μείωση του στομαχικού οξέος και να βοηθήσει τα στομαχικά παγκρεατικά ένζυμα να λειτουργούν καλύτερα.

4.4 Θεραπείες για επιπλοκές κυστικής ίνωσης

Μια κοινή επιπλοκή της ΚΓ είναι ο διαβήτης . Ο τύπος του διαβήτη που σχετίζεται με το CF συχνά απαιτεί διαφορετική θεραπεία από άλλους τύπους διαβήτη.

Μια άλλη κοινή επιπλοκή CF είναι η οστό-αραίωση διαταραχή οστεοπόρωση , γι' αυτό χορηγούνται τα απαραίτητα φάρμακα για την διατήρηση της οστικής πυκνότητας .

4.4.1 Θεραπεία των εκδηλώσεων κατηγοριοποίηση

Αναπνευστικός

Χορήγηση σε όλα τα ασθενή άτομα άνω των 6 ετών:

- εισπνεόμενης dornase άλφα
- εισπνεόμενος υπερτονικός ορός
- αζιθρομυκίνη επί επίμονης *Pseudomonas aeruginosa* και συχνές καλλιέργειες βλεννών των αεραγωγών
- τομπραμυκίνη με πνευμονική νόσο (ήπια, μέτρια ή σοβαρή) και επίμονη *P. aeruginosa* σε καλλιέργειες αεραγωγών
- εισπνεόμενη αζιτρεονάμη με πνευμονική νόσο (ήπια, μέτρια ή σοβαρή) και επίμονη *P. aeruginosa* σε καλλιέργειες αεραγωγών
- ιβουπροφαίνη με $FEV_1 \geq 60\%$ προβλεπόμενη

Η συνιστώμενη ακολουθία για εισπνεόμενα φάρμακα να έχει ως εξής:

1) Βρογχοδιασταλτικό> 2)Υπερτονικό αλατούχο διάλυμα >3)Dornase alfa> 4)Απόκλιση των αεραγωγών> 5)Ένα αερόλυμα αντιβιοτικού

Επίσης χορήγηση:

- Ivacaftor για ετερόζυγα άτομα ηλικίας ≥ 2 ετών για το p.Gly551Asp και άλλες ειδικές παθογόνες παραλλαγές
- συνδυασμένης θεραπείας με Ivacaftor / lumacaftor για ομόζυγα άτομα ηλικίας ≥ 12 ετών για το p.Phe508del
- Μεταμόσχευση πνεύμονα ή καρδιά / πνεύμονα. μια επιλογή για ορισμένα άτομα με σοβαρή ασθένεια
- Τοπικών στεροειδών, αντιβιοτικών και / ή χειρουργική επέμβαση, εάν απαιτείται για ρινικά συμπτώματα

Εξωκρική παγκρεατική ανεπάρκεια

- Στοματική αναπλήρωση κατάλληλων ενζύμων με γεύματα
- Διατροφική θεραπεία που μπορεί να περιλαμβάνει σίτιση με μητρικό γάλα, ειδικά παρασκευάσματα για βρέφη, συμπληρωματική σίτιση(ρινογαστρικός καθετήρας), συμπλήρωμα άλατος, λιποδιαλυτά συμπληρώματα βιταμινών και ψευδάργυρο
- Παρακολούθηση του σακχαρώδους διαβήτη που σχετίζεται με το CF σε συνεργασία με ειδικό ενδοκρινολόγο και (εάν απαιτείται) έλεγχος γλυκόζης και θεραπεία ινσουλίνης

Γαστρεντερικό. Ο ειλεός του μεκογχίου και το αποφρακτικό σύνδρομο του περιφερικού εντέρου χρήζουν χειρουργική αξιολόγηση και διαχείριση.

Ηπατική νόσος

- Η ζιζανιολογική ιλύς και η σχετιζόμενη ηπατική φλεγμονή, αντιμετωπίζονται με ουρσοδιόλη από το στόμα.
- Οι ενδείξεις μεταμόσχευσης του ήπατος περιλαμβάνουν προοδευτική ηπατική δυσλειτουργία, δυσλειτουργική αιμορραγία των κίρσων και ηπατοπνευμονικά και λιποπνευμονικά σύνδρομα

Αναπαραγωγικό

Η ανδρική στειρότητα(συγγενής απουσία Vas Deferens (CAVD)) βρίσκει λύση στις τεχνικές υποβοηθούμενες αναπαραγωγικές που περιλαμβάνουν μικροσκοπική αναρρόφηση σπερματοζωαρίων από την επιδιδυμίδα σε συνδυασμό με in vitro γονιμοποίηση ή τεχνητή γονιμοποίηση χρησιμοποιώντας σπέρμα δότη. Για τις τεχνικές αυτές υπάρχει μεγαλύτερη ανάλυση σε επόμενο κεφάλαιο.

4.4.2 Πρόληψη πρωτοπαθών εκδηλώσεων - Κυστική ίνωση

Αναπνευστικό

- Περιλαμβάνει μια πληθώρα τεχνικών εκκαθάρισης των αεραγωγών (ACTs) ρευστοποιώντας τις εκκρίσεις των αεραγωγών, μειώνοντας την απόφραξη των αεραγωγών και αποτρέποντας τις λοιμώξεις των αεραγωγών. Η ACTs περιλαμβάνουν χειροκίνητη φυσικοθεραπεία στο στήθος και κρουστά με ορθοστατική αποχέτευση, συσκευές χειρός (π.χ., πτερυγισμού βαλβίδα, ή Acapella[®]), και φουσκωτές συσκευές θεραπείας με γιλέκο που δονείται το θωρακικό τοίχωμα. Αυτές οι θεραπείες θεωρούνται πιο αποτελεσματικές όταν χρησιμοποιούνται τουλάχιστον δύο φορές ημερησίως.
- Το Dornase alfa και το υπερτονικό αλατούχο διάλυμα βοηθούν στην έκκριση των αεραγωγών σε άτομα ηλικίας έξι ετών και άνω.
- Απαραίτητο είναι κάθαρση των αεραγωγών θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τα εισπνεόμενα φάρμακα που παρέχονται σε μια τυπική σειρά:

