

3<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Συμπόσιο  
Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας  
18-19 Μαΐου 2018

*Διάγνωση και Αντιμετώπιση Κυστικής Ίνωσης:  
βασικές αρχές*

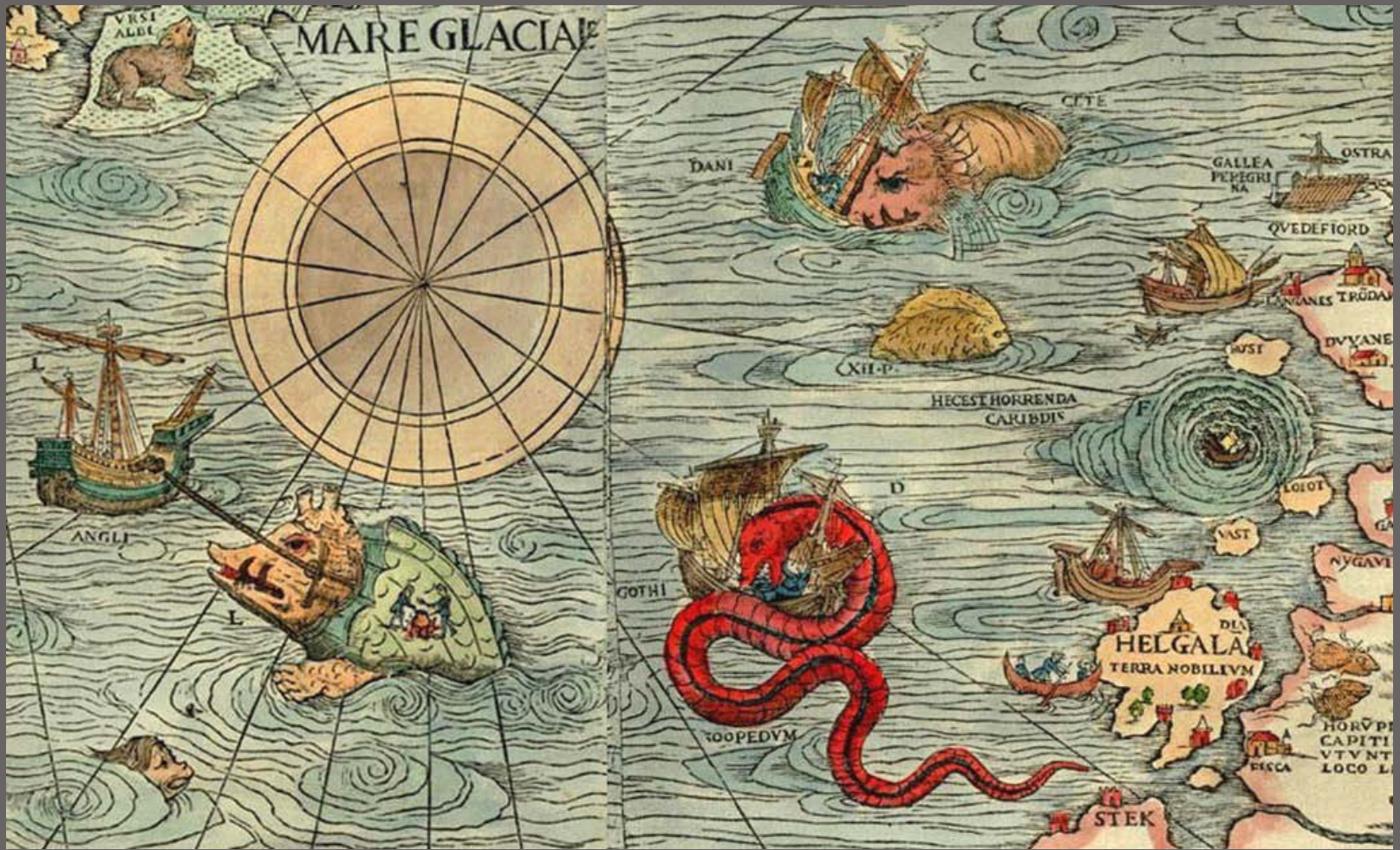


Κωνσταντίνος Κότσιφας  
Επιμελητής Β'  
Πνευμονολογική Κλινική



3<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Συμπόσιο  
Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας  
18-19 Μαΐου 2018

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με  
οποιαδήποτε χορηγό - εταιρεία



Hic sunt Leones

Τι είναι η Κυστική Ίνωση

# Κυστική Ύψωση

Αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος που χαρακτηρίζεται από παχύρρευστες εκκρίσεις στους αεραγωγούς και στο έντερο, υπερβολική έκκριση άλατος με τον ιδρώτα, παγκρεατική ανεπάρκεια από απόφραξη του πόρου με βλέννη, ανδρική στειρότητα και μερικές φορές ηπατική κίρρωση...



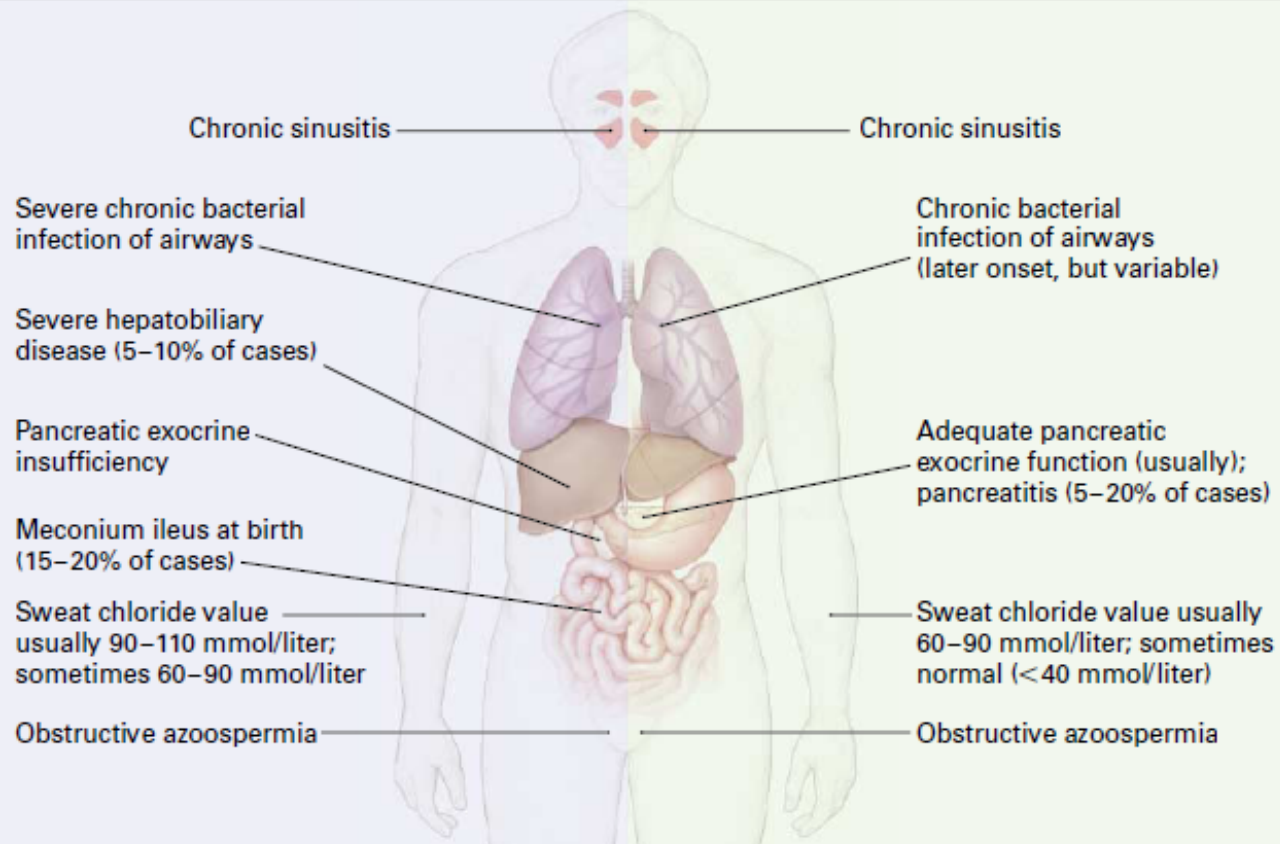
# Πολυσυστηματική Νόσος

- Πνεύμονες
- Παραρρίνια
- Γαστρεντερικό
  - Εντερικός σωλήνας
  - Πάγκρεας
  - Ήπαρ – Χοληφόρα
- Ίδρωτοποιοί αδένες
- Οστά - Αρθρώσεις
- Γεννητικό
- Ψυχισμός

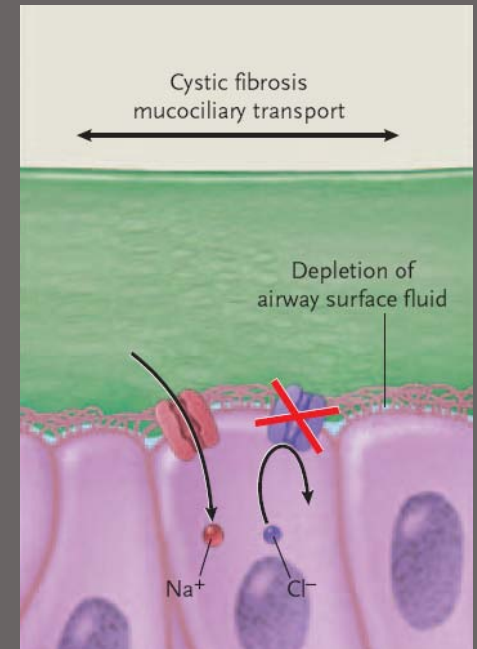
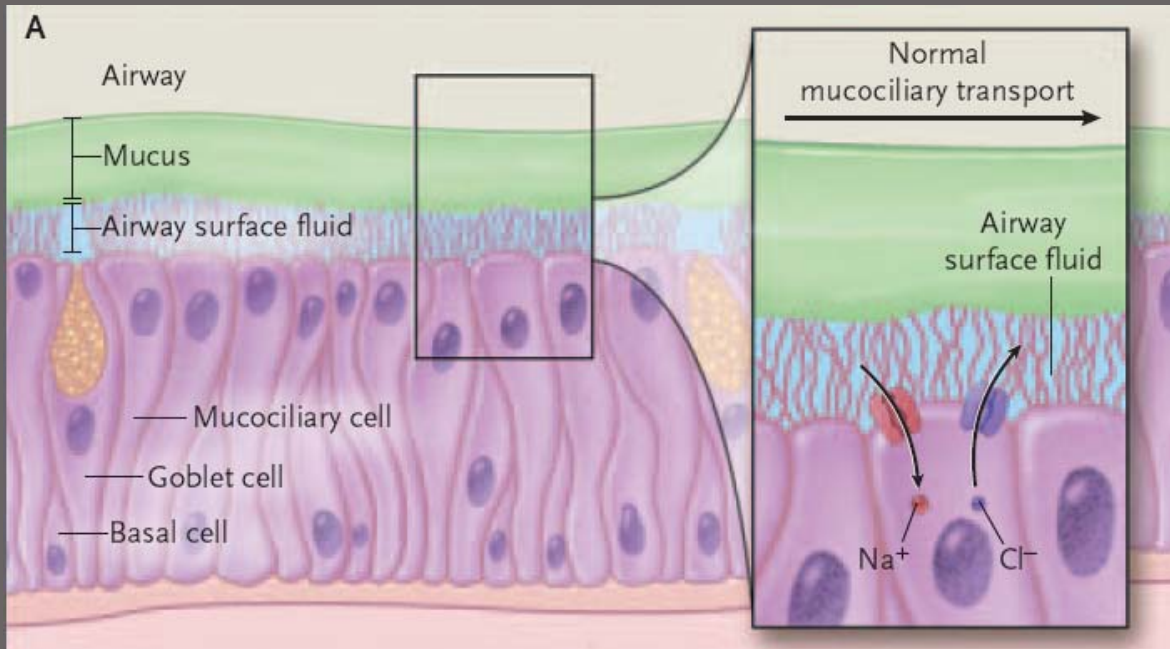
## Classic and Nonclassic Cystic Fibrosis

Classic cystic fibrosis  
(no functional CFTR protein)

Nonclassic cystic fibrosis  
(some functional CFTR protein,  
providing survival advantage)

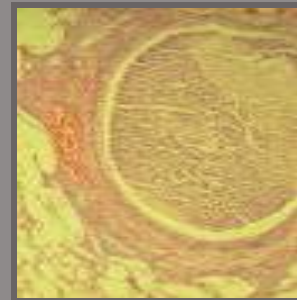
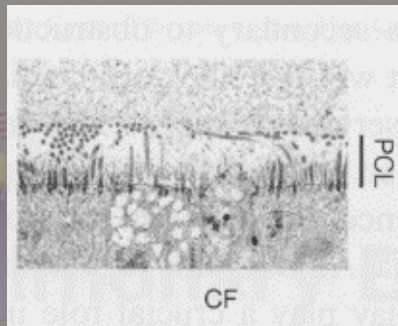
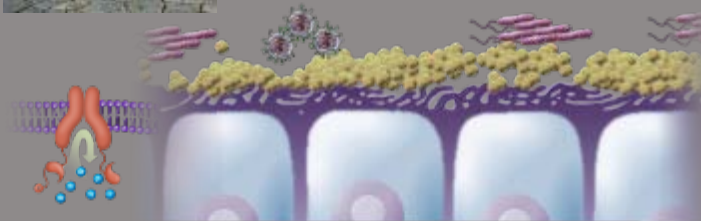
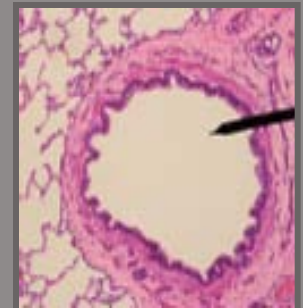
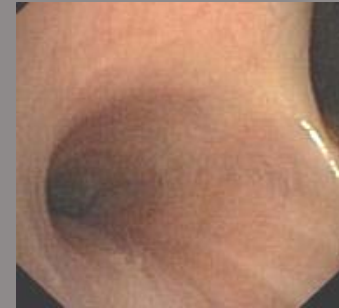
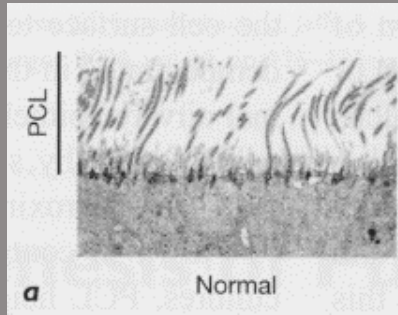
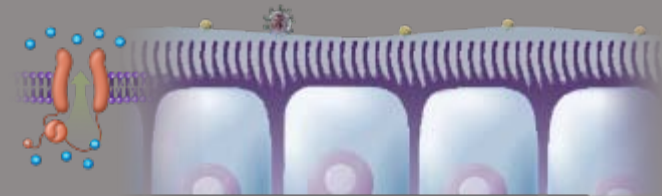


