

## **Estudio de la afectación pulmonar de la fibrosis quística mediante TCMD: 20 años con Bhalla.**

**Tipo:** Presentación Electrónica Educativa

**Gilda Morell González,** María Carolina Gutiérrez Ramírez, Luis González Ramos,

**Autores:** Renzo Javier Andrade Gonzáles, Elena López Banet, Carmen María Fernández Hernández

### **Objetivos Docentes**

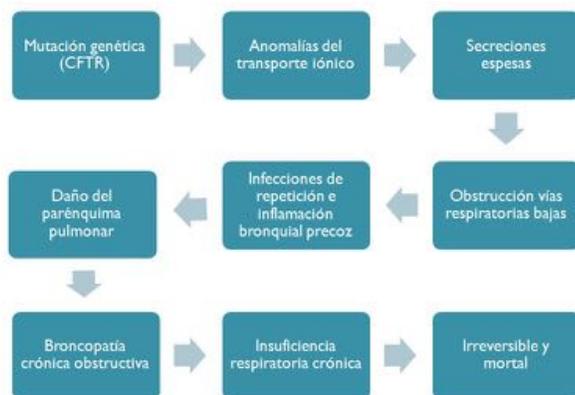
- Revisar los hallazgos radiológicos detectados en la TC de sujetos que han sido diagnosticados de fibrosis quística (FQ).
- Describir los puntos a seguir para su clasificación según la gravedad utilizando los criterios propuestos por Bhalla, presentando casos clínicos recogidos en nuestro hospital.

### **Revisión del tema**

#### **INTRODUCCIÓN:**

La fibrosis quística, o mucoviscidosis, es la enfermedad autosómica recesiva letal más frecuente en los individuos del norte de Europa. Esta enfermedad resulta de una mutación del gen que codifica la proteína transmembrana llamada CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), localizado en el brazo largo del cromosoma 7. La proteína CFTR es un canal iónico esencial para mantener el equilibrio iónico de las células epiteliales de diversos órganos gracias al intercambio de sodio y agua. Existen más de mil tipos de mutaciones de dicho gen, las cuales afectan tanto a la cantidad de proteínas que se expresan en las membranas como a la función de las mismas.

El resultado de la alteración del transportador es la producción de secreciones anómalas. En el caso concreto del pulmón, se produce un moco anormalmente espeso y viscoso que ocasiona inflamación crónica e infecciones de repetición que terminan formando bronquiectasias, entre otras alteraciones estructurales, que ocasionan un daño parenquimatoso irreversible. La afectación pulmonar es la principal causa de morbimortalidad y es la responsable de la inmensa mayoría de las muertes ([Fig. 1](#)). No obstante, no debemos olvidar que la fibrosis quística es una enfermedad multisistémica que afecta a diversos órganos como el páncreas, el tracto gastrointestinal, hígado, vía biliar y los riñones, entre otros.



### **SISTEMA DE PUNTUACIÓN PROPUESTO POR BHALLA:**

La tomografía computarizada (TC) es la mejor técnica para evaluar el daño pulmonar en pacientes con fibrosis quística y el marcador más sensible y precoz de las alteraciones estructurales.

Existen diversos sistemas de puntuación para la evaluación del daño pulmonar mediante TC en estos pacientes. El sistema de puntuación propuesto por Bhalla (Radiology 1991; 179:783-8) es uno de los más extendidos y es el que utilizamos en nuestro centro. Permite evaluar el daño pulmonar de manera objetiva y presenta una buena correlación con las pruebas funcionales pulmonares por lo que se emplea a modo de idioma común entre diferentes radiólogos, a la vez que entre clínicos y radiólogos. Por todo ello, se trata de una herramienta comparativa que nos permite evaluar la evolución de la afectación estructural pulmonar en un mismo paciente o entre distintos pacientes.

La clasificación de Bhalla evalúa los siguientes parámetros:

- La presencia de bronquiectasias, su severidad y su extensión.
- La presencia de engrosamiento peribronquial y su severidad.
- La presencia de tapones mucosos y su extensión.
- La presencia de bronquiectasias saculares o abscesos parenquimatosos y su extensión.
- El número de generaciones bronquiales implicadas (bronquiectasias y tapones mucosos)
- El número de bullas y si la afectación es unilateral o bilateral.
- La presencia de enfisema y su extensión.
- La presencia de consolidaciones pulmonares o atelectasias.

A continuación, explicamos el sistema de puntuación y como calcular el resultado. La plantilla para el cálculo según este sistema (Fig. 2), contempla nueve categorías: en las siete primeras podemos otorgar una puntuación igual a 0, 1, 2 o 3, mientras que en las dos últimas solo podemos asignar las cifras 0, 1 o 2. Daremos 0 puntos a la ausencia de alteración, es decir, a la normalidad, y daremos 1-3 puntos según la gravedad o extensión de la alteración en cuestión. De este modo, otorgaremos 1 punto a la forma más leve o de menor extensión y 3 puntos (2 puntos en el caso de los dos últimos apartados) a la forma más grave o de mayor extensión de la alteración.

