

Comparativ cu primul caz, la pacientul cu sindrom imunodeficiar Nezelof s-a atestat infecția mixtă virus-micotică, leziunile pulmonare fiind caracterizate prin morfologie mixtă macrofagic-descuamativă cu metamorfoză celulară citomegalovirală ca și în primul caz și fenomene exudative caracterizate printr-un exudat proteic și o masă parazitară microveziculară, alveolar spumoasă ce reflectă aspectul morfologic al infecției cu *Pneumocystis jiroveci* (fig. 5-6) Pe arii vaste componenta alveolară fiind căptușită cu mase parazitare și exudat fibrino-necrotic cu reducerea semnificativă a capacității respiratorii.

Spectrul etiologic al infecțiilor pacienților incluși în studiu prezenta etiologie mixtă, cu germeni polirezistenți și, în pofida tratamentului antibacterian țintit și a terapiei antivirale, rata decesului a constituit 72,7%.

Concluzie: Imunodeficiențele primare la copiii evoluează cu infecții severe ale sistemului respirator, de etiologie mixtă cu germeni polirezistenți și oportuniști, care determină riscuri majore de deces. Leziunile pulmonare în infecțiile asociate imunodeficienței au un caracter lezional variat de la seroase-descuamative la fibrinoase-necrotice sau abcedant.

Bibliografie

1. Aghamohammadi A., Mohammadinejad P., Abolhassani H., ș.a. Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry. *J Clin Immunol.* 2014;34:478-90.

2. Jesenak M., Banovcin P., Jesenakova B., Babuskova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014. 2:77.

3. Marciano B.E., Holland S.M. Primary Immunodeficiency Diseases: Current and Emerging Therapeutics. *Frontiers in Immunology.* 2017; 8:937. doi:10.3389/fimmu.2017.00937.

4. Martinot M., Oswald L., Parisi E. ș.a. Immunoglobulin deficiency in patients with Streptococcus pneumoniae or Haemophilus influenzae invasive infections. *Int. J. Infect. Dis.* 2014;19:79-84.

5. Membrila-Mondragon J., Staines-Boone A.T., Sanchez-Sanchez L.M., Ruiz-Pedraza MD. Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency. *Gac Med Mex.* 2015;151:157-63.

6. Song Jun, Wang Guoshun, Hoenerhoff Mark J. et al. Bacterial and Pneumocystis Infections in the Lungs of Gene-Knockout Rabbits with Severe Combined Immunodeficiency, *Frontiers in Immunology* Vol.9, 2018, p.429

7. Yazdani R., Abolhassani H., Asgardoost M. ș.a. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; Vol. 27(4): 231-224

8. ESID Registry – Working definition for clinical diagnosis of PID 2017, p.28 <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>

© Rodica Selevestru, Ana Plahotniuc, Irina Neamțu, A. Cernacovschi, Ludmila Balanețchi, Olga Belii, Ana Ceban, A. Ianoș, Svetlana Șciuca

Rodica Selevestru¹, Ana Plahotniuc¹, Irina Neamțu¹, A. Cernacovschi¹, Ludmila Balanețchi^{1,3}, Olga Belii², Ana Ceban², A. Ianoș¹, Svetlana Șciuca¹

STATUSUL NUTRIȚIONAL ȘI FUNCȚIA RESPIRATORIE LA COPIII CU FIBROZĂ CHISTICĂ

¹ *Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chisinau, Republica Moldova*

³ *Spitalul Clinic de Urgență pentru copii, UMF „Iuliu Hatieganu”, Cluj Napoca, România*

SUMMARY

THE NUTRITIONAL STATUS AND THE RESPIRATORY FUNCTION ON CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Key words: cystic fibrosis, children, nutritional status, pulmonary function

Introduction. *The cystic fibrosis (CF) is estimated to occur in as many as 1:2000-1:3000 birth in the Republic of Moldova. Major risks of fatal prognosis are explained by a multitude of complications (pulmonar, gastrointestinal, nutritional and others) in these children.*

Objective of the study. *To evaluate nutritional status and lung function in children with cystic fibrosis.*

Material and methods. An observational clinical study. Were evaluated 8 children with FC hospitalized in the Pneumology Department of the Mother and Child Health Care Center. Statistical calculations were made in the EpiInfo.