# Παθοφυσιολογία

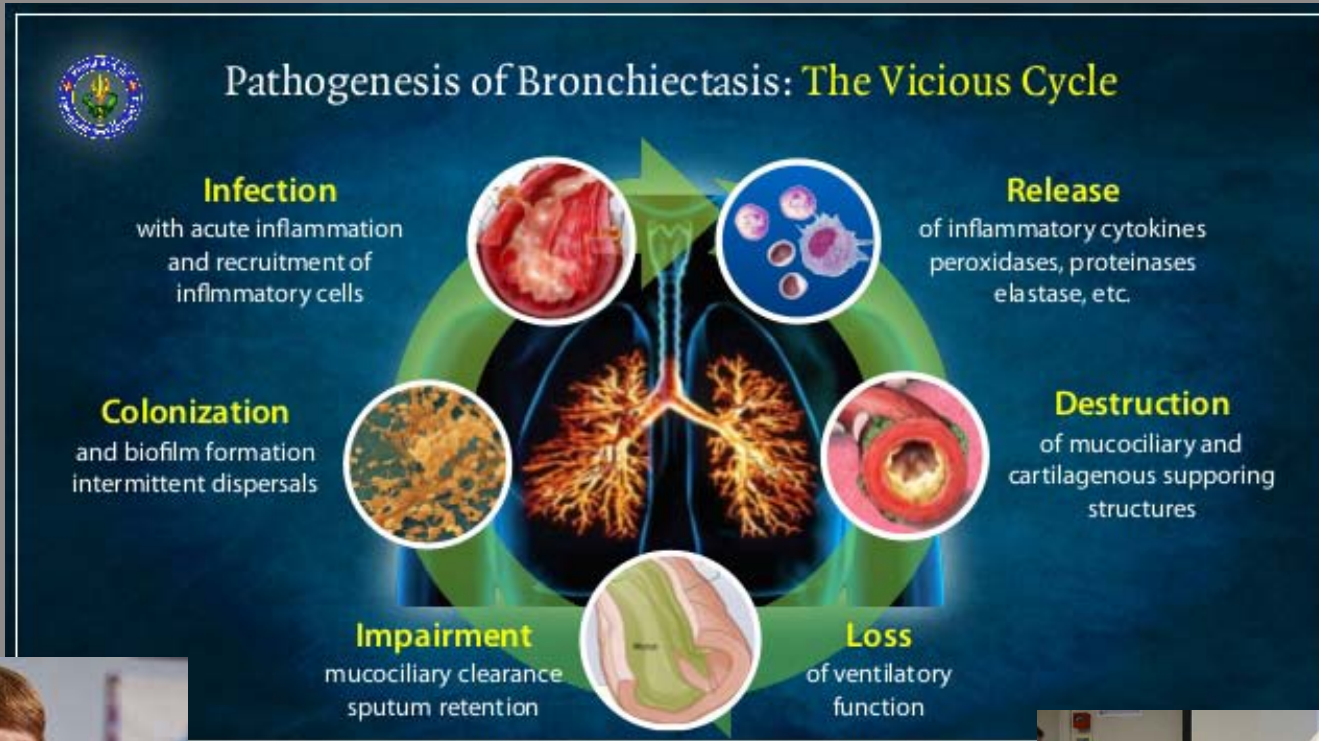




# Παθοφυσιολογία



# Παθοφυσιολογία



*Cystic Fibrosis Foundation*

*Cysticfibrosis.gr*



# Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

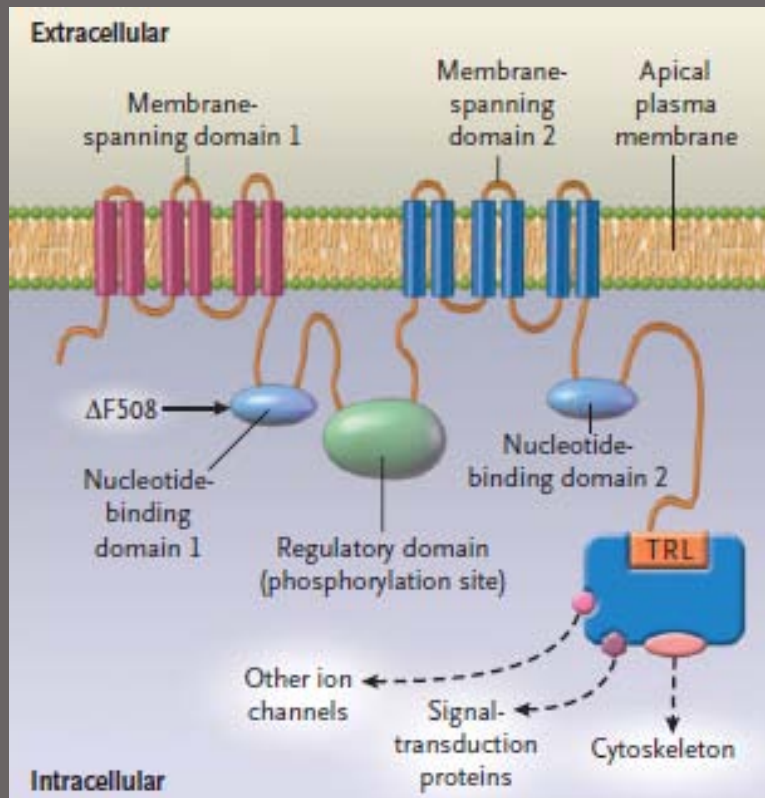


Figure 1. Hypothesized Structure of CFTR.

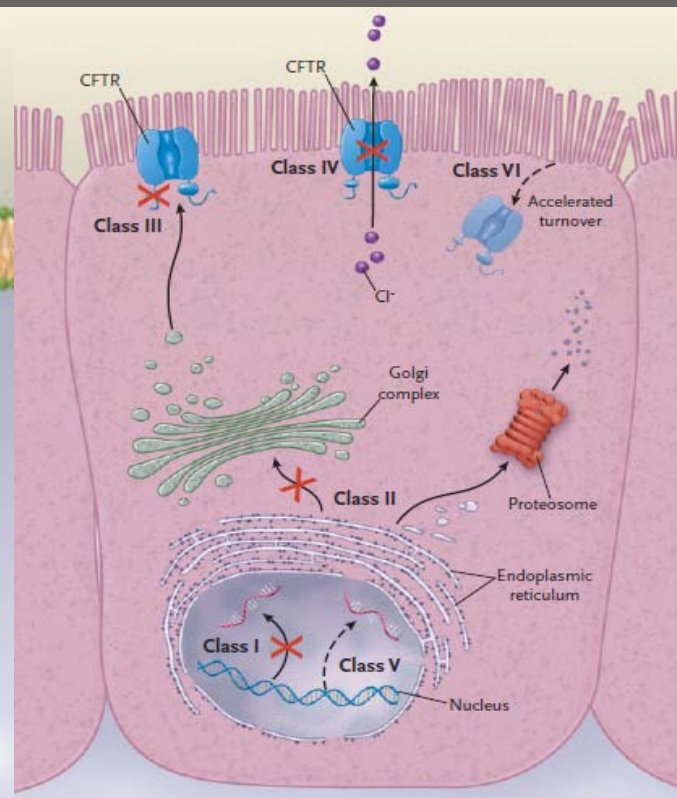


Figure 5. Categories of CFTR Mutations.

Πόσο συχνή είναι η  
Κυστική Ίνωση

# Γενετική

- Η συχνότερη κληρονομική θανατηφόρος νόσος της λευκής φυλής
- >2000 μεταλλάξεις. Συχνότερη η ΔF508
- $\approx 1 : 2500$  γεννήσεις
- $\approx 5\%$  φορείς
- Αυτοσωμική υπολειπόμενη με ποικίλη διεισδυτικότητα
- Το υπεύθυνο γονίδιο - στο χρωμόσωμα 7 - κωδικοποιεί την πρωτεΐνη *CFTR*:

*Διαμεμβρανικός Ρυθμιστής Αγωγιμότητας  
της Κυστικής Ίνωσης*



# Πνεύμονες και Κυστική Ίνωση

Γιατί οι διευθυντές των τμημάτων Κυστικής Ίνωσης ενηλίκων  
είναι πνευμονολόγοι

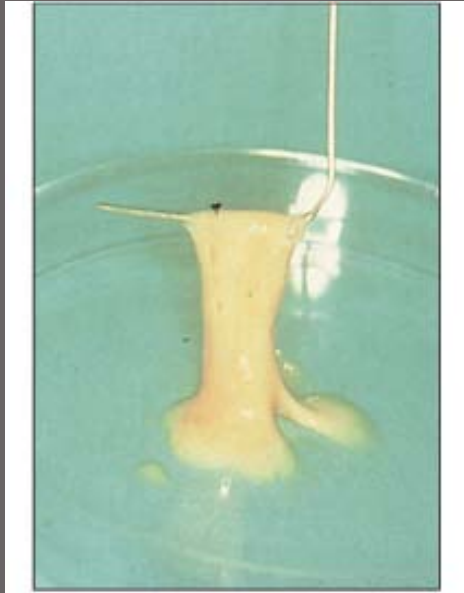
# Οι Πνεύμονες στην Κυστική Ύψωση

Καθολική προσβολή

85-90% της θνητότητας

Η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε διάχυτες βρογχεκτασίες και σταδιακή καταστροφή των πνευμόνων

# Πνεύμονες



© 2004 Mosby Inc. All rights reserved.



© 2004 Mosby Inc. All rights reserved.

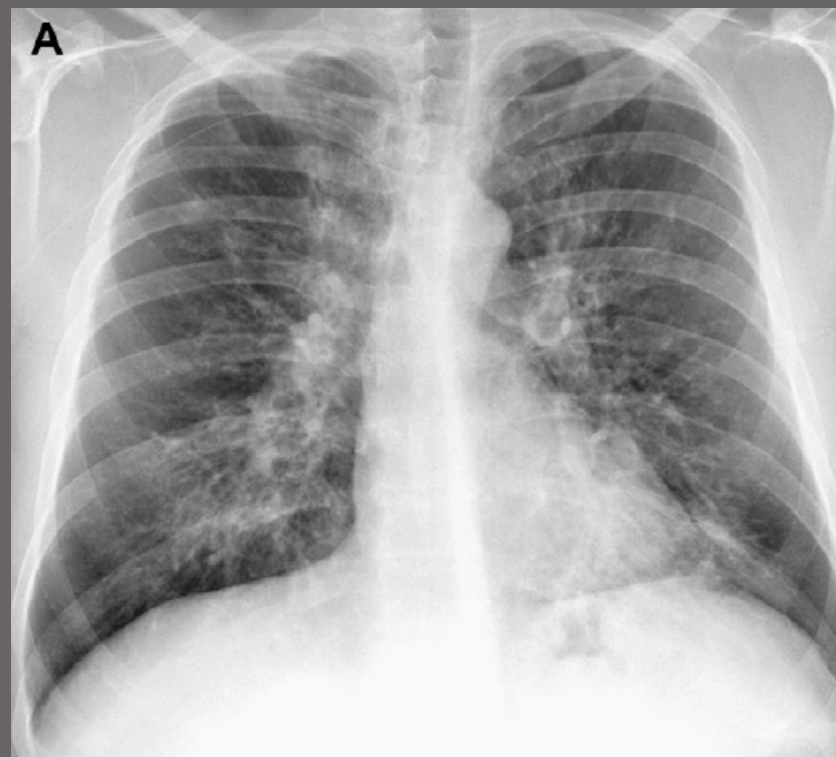
# Συμπτώματα / Σημεία

- Βήχας με πυώδη απόχρεμψη
  - Αιμόπτυση
- Δύσπνοια
- Εμπύρετο
- Καταβολή
- Ανορεξία, απώλεια βάρους
- Συμπτώματα από άλλα συστήματα
- Ακροαστικά ευρήματα
  - Τραχείς εισπνευστικοί τρίζοντες
  - Συρίττοντες
- Πληκτροδακτυλία
- Διαταραχές στη διάπλαση του θωρακικού κλωβού



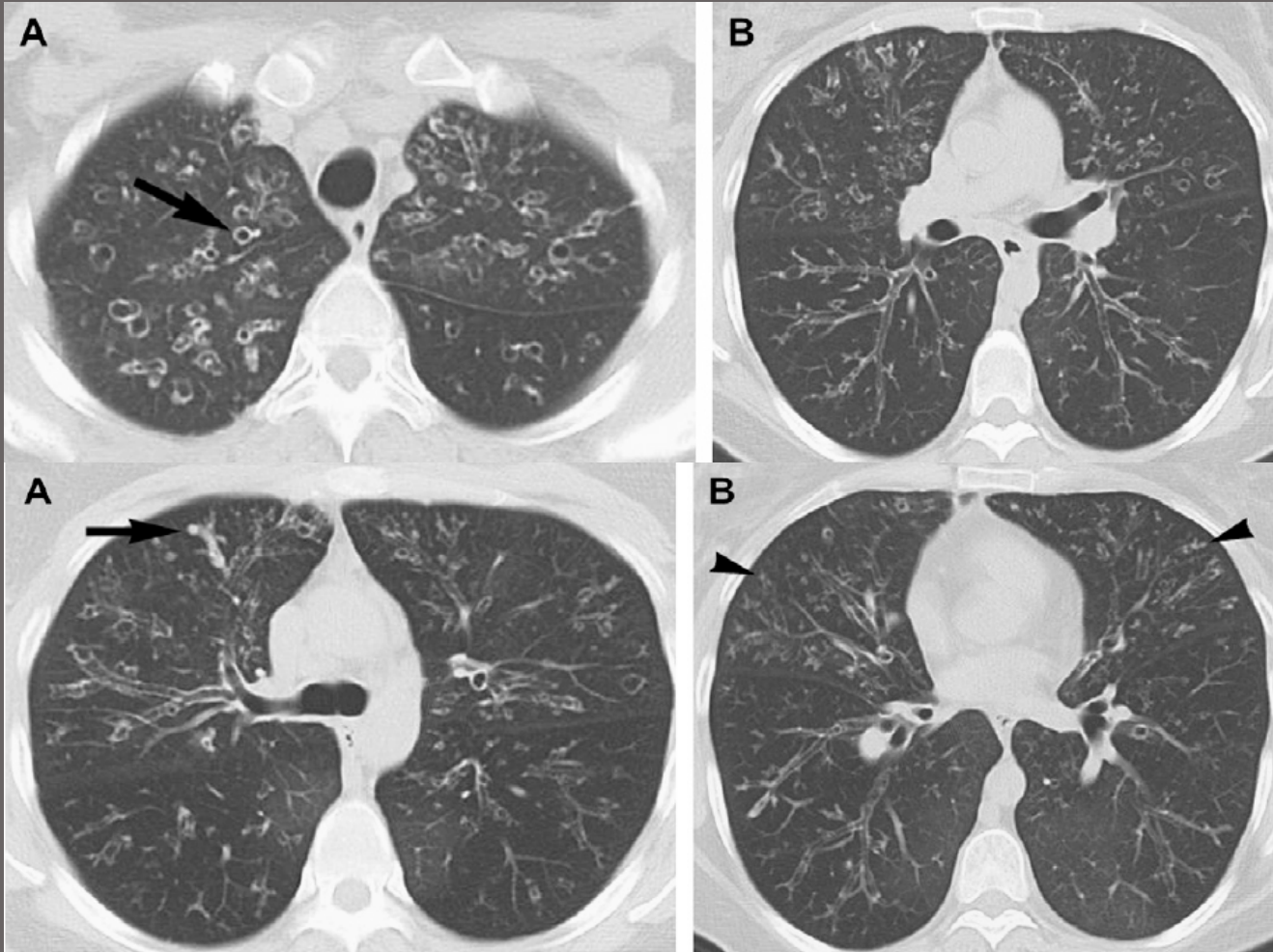
# Ακτινολογικά ευρήματα

- Α/α φυσιολογική στο 2%
- Υπερδιάταση
- Βρογχιεκτασίες
  - Περιβρογχική πάχυνση
  - Δακτυλιοειδείς σκιάσεις και κύστεις
  - Γραμμοειδείς σκιάσεις – tram lines
  - Βλεννώδης ενσφήνωση
- Ινωτικές περιοχές