Plantilla para cálculo según el sistema de puntuación de Bhalla				
Categorías	Puntuación			
	0	1	2	3
Gravedad bronquiectasias	Ausente	Leve (diámetro luz discretamente mayor que el de la arteria adyacente)	Moderada (luz 2-3 veces mayor que diámetro arteria)	Grave (luz > 3 veces el diámetro de la arteria)
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Leve (engrosamiento pared igual al diámetro vaso adyacente)	Moderado (engrosamiento pared 1-2 veces diámetro vaso)	Grave (engrosamiento >2 veces el diámetro vaso)
Extensión bronquiectasias (nº segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Extensión tapones mucosos (nº segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Saculaciones o abscesos (nº segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Generaciones de divisiones bronquiales implicadas (bronquiectasias/tapones)	Ausente	Hasta 4ª GE	Hasta 5ª GE	Hasta 6ª GE y distal
Número de bullas	Ausente	Unilateral (≤4)	Bilateral (≤4)	>4
Enfisema (nº segmentos)	Ausente	1 a 5	>5	
Atelectasias/ consolidaciones	Ausente	Subsegmentarias	Segmentarias/ Lobares	

Como podemos observar, la mayor suma posible de puntos es 25. Sin embargo, la puntuación global que nos informa acerca del grado de afectación pulmonar se obtiene de restar a 25 el total de puntos que hemos obtenido con la suma de los puntos de los diferentes apartados. Es decir, en la puntuación global, 25 puntos correspondería al menor daño pulmonar posible y 0 puntos a la mayor gravedad y afectación pulmonar. Por ejemplo, si obtenemos una suma de puntos igual a 8, la puntuación global del paciente sería 17, esto es, 25 menos 8.

***Puntuación global en la escala Bhalla = 25 - suma de los puntos obtenidos.***

Bhalla propone, además, que se añada al resultado obtenido, las letras T (“thickening”: engrosamiento) o P (“plugs”: tapones) en caso de existir engrosamiento peribronquial o tapones mucosos, respectivamente, ya que son hallazgos relevantes, implicados en la patogénesis de la enfermedad.

### ***¿Cómo puntuamos los diferentes apartados?***

#### 1. Gravedad de las bronquiectasias ([Fig. 3](#), [Fig. 4](#), [Fig. 5](#), [Fig. 6](#)):

- 1 punto (leve): el diámetro de la luz del bronquio es discretamente mayor que el diámetro del vaso adyacente.
- 2 puntos (moderado): el diámetro de la luz del bronquio es 2 o 3 veces el diámetro del vaso adyacente.
- 3 puntos (grave): el diámetro de la luz del bronquio es mayor que 3 veces el diámetro del vaso adyacente.

#### 2. Gravedad del engrosamiento peribronquial ([Fig. 7](#), [Fig. 8](#), [Fig. 9](#), [Fig. 10](#), [Fig. 11](#)):

- 1 punto (leve): el grosor de la pared del bronquio similar al diámetro del vaso adyacente.
- 2 puntos (moderado): el grosor de la pared del bronquio es mayor que el diámetro del vaso adyacente pero menos del doble.
- 3 puntos (grave): el grosor de la pared del bronquio es mayor que dos veces el diámetro del vaso adyacente.

*Para la evaluación de las categorías 3-5 recordaremos brevemente la segmentación*

pulmonar ([Fig. 12](#), [Fig. 13](#), [Fig. 14](#), [Fig. 15](#), [Fig. 16](#)). Ver anexo I.

3. Extensión de las bronquiectasias ([Fig. 17](#), [Fig. 18](#)):

- 1 punto: afectación de 1 a 5 segmentos pulmonares.
- 2 puntos: afectación de 6 a 9 segmentos pulmonares.
- 3 puntos: afectación de 10 o más segmentos pulmonares.

4. Extensión de los tapones mucosos ([Fig. 19](#)):

- 1 punto: afectación de 1 a 5 segmentos pulmonares.
- 2 puntos: afectación de 6 a 9 segmentos pulmonares.
- 3 puntos: afectación de 10 o más segmentos pulmonares.

5. Extensión de las saculaciones o abscesos ([Fig. 20](#)):

- 1 punto: afectación de 1 a 5 segmentos pulmonares.
- 2 puntos: afectación de 6 a 9 segmentos pulmonares.
- 3 puntos: afectación de 10 o más segmentos pulmonares.