Results. The average age of children with CF is $9,07 \pm 1,0$ years. There were five girls (62,5%: 95 CI 24,5-91,5) and three boys (37,5%: 95 CI 8,5-75,5) who were participated in the study. One child (12,5%: 95 CI 0,3-52,7) was confirmed with the pulmonary form of FC, 7 children (87,5%: 95 CI 47,3-99,7) were with mixed form (pulmonary and intestinal). Children had mean FVC concentrations equal to $58,2 \pm 15,1\%$, with minimum variations of 34%, maximum 99%. The bronchiectasis were found in 87,5%: 95 CI 47,3-99,7 cases, three children presented the grade 1 exocrine pancreatic insufficiency (37,5%: 95 CI 8,5-45,5), 2 children - grade 2 (25%: 95 CI 3,2-65,1), 1 child - grade 3 (12,5%: 95 CI 0,3-52,7), and only 2 children (25%: 95 CI 3,2-65,1) were identified with no weight deficit. There is a direct correlation between weight loss and respiratory distress in these children $\chi^2 = 12,9$; ($P < 0,04$).

Conclusions: Alteration of nutritional status is directly proportional to lung function impairment in children with cystic fibrosis, $\chi^2 = 12,9$; ($P < 0,04$).

РЕЗЮМЕ

СТАТУС ПИТАНИЯ И ЛЁГОЧНАЯ ФУНКЦИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, статус питания, лёгочная функция

Введение. У пациентов с муковисцидозом (МВ) мукоцилиарный клиренс недостаточен, что предрасполагает к хроническим бактериальным инфекциям и к необратимым лёгочным поражениям. Распространённость КФ в Республике Молдова варьирует в промежутке 1:2000-1:3000 новорожденных. Основными рисками неизбежно фатального прогноза являются множество осложнений (лёгочные, желудочно-кишечные, нутриционные и др.) у этих детей.

Целью исследования является оценка статуса питания и лёгочной функции у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы. Данное наблюдательное исследование оценивает 8 детей с МВ, госпитализированных в отделение пульмонологии ПМСУ ЦМуР. Статистические решения были произведены в программе EpiInfo.

Результаты. Участники данного исследования имеют средний возраст $9,07 \pm 1,00$ лет. В исследовании принимали участия 5 девочек (62,5%: 95 CI 24,5-91,5) и 3 мальчика (37,5%: 95 CI 8,5-75,5). Один ребёнок (12,5%: 95 CI 0,3-52,7) является носителем лёгочной формы КФ, 7 детей (87,5%: 95 CI 47,3-99,7) – смешанной формы (лёгочной и кишечной). Средние концентрации ФЖЕЛ равны $58,2 \pm 15,1\%$, с минимальной вариацией в 34% и максимальной в 99%. Среди осложнений значатся бронхоэктазии 87,5%: 95 CI 47,3-99,7, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, следствием которой является истощение I степени у 3 детей (37,5%: 95 CI 8,5-45,5), II степени – 2 детей (25%: 95 CI 3,2-65,1), III степени – 1 ребёнок (12,5%: 95 CI 0,3-52,7), и только у 2 детей (25%: 95 CI 3,2-65,1) не был обнаружен дефицит веса. Была выявлена прямая корреляция между недостатком веса и нарушением дыхательной функции у этих детей $\chi^2 = 12,9$; ($p < 0,04$).

Выводы. Нарушение статуса питания прямо пропорционально нарушению лёгочной функции у детей с муковисцидозом, $\chi^2 = 12,9$; ($p < 0,04$).

