

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 18.

Urednik

PAVEL STERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1974.

HISAM SERDAREVIC*

ULOGA MUKOVISCIDOZE U HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM SINDROMU KOD ODRASLIH

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 18. I 1973. god.)

U patologiji respiratornog sistema, hronična opstruktivna oboljenja predmet su opsežnijih ispitivanja poslednjih godina. Najveći broj agensa je poznat, neki se još ispituju — ne toliko u smislu da li uopće imaju reperkusije, nego koliko procentualno učestvuju u spomenutome sindromu.

Relativno novija saznanja o etiopatogenezi nekih bronhopulmonalnih oboljenja mogu se naći u domeni mukoviscidoze. Ona se nameće kod izvjesnih hroničnih recidivirajućih bronhopneumopatija i hroničnih respiratornih insuficijencija, specijalno u dječjoj dobi, a djelomično i u odrasloj. Potrebno je da se isključe drugi uzroci koji bi mogli dovesti do sličnih kliničkih slika.

Od 1956. godine intenzivnije se proučava reperkusija mukoviscidoze u odrasloj dobi, specijalno kada treba da se riješi geneza izvjesnih hroničnih bronhitisa, emfizema, bronhiektazija te spontanijih pneumotoraksa.

S te strane treba naglasiti da je koncepcijski, posljednjih godina, shvatanje ovog genetskog oboljenja znatno evoluiralo kao rezultat daljih istraživanja, ali da i danas postoje znatne kontraverze o ulozi istog u odrasloj dobi. Te se suprotnosti odražavaju od shvatanja da skoro nema nikakvih ili samo izvjesnih rjeđih slučajeva mukoviscidoze odraslih, do statističkih podataka da se kod preko 20% hroničara mogu naći elementi mukoviscidoze (1, 2).

KRATAK OSVRT NA RAZVOJ IDEJA O MUKOVISCIDOZI

1905. godine Landsteiner je opisao cističnu fibrozu pankreasa, a ista je shvaćena kao samostalno oboljenje sa dominantno digestivnim smetnjama. Fanconi je 1936. godine iznio da respiratorne promjene, koje su se i ranije zapažale — ali su se tumačile kao popratne uslijed konstitucionalne slabosti takve djece — čine dio samoga obo-

* Adresa: Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu »Rodhrastovi«, 71000 Sarajevo.

ljenja i to jedan od osnovnih elemenata. Naknadno je ustanovljeno da se radi o afekciji svih mukoznih žlijezda, te je Farber 1940. godine predložio naziv »mukoviscidoza« mjesto »cistična fibroza pankreasa«. U stvari to je jedna difuzna genetska egzokrinopatija sistemnog porijekla. Bolest je nasljedna, a anomalije mukoznih žlijezda prenose se recesivnim putem: 25% su homozigoti sa klinički jasno izraženim znacima, 50% heterozigoti, koji mogu prenositi bolest i eventualno su nosioci infrakliničkih manifestacija, dok su ostalih 25% klinički i genetski neoštećeni. Istraživanja o broju mukoviscidoze kod novorođene djece variraju u dosta širokim granicama od 1:800 do 1:8.000. Prema Challa-mel-ovoj koja je detaljnije istraživala taj problem u Francuskoj, dolazi 1 slučaj mukoviscidoze na 2.000 novorođene djece, a u cjelokupnoj populaciji ima 5% onih koji su heterozigoti.

Osnovne smetnje su lučenje viskoznog, ljepljivog mukusa. Taj mukus ima manje vode, hlora i natrijuma, a struktura nekih mukopolisaharida iz istog pokazuje deficit u betaglukoronidazi. Digestivna simptomatologija pokazuje anomalije koje su rezultat oboljenja egzokrinog pankreasa, a održavaju se u diarejama, malapsorpciji, smetnjama ishrane, neonatalnom mekonijalnom ileusu, te hepatalnim lezijama koje nastaju kao rezultat opstrukcije bilijarnih kanala, što u izvjesnim slučajevima može dovesti i do ciroze jetre.