6. Generaciones bronquiales ([Fig. 21](#)) afectas por las bronquiectasias/tapones mucosos ([Fig. 22](#)):

- 1 punto: afectación hasta la cuarta generación bronquial.
- 2 puntos: afectación hasta la quinta generación bronquial.
- 3 puntos: afectación hasta la sexta generación bronquial y distal.

7. Bullas ([Fig. 23](#)):

- 1 punto: unilateral (hasta 4 bullas).
- 2 puntos: bilateral (hasta 4 bullas).
- 3 puntos: 5 bullas o más (unilateral o bilateral).

8. Enfisema ([Fig. 24](#), [Fig. 25](#)):

- 1 punto: afectación de 1 a 5 segmentos pulmonares.
- 2 puntos: afectación de 6 o más segmentos pulmonares.

9. Atelectasia/consolidación ([Fig. 26](#), [Fig. 27](#), [Fig. 28](#)):

- 1 punto: subsegmentaria.

- 2 puntos: segmentaria / lobar.

### **ACLARACIONES:**

En caso de que la severidad de las bronquiectasias o el engrosamiento peribronquial no sea uniforme, Bhalla propone que se elija la puntuación más generalizada. Por ejemplo, si en un paciente tenemos dilataciones bronquiales severas (3 puntos) en cinco segmentos pulmonares y bronquiectasias moderadas (2 puntos) en un segmento pulmonar, debemos otorgar 3 puntos en el apartado “gravedad de las bronquiectasias”. Sin embargo, si no existiera un grado de afectación dominante, puntuaríamos conforme a la mayor gravedad observada ([Fig. 11](#)).

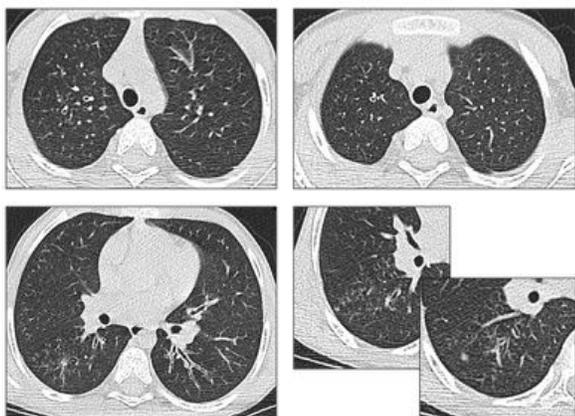
En cuanto a las generaciones bronquiales implicadas, en caso de que haya varias generaciones implicadas tomaremos la afectación más distal existente y, por tanto, la que tiene mayor puntuación. Por ejemplo, si las bronquiectasias llegan hasta la quinta generación pero vemos tapones mucosos que afectan hasta la sexta generación bronquial, daremos una puntuación de 3 en el apartado “generaciones bronquiales implicadas”.

Puede ser difícil distinguir entre una bulla y una saculación bronquial. Para poder diferenciarlos, debemos tener en cuenta que las bullas tienen una distribución periférica, con amplio contacto pleural y no comunican con el árbol bronquial, a diferencia de las saculaciones, que se continúan con los bronquios ya que se tratan de grandes dilataciones de los mismos ([Fig. 20](#)).

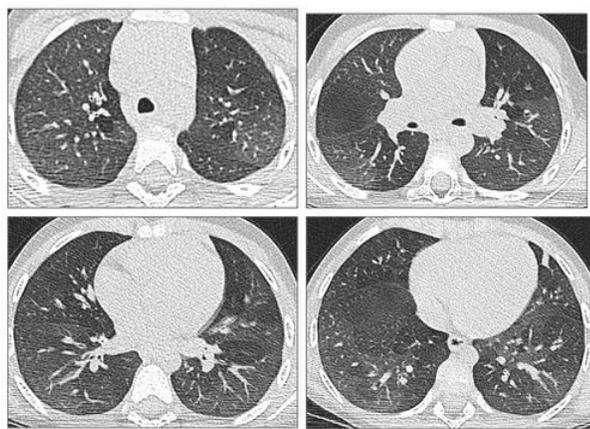
### **CASOS CLÍNICOS:**

A continuación, presentamos unos casos prácticos para que aplique los conocimientos adquiridos y calcule la puntuación según la clasificación de Bhalla.

Caso 1: [Fig. 29](#). Solución en [Fig. 30](#), [Fig. 31](#).



Caso 2: [Fig. 32](#). Solución en [Fig. 33](#), [Fig. 34](#).