Introducere: Fibroza chistică (FC) este o tulburare genetică autozomală recesivă care provoacă un defect al proteinei CFTR (*transmembrane conductance regulator*), ceea ce duce la transportul defectuos al ionilor în glandele exocrine (fig. 1). Transportul transmembranal anormal de sodiu și clor în pulmonii provoacă secreții bronșice vâscoase. Astfel, plămânul este predispus la clearance-ul mucociliar inadecvat, la infecții bacteriene cronice și la leziuni pulmonare ireversibile. La pacienții cu FC modificările din alte organe se prezintă cu insuficiență pancreatică exocrină, afectare hepatică, biliară și infertilitate masculină [8].

Actualmente, conform Registrului mondial al FC, sunt identificate mai mult de 1967 mutații genice ale FC [7]. Gena patologică CFTR e localizată pe

brațul lung al cromozomului 7, iar cea mai frecventă mutație este $\Delta F508$, stabilită la 67%-75% pacienți cu FC. Forma de homozigot răspunde de formele cele mai grave de boală, iar formele heterozigote prezintă o evoluție mai lejeră. Potrivit statisticilor din Registrul de Fibroză Chistică, pacienții cu FC au o medie de supraviețuire de 41,1 ani. Anual sunt diagnosticate până la 1000 de cazuri noi. 70% dintre copiii afectați de FC sunt diagnosticați după vârsta de 2 ani. Cei depistați prin *screening* neonatal au funcția pulmonară și dezvoltarea fizică mai puțin afectată [4]. Incidența variază între 1:3200 și 1:9200 nașteri în lume și între 1:2000-1:2500 nașteri în Republica Moldova [4, 11]. Prevalența estimativă a FC în Republica Moldova ar fi de 1:2000-1:3000 nou-născuți.

Importanța medico-socială a FC este determinată de durata medie de viață joasă, care în țările dezvoltate constituia în anul 1969 14 ani, în 1970 – 16 ani, în 1990 – 28 ani, iar în 2000 – 30-32 ani și reducerea calității vieții copilului cu FC. Riscurile majore pentru dizabilitate din perioada copilăriei și riscurile pentru un prognostic fatal sunt determinate de varietatea de complicații pulmonare, gastrointestinale, nutriționale, cardiovasculare [11].

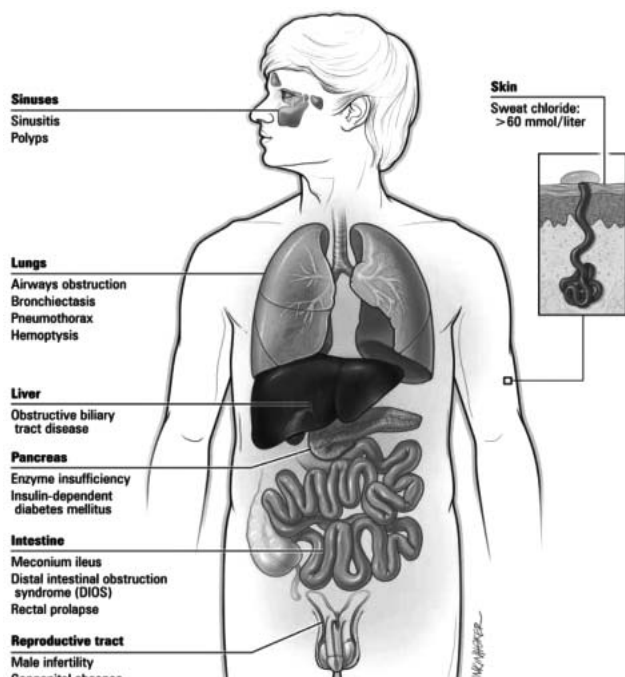


Fig.1. Manifestările clinice ale fibrozei chistice [9]