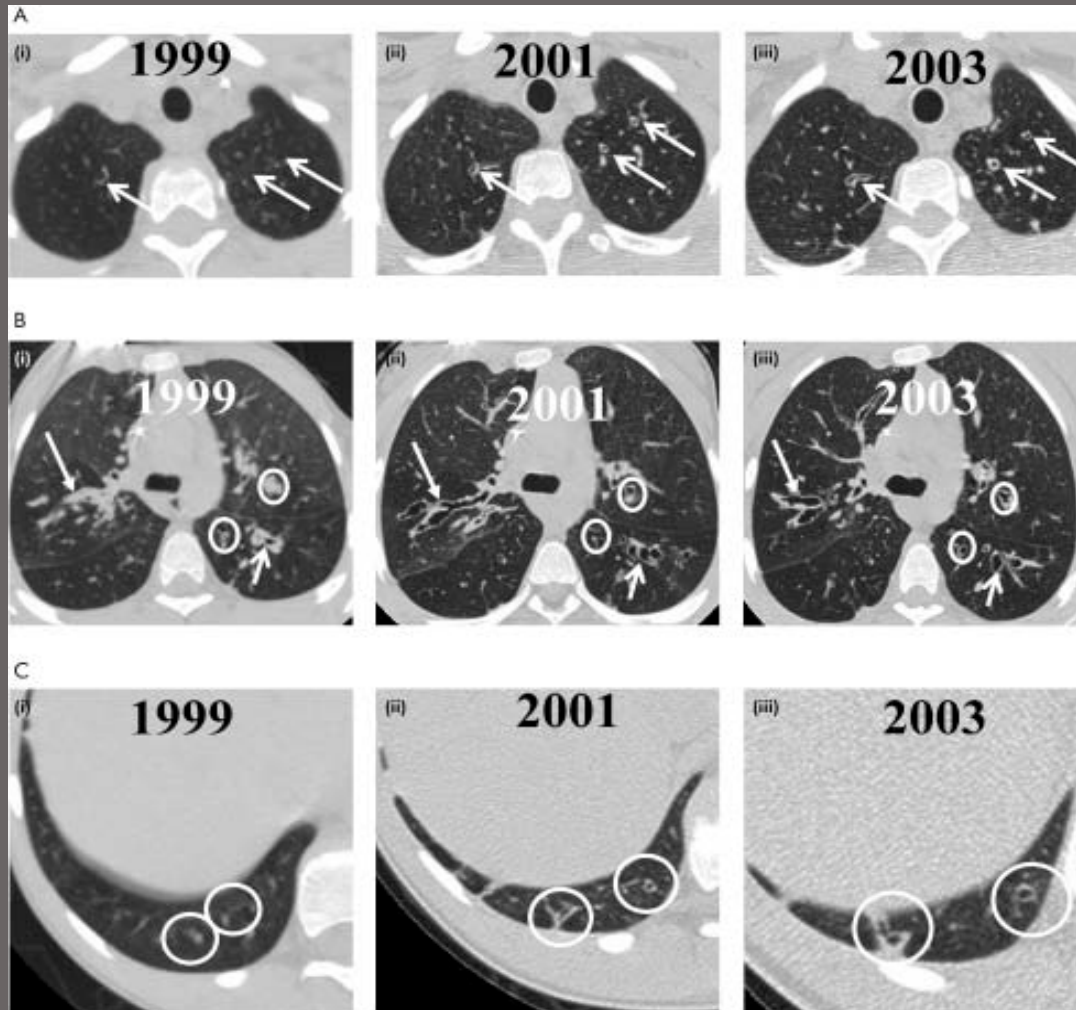




# Αξονική τομογραφία HR



# Αξονική τομογραφία HR

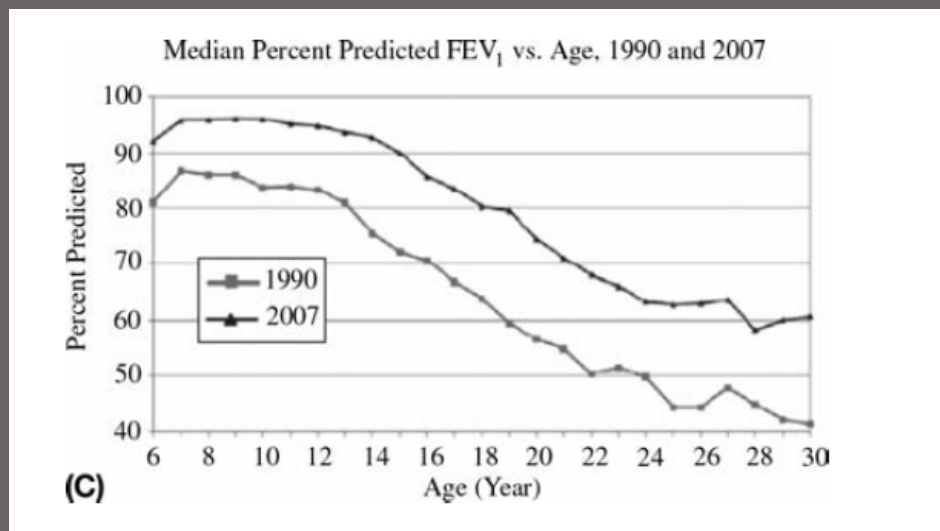


# Αξονική τομογραφία HR



# Λειτουργικός έλεγχος

- ↓FVC
- ↓FEV<sub>1</sub>
- ↓FEF<sub>25%-75%</sub>
- ↑RV
- ↑FRC
- ↑TLC
- **Αποφρακτικό σύνδρομο**
- FEV<sub>1</sub> ο καλύτερος δείκτης παρακολούθησης
- ≈1-3% έκπτωση κατ' έτος



# CF bugs: The main players

Hemophilus

Staph aureus

Burkholderia

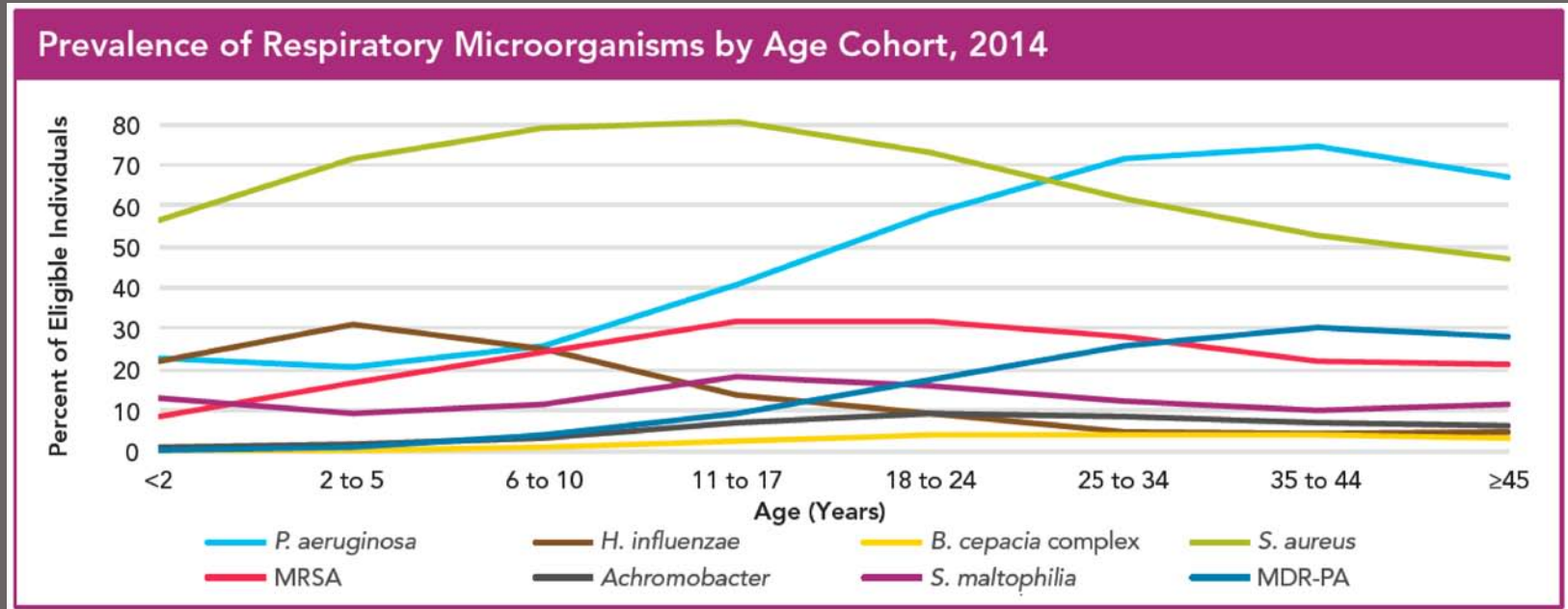
Rare, Odd  
Funnies

Pseudomonas



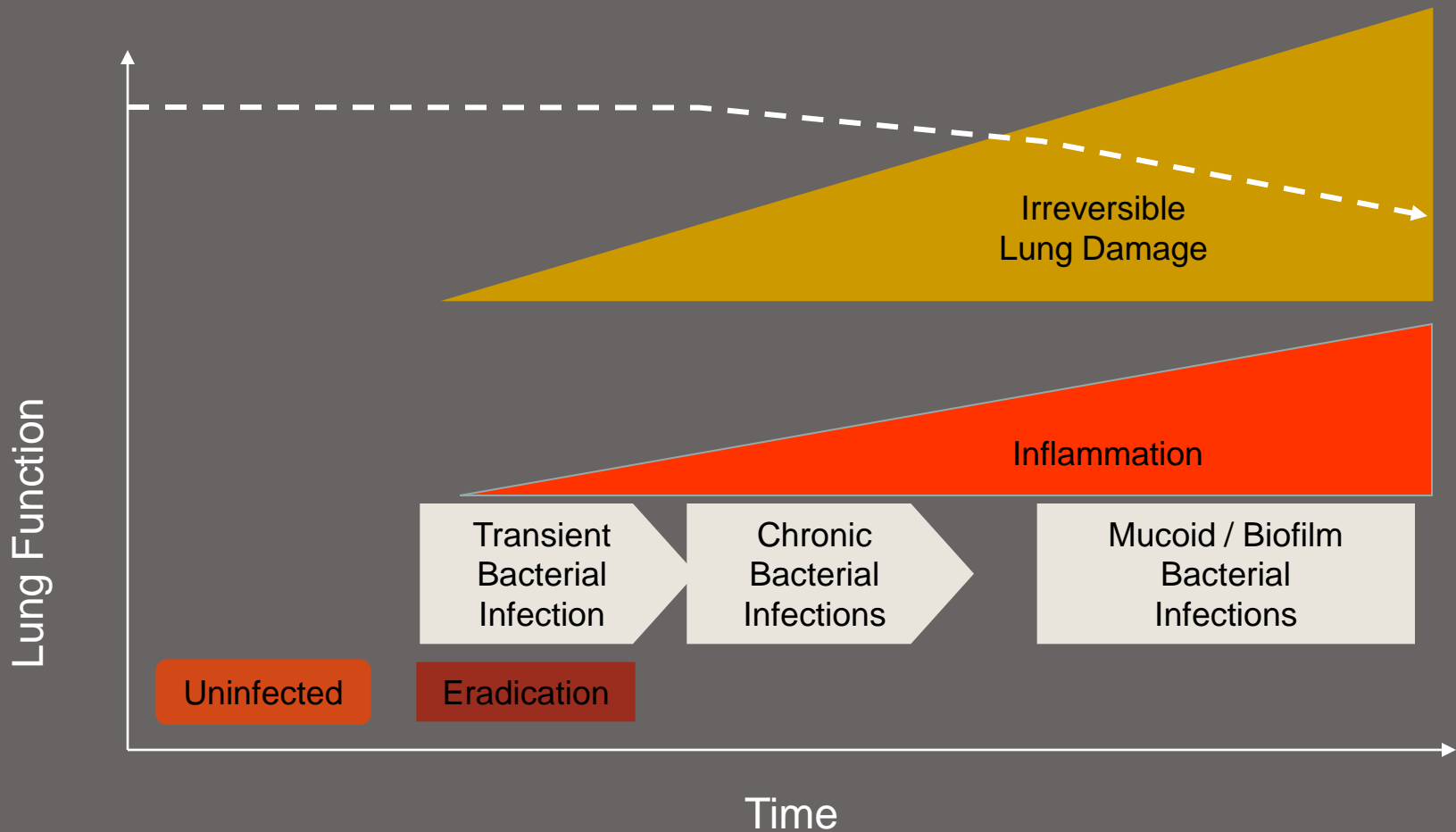


# Μικροβιολογία



Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry

# Λοίμωξη και εξέλιξη πνευμονοπάθειας



# Διάγνωση

1. Πώς τίθεται η διάγνωση της ΚΙ
2. Πότε υποπτευόμαστε ΚΙ σε ασθενείς με βρογχεκτασίες
3. Πόσο συχνή η διάγνωση μετά την ενηλικίωση

# THE DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS: CONSENSUS STATEMENT

one or more characteristic  
phenotypic features  
and/or  
history of CF in a sibling  
and/or  
positive newborn  
screening test

+

elevated sweat  
chloride concentrations  
and/or  
identification of two  
CF-causing mutations  
and/or  
demonstration of  
characteristic  
abnormalities in ion transport  
across the nasal epithelium