**Anexo I: Segmentación pulmonar (Fig. 12, Fig. 13, Fig. 14, Fig. 15, Fig. 16).**

Pulmón derecho:

- Lóbulo superior derecho (LSD)
  - Segmento api cal
  - Segmento posterior
  - Segmento anterior
- Lóbulo medio (LM)
  - Segmento medial
  - Segmento lateral
- Lóbulo inferior derecho (LSD)
  - Segmento superior
  - Segmento basal medial
  - Segmento basal lateral
  - Segmento basal posterior

Pulmón izquierdo:

- Lóbulo superior izquierdo (LSI)
  - Segmento api coposterior
  - Segmento anterior
  - Segmento lingular superior
  - Segmento lingular inferior
- Lóbulo inferior izquierdo (LSI)
  - Segmento superior
  - Segmento basal medial
  - Segmento basal lateral
  - Segmento basal posterior

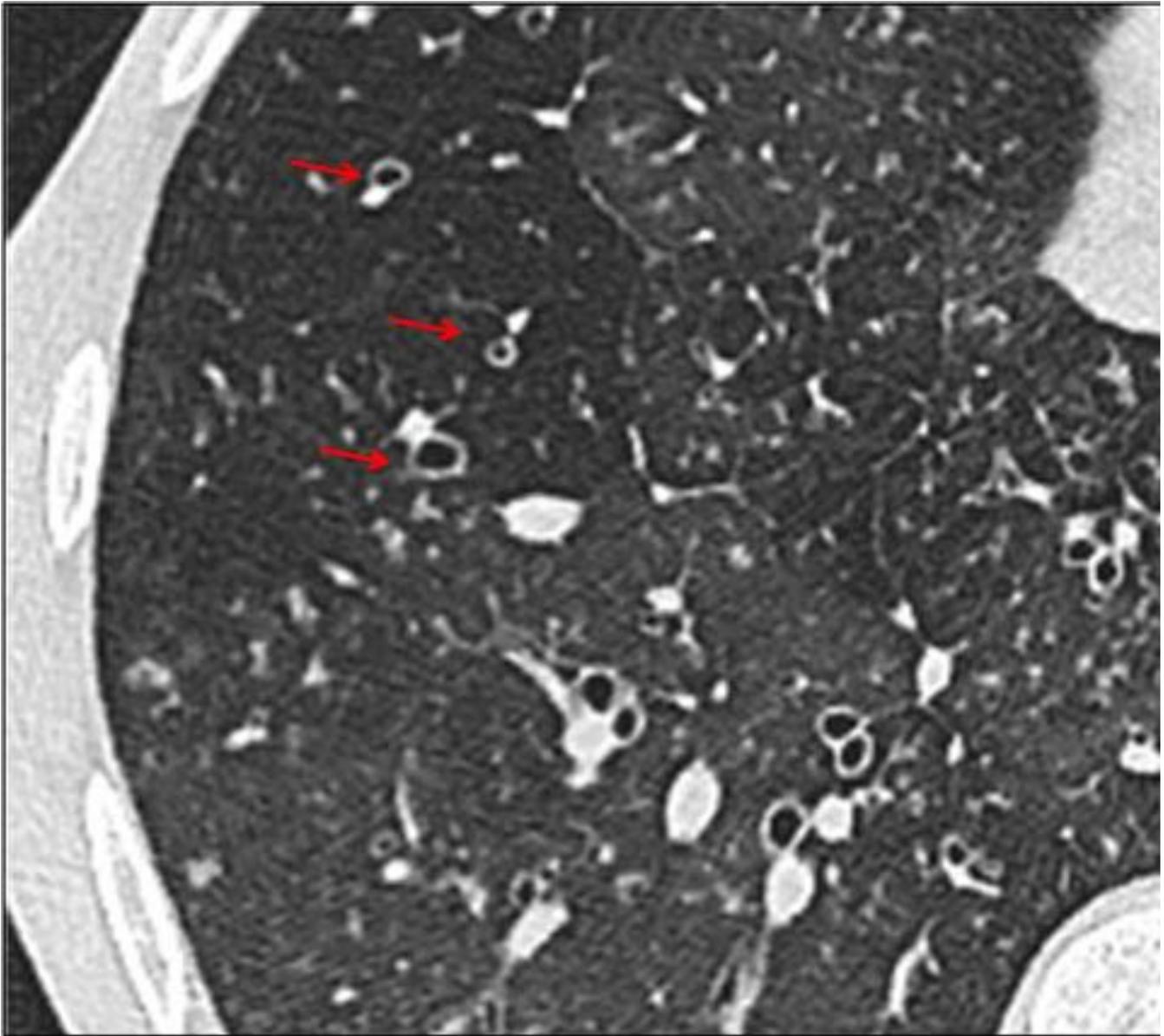
**Imágenes en esta sección:**



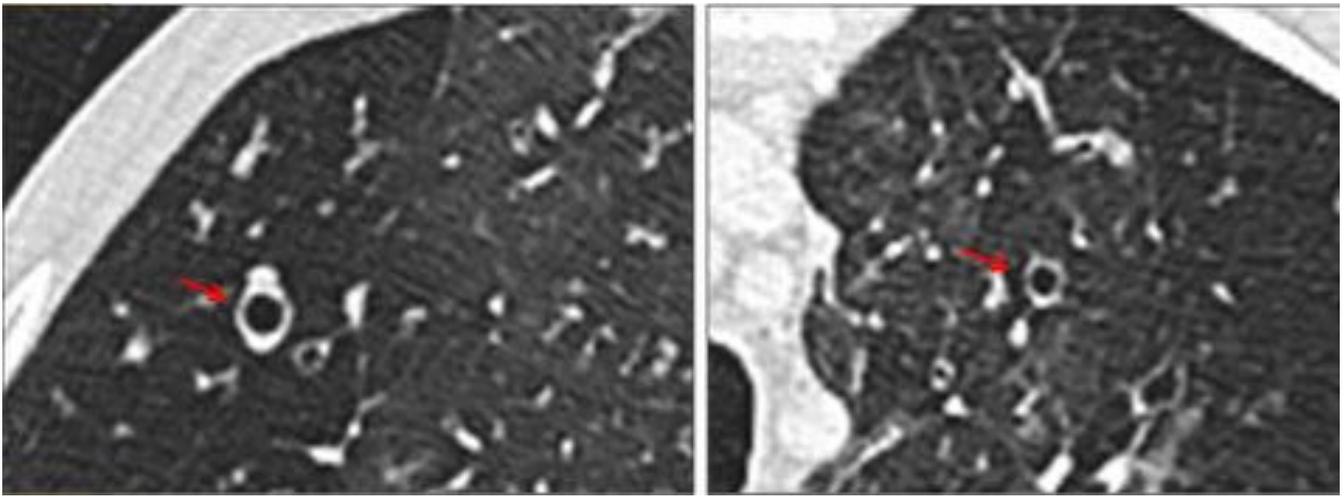
**Fig. 1:** Patogenia de la afectación pulmonar en la fibrosis quística.

Plantilla para cálculo según el sistema de puntuación de Bhalla				
Categorías	Puntuación			
	0	1	2	3