În Republica Moldova mutația cea mai frecventă este $\Delta F508$ (58,84%), mutația $2789+5G>A$ s-a identificat în 1,7% cazuri, $G542X$ – în 1,36%, $N1303$ – în 1,36%, $2184insA$ – 1,36%, iar 30% CFTR-mutații au rămas neidentificate [11,13]. Cea mai frecventă mutație a genei patologice ce determină FC este caracterizată prin deleția codonului care codifică fenilalanina din poziția 508 a lanțului aminoacidic. Ca rezultat are loc sinteza unei proteine-canal anormale de la nivelul membranei apicale a celulelor epiteliale CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) soldată cu impermeabilitatea transportului pentru ionii de clor din interiorul celulei spre exterior și scăderea resorbției de sodiu și secreția de mucus foarte vâcos. Persistența obstrucției permanente induce acumularea mucusului vâcos și lipicios în glande și ducturi, ca urmare a instalării inflamației cronice provocând leziuni tisulare grave [7]. FC se caracterizează prin disfuncție generalizată a glandelor exocrine cu alterarea transportului lichidian la nivelul epiteliiilor mucoasei căilor respiratorii, ducturilor pancreatice, intestinului și al căilor sistemului genitourinar, creșterea vâscozității secrețiilor cu obstrucția progresivă a ducturilor excretorii.

Afectarea pulmonară reprezintă factorul principal al morbidității și mortalității la bolnavii cu fibroză chistică. În pofida faptului că patologia pulmonară este pe prim plan de origine infecțioasă, inflamația cronică concomitentă răspunde de distrugerea structurală continuă a căilor respiratorii și la decăderea funcției pulmonare, într-un final instalându-se insuficiența respiratorie și decesul. În momentul micșorării FEV1 sub 30% comparativ cu valorile de referință, pacienții cu FC trebuie considerați candidați ai transplantului pulmonar [7]. Complicațiile respiratorii se manifestă prin tulburarea *clearance*-ului mucociliar, creșterea vâscozității secrețiilor bronșice, reducerea protecției antiinfecțioase locale (colonizare cu germeni agresivi), instalarea hiperreactivității bronșice, procese cronice bronhopulmonare, formarea bronșiectaziilor, apariția fibrozei pulmonare progresive, insuficienței respiratorii cronice [11].

Spirometria este metoda noninvazivă, de rutină utilizată în evaluarea funcției pulmonare la copiii cu fibroză chistică. În urma multitudinii de studii efectuate s-a demonstrat o corelație strânsă între FC cu prezența sindromului obstructiv și scăderea indicilor spirometrici. S-a constatat că în detectarea și descrierea modificărilor funcției pulmonare în copilăria timpurie aprecierea FEV_{0.5} și *flow-related volumes* prezintă o sensibilitate mai crescută comparativ cu tradiționalul FEV₁ [10,14].

Manifestările gastrointestinale la pacientul cu FC se caracterizează prin insuficiență pancreatică, diminuarea eliminării enzimelor digestive (lipaza, colipaza, tripsina), maldigestia substanțelor nutritive, în special, lipide și proteine, deficitul absorbției acizilor grași esențiali, insuficiența absorbției vitaminelor liposolubile. Patogenic, sindroamele digestive se caracterizează prin insuficiență enzimatică pancreatică, intestinală, biliară, care determină formarea unui sindrom de malabsorbție (absorbție insuficientă a compușilor nutritivi din intestin) și instalarea malnutriției cu eșecul creșterii, deficit ponderal și statural din primele luni/ani de viață ai copilului [11].