1.)Βρογχοδιασταλτικό> 2).Υπερτονικό αλατούχο διάλυμα > 3.)Dornase alfa> 4.)Απόκλιση των αεραγωγών >5.)Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και / ή ο β αγωνιστής μακράς δράσης (για επιλεγμένα άτομα) > 6.)Αερολυμένο αντιβιοτικό

Η παθοφυσιολογία αυτής της θεραπείας στοχεύει στο να ανοίξει ο αεραγωγός, να μειωθεί το ιξώδες των πτυέλων, να προωθηθεί η απόχρεμψη των εκκρίσεων και στη συνέχεια να χορηγηθούν αντιφλεγμονώδεις θεραπείες και / ή αντιβιοτικά όσο το δυνατόν ευρύτερα και εν τω βάθει στο βρογχικό δέντρο.

- Η επιθετική αντιβιοτική θεραπεία κατά τη στιγμή της αρχικής απομόνωσης του *P. aeruginosa* από τις καλλιεργημένες εκκρίσεις των αεραγωγών βοηθά στην πρόληψη της χρόνιας μόλυνσης των αεραγωγών.
- Όλες οι προσπάθειες ανοσοποίησης πρέπει να δίνονται στους συνιστώμενους χρόνους. Ιδιαίτερα σημαντικά είναι τα εμβόλια που προστατεύουν από μικροοργανισμούς που σχετίζονται με πνευμονικές

εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένων των κοκκύτη, της ιλαράς, της ανεμευλογιάς, του *Haemophilus influenzae* τύπου B και του *Streptococcus pneumoniae*.

- Το εμβόλιο γρίπης πρέπει να χορηγείται ετησίως σε βρέφη ηλικίας έξι μηνών και άνω. Σημείωση: (1) Λόγω του ότι το εμβόλιο κατά της γρίπης μπορεί να μην είναι πλήρως προστατευτικό, θα πρέπει να χορηγηθεί την ανοσοποίηση σε ολόκληρη την οικογένεια του προσβεβλημένου ατόμου. (2) Τα άτομα με ΚΙ που είναι πιθανό να κολλήσουν γρίπη πρέπει να λαμβάνουν αντιιικά φάρμακα που στοχεύουν στη γρίπη Α και Β.
- Αντι-RSV μονοκλωνικό αντίσωμα (Synagis[®]) θα πρέπει να εξετάζεται για βρέφη μέχρι την ηλικία 12 μήνες κατά τη διάρκεια της τοπικής περιόδου RSV, ιδιαίτερα σε άτομα με συνεχή πνευμονικών συμπτωμάτων.
- Η σωματική άσκηση, η άσκηση και η προετοιμασία βοηθούν στη διατήρηση της υγείας των οστών και στη βελτίωση της καθαρότητας των αεραγωγών.

Εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια

- Αντικατάσταση του παγκρεατικού ενζύμου και συμπλήρωση των λιποδιαλυτών βιταμινών
- Συμπληρώματα διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες και υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά
- Συνεργασία με διατροφολόγο που ειδικεύεται στην ΚΙ
- Επιπλέον αύξηση λήψη άλατος και νερού για ενυδάτωση ειδικά σε ζεστά, ξηρά κλίματα

4.4.3 Επιτήρηση – Παρακολούθηση-follow up

Αναπνευστικό

- Τα νεογνά εξετάζονται κάθε μήνα από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας στην ΚΙ για το πρώτο εξάμηνο της ζωής και στη συνέχεια διμηνιαίως μέχρι την ηλικία ενός έτους.
- Τα άτομα ηλικίας ενός έτους και άνω θα πρέπει να εξετάζονται ανά τρίμηνο για να παρακολουθούνται οι παραμικρές αλλαγές στη φυσική εξέταση που δεν εκδηλώνονται ακόμη ως συμπτώματα.
- Να γίνεται καλλιέργεια των εκκρίσεων των αεραγωγών τουλάχιστον τέσσερις φορές το χρόνο. Ορισμένα άτομα μπορούν να επωφεληθούν από συχνότερες επισκέψεις και από καλλιέργειες επιτήρησης της αναπνευστικής οδού
- Οι μελέτες πνευμονικής λειτουργίας, η ακτινογραφική εξέταση στο στήθος και τουλάχιστον οι ετήσιες εξετάσεις αίματος για τους ηλεκτρολύτες, τα επίπεδα διαλυτής βιταμίνης και τα IgE είναι κατάλληλα.
- Η εξέταση βρογχοσκόπησης και CT θώρακα ενδείκνυται για άτομα με συμπτώματα και σημεία πνευμονοπάθειας που δεν ανταποκρίνονται στις εκάστοτε παρεμβάσεις.

Εξωκρινική παγκρεατική ανεπάρκεια

- Η αύξηση βάρους και η θερμιδική πρόσληψη παρακολουθούνται μηνιαίως στα νεογννήτα μέχρι την ηλικία των έξι μηνών.
- Η εξέταση κοπράνων μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής, ιδιαίτερα εάν τα βρέφη έχουν σημεία ή συμπτώματα δυσασπορρόφησης ή ανεπαρκούς πρόσληψης βάρους.
- Έλεγχος ανοχής γλυκόζης ετησίως μετά την ηλικία των δέκα ετών κατά τη διάρκεια μιας περιόδου σταθερής υγείας. Η γλυκόζη πλάσματος μετριέται με νηστεία και δύο ώρες μετά από ένα φορτίο γλυκόζης από το στόματος 1,75 g / kg ή 75 g το μέγιστο.
- Αξιολογήστε την οστική πυκνότητα στην εφηβεία.