Gravedad bronquiectasias	Ausente	Leve (diámetro luz discretamente mayor que el de la arteria adyacente)	Moderada (luz 2-3 veces mayor que diámetro arteria)	Grave (luz > 3 veces el diámetro de la arteria)
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Leve (engrosamiento pared igual al diámetro vaso adyacente)	Moderado (engrosamiento pared 1-2 veces diámetro vaso)	Grave (engrosamiento >2 veces el diámetro vaso)
Extensión bronquiectasias (nº segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Extensión tapones mucosos (nº segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Saculaciones o abscesos (nº segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Generaciones de divisiones bronquiales implicadas (bronquiectasias/tapones)	Ausente	Hasta 4ª GE	Hasta 5ª GE	Hasta 6ª GE y distal
Número de bullas	Ausente	Unilateral (≤4)	Bilateral (≤4)	>4
Enfisema (nº segmentos)	Ausente	1 a 5	>5	
Atelectasias/ consolidaciones	Ausente	Subsegmentarias	Segmentarias/ Lobares	

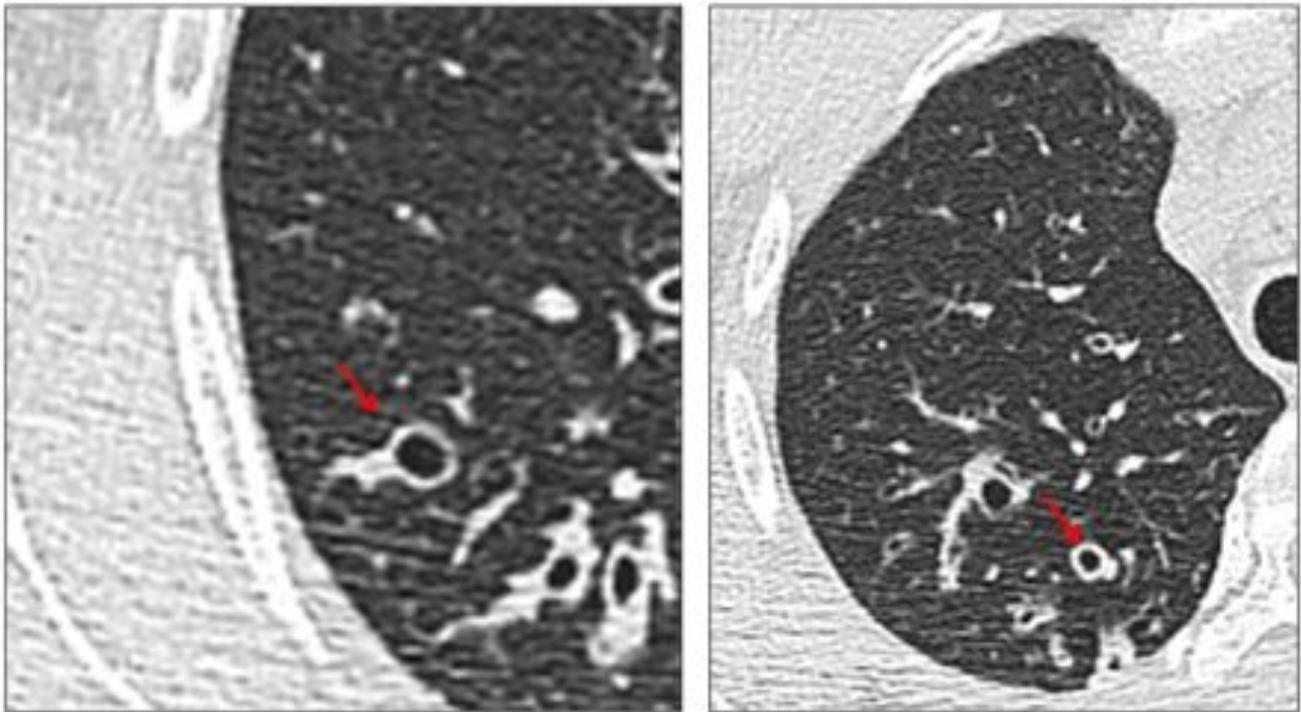
Fig. 2: Plantilla para cálculo según el sistema de puntuación de Bhalla.