Hipotrofia poate fi clasificată în continuare în trei clase: pierderi mari de energie, creșterea necesităților energetice și aport caloric inadecvat. Energia este pierdută prin steatoree din insuficiența exocrină pancreatică și glucozurie la pacienții cu compromiterea funcției endocrine a pancreasului [3,12]. Pierderea ponderală la pacientul cu FC este explicată prin deficitul de enzime pancreatice, precum și prin scăderea secreției de bicarbonat și de acizi biliari. Trigliceridele nu sunt hidrolizate, acidul gastric nu este neutralizat în duoden, lipaza care ajunge la intestinul subțire este inactivată și sunt precipitate sărurile biliare, ducând la steatoree și pierderea de energie. Cu toate acestea, chiar dacă suplimentele de enzime pancreatice sunt administrate copiilor cu CF, absorbția de grăsime la copiii mai mari și la adulți nu revine complet la nor-

mal [2, 3, 12]. Luând în considerare severitatea complicațiilor pulmonare, evaluarea funcției respiratorii împreună cu statutul nutritional reprezintă unul dintre cei mai importanți indicatori ai prognosticului bolii, în evaluarea statusului general al copilului și tratamentul ulterior al FC [4,6].

Scopul. Evaluarea interrelației statusului nutrițional și funcției pulmonare la copiii cu fibroză chistică.

Material și metode. Cercetarea face parte dintr-un studiu clinic observațional. Au fost evaluați 8 copii cu FC spitalizați repetat în perioada anilor 2017-2018 în Clinica de Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Copiii evaluați prezintă o formă avansată de FC și fac periodic tratament în staționar. Diagnosticul FC a fost confirmat prin identificarea semnelor clinice de afectare pulmonară cu infecții respiratorii severe asociate cu sindrom de maldigestie (diaree cu steatoree, deficit staturo-ponderal). Copiii au fost testați la FC prin testul sudorii („Macroduct”, Weskor Company, SUA) și diagnosticul genetic al mutațiilor CFTR. Concentrația clorului în transpirat la toți copiii a fost mai mare de 60 mmol/l. Funcția pulmonară a pacienților s-a apreciat prin testarea spirometrică, cu determinarea volumelor și fluxurilor pulmonare. Pentru explorarea funcției respiratorii s-a utilizat spirometrul „BTL-08 Spiro” Turcia. Investigația s-a realizat în secția de diagnostic funcțional a IMC. Calculele statistice s-au efectuat în *software*-ul Epi Info.

Rezultate și discuții. Copiii cu fibroză chistică din studiu aveau vârsta medie egală cu $9,07 \pm 1,0$ ani. În studiu au participat 5 fete (62,5%: 95CI 24,5-91,5) și 3 băieți (37,5%: 95 CI 8,5-75,5). Conform datelor din literatura de specialitate [15], raportul fete:băieți este în favoarea băieților. Acestea au fost rezultatele unui studiu făcut pe un lot de aproximativ 30.000 pacienți, dintre care mai mult de 16.000 erau cu vârsta sub 18 ani. Studiile efectuate în Canada [16] constată o schimbare evidentă în raportul bărbați:femei după vârsta de 65 ani, cu dublarea numărului femeilor care supraviețuiesc cu diagnosticul de FC.

Majoritatea copiilor evaluați – 87,5%: 95 CI 47,3-99,7, au forma mixtă de afectare cu implicarea sistemului respirator și celui digestiv, doar un copil din

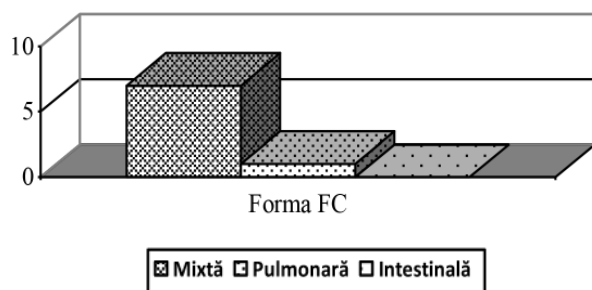


Fig.2. Repartizarea pacienților conform formelor clinice ale fibrozei chistice.

studiu a fost confirmat cu forma pulmonară a fibrozei chistice (12,5%: 95 CI 0,3-52,7) (fig. 2).