Respiratorne smetnje imaju hronični karakter, dominira težak kašalj u napadima koji podsjeća na pertusoidni. Napadi su u vezi sa poteškoćama da se izbací viskozni mukus, pa uslijed opstrukcije bronha nastaju promjene koje liče onim koje takvi mehanizmi mogu da izazovu: dolazi do smetnji ventilacije, stvaranje atelektaza, bronhijalnih i bronhiolarnih afekcija i konačnog stvaranja bronhiektazija. Kliničkom slikom konačno dominira teška respiratorna insuficijencija, te plućno srce. U okvir kliničke slike spadaju i promjene na gornjim respiratornim putevima, kao što su hronični sinuziti, nazalni i sinusoidni polipi te hipertrofije submaksilarnih žlijezda. U ranim dobnim skupinama sve te smetnje odražavaju se i na deformaciju toraksa u smislu pectus carinatusa.

Sasvim je razumljivo da je bolest postala krug interesovanja pneumologa ne samo u pedijatrijskoj sferi, nego i u odrasloj.

Naše interesovanje za ovaj problem datira od unazad više godina. Kriterijumi koji su nas rukovodili prilikom istraživanja etiologije niza slučajeva sa hronično respiratornim smetnjama, bili su dugotrajni anamnestički podaci koji su govorili u prilog recidivirajućih respiratornih afekcija, česti tuberkulinski negativitet kod mlađe djece koji bi isključivao sekundarne posljedice preboljele primarne tuberkuloze, a manje izvjesne digestivne smetnje. Još je Schwachman (10) iznio da se kod oko 10% bolesnika ne nalaze nikakve digestivne tegobe, a u znatnom procentu one su tako minimalne da ne dominiraju kliničkom slikom. Uslovljeni dobnom skupinom naših bolesnika, mi smo težište naših razmatranja usredsredili na djecu od 3 godine pa nadalje, adolescentne i odrasle.