=

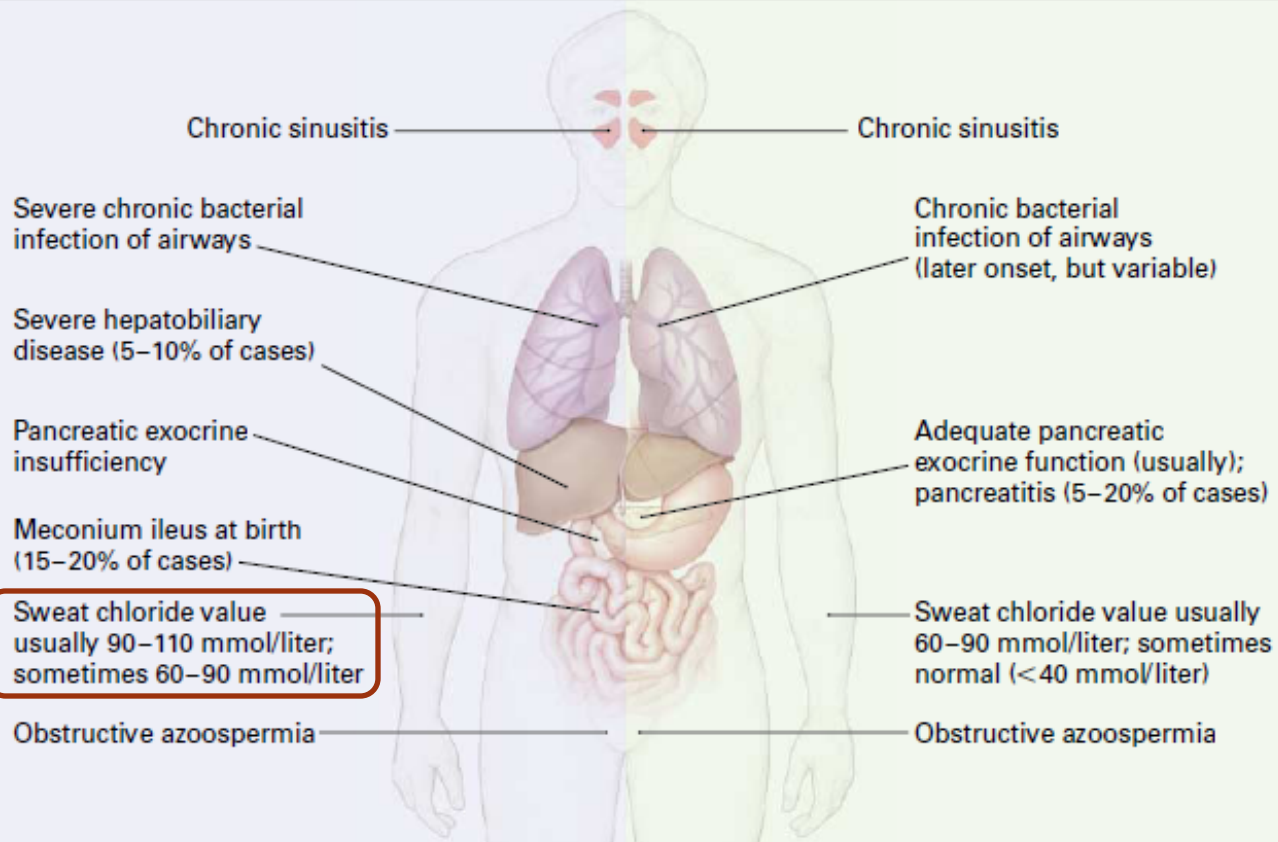
**CF**

*Rosenstein BJ et al. J. Pediatr 1998; 132: 589-95*

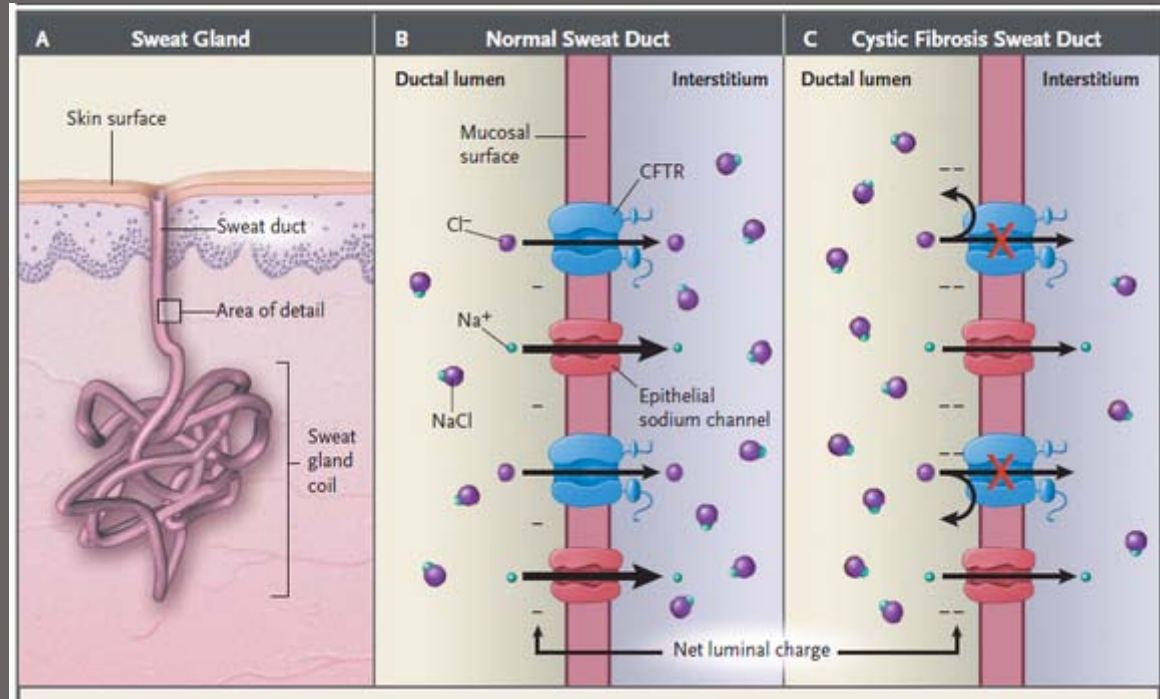
## Classic and Nonclassic Cystic Fibrosis

Classic cystic fibrosis  
(no functional CFTR protein)

Nonclassic cystic fibrosis  
(some functional CFTR protein,  
providing survival advantage)



# Δοκιμασία ιδρώτα

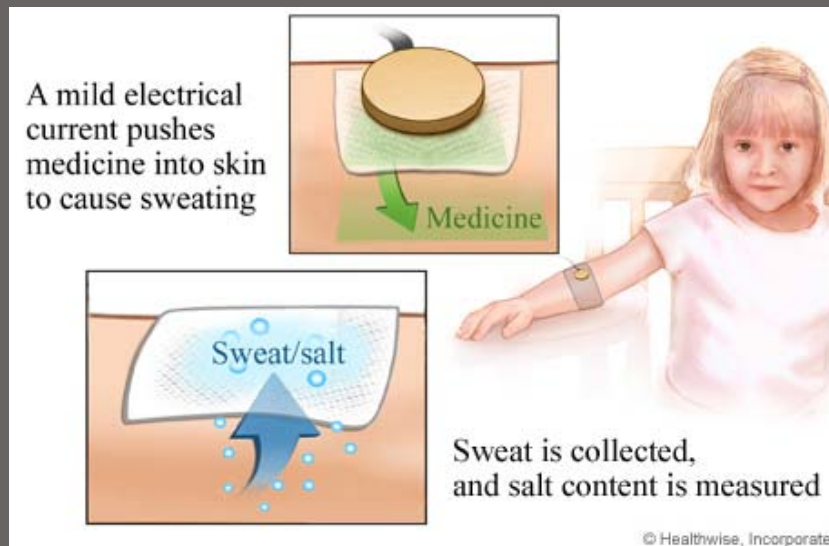


Dr Paul di Sant' Agnese 1948



# Δοκιμασία Ιδρώτα

| Ερμηνεία αποτελέσματος (mmol/L) |          |            |
|---------------------------------|----------|------------|
| <40*                            | 40-60    | >60        |
| Φυσιολογικό                     | Αμφίβολο | Παθολογικό |



# Γονιδιακός έλεγχος

## Ανίχνευση 2 παθολογικών μεταλλάξεων



...ο ελληνικός πληθυσμός έχει από τα υψηλότερα ποσοστά γενετικής ετερογένειας στις μεταλλάξεις του CFTR καθιστώντας τη μοριακή διάγνωση ιδιαίτερα δύσκολη και δημιουργώντας διαγνωστικά προβλήματα ειδικά σε περιπτώσεις σπανίων ή καινοφανών μεταλλάξεων.

Kanavakis et al. Cystic fibrosis in Greece. Clin Genet 2003;63(5):400–9.

# Υποψία Κυστικής Ίνωσης σε διάχυτες βρογχεκτασίες

- Νεαρή ηλικία (ενδεικτικά < 40 έτη)
  - Αλλά και μεγαλύτερες ηλικίες επί κλινικής υποψίας
- Προτίμηση στους άνω λοβούς
- Επίμονη ανάπτυξη Σταφυλοκόκκου στα πτύελα
- Ανδρική υπογονιμότητα
  - Αποφρακτική αζωοσπερμία
- Ενδείξεις δυσαπορρόφησης

British Thoracic Society guideline for non-CF  
bronchiectasis

# Atypical cystic fibrosis

*Identification in the primary care setting*

**Table 1. Affected systems and symptoms in atypical CF**

| SYSTEM                  | SYMPTOMS   |
|-------------------------|--|
| Respiratory             | <u>Chronic sinusitis</u> , <u>nasal polyposis</u> , poorly controlled obstructive lung disease, recurrent pneumonia, <u>digital clubbing</u>   |
| Gastrointestinal        | Meconium ileus, rectal prolapse, <u>atypical acute pancreatitis</u> or <u>chronic pancreatitis</u> , diarrhea, constipation, weight loss or poor weight gain, nutritional deficiency |
| Endocrine and metabolic | <u>Diabetes mellitus</u> , <u>hypochloremia</u> , hypokalemia, metabolic alkalosis   |
| Genitourinary           | Azoospermia in men, reduced fertility in women   |
| Other                   | Dermatitis secondary to nutritional deficiencies, unexplained anemia, early aqueous wrinkling  |

# Διάγνωση

- Σε βρεφική ηλικία >80%
  - Ειλεός από μηκόνιο
  - Ανεπαρκής πρόσληψη βάρους
  - Επίμονα αναπνευστικά συμπτώματα
  - Νεογνικό screening
- Σε παιδική ηλικία
- Σε ενήλικο ζωή (>18 ετών)  $\approx 7\%$

# Όψιμη διάγνωση

## Άτυπη Κυστική Ίνωση

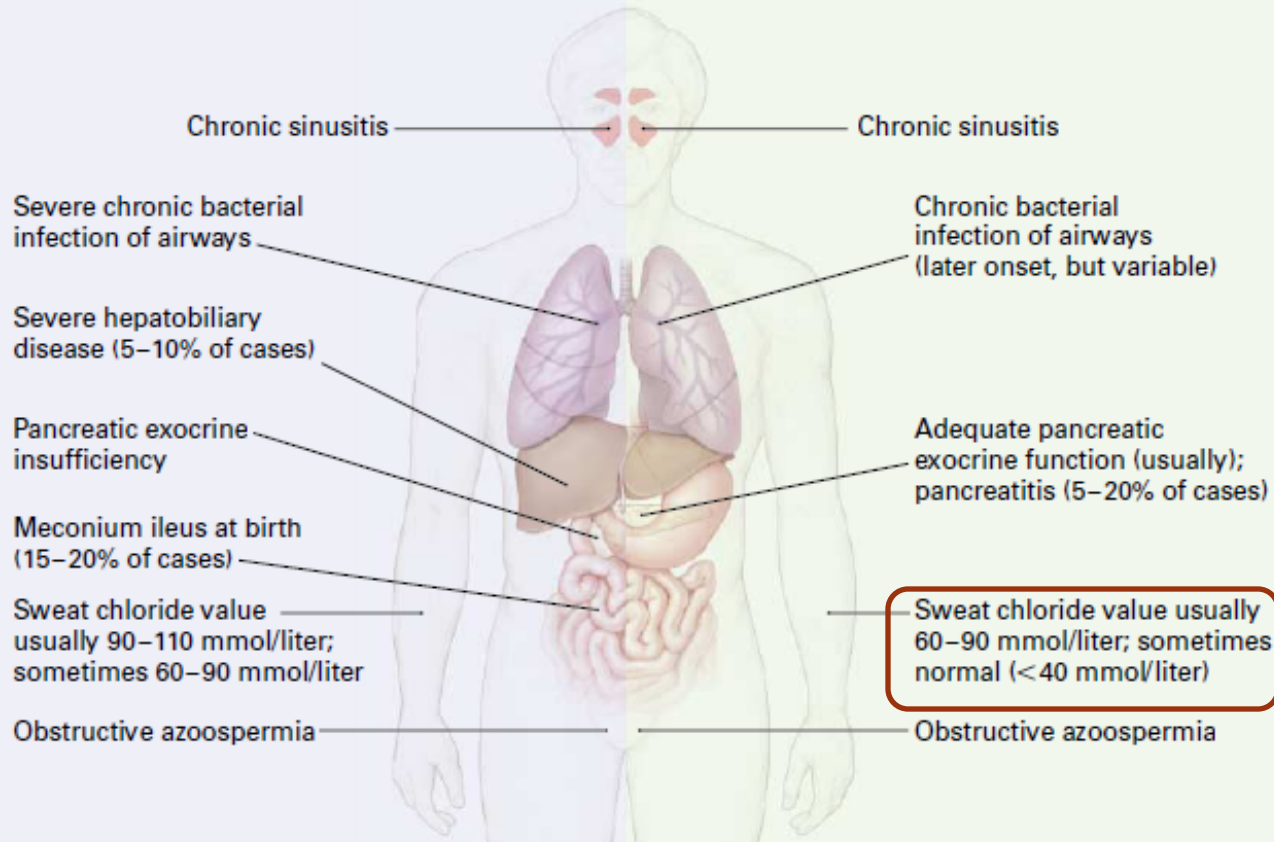
- Ήπια μορφή της νόσου
  - Όψιμη διάγνωση, βραδεία εξέλιξη
- Δυσλειτουργία ενός μόνο συστήματος ή/και ήπια συμπτώματα
  - Συνήθως παγκρεατική επάρκεια
- Μεταλλάξεις που διατηρούν κάποιο βαθμό λειτουργικότητας της CFTR πρωτεΐνης
- Ενίοτε αμφίβολη ή αρνητική η δοκιμασία ιδρώτα
  - Απαραίτητος ο γονιδιακός έλεγχος



## Classic and Nonclassic Cystic Fibrosis

Classic cystic fibrosis  
(no functional CFTR protein)

Nonclassic cystic fibrosis  
(some functional CFTR protein,  
providing survival advantage)



# Διάγνωση Κυστικής Ύψωσης

Τί σημαίνει για τον ασθενή:

- Ανίατη ασθένεια που περιορίζει το προσδόκιμο επιβίωσης
- Σύνθετη, χρονοβόρος και επίπονη θεραπευτική αντιμετώπιση
- Πιθανότητα φορείας ή νόσου σε συγγενείς και τέκνα

Θεραπευτική Αντιμετώπιση  
Βασικές Αρχές

# Θεραπευτική Αντιμετώπιση

## Βασικές Αρχές

- Θεραπεία συντήρησης
  - Πνευμόνων
  - Λοιπών συστημάτων
- Αντιμετώπιση πνευμονικών παροξύνσεων
- Αντιμετώπιση επιπλοκών
- Φυσιοθεραπεία και άσκηση

Θεραπεία συντήρησης

# Θεραπεία Συντήρησης

- Βλεννολυτικά
- Ωσμωτικά
- Αντιφλεγμονώδη
- Αντιβιοτικά
- Φυσιοθεραπεία
- Άσκηση
- Διαιτητική υποστήριξη
- Έλεγχος σακχαρώδους διαβήτη



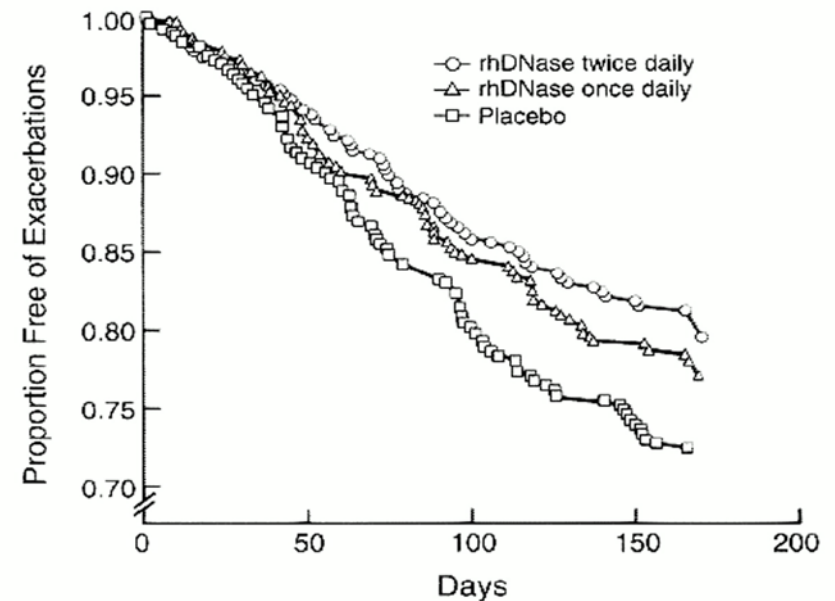
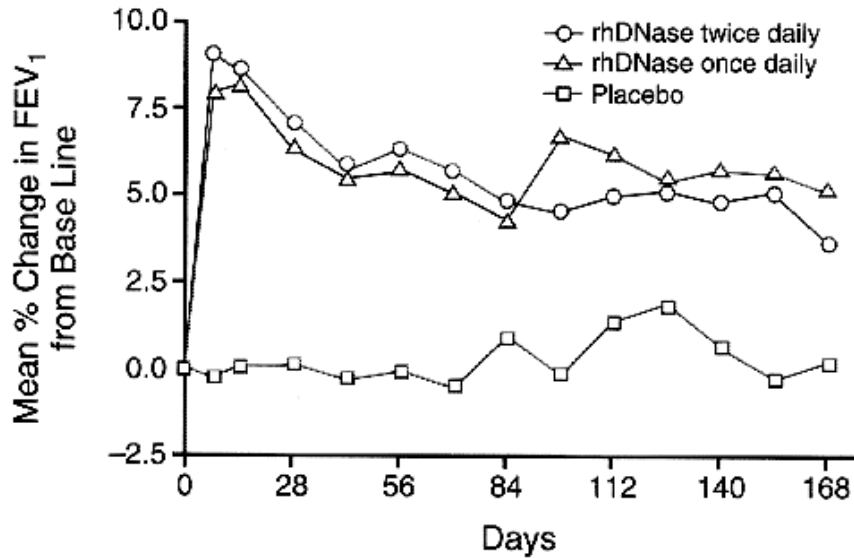
# Βλεννολυτικά