Ηπατική νόσος

Είναι σκόπιμη η ετήσια εξέταση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας και του υπερηχογραφήματος του ήπατος για την παρακολούθηση της εξέλιξης της ηπατικής νόσου.

4.4.4 Παράγοντες / περιστάσεις που πρέπει να αποφεύγονται - Κυστική ίνωση

Παράγοντες που πρέπει να αποφεύγονται

- Ερεθιστικά για την αναπνοή (π.χ. καπνός, σκόνη)
- Επαφή με άτομα με αναπνευστικές λοιμώξεις
- Αφυδάτωση ,προσθήκη επιπλέον άλατος και νερού στη διατροφή σε ζεστά, ξηρά κλίματα λόγω απώλειας αλατιού που σχετίζεται με την εφίδρωση
- να αξιολογηθούν οι προφανώς ασυμπτωματικοί ηλικιωμένοι και νεότεροι άντρες με ασθενείς προγόνους στην ΚΙ ώστε να μειωθεί ο κινδύνος της νόσου και προκειμένου να εντοπιστούν όσο το δυνατόν νωρίτερα για να αναφερθούν σε κέντρο κυστικής ίνωσης για την έναρξη θεραπειάς και προληπτικά μέτρα.

4.5 Νέες μέθοδοι

Η είσοδος των τροποποιητών της πρωτεΐνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΚΙ αποτελεί ένα τεράστιο βήμα, όχι μόνο για τη συγκεκριμένη νόσο αλλά και για όλα τα γενετικά νοσήματα για διάφορους λόγους. Αρχικά οι τροποποιητές αναστρέφουν τις επιδράσεις της γενετικής βλάβης και επιδιορθώνουν τη λειτουργία του παθολογικού διαύλου σε μία μειονότητα ασθενών που ελπίζουν σε μια πιο ποιοτική καθημερινότητα. Επιπλέον, δίνουν μία μικρή ώθηση στην πλειονότητα των ασθενών με ΚΙ, ανοίγοντας το δρόμο σε νέες συνδυαστικές παρεμβάσεις αλλάζοντας το πρίσμα θεώρησης της αντιμετώπισης της ΚΙ με βάση την εξατομικευμένη προσέγγιση. Τέλος,

αποδεικνύουν ότι η επιτυχής τροποποίηση της βασικής βλάβης στην ΚΙ είναι εφικτή και ενδεχομένως νέα φάρμακα και νέες στρατηγικές θα μπορέσουν να αναστείλουν την μέχρι τώρα πορεία της νόσου, κάνοντας την κληρονομική αυτή νόσο να μην καταλήγει σε θάνατο.

5 Γονιμότητα

5.1 Γενικά χαρακτηριστικά

Η κυστική ίνωση (CF) είναι μία από τις αυτοσωματικές υπολειπόμενες ασθένειες, που προκαλούνται από μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο γνωστό ως διαμεμβρανικό ρυθμιστή κυστικής ίνωσης (CFTR). Η πλειοψηφία των ενήλικων αρσενικών με CF (99%) χαρακτηρίζεται από συγγενή αμφίδρομη απουσία vas deferens (CBAVD). Καθώς το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με κυστική ίνωση (CF) συνεχίζει να αυξάνεται και περισσότεροι ασθενείς γίνονται ενήλικες με χρόνια ασθένεια, η διερεύνηση του αντίκτυπου της διαταραχής στην ανδρική και γυναικεία στειρότητα έχει αποκτήσει όλο και μεγαλύτερη σημασία. Μελέτες υποδεικνύουν ότι ο επιπολασμός των μεταλλάξεων του CF μπορεί να είναι υψηλότερος από ό, τι θεωρήθηκε προηγουμένως και ότι πολλές μεταλλάξεις δεν έχουν ακόμη προσδιοριστεί.

5.2 Κυστική ίνωση και υπογονιμότητα

Το CBAVD υπάρχει στο 1-2% των **στείρων** άρρενων χωρίς CF. Τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας συνιστούν να γίνεται γενετική συμβουλευτική για κάθε ζευγάρι που ανατρέχει σε τεχνικές υποβοηθούμενης **αναπαραγωγής** γνωρίζοντας ότι το αίτιο είναι η αποφρακτική αζωοσπερμία να ελεγχθεί για θετική μετάλλαξη CF.¹, (Γκρέι MR, Handelin B, Allito B, Rohlf E, Davis AJ, Gidwani G, Reindollar RH. 2003.)

Τα θήλεα άτομα με ΚΙ διαπιστώθηκε ότι είναι λιγότερο γόνιμα από τις υγιείς γυναίκες. Οι περισσότερες ασθενείς, όμως, δεν είναι υπογόνιμες και μπορούν να μείνουν έγκυοι χωρίς να υποβληθούν σε θεραπεία γονιμότητας. Γι' αυτό και συνιστάται να χρησιμοποιούν αντισύλληψη και να έχουν σεξουαλικές επαφές με προφυλάξεις, ώστε να αποφύγουν τις ανεπιθύμητες κυήσεις.