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI

Iako danas već dobro poznati, ipak izazivaju znatan niz kontroverzi kada se isti dijagnostički kriterijumi, za koje se smatra da su u dječjoj dobi vrlo sigurni, pokušaju prenijeti na odraslu skupinu. Dijagnostika počiva na dozaži elektrolita u znoju. Di Sant'Agnese je 1953. godine iznio kao patološki test znoja koji govori u prilog oboljenja onaj, koji je veći od 60 mEq/l hlora, koga se pridržava većina. Kasnije su izvjesni autori stali na stanovište da bi normalna granica hlora bila do 80 mEq/l. Treba odmah reći da je kod normalnog djeteta procent hlora u znoju prosječno 27 mEq/l ali, da niz faktora može da utiče na procent sadržaja elektrolita kako natrijuma tako i hlora. Ti faktori su npr. uloga same suprarenalke, jer se kod suprarenalne insuficijencije pojavljuje znatnije lučenje hlora i natrijuma. Svakako da postoje i individualne varijacije. Spomenuto je da je prosječna vrijednost hlora kod djece 27 mEq/l, a da se razlike kreću do ± 14 mEq/l. Normalna vrijednost bi se po Mac Kendricku (9) nalazila na trećoj standardnoj devijaciji, tj. 27 plus $(3 \times 14) = 69$ mEq/l. Pošto su individualne varijacije u dobnoj skupini od 15—20 godina $\pm 16,5$ — onda bi — uzevši u obzir da je u toj dobnoj skupini srednja vrijednost 44,2 normalna vrijednost na trećoj standardnoj devijaciji bila 93,7. Sasvim razumljivo da je došlo do znatnih neslaganja u konačnom prihvatanju postojanja mukoviscidoze kod odraslih, ako bi se prihvatile navedene tvrdnje. Naime, u literaturi je objavljen niz slučajeva hroničnog bronhita, emfizema i bronhiektazija kao i hroničnih respiratornih insuficijencija koje su proglašene kao mukoviscidoze, pošto se većina autora držala vrijednosti koje je iznio Di Sant'Agnese, tj. 60 mEq/l. Diskusije o pravoj granici koja se može prihvatiti kao dijagnostički prihvatljiva traju i dalje. Ch. A. Coltmann i R. J. Atwell (5) ispitivali su kod 355 normalnih lica sadržaj elektrolita hlora i natrijuma u znoju — a istovremeno podvrgli analizi većinu dotada iznijetih tvrdnji. Ustanovili su da je pravljenje poređenja između različitih autora nesigurno, jer nije postojala jedinstvena metoda rada. Po njima, kod osoba ispod 20 godina starosti, sadržaj hlora u znoju kod 282 osobe bio je 27,3 mEq/l, krećući se od 6,7 do 75,2 mEq/l. Standardna devijacija je $\pm 12,7$ što u drugoj standardnoj devijaciji iznosi 52,7 mEq/l. Standardizirani testovi su prema autorima potpune dijagnostičke vrijednosti kod homozigota, dok kod heterozigota oni ne bi mogli da zadovolje. Na približno gornjim vrijednostima (60 mEq/l hlora E. Bernard i L. Israel (2) iznijeli su svoju tvrdnju o velikom učešću mukoviscidoze kod hroničnoga bronhitisa. Za popunu dijagnoze potrebno je da postoje klinički, biološki i histološki odgovarajući nalazi, tj. za klinički aspekt kod pacijenta treba da se ustanovi postojanje hroničnoga bronhitisa sa češćim i težim akutnim zamascima, digestivne smetnje uslijed insuficijencije pankreasa, te eventualno polipozni sinuziti. Sa stanovišta bioloških elemenata treba izvršiti testove koji će dokazati insuficijenciju pankreasa, kvantitativnu dozažu masti u stolici — gdje je dnevna eliminacija jako povišena, test znoja, test znoja poslije opterećenja sa mineralokortikoidima, kao i dozažu elektrolita u pljuvački i noktima. Sa histološkog stanovišta potrebna je

biopsija rektalne sluznice ,gdje se ustanovljavaju proširene žlijezde ispunjenje mukusom.

Osnovni problem koji se postavlja kod mukoviscidoze odraslih je slijedeći. U literaturi je zabilježen samo manji broj tačno verificiranih slučajeva koji se smatraju homozigotima. Prvi slučaj u literaturi objavio je Hellerstein 1946. godine kod bolesnika starog 35 godina. Poznato je da najveći broj verificiranih mukoviscidoza ne doživljava odraslu dob. Postavlja se pitanje diskretnih, nemanifestnih oboljenja, koja bi se tek u kasnijoj dobnoj skupini ispoljila. Samim tim nametnuo se problem da li se radi o heterozigotima. Ideju o tome iznio je Di Sant' Agnese sa saradnicima od 1953—1959. godine kada su ustanovili da se kod 20% roditelja oboljele djece nalazi u znoju hlor u vrijednosti iznad 50 mEq/l. Etienne Bernard i saradnici, uzimajući istu granicu hlora, našli su oko 10% nenormalnih testova kod hroničnog bronhitisa, emfizema, spontanog pneumotoraksa, smatrajući ih heterozigotima. Međutim, druga istraživanja nisu potvrdila mišljenje Di Sant' Agnese i saradnika o povećanim vrijednostima kod roditelja oboljelih. Problem heterozigota ostaje i dalje neizvjestan, a neki smatraju (J. Chabot i sar. 4) da je za sada uzaludno putem znoja otkrivati heterozigote. Analizirajući jedan naš slučaj kod djeteta od 6 godina sa svim dijagnostički dokazanim testovima mukoviscidoze i izraženom kliničkom slikom, mi smo testirali i dva brata navedenog bolesnika. Kod jednog smo ustanovili čak i nešto povišenije vrijednosti hlora i natrijuma nego kod oboljelog, ali bez ikakvih znakova oboljenja.