## Dornase alfa

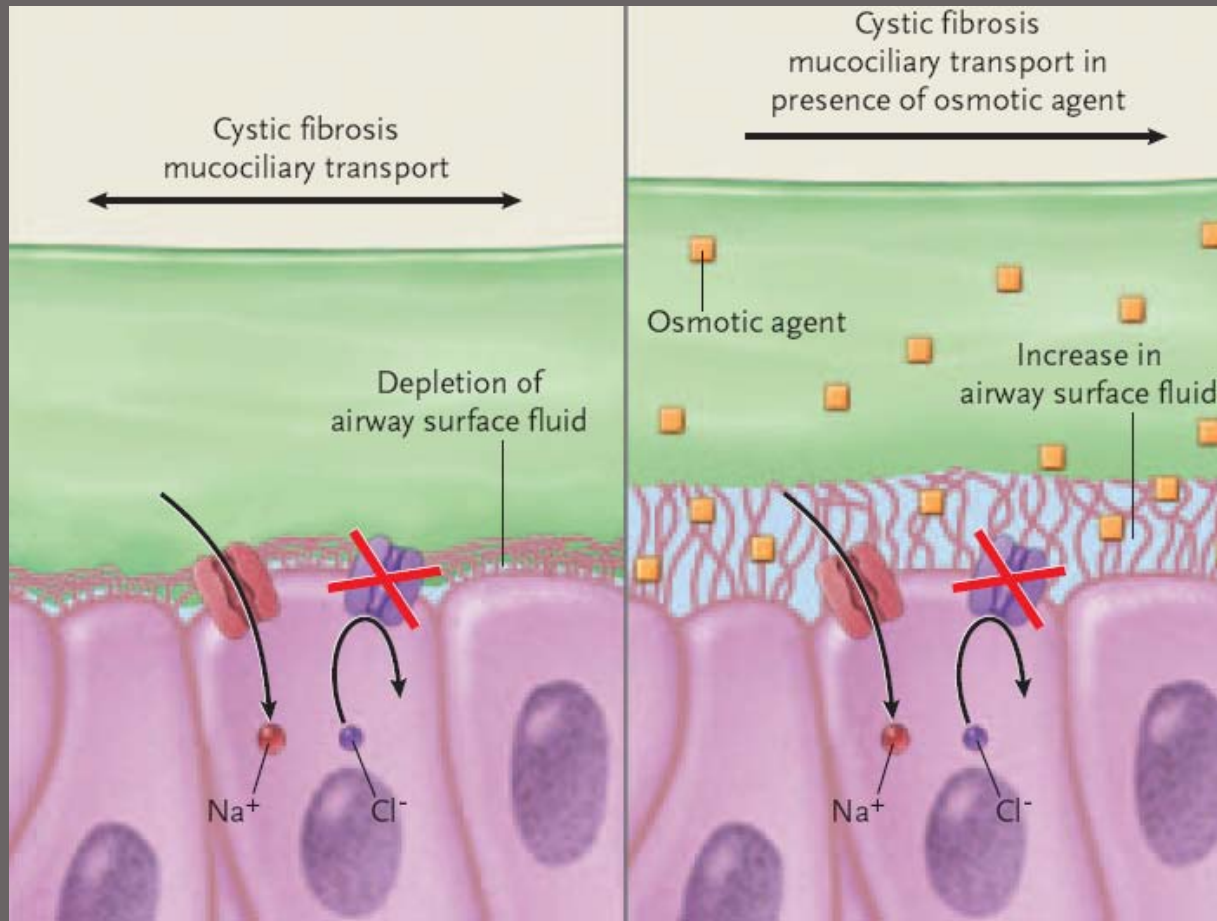
- Βιοσυνθετική μορφή της Ανθρώπινης Δεοξυριβονουκλεοσιδάσης I... (rhDNAse)
- Διασπά το εξωκυττάριο DNA (από τα φλεγμονώδη κύτταρα)
- Ελαττώνει το ιξώδες των πτυέλων
- 1-2 φορές ημερησίως
- $\uparrow$  FEV<sub>1</sub> ,  $\downarrow$  AEs



# Dornase alfa



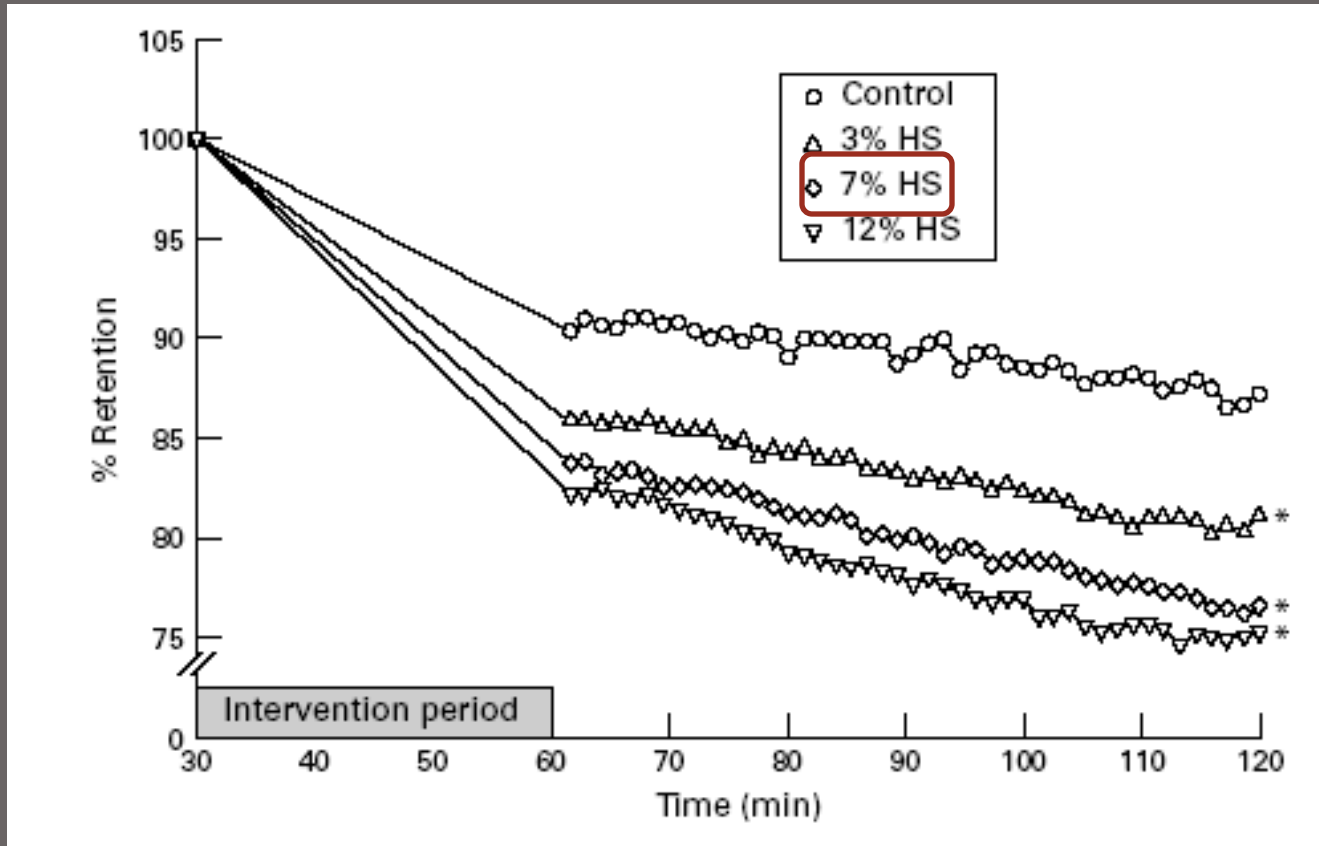
# Osmotic agents in CF



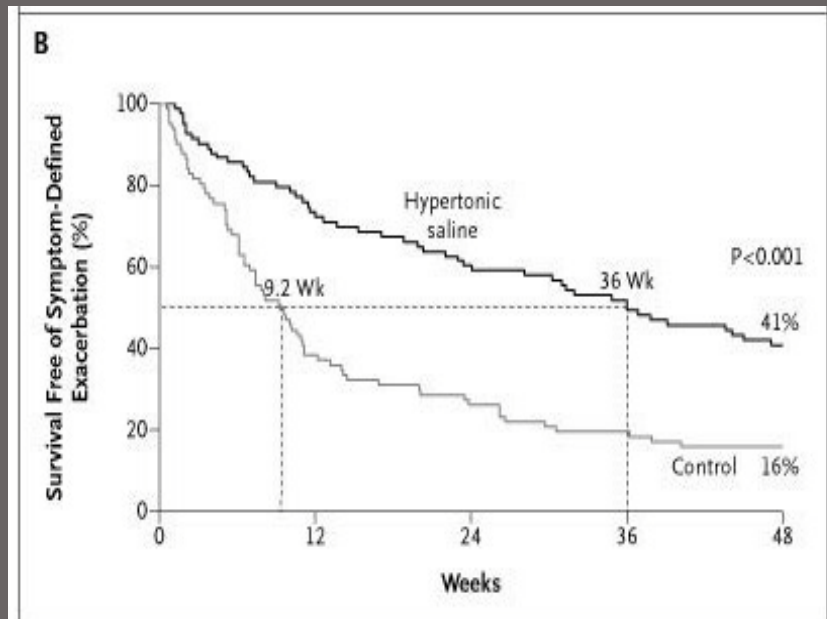
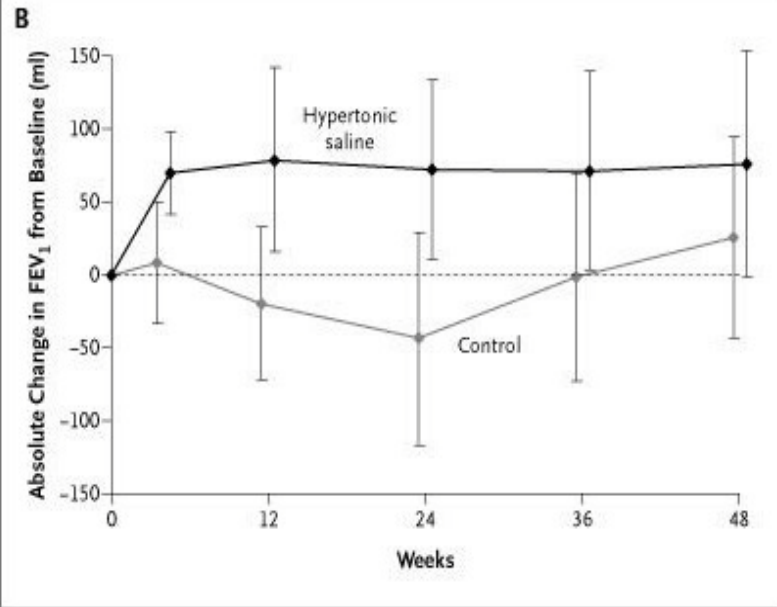
# Hypertonic Saline



# Hypertonic saline



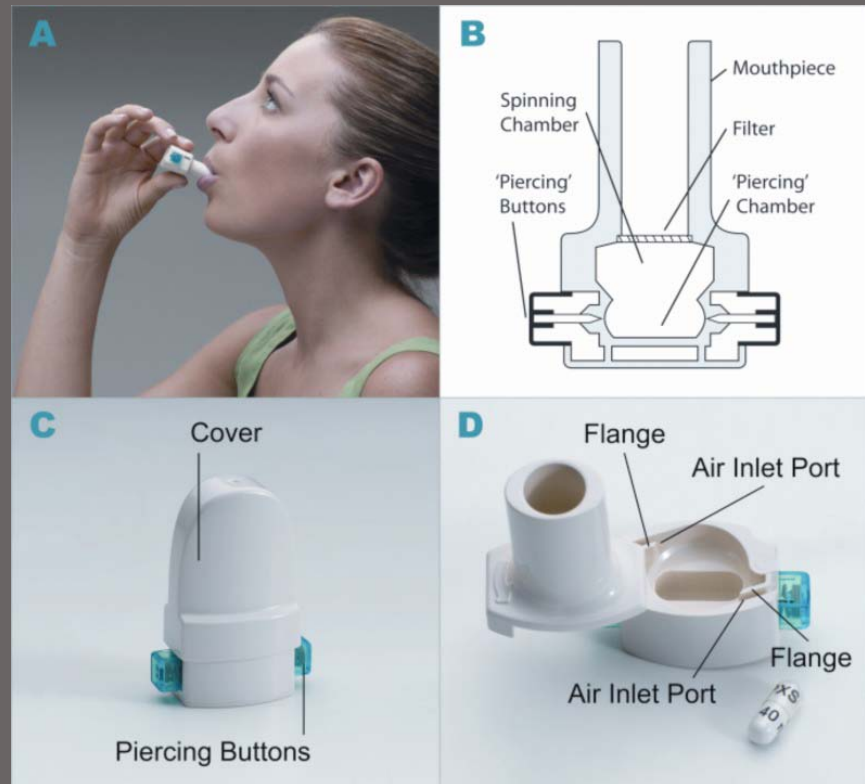
# Hypertonic saline





# Mannitol

- Οσμωτικά δραστικό σάκχαρο
- Ήπρη σκόνη
- Σωματίδια 3 $\mu$ m
- Caps 40mg x 10 BID



# Αντιφλεγμονώδη

- *Στεροειδή συστηματικά*
  - πιθανώς ωφέλιμα αλλά μειονέκτημα παρενεργειών
- *Στεροειδή εισπνεόμενα*
  - μη δραστικά
  - Εξαιρέση: Άσθμα, ABPA***
- *Ιβουπροφένη*
  - Περισσότερα δεδομένα σε παιδιά: μειωμένη έκπτωση αναπνευστικής λειτουργίας
  - Φόβος παρενεργειών
- *Αζιθρομυκίνη...*

# Αζιθρομυκίνη

- Αντιμικροβιακή και αντιφλεγμονώδης δράση
  - Δράση έναντι της ψευδομονάδας
- 500mg 3/w
- Ανεξαρτήτως λοίμωξης από *Pseudomonas*
- Βελτίωση αναπνευστικής λειτουργίας ως 6%
- Μείωση παροξύνσεων ως 50%
- Επιτήρηση για NTM
- Μακροχρόνια επίδραση στο μικροβίωμα;



*Cochrane 2012*

# Εισπνεόμενα αντιβιοτικά

- Υψηλή συγκέντρωση στους βρόγχους
  - Δράση στην εστία της λοίμωξης
- Χαμηλή συγκέντρωση στο αίμα
  - Λιγότερες συστηματικές παρενέργειες

# Εισπνεόμενα αντιβιοτικά

## Ενδείξεις

1. Περιορισμός του μικροβιακού φορτίου και της φλεγμονής (suppressive treatment)
  - Έπιβράδυνση της φθοράς των βρόγχων και των πνευμόνων
2. Εκρίζωση ψευδομονάδας
3. Αντιμετώπιση παροξύνσεων
  - Σε ήπιες παροξύνσεις επικουρικά με per os
  - Ενίοτε επικουρικά της Ενδοφλέβιας αγωγής

# Ποιά εισπνεόμενα αντιβιοτικά διαθέτουμε

## – Τομπραμυκίνη

- Διάλυμα (TIS)
- Σκόνη (TIP)