5.2.1 Κοινά χαρακτηριστικά των γυναικών με ΚΙ είναι:

- η καθυστερημένη εφηβεία
- αμηνόρροια λόγω υποσιτισμού
- απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος για να μείνουν έγκυες με φυσικό τρόπο, επειδή ο οργανισμός τους συχνά παράγει κολπική βλέννα πιο παχύρρευστη από το φυσιολογικό. Αυτό έχει ως συνέπεια να δυσκολεύονται τα σπερματοζωάρια να φθάσουν έως τον τράχηλο της μήτρας, επομένως απαιτούνται περισσότερες προσπάθειες έως ότου επιτευχθεί η σύλληψη.
- οι μεταλλάξεις CFTR σχετίζονται επίσης με τη συγγενή απουσία της μήτρας και του κόλπου (CAUV).

5.2.2 Κοινά χαρακτηριστικά ανδρών με ΚΙ:

- συγγενής αμφοτερόπλευρη απουσία του σπερματικού πόρου ή CBAVD ή
- αποφραγμένοι πόροι
- μειωμένος ο όγκος του σπέρματος
- αραιό σπέρμα
- μεταβολές στην κανονική περιεκτικότητα σε φρουκτόζη και οξύτητα του σπέρματος

5.2.3 Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Οι υποβοηθούμενες αναπαραγωγικές τεχνολογίες μπορούν να βοηθήσουν και τα θήλεα και τα αρρενα άτομα με ΚΙ για την επίτευξη επιτυχούς γονιμότητας. Οι ασθενείς που πάσχουν από στειρότητα παράγουν σπερματοζωάρια, τα οποία μάλιστα στο 90% των περιπτώσεων είναι φυσιολογικά. Είναι υπογόνιμοι και αυτό επιλύεται με συλλογή σπερματοζωαρίων από τους όρχεις και χρήση για εξωσωματική γονιμοποίηση .

Επιπλέον, για τις γυναίκες, περισσότερα χαρακτηριστικά υγείας, συμπεριλαμβανομένης της αρχικής πνευμονικής λειτουργίας, έχουν αξιολογηθεί ως παράγοντες πρόβλεψης για την υγεία και την εγκυμοσύνη. Όταν ένα άτομο με ΚΙ επιθυμεί να τεκνοποιήσει, χρειαστεί να περάσει από μεθόδους ανοσοκαταστολής ή μεταμόσχευσης θα πρέπει να προηγηθεί η κρυοσυντήρηση ωαρίων ή σπερματοζωαρίων πριν την μεταμόσχευση, ώστε να εξαλειφθεί έστω ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών. Όπως προαναφέρθηκε η αναπαραγωγή σε στείρους άνδρες πραγματοποιείται με υποβοηθούμενες τεχνικές. Αυτή η τεχνική ονομάζεται ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI), έπειτα από βιοψία όρχεων. Το ποσοστό επιτυχίας για το ICSI στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι 28% ανά κύκλο θεραπείας. Απ' την άλλη πλευρά υπάρχει κάποιο ποσοστό ανδρών που θα πραγματοποιήσει μια θεραπεία γονιμότητας για βελτίωση του σπέρματος, ενώ η δωρεά σπέρματος αποτελεί την έσχατη λύση.

5.2.4 Μεταλλάξεις και υπογονιμότητα

Η πρόγνωση σχετικά με την γονιμότητα έχει να κάνει με τις μεταλλάξεις ή τον συνδυασμό μεταλλάξεων που φέρει ο κάθε άτομο. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο PPP (Transmembrane Regulatory Conductance Regulator, CFTR) επηρεάζουν τόσο τη γονιμότητα των ανδρών όσο και των γυναικών. Ωστόσο, δεν φαίνεται ότι όλες οι μεταλλάξεις CFTR προκαλούν στειρότητα. Αν και οι περισσότεροι άνδρες με ΚΙ έχουν σημαντικές ανατομικές ανωμαλίες της αναπαραγωγικής οδού που προκαλούν στειρότητα, οι περισσότερες γυναίκες με CF έχουν ανατομικά φυσιολογικές αναπαραγωγικές οδούς και μέχρι το ήμισυ μπορεί να είναι σε θέση να συλλάβουν αυθόρμητα. Λιγότερο είναι γνωστό πώς το CF επηρεάζει τη γονιμότητα των γυναικών ή τις διαθέσιμες επιλογές θεραπείας. Τέλος, μία μειοψηφία των ανδρών με κυστική ίνωση (2-3%) είναι γόνιμοι ειδικά εκείνοι με τη μετάλλαξη 3849-10kb ΚΙ.

6 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξένη βιβλιογραφία

1. Abeliovich D, Lavon IP, Lerer I, et all. Η εξέταση για πέντε μεταλλάξεις ανιχνεύει το 97% των χρωμοσωμάτων κυστικής ίνωσης (CF) και προβλέπει μια φέρουσα συχνότητα 1:29 στον εβραϊκό πληθυσμό Ashkenazi. Am J Hum Genet. 2002 [PubMed]
2. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et all. Επίδραση του VX-770 σε άτομα με κυστική ίνωση και μετάλλαξη G551D-CFTR. N Engl J Med. 2010 [PubMed]
3. Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, Armstrong N, Allen A, Severens H, Kleijnen I. Ivacaftor για τη θεραπεία ασθενών με κυστική ίνωση και την μετάλλαξη G551D: ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας 2014 [PubMed]
4. Allen VM, Wilson RD, Cheung A; ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ · ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ. Τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης μετά την τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. 2006
5. Antunovic SS, Lukac M, Vujovic D. Φροντίδα διαμήκους κυστικής ίνωσης. Clin Pharmacol Ther. 2013 · 93 : 86-97. doi: 10.1038 / clpt.2012.183. [PubMed] [CrossRef] [Μελετητής Google]
6. Askew K, Bamford J, Hudson N, Moratelli J, Miller R, Anderson A, Doe S, Bourke SJ. Τρέχοντα χαρακτηριστικά, προκλήσεις και στρατηγικές αντιμετώπισης των νέων με κυστική ίνωση καθώς μεταβαίνουν στην ενηλικίωση. 2017
7. Barratt CLR, Björndahl L., De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, Oates RD, van der Poel S, St John B, Sigman M, Sokol R, Tournaye H. Η διάγνωση της ανδρικής υπογονιμότητας: ανάλυση των στοιχείων που υποστηρίζουν την ανάπτυξη παγκόσμιων προκλήσεων προσανατολισμού της ΠΟΥ και μελλοντικών ερευνητικών ευκαιριών. 2017
8. Bianco B, Horsley A, Brennan A. Επιπτώσεις της πατρότητας στην **κυστική ίνωση** . 2019