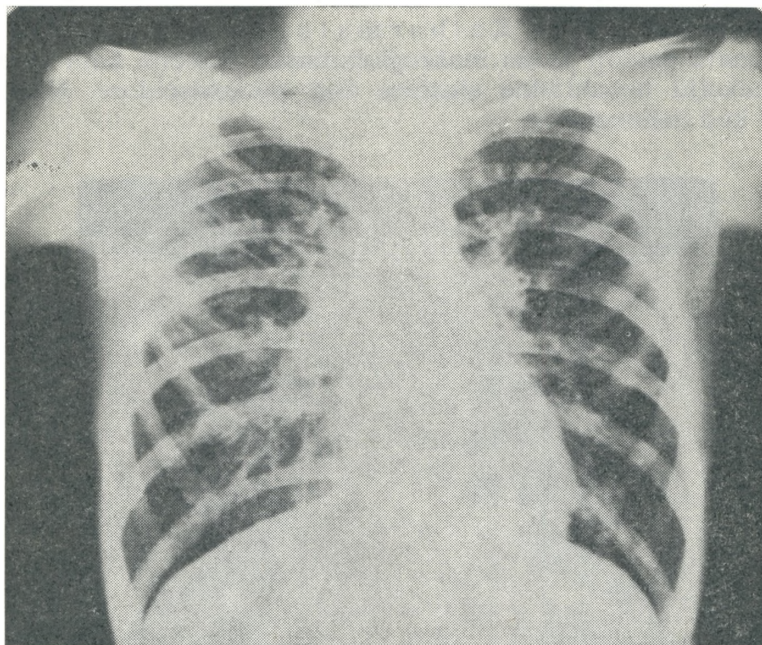
Iako je manji broj slučajeva mukoviscidoze odraslih objavljen u literaturi — nešto između 300 i 400 slučajeva, to nam ni u kom slučaju ne govori da ih nema znatno više, jer ih genetski kao potencionalne ima između 4—5% u populaciji. Prema Chalamel-u samo se oko 50% dijagnosticira.

S druge strane procenat mortaliteta naglo opada već od prve godine života. Svojevremeno je mortalitet do 2—3 godine života bio oko 50%. Prema novijim statistikama u SAD mortalitet je u prvoj godini od 11,5 pao na 2,6, zahvaljujući profilaktično pulmonalnom liječenju. Taj dio pacijenata ostaju stalni bronhopulmonalni bolesnici, pretežno pod slikom hroničnog bronhitisa, emfizema, bronhiektazija, tj. pod slikom hronično-opstruktivnoga sindroma. R. Woog i sar. (12) smatraju da treba vršiti sistematski test znoja kod bolesnika sa hroničnim bronhitisom, gdje su oni ustanovili 4,6% onih koji ulaze u grupu mukoviscidoza, a 0,7% kompletno dokazanih.

Razmatrajući niz hronično-opstruktivnih smetnji u dobnoj grupi djece od 3 godine pa na dalje, mogli smo u nizu slučajeva — koristeći u dijagnozi test znoja — tj. povećanje elektrolita hlora i natrijuma, da u tim skupinama istražujemo mukoviscidozu. Ono što nas u ovom slučaju bitno interesuje to su mogućnosti preživljavanja jedne grupe u odraslu dob, pa prema tome i veće procentualno učešće u broju hroničnih bronhopneumopatija.