## – Κολιστίνη

- Διάλυμα
- Σκόνη

## – Αζτρεονάμη

- AZLI

# Τομπραμυκίνη

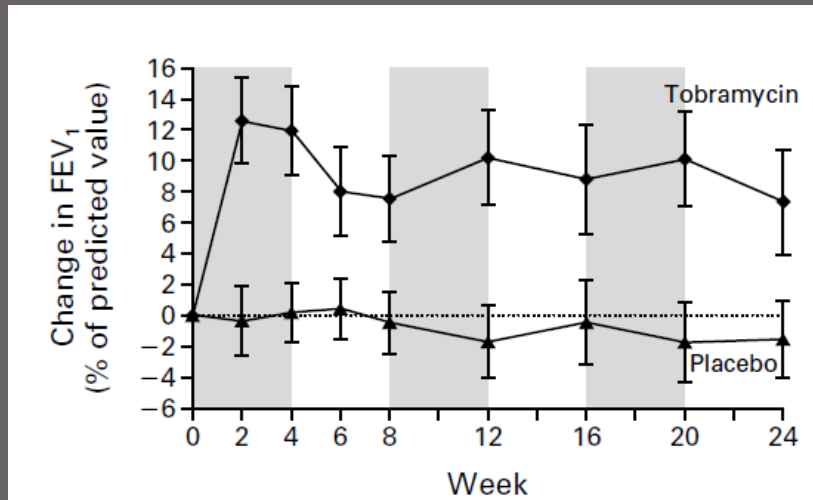
- Διάλυμα (TIS)

- Το φάρμακο αναφοράς
- On/ Off (28d)

- Σκόνη (TIP)



- Άδεια το 2013

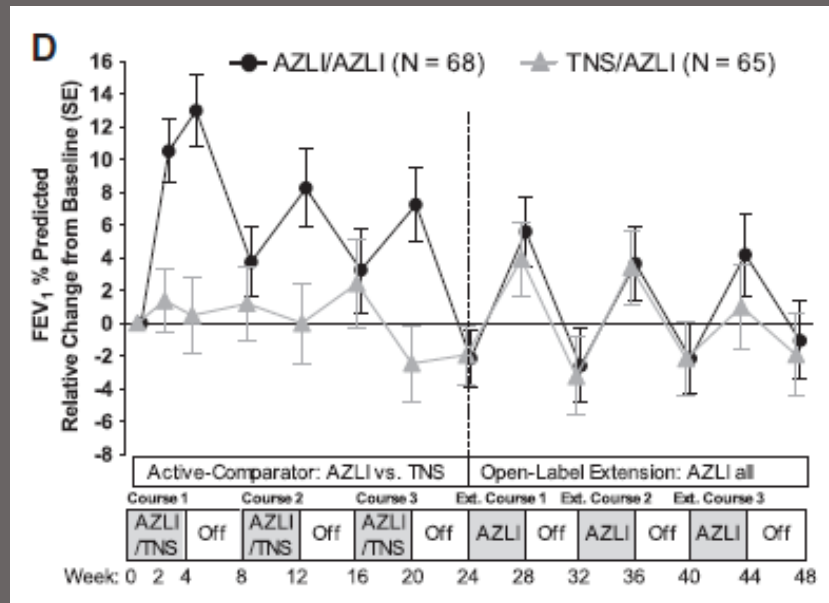


*Ramsey et al. NEJM 1999*

- Ισοδύναμο με το διάλυμα αλλά πιο εύκολο στην λήψη

# Αζτρεονάμη

- Άδεια κυκλοφορίας το 2010
- Τρεις (3) εισπνοές την ημέρα. On/ Off (28d)
  - Αν και διάρκεια εισπνοής μόνο 2-3 min



- Ανώτερη της Τομπραμυκίνης (;)
  - *AZLI vs TOBI: J Cystic Fibrosis 2013*



# Κολιστίνη

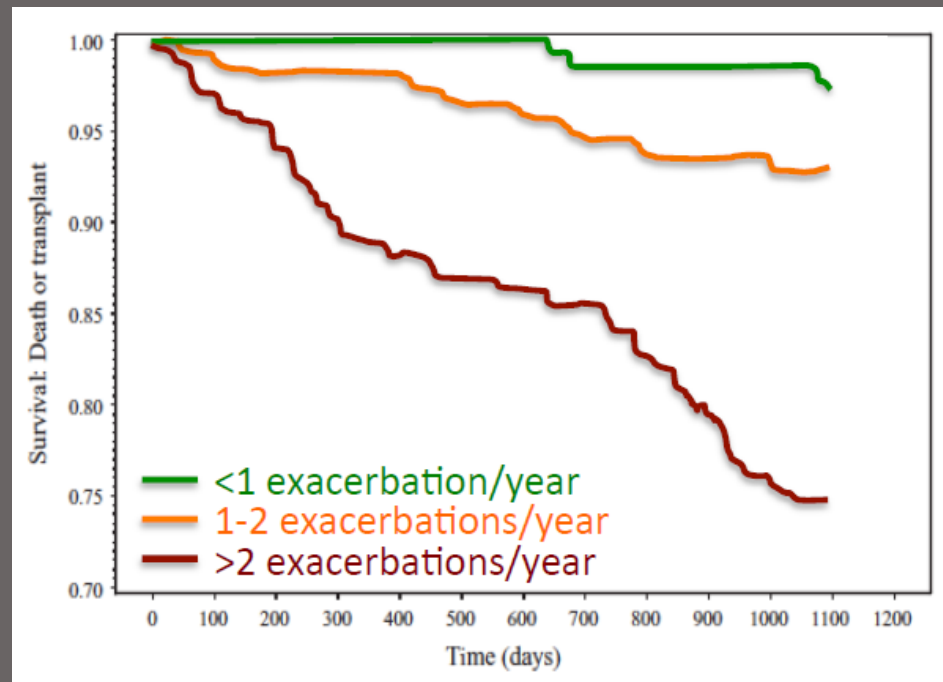
- Το παλαιότερο αλλά με την μικρότερη τεκμηρίωση
- Διάλυμα (χρήση από το 1986)
  - Υποδεέστερο της Τομπραμυκίνης (*Hodson et al. ERJ 2002*)
- Σκόνη (έγκριση στην Ευρώπη το 2012)
  - Ισοδύναμο της Τομπραμυκίνης (*Schuster et al. Thorax 2013*)
  - Δύο εισπνοές ημερησίως
  - Δίχως «ελεύθερο» μήνα



Θεραπευτική αντιμετώπιση  
παροξύνσεων

# Πνευμονικές Παροξύνσεις

- Ανάγκη αντιβιοτικής αγωγής λόγω αύξησης συμπτωμάτων (πέραν της συνήθους διακύμανσης)



*De Boer et al. Thorax 2011*

# Πνευμονικές παροξύνσεις - Αντιμετώπιση

- Νοσηλεία σε σοβαρή παρόξυνση
- Ενίσχυση υποστηρικτικής θεραπείας
  - Οξυγόνο, Ενυδάτωση, Βρογχοδιαστολή κλπ.
  - Φυσιοθεραπεία
  - DNase x2, HTS x2-3
  - Διαιτητική υποστήριξη, Έλεγχος σακχάρου
- Συστηματική αντιβιοτική αγωγή...

# Αντιβιοτική αγωγή

Είδος

Συνδυασμός;

Δόση

Διάρκεια

Μειώνει το μικροβιακό φορτίο και την φλεγμονή

po / iv

Σπίτι /  
Νοσοκομείο

# Επιλογή αντιβιοτικών

- Καλλιέργεια πτυέλων

&

- Test Ευαισθησίας ...

- Μέτριας επαναληψιμότητας (*Foweraker JAC 2005*)
- Δεν προβλέπει την κλινική ανταπόκριση (*Smyth CHEST 2003*)

# Επιλογή αντιβιοτικών

- Στοχεύουμε πάντοτε Ψευδομονάδα και Σταφυλόκοκκο
- Σε απουσία αυτών ή σε μη ανταπόκριση, τα λοιπά μικρόβια (Stenotrophomonas, Achromobacter...)
- Συνδυασμός 2 αντιβιοτικών για Ψευδομονάδα
  - Συνήθως β-λακτάμη και αμινογλυκοσίδη
- Διάρκεια 10-21 ημέρες
  - Συνήθως 14 ημέρες

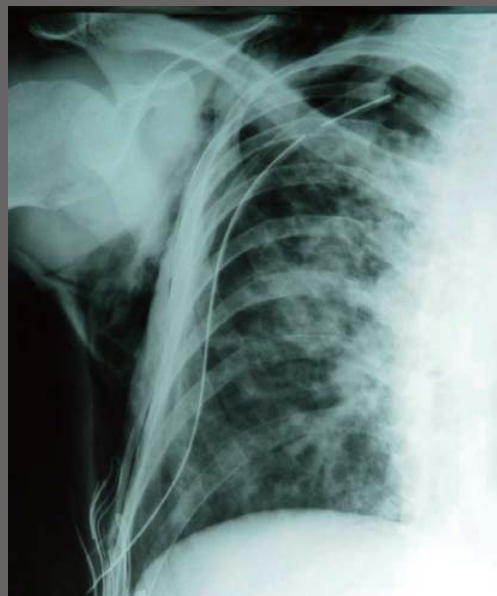
# Επιλογή αντιβιοτικών

- Χρησιμοποιούμε ό,τι έχει επιτύχει στο παρελθόν
- Ζητάμε τη συμβουλή του ασθενούς





# Αντιμετώπιση επιπλοκών



# Αντιμετώπιση επιπλοκών

- Αιμόπτυση
  - Ανάπαυση, αντιβιοτική αγωγή, αιμοστατικά, ...εμβολισμός
- Πνευμοθώρακας
  - Παροχέτευση με ευρύ σωλήνα, ...χειρουργική αντιμετώπιση
- Ατελεκτασία
  - Φυσιοθεραπεία, ...βρογχοσκόπηση

Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι ταχεία και ενίοτε επιθετική για να προλάβει την αποδιοργάνωση του ασθενούς

Θεραπευτική αντιμετώπιση  
Φυσιοθεραπεία & Άσκηση

# Φυσιοθεραπεία

## Βασικός πυλώνας της θεραπείας

- Αποβολή εκκρίσεων
- Τεχνικές αναπνοής
  - Έλεγχος δύσπνοιας
- Έκπτυξη θώρακα και άνω άκρων
  - Διάπλαση, Στάση σώματος
- Άσκηση
- Χρονοβόρα και δυνητικά κοπιαστική
  - Αυτογενής
  - Με φυσιοθεραπευτή
  - Με βοήθεια συσκευών
  - Νεφελοποιήσεις



# Φυσιοθεραπεία



?

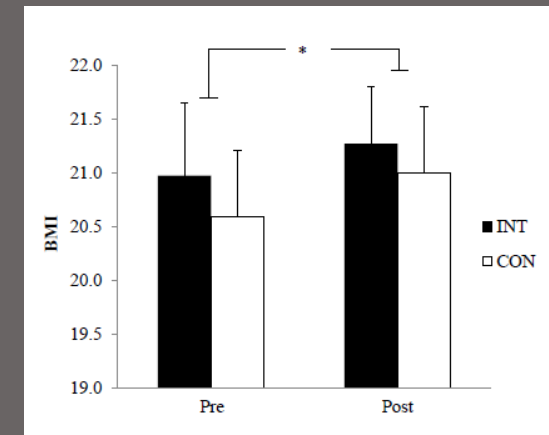
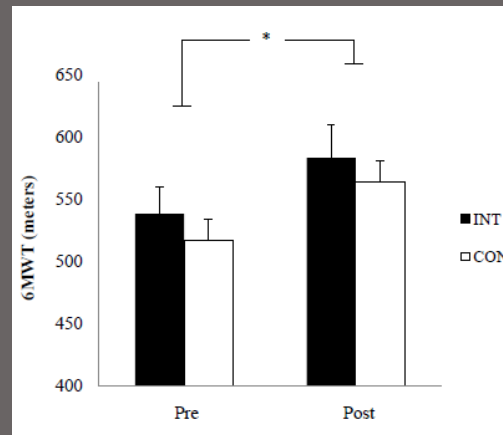
Η περισσότερο αποδοτική και λιγότερο κοπιαστική μέθοδος για κάθε ασθενή

Κεφαλαιώδης η καλή σχέση με τον φυσιοθεραπευτή



# Άσκηση

- Ενδυνάμωση
- Αυξημένη αντοχή στην κόπωση
- Ευεργετική επίδραση στον ψυχισμό
- Πρόσληψη βάρους
- Βελτίωση της σπυρομέτρησης
  - Προ και μετά άσκηση
  - Μακροχρόνια



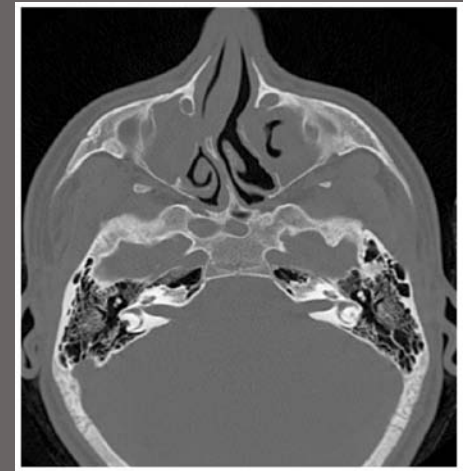
Θεραπευτική αντιμετώπιση

*Πέραν των πνευμόνων*



# Παραρρίνια

*“One airway – One disease”*



- **Καθολική προσβολή**
  - η ένταση των συμπτωμάτων ποικίλει
- Ρινικοί πολύποδες στο 30 - 45%
  - τάση υποτροπής μετά από εκτομή
- Η μικροβιολογία αντανακλά αυτήν του κατώτερου αναπνευστικού
- Ο καθαρισμός των παραρρινίων βοηθά:
  - στην εκρίζωση της ψευδομονάδας,
  - στην ελάττωση των παροξύνσεων
  - στην επιβίωση του πνευμονικού μοσχεύματος

# Διαιτολογική Υποστήριξη

## Θρέψη ↔ Πνευμονική Λειτουργία



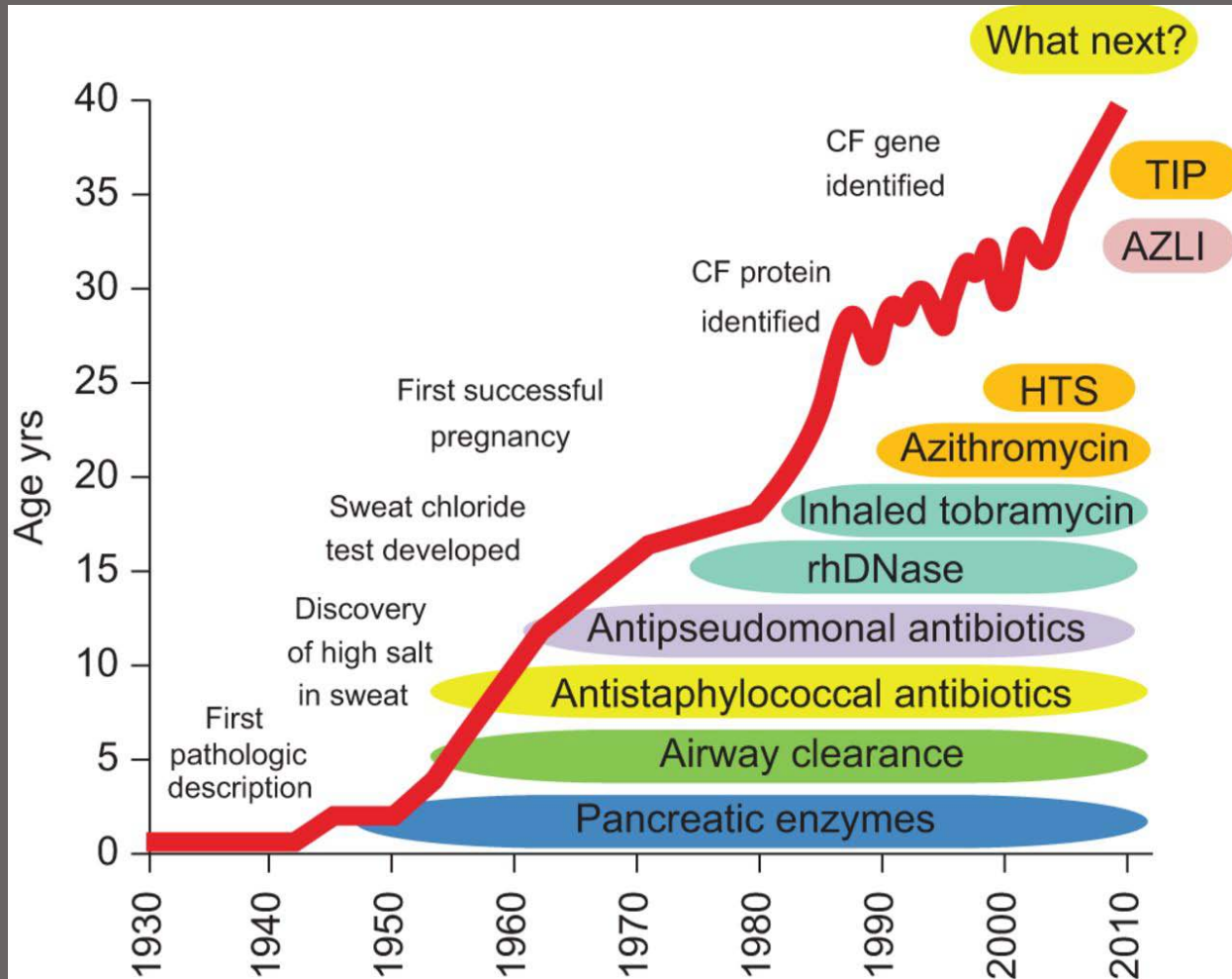
- Αυξημένη ανάγκη θερμίδων
  - 3 γεύματα & 3 snacks
  - 120-200% θερμίδων - 40% λίπος
    - **Στόχος BMI ♀ 22 / ♂ 23**
  - Στενή συσχέτιση με πνευμονική λειτουργία και επιβίωση
- Αναγκαία η συμβολή διαιτολόγου
  - Παγκρεατικά ένζυμα, βιταμίνες
  - Σακχαρώδης διαβήτης, Οστεοπόρωση, Ηπατοπάθεια
  - Ψυχολογικά εμπόδια