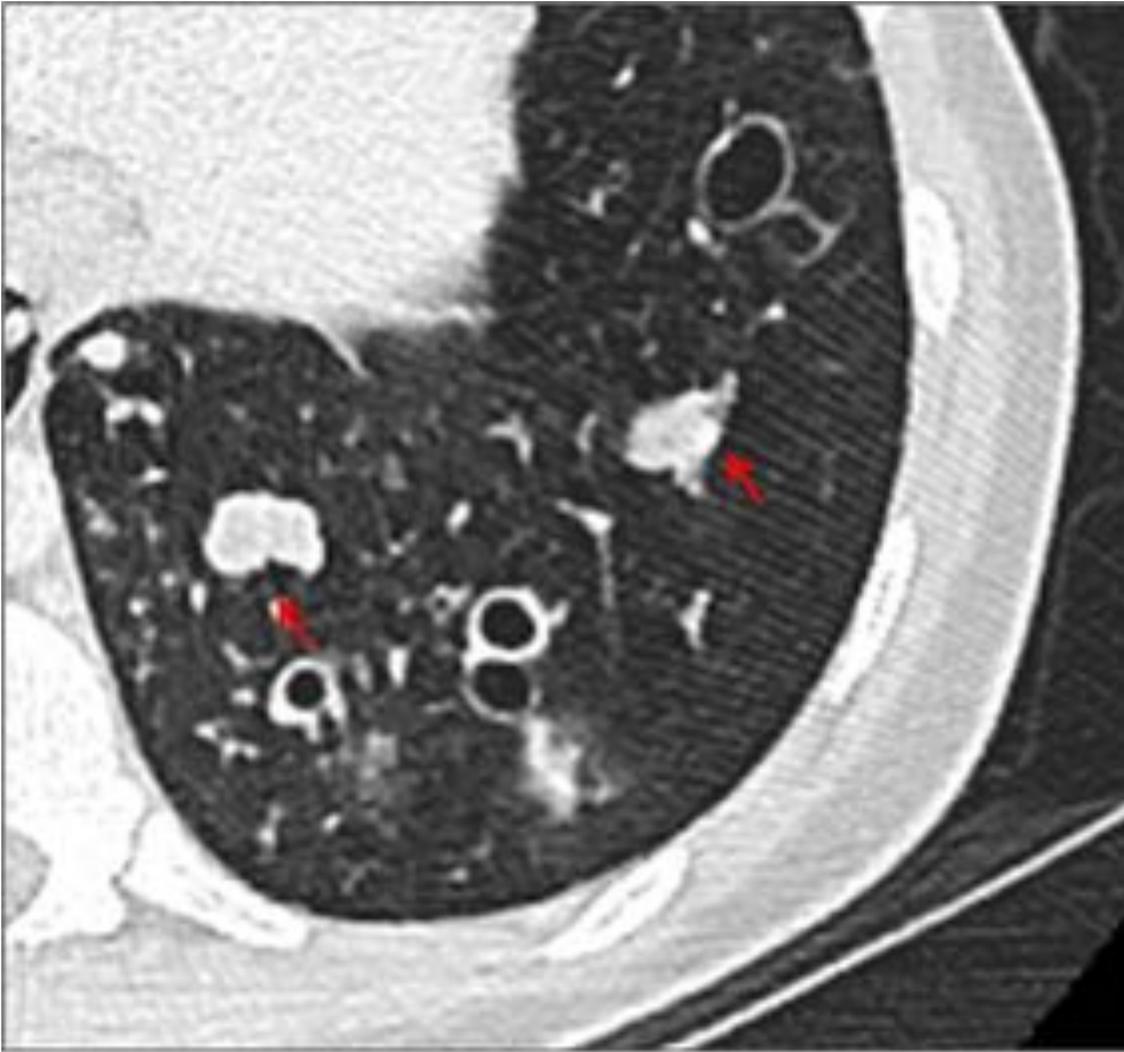
**Fig. 3:** Gravedad bronquiectasias. Leve (1 punto): el diámetro de la luz del bronquio es discretamente mayor que el diámetro del vaso adyacente (flechas).