Sve veća upotreba antibiotika kao i sekretolitika koja idu za tim da spriječe dalju infekciju bronhijalnoga stabla i njenih komplikacija u smislu bronhopneumonija, omogućava da se oboljenje iz pedijatrijske sfere prebaci u odraslu dob. Navedeni podaci o padu smrtnosti djece

sa mukoviscidozom daju samo tome dokaz o sve većem broju ovih pacijenata koji se kasnije sreću. Karakterističan primjer je upravo i naš slučaj Z. A. (sl. 1) koga pratimo niz godina, od ranog djetinjstva, a čije rentgenograme pluća iznosimo u prilogu. Isto tako je karakterističan slijedeći naš slučaj bolesnika A. F. starog 30 godina (sl. 2) sa slijedećim nalazima: rođen 1942. godine. Od ranog djetinjstva postoje smetnje sa



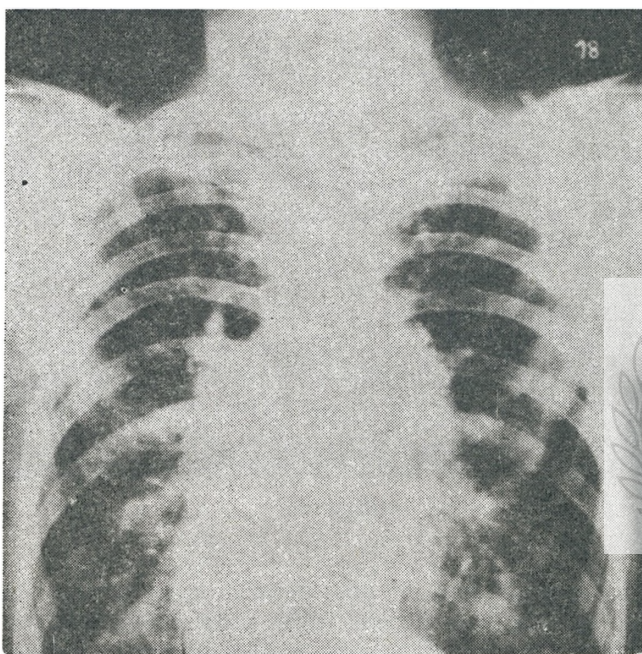
Slika 1.



strane respiratornog sistema u vidu češćih upala pluća, kašlja i iskašljavanja. 1954. godine kao dječak prvi puta hospitaliziran radi istih smetnji. Kasnije u više navrata ležao u stacionarnim ustanovama zbog istog razloga. Posljednji dolazak uslijedio je poslije ponovne temperature, dispoe, kašlja, bolova u prsima i subdekompenzacije. Karakteristični nalaz pectus carinatusa, uz bačvasti toraks sa auskultatornom masom bronhitičnih hropaca. Jetra uvećana za 3 pp. Retgenski nalaz pluća: obostrano od apeksa do baze trakasti, a znatnim dijelom i sačasti izgled uz pojedine emfizematozne plaže, vrlo nisko položene dijafragme. Luk pulmonalke izrazito prominentan.

Nalaz elektrolita znoja: hlor — 86 mEq/l a Na 143 mEq/l. Lipaza i tripsin izrazito smanjeni, što govori u prilog insuficijencije egzogenog pankreasa. Izvanredno karakteristični anamnestički podaci o oboljenju iz najmlađih dana kojih se pacijent sjeća, niz hospitalizacije, teške bronhopulmonalne promjene sa izrazitim pectus carinatusom, pozitivni test znoja sa 90 mEq/l hlora i 145 mEq/l natrijuma, digestivne smetnje, sve nedvojbeno govori u prilog mukoviscidoze. Iako je slučaj u ad vitam prognostički vrlo loš, pacijent je doživio 30 godina.