9. Borowitz D, Robinson KA, et all. Ίδρυμα Κυστικής Ίνωσης. Τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση βρεφών με κυστική ίνωση. J Pediatr. 2009 [PubMed]
10. Bourke SJ, Anderson A, Briggs J, Doe S, Echevarria C, Choudhary M, McEleny K, Stewart J. Τρέχουσα κατάσταση γονιμότητας και οικογενειακού σχηματισμού σε άνδρες με κυστική ίνωση .2019
11. Callister LC .Αντιμετώπιση της πρόκλησης της κυστικής ίνωσης.2015
12. CF Mutation Database.Κυστιή ίνωση.2012.
13. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, et all. Αποτελέσματα μιας μελέτης φάσης II του VX-809, μιας πειραματικής ένωσης διορθωτικού CFTR, σε άτομα με κυστική ίνωση ομόζυγα για τη μετάλλαξη F508del-CFTR. 2012 [PubMed]
14. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et all. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη διαχείριση του συνδρόμου αποφρακτικής εντερικής απόφραξης σε ασθενείς με κυστική ίνωση. J Cyst Fiber. 2011 [PubMed] Guggino WB, Banks-Schlegel SP. Μακρομοριακή αλληλεπίδραση και μεταφορά ιόντων στην κυστική ίνωση. Am J Respir Crit Care Med. 2004; [PubMed]
15. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, Heijerman H, Lannefors L, Lindblad A, Macek M, Madge S, Moran M, Morrison L, Morton A, Noordhoek J, Sands D , Vertommen A, Peckham D. Ευρωπαϊκό πρότυπο περίθαλψης της κοινωνίας της **κυστικής ίνωσης** : πλαίσιο για το κέντρο **κυστικής ίνωσης** .2014
16. Corten L, Morrow BM. Αυτογενής αποστράγγιση σε **παιδιά με κυστική ίνωση** .2017.
17. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et all. Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ivacaftor σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών με κυστική ίνωση με μετάλλαξη G551D. 2013 · [PubMed]
18. Davies JC, Robertson S, Green Y, Rosenfeld M. Μια ανοιχτή μελέτη ασφάλειας, φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής του ivacaftor σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών με μετάλλαξη CF και CFTR.28ο Ετήσιο Βορειοαμερικανικό Συνέδριο του Ιδρύματος Κυστικής Ίνωσης, Ατλάντα, GA, 2014.

19. De Souza DAS, Faucz FR, Pereira-Ferrari L, Sotomaior VS, Raskin S. Συγγενής αμφίπλευρη απουσία του vas deferens ως άτυπη μορφή **κυστικής ίνωσης** : αναπαραγωγικές επιπτώσεις και γενετική συμβουλευτική.2018
20. Durieu I, Lepercq J, Rigot JM, Boggio D. [Κυστική ίνωση . Γονιμότητα και αναπαραγωγή].2000
21. Expert Rev. Respir Med . Διάγνωση του διαβήτη που σχετίζεται με την κυστική ίνωση : τρέχουσες μέθοδοι και προκλήσεις. 2016
22. Elbasan B, Tunali N, Duzgun I, Ozcelik U. Επιδράσεις της φυσικοθεραπείας στο στήθος και της αερόβιας άσκησης στην σωματική ικανότητα σε μικρά **παιδιά με κυστική ίνωση** .2012.
23. Feldshtein et al. Η υπερχλωρίδρωση που προκαλείται από την ομόζυγη μετάλλαξη στο CA12, που κωδικοποιεί την ανθρακική ανυδράση XII.2010
24. Fila L. [**Κυστική ίνωση** σε ενήλικες.2018
25. Fixter V, Butler O, Daniels J, Phillips S. Ποιοτική ανάλυση των αναγκών πληροφόρησης των γονέων **παιδιών με κυστική ίνωση** πριν την πρώτη εισαγωγή.2017.
26. Flinak PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et all. Κίνδυνοι πνευμονικής κυστικής ίνωσης: χρόνια φάρμακα για τη διατήρηση της υγείας των πνευμόνων. 2007
27. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. Γενετικές ανωμαλίες μεταξύ αυστηρά ολιγοσπερμικών **ανδρών** που είναι υποψήφιοι για ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος.2005
28. Hailey CE, Tan JW, Dellon EP, Park EM. Παρακολούθηση της γονιμότητας με **κυστική ίνωση** : Αναπαραγωγική υγεία και γονικές ανησυχίες σε άτομα με **κυστική ίνωση** .2019
29. Haller W, Ledder O, Lewindon PJ, Couper R, Gaskin KJ, Oliver M. Κυστική ίνωση : Μια ενημέρωση για τους κλινικούς γιατρούς. Μέρος 1: Διατροφή και γαστρεντερικές επιπλοκές.2014
30. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M, Jr, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Σύγκριση των κλινικών εκδηλώσεων της κυστικής ίνωσης σε ασπρόμαυρους ασθενείς. J Pediatr. 1998;