# Σακχαρώδης Διαβήτης

- Ως και 50% των ασθενών άνω των 30 ετών.
- Αντίκτυπο στην θρέψη, την πνευμονική λειτουργία και την πρόγνωση των ασθενών
- Αρχικά διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη
  - Ύπουλη εισβολή με  $\downarrow$  FEV<sub>1</sub>
  - Σπάνια πολυουρία, πολυδιψία, κετοξέωση
- Διακριτή οντότητα από τύπου 1 και 2
  - Όχι διαιτητικοί περιορισμοί
  - Θεραπεία με ινσουλίνη

Θεραπευτική αντιμετώπιση

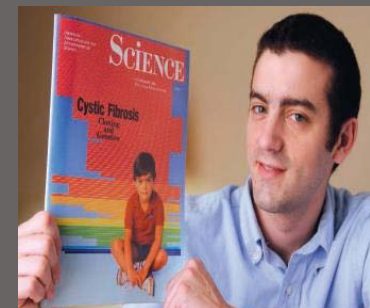
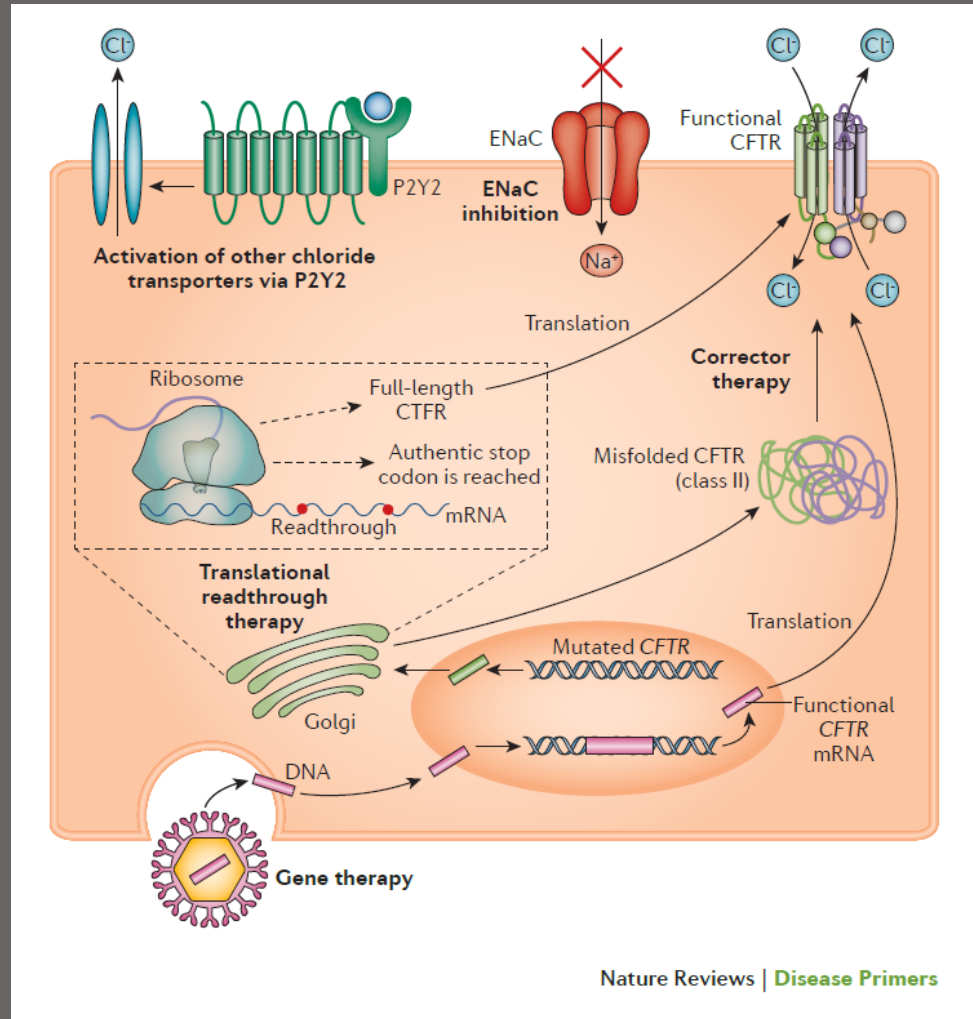
Παρόν και μέλλον



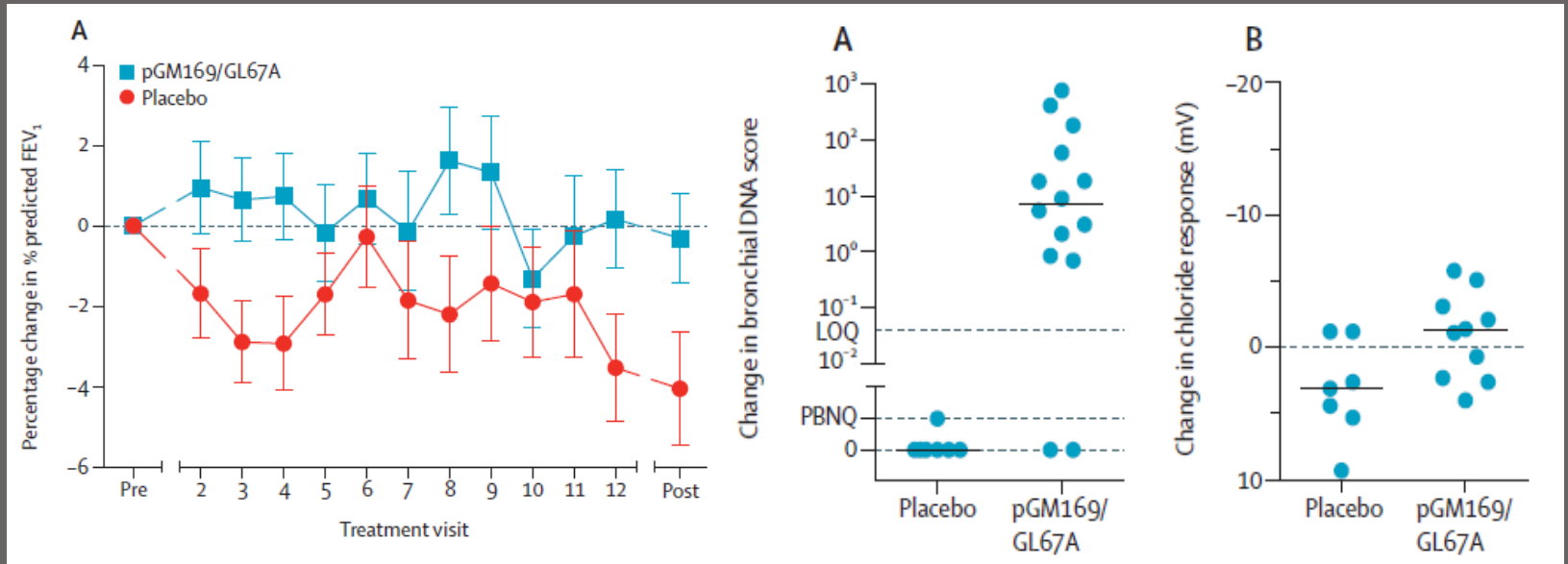
What next ?



08 Sep 1989



# Repeated nebulisation of non-viral *CFTR* gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial

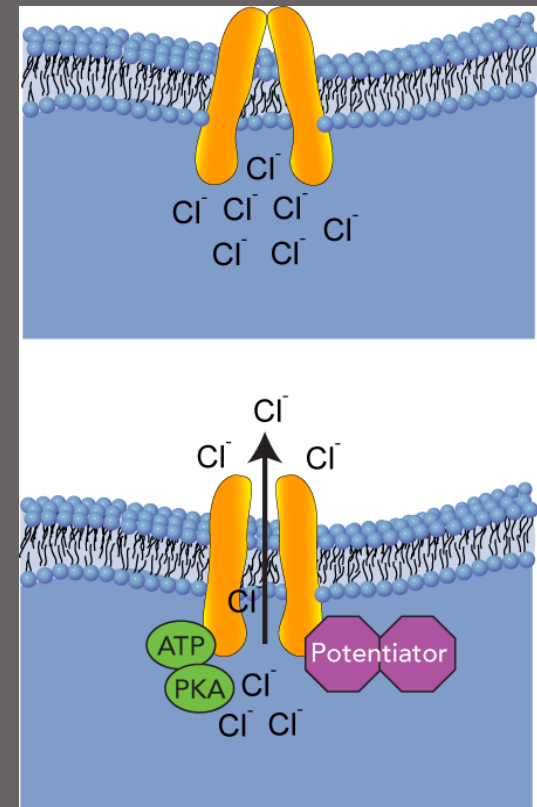
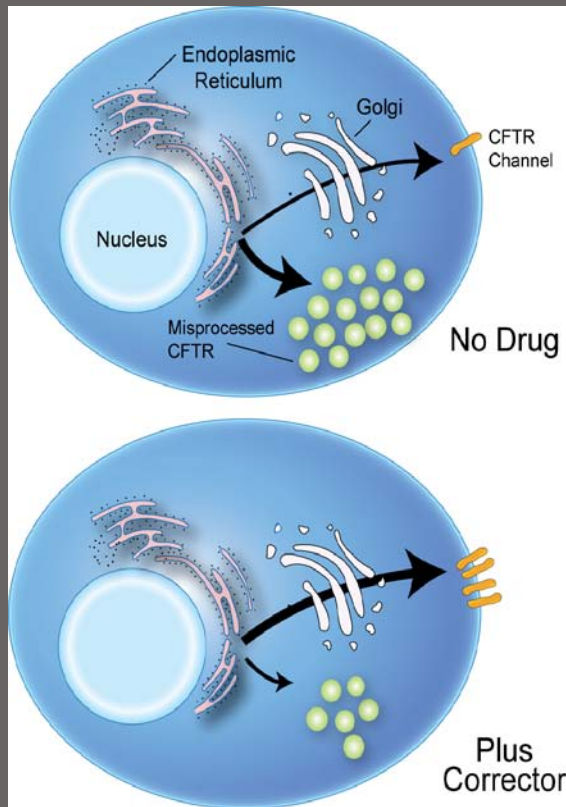


- + 3.7% διαφορά FEV<sub>1</sub>
- Ανίχνευση DNA

- Μη ανίχνευση mRNA
- Μη σημαντική διαφορά στα ρινικά δυναμικά

# Correctors & Potentiators

## *Designed to Restore Defective CFTR Function*

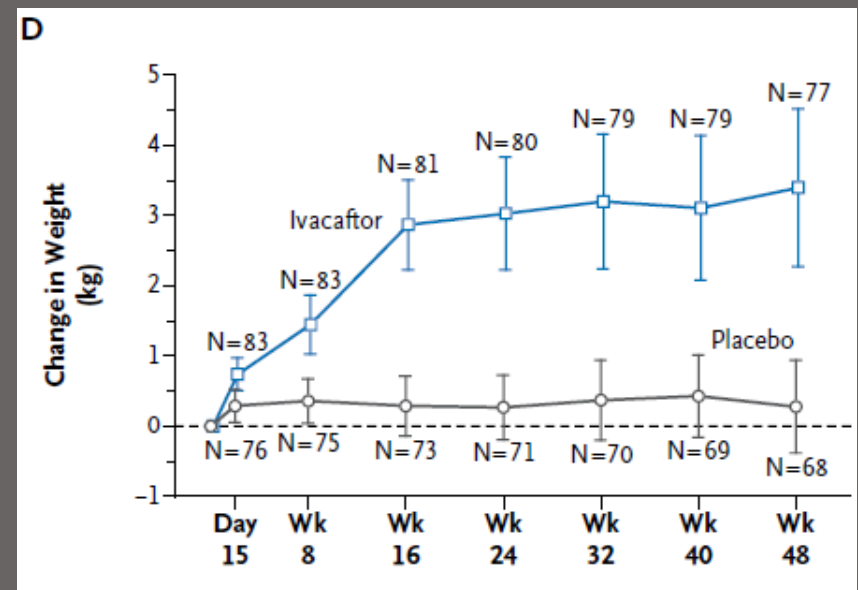
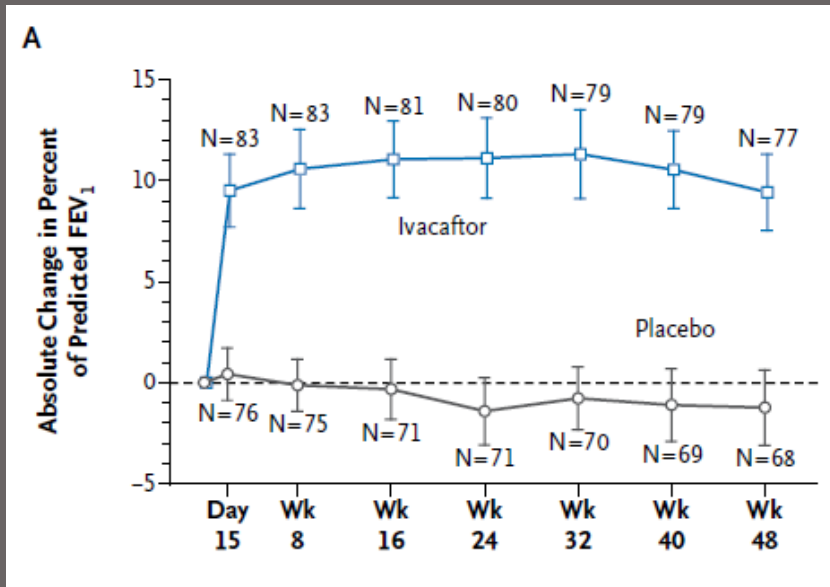