Međutim, interesantan je još neriješen problem heterozigota. Israel i Debris smatraju da na osnovu dijagnostike putem ispitivanja hlora u znoju postoji visoko signifikantna razlika između grupe sa opstruktivnim sindromom i kontrolne grupe, uzevši granicu pozitivnosti iznad 60 mEq/l. Po njima, kod heterozigota često postoje latentne, skrivene lagane forme koje se u djetinjstvu ne javljaju. Tek kasnije one se mogu odraziti na respiratorni sistem. Prema Spock-u i sar. [cit. prema J. P. De Kalbermatennu (6)], u serumu oboljelih pacijenata postoji jedna makroglobulinska frakcija koja ometa ciliarnu funkciju bronhijalne sluznice kod mukoviscidoze. Neki su to zapazili i kod heterozigota.

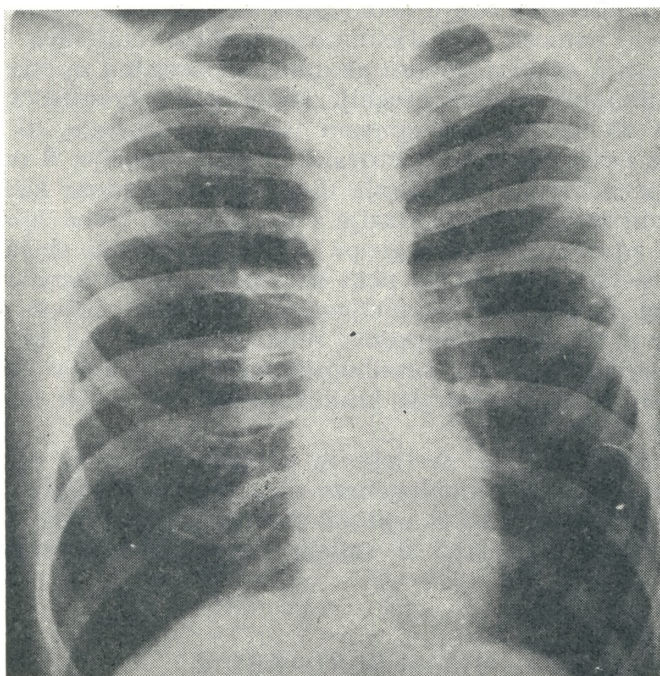


Slika 2.

Mukoviscidoza odraslih razlikuje se, pored ostalog, od one kod djece po tome da se digestivne smetnje ili ne javljaju ili su vrlo diskretne, a da u stvari dominiraju samo respiratorne. Ukoliko postoje promjene na digestivnome planu, to je deficit u lipazi, amilazi i tripsinu. Pošto je dijagnostika mukoviscidoze kod odraslih delikatnija, to bi pored klasične metode ispitivanja hlora i natrijuma u znoju trebalo da se radi i test iz pljuvačke, noktiju, kao i rektalne sluznice, što je već prije toga navedeno.

Svakako da problem heterozigota ostaje do ovog časa još neriješen. Po Spock-u makroglobulinska frakcija roditelja bolesne djece in vitro isto tako utječe na ciliarni aparat, što bi moglo da posluži za eventualnu trijažu heterozigota.

U sklopu hronično-opstruktivnih sindroma, uloga mukoviscidoze može da se reperkutira i pojavom emfizema. Koch (8) je u porodica sa fibrozom pankreasa ustanovio veću učestalost difuznoag plućnog emfizema, a Karlich i Ternaki (7) u grupi od 33 odrasla sa dijagnozom astme, hroničnog bronhitisa i emfizema našli su 11 pozitivnih nalaza kod mukoviscidoze. Kod odraslih — kao što se može iz prethodnoga zaključiti — preovlađuje bronhijalna komponenta koja se odražava hroničnim bronhitisom, sukcesivnim bronhopneumopatijama uz izraženi opstruktivni emfizem i bronhiektazije. Te lokalizovane bulozne formacije dovode i do spontanih pneumotoraksa. Rentgenološki kod mukoviscidoze ustanovljava se čitav različiti aspekt slika od početnih grubotrakastih sjena koje prate bronhijalne ogranke, lokaliziranih atelektaza, emfizema, bronhiektatičnih slika, da bi u daljem, uznapredovalom toku došlo do niza bizarnih sjena.