31. Harutyunyan M, Huang Y, Mun Kδ, Yang F, Arora K, Naren AP. Εξατομικευμένη ιατρική στο CF: από την ανάπτυξη ρυθμιστή μέχρι τη θεραπεία για ασθενείς με κυστική ίνωση με σπάνιες μεταλλάξεις CFTR.2018
32. Hawkes N. Η δοκιμή γονιδιακής θεραπείας για την κυστική ίνωση δείχνει μέτρια οφέλη.2015
33. Heidari S, Hojati Z, Motovali-Bashi M Παρακολούθηση δύο γειτονικών μεταλλάξεων *CFTR* σε ιρανούς στείλεμένους **άνδρες** με μη αποφρακτική αζωοσπερμία.2017
34. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Η υπογονιμότητα των θηλυκών με **κυστική ίνωση** είναι πολυπαραγοντική: στοιχεία από μοντέλα ποντικών.2008
35. Hubert D, Patrat O, Guibert J, Thiounn N, Bienvenu T, Viot G, Jouannet P, Epelboin S. Αποτελέσματα τεχνικής υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε άνδρες με κυστική ίνωση .2006
36. Johnson LG, Boyles SE, Wilson J, Boucher RC. Ομαλοποίηση αυξημένης απορρόφησης νατρίου και αυξημένης έκκρισης χλωριούχου με ασβέστιο μέσω έκφρασης διαμεμβρανικής αγωγιμότητας διαμεμβρανικής αγωγιμότητας με τη μεσολάβηση αδενοϊού σε πρωτογενή επιθηλιακά κύτταρα αεραγωγού της ανθρώπινης κυστικής ίνωσης. J Clin Invest. 1995 [Δωρεάν άρθρο του PMC] [PubMed]
37. Gardner J. Νοσηλευτική . Τι πρέπει να γνωρίζετε για την κυστική ίνωση .2007
38. Gajbhiye R, Kadam K, Khole A, Gaikwad A, Kadam S, Shah R, Kumaraswamy R, Khole V. Κυτταρική ίνωση διαταραχή διαμεμβρανικής αγωγιμότητας (CFTR) ανωμαλίες γονιδίων με συγγενή αμφίδρομη απουσία vas deferens & νεφρικές ανωμαλίες.2016
39. Γκρέι MR , Handelin B , Allito B , Rohlf s E , Davis AJ , Gidwani G , Reindollar RH Ανάλυση μεταλλάξεων γονιδίων ρυθμιστών διαμεμβρανικής αγωγιμότητας κυστικής ίνωσης σε ασθενείς με συγγενή απουσία της μήτρας και του κόλπου.2003

40. Griesse M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Αναστολή των πρωτεασών των αεραγωγών στην πνευμονική νόσο κυστικής ίνωσης. Eur Respir J. 2008 [PubMed]
41. Grody et al. Εργαστηριακά πρότυπα και κατευθυντήριες γραμμές για τον πληθυσμιακό έλεγχο της κυστικής ίνωσης. 2001
42. Groman et al 2004 .Η μεταβολή σε μια επαναλαμβανόμενη αλληλουχία καθορίζει εάν μια κοινή παραλλαγή του γονιδίου ρυθμιστή διαμεμβρανικής αγωγιμότητας κυστικής ίνωσης είναι παθογόνος ή καλοήθης. 2004
43. Grzegorzczak V, Rives N, Sibert L, Dominique S, Macé B. Η αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας λόγω της συγγενούς αμφίπλευρης απουσίας αγγείων δεν πρέπει να αγνοεί τη διάγνωση της κυστικής ίνωσης . 2012
44. Kamal N, Surana P, Koh C. Ηπατική νόσος σε ασθενείς με κυστική ίνωση . 2018
45. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, et al. Θεραπεία της κυστικής ίνωσης με μεταλλάξεις. 2014 [PubMed]
46. Kerem et al .Πρότυπα περίθαλψης για ασθενείς με κυστική ίνωση: μια ευρωπαϊκή συναίνεση. 2005
47. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και ευκολία εισπνοής τομπραμυκίνης σε ασθενείς με κυστική ίνωση: η μελέτη EAGER. J Cyst Fiber. 2011]
48. Kosova G, Pickrell JK, Kelley JL, McArdle PP, Shuldiner AR, Abney M, Ober C. The CFTR Met 470 allele is associated with lower birth rates in **fertile men** from a population isolate. 2010
49. Kurinczuk JJ, Bhattacharya S. Σπάνιοι χρωμοσωμικοί, γενετικοί και επιγενετικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία της στειρότητας. 2012
50. Leitch AE, Rodgers HC. Κυστική ίνωση . 2013
51. Le TN. Θεραπεία με βιταμίνη D στην κυστική ίνωση. 2018
52. Lewis-Jones DI, Gazvani MR, Mountford R. Κυστική ίνωση στην υπογονιμότητα: διαλογή πριν από την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή: γνώμη. 2000