Evaluarea copiilor s-a efectuat în secția de pneumologie unde erau internați în agravare pe fundal de exacerbare a procesului infecțios. Insuficiență respiratorie ușoară s-a diagnosticat la 4 copii (50%: 95 CI 15,7-84,3), insuficiență respiratorie de grad moderat la 3 copii (37,5%: 95CI 8,5-75,5) și insuficiență respiratorie severă, dependentă de O_2 -la un copil care și la domiciliu beneficiază de suportul terapeutic cu oxigen.

Examenul spirometric al copiilor cu FC a constată modificări mixte restrictive și obstructive. Explorarea funcțională a indicat valori ale capacității vitale forțate (FVC) de $58,2 \pm 9,63\%$, volumul expirator maxim în prima secundă inițial (FEV_1) fiind egal cu $56 \pm 9,84\%$ și FEV_1 , debitul expirator maxim de vârf inițial (PEF) cu valori $61,2 \pm 8,27\%$, raportul $FEV_1/FVC - 90,8 \pm 9,1$ (fig. 3). În concluzie, pacienții evaluați cu fibroză chistică înregistrau valori reduse ale indicilor spirometrici cu caracter restrictiv și obstructiv condiționate de modificările ireversibile, dezvoltarea bronșectaziilor, fibrozei pulmonare și a inflamației infecțioase cronice persistente.

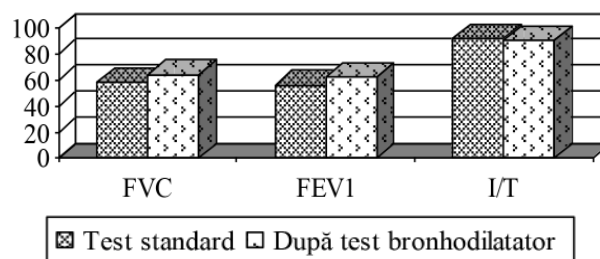


Fig.3 Valorile indicilor spirometrici la pacienții cu fibroză chistică

Insuficiența respiratorie cronică este direct proporțională cu substratul morfologic bronhopulmonar, evaluat la examenul tomografic cu evidențierea bronșectaziilor, care au fost constatate în 87,5%: 95 CI 47,3-99,7 cazuri. Aproximativ 95% din pacienții cu FC decedază din cauza insuficienței respiratorii cronice [4, 5]. Valorile FEV_1 , indicatorului de respirație externă, folosite pentru măsurarea funcției pulmonare, poate prezice evoluția ei pentru fiecare copil cu FC [4, 11], totuși CT toracic este mult mai sensibil pentru depistarea bronșectaziilor, ca manifestare morfologică a insuficienței respiratorii, decât spirometria care evaluează componenta funcțională [5].

Copiii prezentau la internare stare generală gravă cu tahipnee, hipoxemie. Frecvența respiratorie era egală în medie cu $34,3 \pm 1,39$ respirații pe minut, cu micșorarea ei pe parcursul spitalizării (FR la externare – $28,38 \pm 1,7$ respirații/minut). Concentrația O_2 în sângele periferic, apreciată prin pulsoximetrie aveau valori foarte scăzute ale saturației cu O_2 . La internare

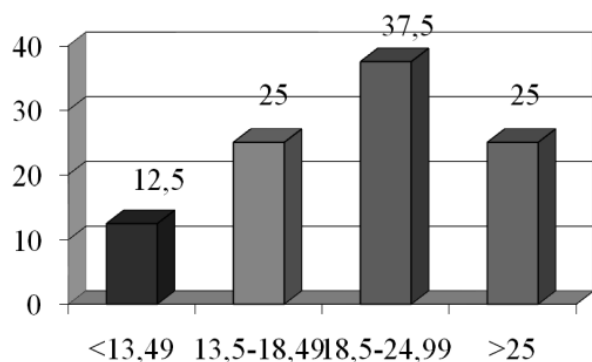


Fig.4. Indicele de masă corporală la pacienții cu fibroză chistică investigați (%)

SaO₂ constituia 89,2±4,39%, cu ameliorarea perfuziei pulmonare la externare-98,1±0,25%, p>0,05. Tahicardia la internare atingea valori de 111,75±5,68 bătăi pe minut; FCC la externare-97,5±3,1 bătăi pe minut.