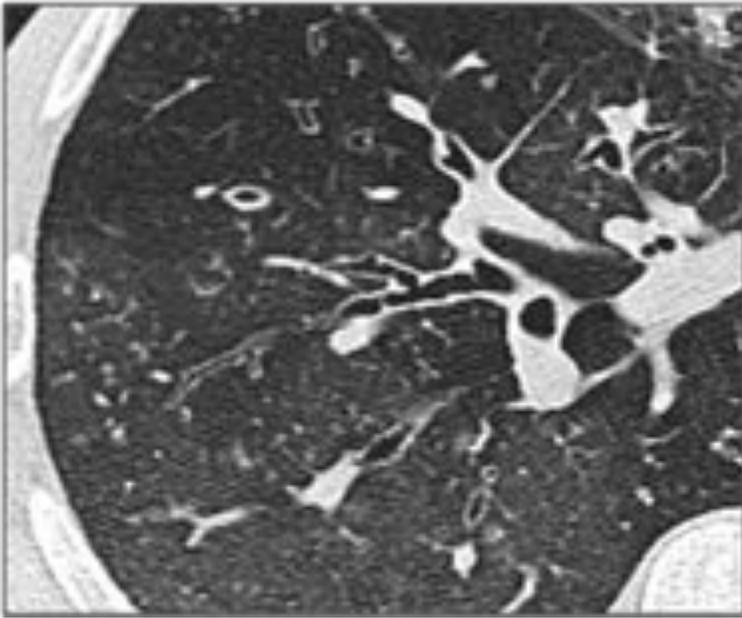
**Fig. 4:** Gravedad de las bronquiectasias. Moderada (2 puntos): el diámetro de la luz del bronquio es 2 o 3 veces el diámetro del vaso adyacente.



**Fig. 5:** Gravedad de las bronquiectasias. Moderada (2 puntos): el diámetro de la luz del bronquio es 2-3 veces el diámetro del vaso adyacente.



**Fig. 6:** Gravedad de las bronquiectasias. Grave (3 puntos): el diámetro de la luz del bronquio es mayor que 3 veces el diámetro del vaso adyacente. Algunas están ocupadas por secreciones (flechas).