Slika 3.

Karakterističan slučaj iz našega materijala sa izrazitim kliničko-rentgenološkim aspektom emfizema odnosi se na bolesnika S. P. starog 31 godinu: iz porodične anamneze ustanovljeno je da je jedna sestra umrla u 10. godini života od upale pluća. Lična: prije 8 godina prve registrirane upale pluća, a otada još do prijema imao je još pet, i to dva puta lijevo i tri puta desno. Ustanovljen sinusitis a u lijevom maksilarnom sinusu polip. Laboratorijski nalazi: BK direktno i kulturno neg. PPD 7 mm, SE 5/15, urin b. o. u KS jedna leukopenija. Hlor u znoju 220 mEq/1, Tripsin u stolici izrazito smanjen. Rentgenološki nalaz pluća: izrazita prosvijetljenost plućnih polja sa nisko položenim dijafragmama. (Sl. 3).



Razmatrajući djelovanje jednog proteolitičkog enzima iz egzokrinog pankreasa, posebno elastaze, ustanovljeno je da je antielastično djelovanje izraženije kod djece sa mukoviscidozom. Po J. Brunu i saradnicima (3) kod odraslih među različitim tipovima emfizema — specijalno u grupi esencijalnih emfizema i plućnih destrukcija, ustanovljen je vrlo visoki procenat sa povišenim antielastičnim djelovanjem, što bi govorilo u prilog genetskih smetnji i dopušta tumačenje da trofičnost elastičnoga tkiva plućnog intersticijuma rezultat je proteolitičkog djelovanja kompleksa elastaze.

ZAKLJUČAK

Iako naš materijal nije suviše obilan, smatramo da se problem mukoviscidoze treba razmatrati kao dio etiološkoga faktora u izvjesnom manjem procentualnom broju hronično-opstruktivnoga sindroma. Takav zaključak nam nameću već djelomično iznijete činjenice kao što je pad mortaliteta u dječjoj dobnoj skupini, neposredna upotreba antibiotika kod bronhopulmonalnih afekcija kao i niza sekretolitičnih lijekova koji pomažu da se viskozni sputum lakše odstranjuje, da ne bi bio locus minoris rezistencije za opetovane plućne infekcije. S druge strane ne može se prenebreći i ispitivanje uloge mukoviscidoze kod hroničnih bronhitisa, emfizema, bronhiektazija i povećanoga nivoa hlora u znoju u odnosu na zdrave kontrolne grupe. Naši pojedinačni slučajevi mukoviscidoze odraslih od kojih su neki tek naknadno dijagnosticirani, govore u prilog mogućnosti preživljavanja iz mlađe dobne skupine ili kasnije pojave klasičnih simptoma mukoviscidoze, što bi govorilo o postojanju latentnih, lakših bronhopulmonalnih afekcija koje u ranoj dobnoj skupini nisu dominirale kliničkom slikom, a tek kasnije su se manifestirale.

Iako postoji još niz neriješenih problema u ovoj domeni, smatramo da u rješavanju etiopatogeneze niza hronično opstruktivno-respiratornih smetnji — ukoliko za njih ne postoji odgovarajuće objašnjenje, treba pribjeći i dijagnostici u smislu genetskih promjena mukoviscidoze.

HIŠAM SERDAREVIĆ

DIE ROLLE DER MUCOVISCIDOSE IM CHRONISCHEN OBSTRUKTIVEN SYNDROM BEI ERWACHSENEN

ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl unser Material nicht sehr umfangreich ist, sind wir doch der Meinung, dass das Problem der Mucoviscidosis als ein Teil des etiologischen Faktors im geringeren Prozentsatz bei chronisch-obstruktiven Syndrom erfasst sein soll. Auf solche Schlußfolgerung zwingen uns die bereits angeführten Tatsachen: die Minderung des Sterblichkeit im Kindersalter, die unmittelbare Anwendung der Antibiotika bei pulmonalen Affektionen, sowie eine Reihe sekretolytischer Mittel, welche eine leichtere Ausscheidung des viskösen Sputum ermöglichen,