53. Lobo J, Rojas-Balcazar JM, Noone PG. Πρόσφατες εξελίξεις στην κυστική ίνωση .2012
54. Lukacs GL, Durie PR. Φαρμακολογικές προσεγγίσεις για τη διόρθωση του βασικού ελαττώματος στην κυστική ίνωση. N Engl J Med. 2003
55. Mc Kone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Επίδραση του γονότυπου στον φαινότυπο και τη θνησιμότητα στην κυστική ίνωση: μια αναδρομική μελέτη κοόρτης. [PubMed]
56. Mennicke K, Klingenberg RD, Bals-Pratsch M, Diedrich K, Schwinger E. Ορθολογική προσέγγιση των γενετικών εξετάσεων της **κυστικής ίνωσης** (CF) σε στείρους **άντρες** .2005
57. Moola FJ, Henry LA, Huynh E, Stacey JA, Faulkner GE. Ξέρουν ότι είναι ασφαλές - ξέρουν τι να περιμένουν από αυτό το πρόσωπο: αντιλήψεις για ένα πρόγραμμα γνωστικής συμβουλευτικής συμπεριφοράς μεταξύ των φροντιστών **παιδιών με κυστική ίνωση** .2017
58. Moss RB. Μακροπρόθεσμα οφέλη από την εισπνεόμενη τομπραμυκίνη σε εφήβους ασθενείς με κυστική ίνωση 2002 [PubMed]
59. Moutou O, Ohl J, Wittmer C, Nisand I, Gerlinger P, Viville S. [Δίδυμος τοκετός μετά από προεμφυτευτική διάγνωση για κυστική ίνωση].2012
60. Muhlebach MS, Clancy JP, Heltshe SL, Ziady A, Kelley T, Accurso P, Pilewski J, Mayer-Hamblett N, Joseloff E, Sagel SD. Βιοδείκτες για την ανάπτυξη φαρμάκων κυστικής ίνωσης .2016
61. Nazareth D, Walshaw M. Προέλευση ηλικίας στην κυστική ίνωση - μετάβαση από παιδιατρική σε ενήλικη φροντίδα. 2014
62. Noveski P, Mircevska M, Plaseski T, Peterlin B, Plaseska-Karanfilska D. Μελέτη τριών μονού νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών στο γονίδιο SLC6A14 σε συνδυασμό με αρσενική υπογονιμότητα. 2015
63. Oates GR, Schechter MS. Κοινωνικοοικονομική κατάσταση και αποτελέσματα της υγείας: Κυστική ίνωση ως πρότυπο. 2016
64. Okun N, Sierra S. Αποτελέσματα εγκυμοσύνης μετά από υποβοηθούμενη ανθρώπινη αναπαραγωγή. 2014
65. Olson GL. Κυστική ίνωση κατά την εγκυμοσύνη. 1996

66. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Κυστική ίνωση: μια ενημέρωση του 2002. J Pediatr. 2002 Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, et al. Μια διετής, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμή της dornase άλφα σε νέους ασθενείς με κυστική ίνωση με ήπιες ανωμαλίες της πνευμονικής λειτουργίας. J Pediatr. 2001 [PubMed]
67. Popli K, Stewart J. Η υπογονιμότητα και η διαχείριση της σε **άνδρες με κυστική ίνωση** : ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και των κλινικών πρακτικών στο Ηνωμένο Βασίλειο. 2007
68. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. Ασθενείς με κυστική ίνωση και μετάλλαξη G551D. N Engl J Med. 2011 [PubMed]
69. Ramsey KA, Foong RE, Grdosic J, Harper A, Skoric B, Clem C, Davis M, Turkovic L, Stick SM, Davis SD, Ranganathan SC, Hall GL; Αυστραλιανή ομάδα πρώιμης παρακολούθησης αναπνευστικών οδών για **κυστική ίνωση (AREST CF)** *. Τα αποτελέσματα εξαφάνισης πολλαπλών αναπνοών είναι ευαίσθητα στην φλεγμονή και τη μόλυνση σε **παιδιά με κυστική ίνωση** . 2017.
70. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA, Αυστραλιανή ομάδα πρώιμης παρακολούθησης αναπνευστικών οδών για **κυστική ίνωση (AREST-CF)** . Πρόωρη νόσος του πνεύμονα στα βρέφη και τα **παιδιά προσχολικής ηλικίας με κυστική ίνωση** . Τι έχουμε μάθει και τι πρέπει να κάνουμε γι 'αυτό;. 2017
71. Ren CL. Κυστική ίνωση : εξέλιξη από μια θανατηφόρα ασθένεια της παιδικής ηλικίας με σαφή φαινότυπο σε μια χρόνια ασθένεια ενηλικίωσης με ποικίλες εκδηλώσεις. 2008
72. Salvatore D, Buzzetti R, Mastella G. Ενημέρωση της βιβλιογραφίας από τα μητρώα κυστικής ίνωσης 2012-2015. Μέρος 6: Επιδημιολογία, διατροφή και επιπλοκές.. 2017
73. Schlegel PN. Αιτίες της αζωοσπερμίας και της διαχείρισής τους. 2004
74. Schwarz C, Hartl D. Κυστική ίνωση στην Ευρώπη: οι ασθενείς ζουν περισσότερο, αλλά είμαστε έτοιμοι;. 2015
75. Schwank G, Koo BK, Sasselli V, et al. Λειτουργική αποκατάσταση της CFTR από το CRISPR / Cas9 σε οργανοειδή των εντερικών