Afectarea digestivă la copiii cu fibroză chistică forma mixtă, confirmată prin insuficiența funcției pancreatice exocrine, determină tulburări de nutriție de diferit grad. Pe fundal de infecție cronică persistentă, tratamentul substitutiv cu fermenți pancreatici a fost constatat inefficient la unii copii care prezentau afectarea pulmonară severă. Anume complicațiile bronhopulmonare sunt considerate dependente și de persistența tulburărilor de nutriție. Din lotul retardul ponderal ușor era prezent la 3 copii (37,5%: 95 CI 8,5-45,5), retardul de gradul II – 2 copii (25%: 95CI 3,2-65,1), de gradul III – 1 copil (12,5%: 95 CI 0,3-52,7), doar la 2 copii nu s-a identificat deficit ponderal (25%: 95CI 3,2-65,1) (fig. 4). Pe parcursul spitalizării se observă ameliorarea stării de nutriție însoțită de creșterea IMC cu 3,23% (IMC la internare – 14,65±0,42 și IMC la externare – 15,14±0,37).

Toți copiii prezintă proces inflamator activ prin leucocitoză (10,2±1,04 x 10⁹/l), valori crescute ale VSH (11,37±3 mm/h), LDH – 571,63±90,37 UI, fibrinogenul – 2,68±0,16 g/l și concentrația creatininei egală cu 62,17±5,13 μmol/l.

Concluzii. Alterarea statusului nutrițional este direct proporțională cu afectarea funcției pulmonare la copiii cu fibroză chistică, $\chi^2=12,9$; (p<0,04). Funcția pulmonară la acești pacienți este marcată de valori reduse ale FVC și FEV₁ și presupune diminuarea indicilor spirometrici sugestivi pentru tulburările pulmonare restrictive și obstructive.

Bibliografie

1. Bhalla V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1845–54
2. Cantin André M. et al. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros*. 2015 Jul;14(4):419-30
3. Culhane S., George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract*. 2013 Dec;28(6):676-83
4. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. *Annual data report 2016*. <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016/pdf>
5. Debray D. et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis associated liver disease. *J.Cystic Fibrosis*, Vol.10, Suppl 2,2011,S29-36
6. Southern K., et al. *A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe*. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2007, nr.6, p.57-65
7. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/LinkPage.html>
8. Hull Jeremy. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction and its treatment. *J.R.Soc. Med*. 2012. 105(Suppl 2): S2–S8
9. Paranjape Shruti M., Mogayzel Peter J.. *Cystic Fibrosis*. *Pediatrics in Review*. 2014. vol. 35. nr. 5. p195-205
10. *Pneumologia Pediatrica. La fibrosi cistica*. Volume 15, n. 57 - Marzo 2015. p.57
11. Protocolul clinic național „Fibroza Chistică”, Chișinău 2015. p 93
12. Reilly, John J., Edwards, Christine A., *Malnutrition in Children with Cystic Fibrosis: The Energy-Balance Equation*. 1997. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 25(2):127-136
13. Turcu, O. Particularitățile etiopatogenice, clinice și terapeutice în afectarea aparatului digestiv la copiii cu fibroză chistică: Teză de dr. șt.med. 2012. p. 250
14. Vilozni Daphna et al.. *Spirometry in Early Childhood in Cystic Fibrosis Patients*. *Chest*. 2007 Feb;131(2):356-61.
15. Mehtaa G., Macek M.Jr., Mehtaa A. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J.Cystic Fibrosis* 9, 2010, p.S5–21
16. Stephenson Anne. *Canadian Cystic Fibrosis Registry 2016 Annual Data Report*. <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/2016%20Registry%20Annual%20Data%20Report.pdf>