Correctors increase CFTR trafficking

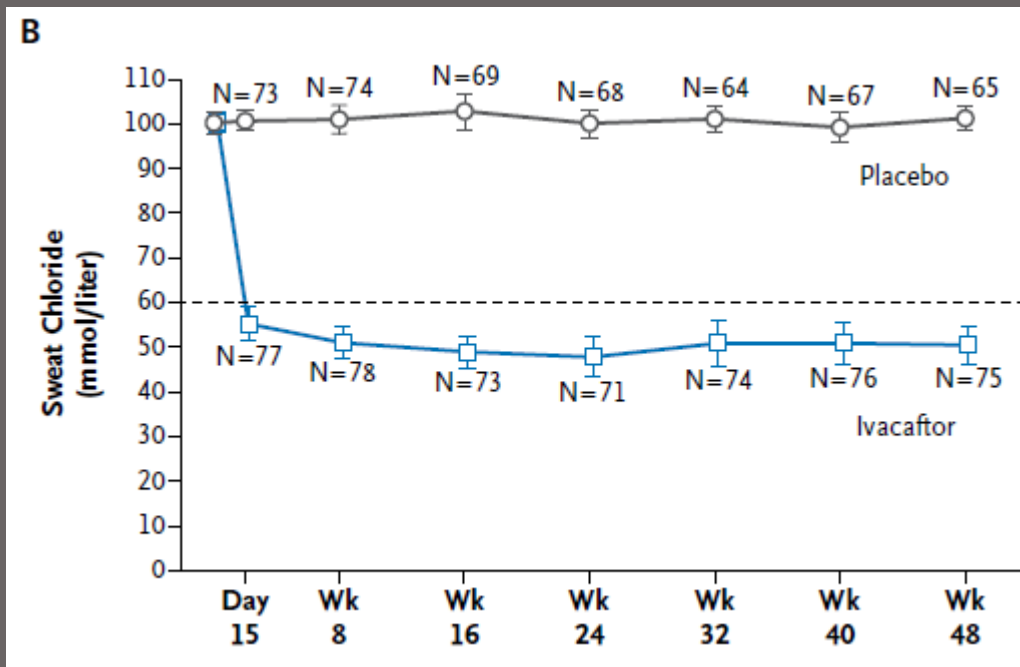
Potentiators increase CFTR gating



# A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation



# A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation

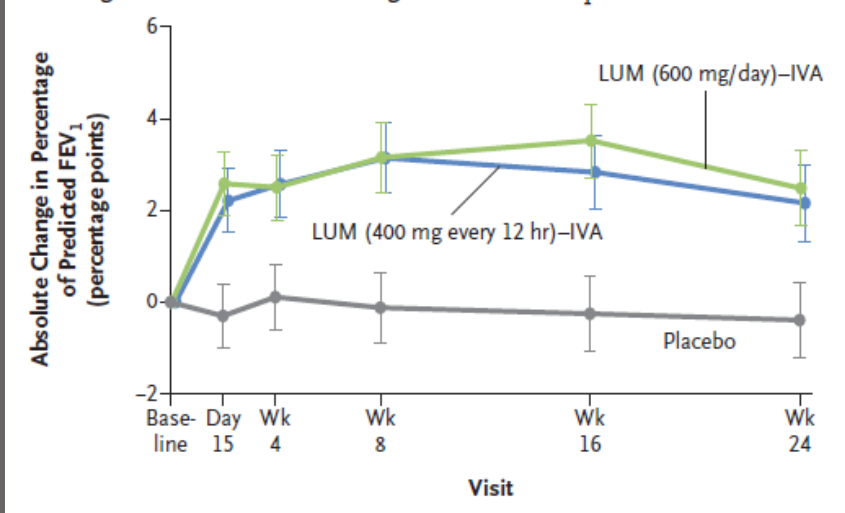


Ramsey B et al. NEJM 2011

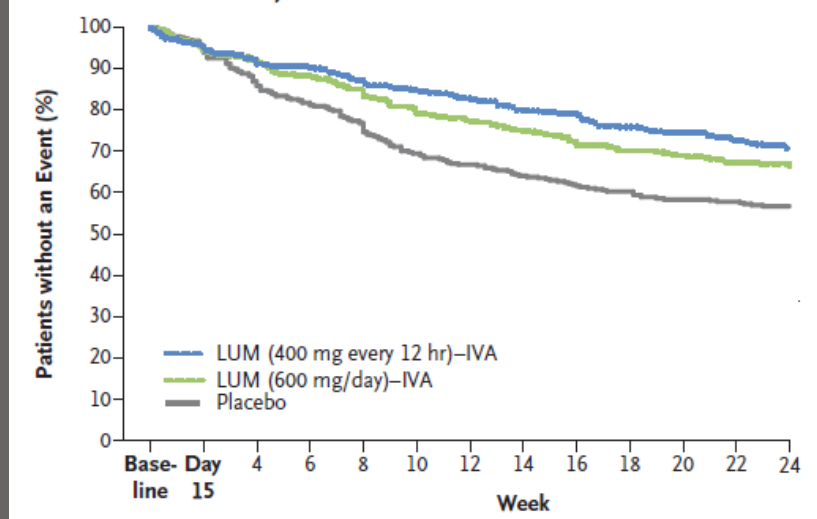


# Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR*

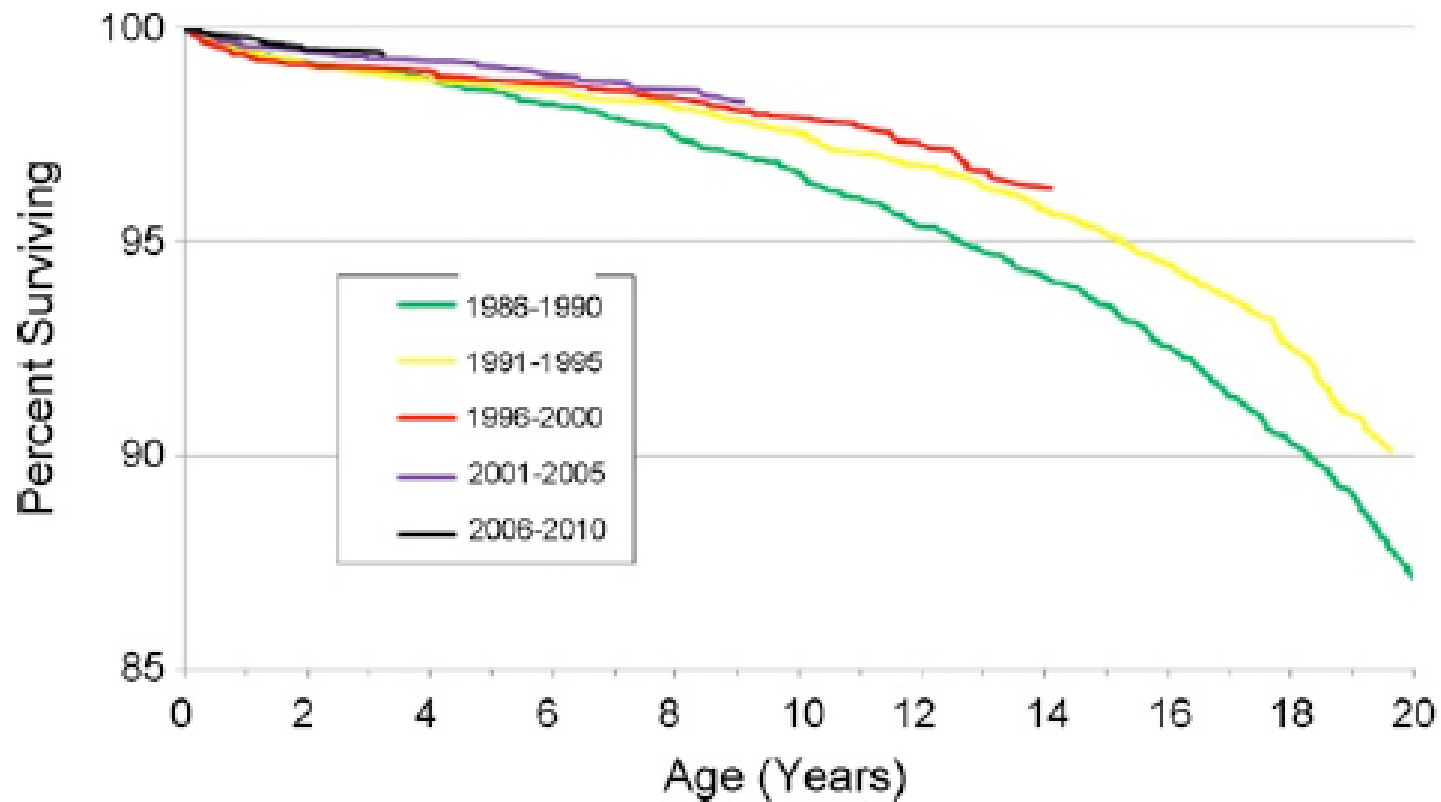
A Change from Baseline in Percentage of Predicted FEV<sub>1</sub>



A Time to First Pulmonary Exacerbation



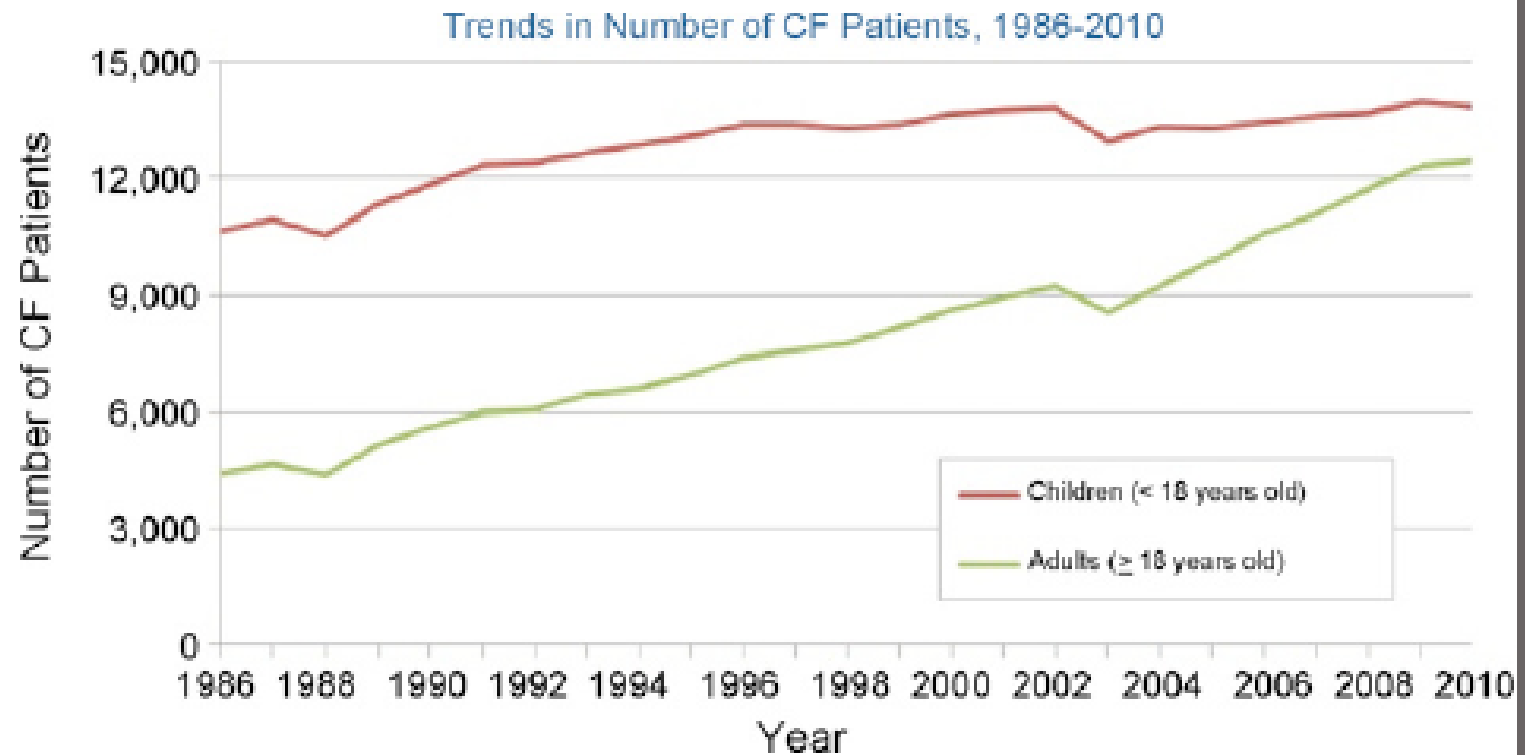
Wainwright C et al. NEJM 2015



**Figure 2.** Survival by Birth Cohort (US CF Registry)

Source: Reproduced with permission from the CF Foundation Patient Registry<sup>2</sup>

Επιβίωση ασθενών κατά ηλικιακή κοόρτη



**Figure 1.** Number of Adult and Children CF Patients by US CF Registry Year  
 Source: Reproduced with permission from the CF Foundation Patient Registry<sup>2</sup>

Καταγεγραμμένος αριθμός  
 παιδιών και ενηλίκων κατά χρονολογία

# Προσδόκιμο επιβίωσης

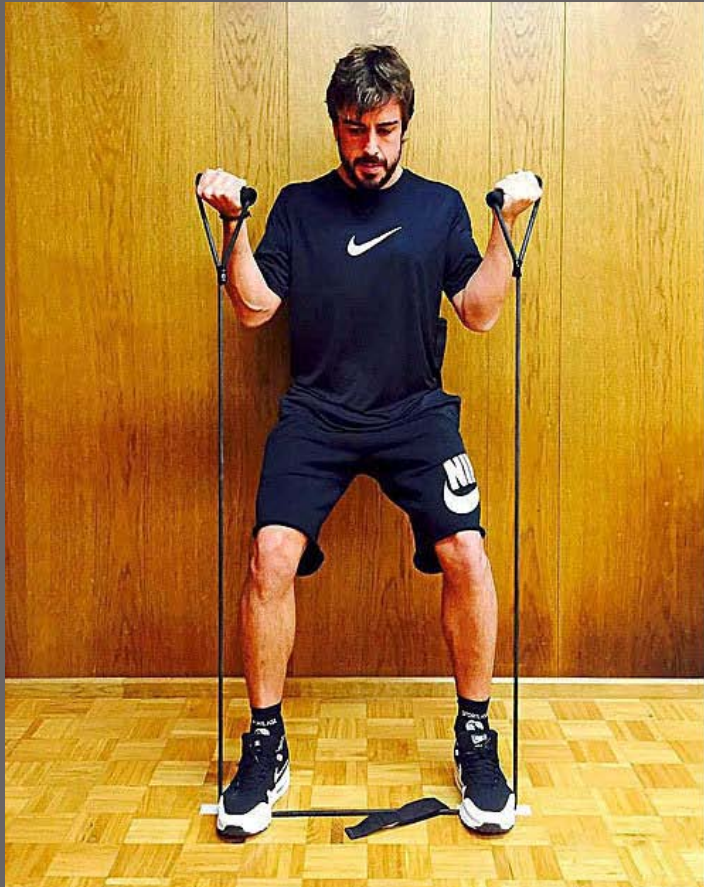


Συμπεράσματα

# Η θέση του ασθενή

- Φυσιοθεραπεία 1-2 φορές την ημέρα x 30-45min
- Άσκηση 3-7 φορές την εβδομάδα x 45-60min
- 3 γεύματα + 3 snacks με αντίστοιχα παγκρεατικά ένζυμα και ινσουλίνη.
  - Μετρήσεις σακχάρου
- Εισπνοές 3-5 φορές την ημέρα 30-60 min.
  - Φροντίδα νεφελοποιητή.





# Η θέση του ασθενή

- Κοινωνική ζωή
- Σπουδές
- Επάγγελμα
- Γάμος
- Τεκνοποίηση



# Η θέση του πνευμονολόγου

ΩΡΛ

Γαστρεντερολόγος

Φυσιοθεραπευτής

Πνευμονολόγος

Ενδοκρινολόγος

Νοσηλευτής

Ψυχολόγος

Διαιτολόγος

Η σημασία της ομάδας





Ευχαριστώ για την προσοχή σας