- βλαστοκυττάρων των ασθενών με κυστική ίνωση. Κυτταρικό βλαστικό κύτταρο. 2013
76. Sertić J, Cvitković P, Myers A, Saiki RK, Stavljenić Rukavina A. Γενετικοί δείκτες αρσενικής στειρότητας: μικροτελεστές χρωμοσωμάτων Y και μεταλλάξεις γονιδιακής αγωγιμότητας διαμέσου της **κυστικής ίνωσης**. 2001
 77. Smith HC. **Γονιμότητα σε άνδρες με εκτίμηση κυστικής ίνωσης**, έρευνες και διαχείριση. 2010.
 78. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; Ευρωπαϊκή Εταιρεία **Κυστικής Ίνωσης**. Ευρωπαϊκά πρότυπα περίθαλψης της κοινωνίας της **κυστικής ινώδους**: κατευθυντήριες γραμμές βέλτιστης πρακτικής. 2014.
 79. Sokol RZ. Υπογονιμότητα σε **άνδρες με κυστική ίνωση**. 2001.
 80. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, et al. Μια σύγκριση της αποτελεσματικότητας και ανοχής της παγκρεπιπάσης και του εικονικού Simmonds NJ, Μπους Α. Διάγνωση της κυστικής ίνωσης: γιατί νιώθουμε ιδρωμένοι; 2012
 81. Strausbaugh SD, Davis PB. Κυστική ίνωση: μια επισκόπηση της επιδημιολογίας και της παθοβιολογίας. 2007
 82. Scotet et al. Εστίαση στην κυστική ίνωση και άλλες διαταραχές που εμφανίζονται σε έμβρυα με υπερηχογραφική ανίχνευση ηωγενικού εντέρου: 16-ετή έκθεση από τη Βρετάνη της Γαλλίας. [2010].
 83. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, et al. CFTR ως cAMP-εξαρτώμενο ρυθμιστή διαύλων νατρίου. Επιστήμη. 1995; [PubMed]
 84. Sawyer SM, Farrant B, Cerritelli B, Wilson J. Μια έρευνα σχετικά με τη σεξουαλική και αναπαραγωγική υγεία σε **άνδρες με κυστική ίνωση**: νέες προκλήσεις για τις υπηρεσίες εφήβων και ενηλίκων. 2004.
 85. Taylor-Cousar JL, Wiley C, Felton LA, et al. Φαρμακοκινητική και ανεκτικότητα του sildenafil από του στόματος σε ενήλικες με πνευμονική νόσο κυστικής ίνωσης. J Cyst Fiber. 2015 [PubMed]

86. van Horck M, Winkens B, Wesseling G, de Winter-de Groot K, de Vreede I, Jöbsis Q, Dompeling E. Παράγοντες που σχετίζονται με αλλαγές στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία σε **παιδιά με κυστική ίνωση** κατά την παρακολούθηση ενός έτους. 2017
87. Vender .Καρδιακή νόσος κυστικής ίνωσης σε ενήλικες ασθενείς.. 2008
88. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. TRAFFIC Study Group; . Lumacaftor-ivacaftor σε ασθενείς με κυστική ίνωση ομόζυγους για Phe508del CFTR. . 2015 . [PubMed]
89. Wagener JS, Headley AA. Κυστική ίνωση : τρέχουσες τάσεις στην αναπνευστική φροντίδα. 2003 Wellhauser L, Chiaw PK, Pasyk S, et al. Ένας ρυθμιστής μικρού μορίου αλληλεπιδρά άμεσα με το phe508-CFTR για να τροποποιήσει τη δραστικότητα της ATPάσης και τη σταθερότητα της διαμόρφωσης. 2009 [PubMed]
90. Xu HM, Li HG, Xu LG, Zhang JR, Chen WY, Shi QX. Η μείωση της γονιμότητας σε αρσενικούς ασθενείς με ουραιμία συσχετίζεται με χαμηλή έκφραση της πρωτεΐνης ρυθμιστή διαμεμβρανικής αγωγιμότητας κυστικής ίνωσης (CFTR) σε ανθρώπινο σπέρμα. 2012
91. Yang CL, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase άλφα για κυστική ίνωση . 2017
92. Yefimova M, Bourmeyster N, Becq F, Burel A, Lavault MT, Jouve G, Veau S, Pimentel C, Jégou B, Ravel C Ενημέρωση σχετικά με τις κυτταρικές και μοριακές πτυχές του ρυθμιστή διαμεμβρανικής αγωγιμότητας κυστικής ίνωσης (CFTR) και της ανδρικής γονιμότητας. 2019
93. Fanen P, Hasnain A. Κυστική ίνωση και γονίδιο CFTR. Άτλας γενετικής και κυτταρογενετικής ογκολογίας και αιματολογίας, 2001. <http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/37827/09-2001-CistFibID30032EL.pdf?sequence=3>
94. Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας. Ασφάλεια και φαρμακοκινητική μελέτη του N6022 σε άτομα με κυστική ίνωση ομόζυγα για την μετάλλαξη F508del-CFTR . 2012. <http://clinicaltrials.gov/show/>

95. Ίδρυμα Κυστικής Ίνωσης. Σχετικά με την κυστική ίνωση. http://www.cff.org/about_cf/what_is_cf .
 96. Κυστική ίνωση. [https://www.safembryo.com/κυστική-ίνωση/Μελέτη του N91115 σε ασθενείς με κυστική ίνωση, ομόζυγη μετάλλαξη F508del-CFTR \(SNO4\)](https://www.safembryo.com/κυστική-ίνωση/Μελέτη_του_N91115_σε_ασθενείς_με_κυστική_ίνωση,_ομόζυγη_μετάλλαξη_F508del-CFTR_(SNO4).). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show54>. Μελέτη κλιμάκωσης δόσης του QR-010 σε ασθενείς με ομόζυγο ΔF508 κυστικής ίνωσης.
 97. Μητρώο ασθενών με θεμέλια κυστικής ίνωσης: ετήσια έκθεση δεδομένων προς τους κεντρικούς διευθυντές, 2014. https://www.cff.org/2014_CFF_Annual_Data_Report_to_the_Center_Directors.pdf/
 98. Πανελλήνιος Σύλλογος Κυστικής Ίνωσης <https://www.cfathess.gr/>
 99. Moskowitz SM. Σχετικές με CFTR διαταραχές. <http://www.genetests.org>
 - 100.** Paul et al. Κυστική ίνωση και μεταλλάξεις. <http://www.cftr.info/about-cf/cftr-mutations/cftr-epidemiology/>
- Ελληνική βιβλιογραφία
- 101.** Γρηγοριάδης Γ, Τυμπά Α, Θεοδωράκη Κ. Κυστική ίνωση και εγκυμοσύνη: συμβουλευτική, μαιευτική διαχείριση και περιγεννητική έκβαση. 2005