welcher nicht mehr zum locus minoris der Resistenz für wiederholte Lungenaffektionen wird. Andererseits man kann nicht entgehen auch die Prüfung der Rolle der Mucoviscidosis bei chronischer Bronchitis, Emphysem, Bronchiektasien und den erhöhten Spiegel des Chlors im Schweiß im Verhältniss auf die gesunde Kontrollgruppe. Einige von unseren Fällen der Mucoviscidosis bei Erwachsenen, von denen manche erst nachträglich diagnostiziert wurden, sprechen zu Gunsten des Überlebens aus jüngerer Altersgruppe oder einer späteren Erscheinung klassischer Symptomen der Mucoviscidosis. Das könnte sprechen für Bestehen latenter, leichter bronchopulmonalen Affektionen, welche in jüngerer Altersgruppe noch nicht über das klinische Bild dominieren, sich doch später manifestieren. Obwohl noch eine Reihe ungelöster Probleme auf diesem Gebiet besteht, sind wir der Ansicht, dass man in der Lösung der Etiopathogenese der chronisch-obstruktiven respiratorischen Störungen — falls für dieselben keine adequate Erklärung besteht, auch der Diagnostik im Sinne genetischer Änderungen der Mucoviscidosis zutreten soll.

LITERATURA

- Bernard E., Israel L. and Debris M., *Chronic Bronchitis and Mucoviscidosis* — Amer. Rev. Resp. Dis. 1962, 85, 1, 22.
- Bernard E., Israel L. et Debris M., *La rôle de la mucoviscidose dans la pathologie de l'association bronchoemphysème ulcère digestive* — J. franc. méd. chir. thor. 1961, 16, 751.
- Brun J., Gilly R., Biot N., Perrin Fayolle M. et Kofman J., *Pouvoir antiélastique du serum à taux élève au cours de la mucoviscidose de l'enfant et ses variations lors de l'emphysème de l'adulte* — J. franc. méd. chir. thor. 1968, 12, 6, 663.
- Chabot J., Hoffstetter G., Lechien J., Israel-Asselain R., *Mucoviscidose de l'adulte. Sa place dans les broncho-pneumopathies chroniques* — Poumon et coeur 1971, 27.
- Coltman Ch. A. and Atwell R. J., *The electrolyte composition of normal adult sweat* — Amer. Rev. Resp. Dis. 1966, 93, 1, 62.
- De Kalbermatten, *La mucoviscidose, quelques aspects particuliers de la maladie chez l'adulte* — Poumon et coeur 1966, 24, 4, 459.
- Karlish A. J. and Ternaky A. L., *Mucoviscidosis as a factor in chronic lung disease in adults* — Lancet, 1966, 11, 7149, 514.
- Koch V. E., *Die erbliche Erwachsenmucoviscidosis und ihre Beziehungen zur Ulcus Krankheit* — Deutsch. Med. Wschr. 1959, 39, 1773.
- Mac Kendrick T., *Sweat sodium levels in normals subjects in fibrocystic patients and their relatives and in chronic bronchitic patients* — Lancet, 1962, 1, 183.
- Schwachman H., Kulczycki and Khaw K. T., *Studies in cystic fibrosis. A raport on sixty-five patient over 17 years of age* — Pediatrics, 1969, 36, 689.
- Schwachman H., Leubner H., Catzell P., *Mucoviscidosis* — Advanc. Pediat. 1955, 7, 249.
- Voog R., Ramband P. et Cabanel G., *Intèrêt du test de la soeur systematiques dans les bronchitis chroniques pour la depistage des mucoviscidoses a révélation tardive*. Poumon et coeur, 1971, 27, 1, 100.