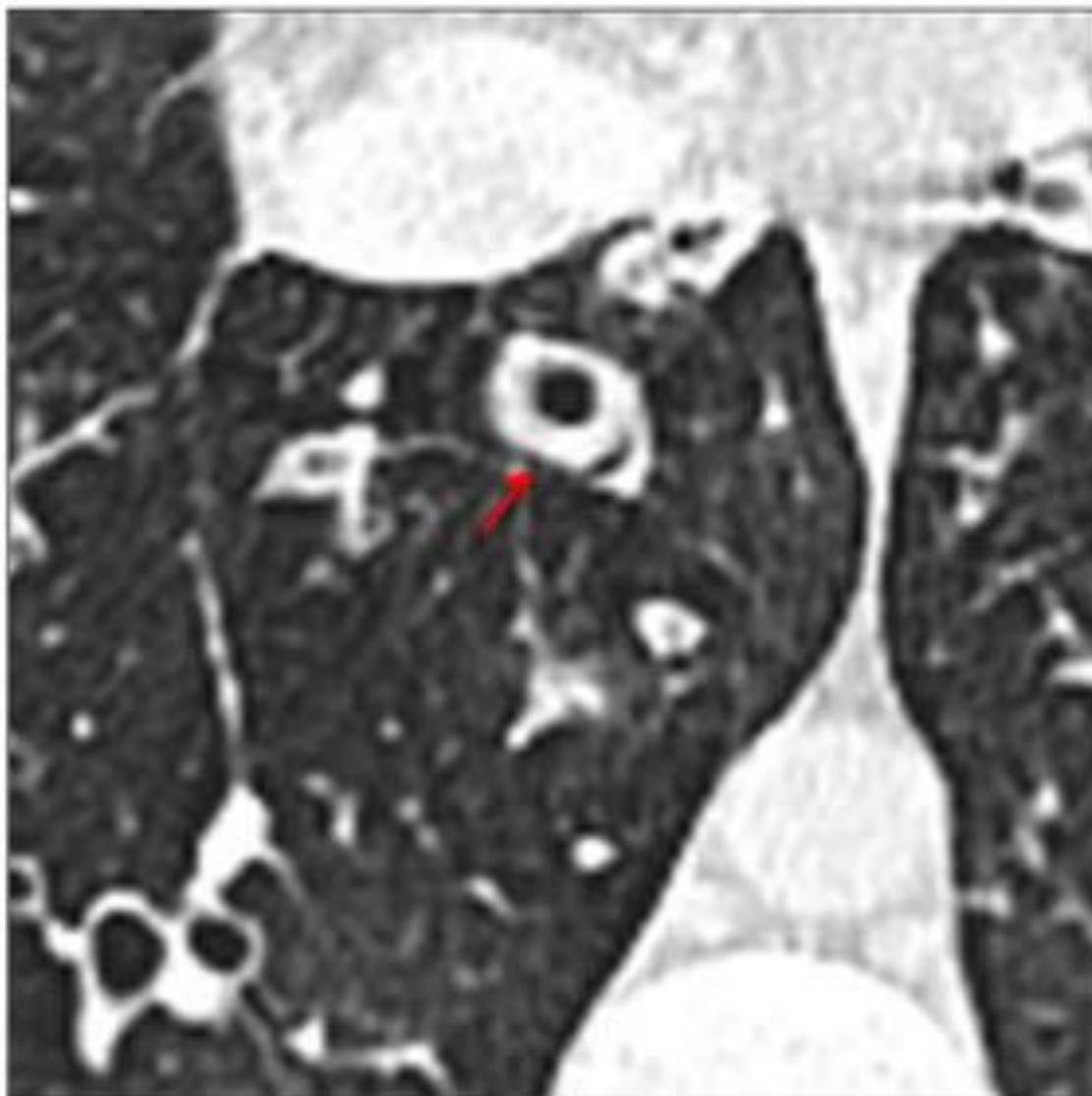


**Fig. 7:** Gravedad del engrosamiento peribronquial. Leve (1 punto): el grosor de la pared del bronquio similar al diámetro del vaso adyacente.

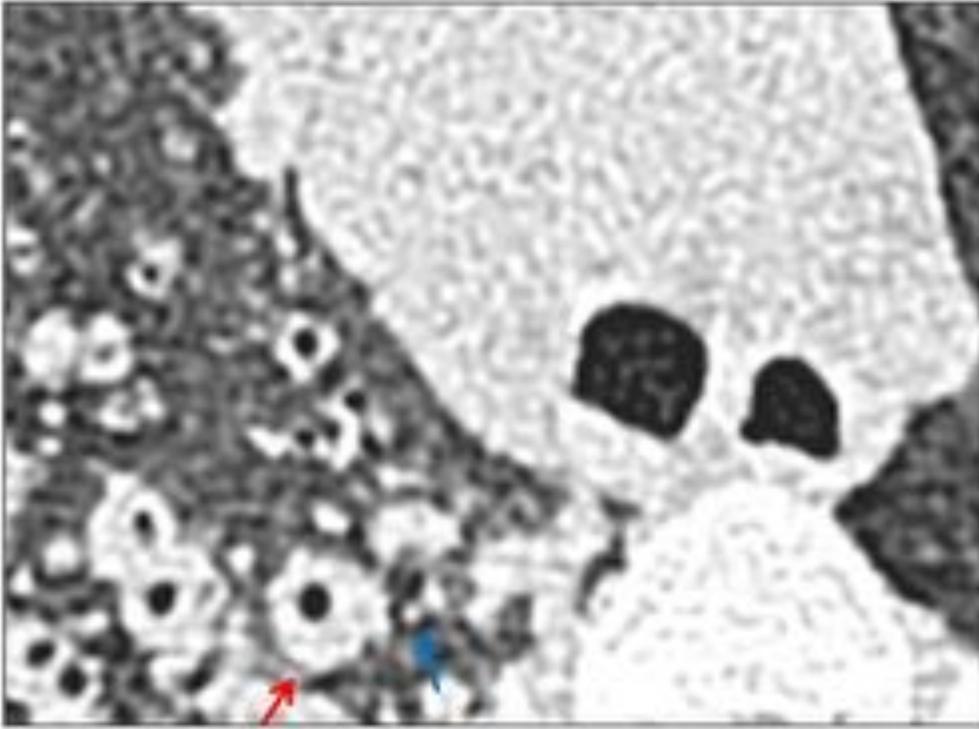


**Fig. 8:** Gravedad del engrosamiento peribronquial. Leve (1 punto): el grosor de la pared del bronquio

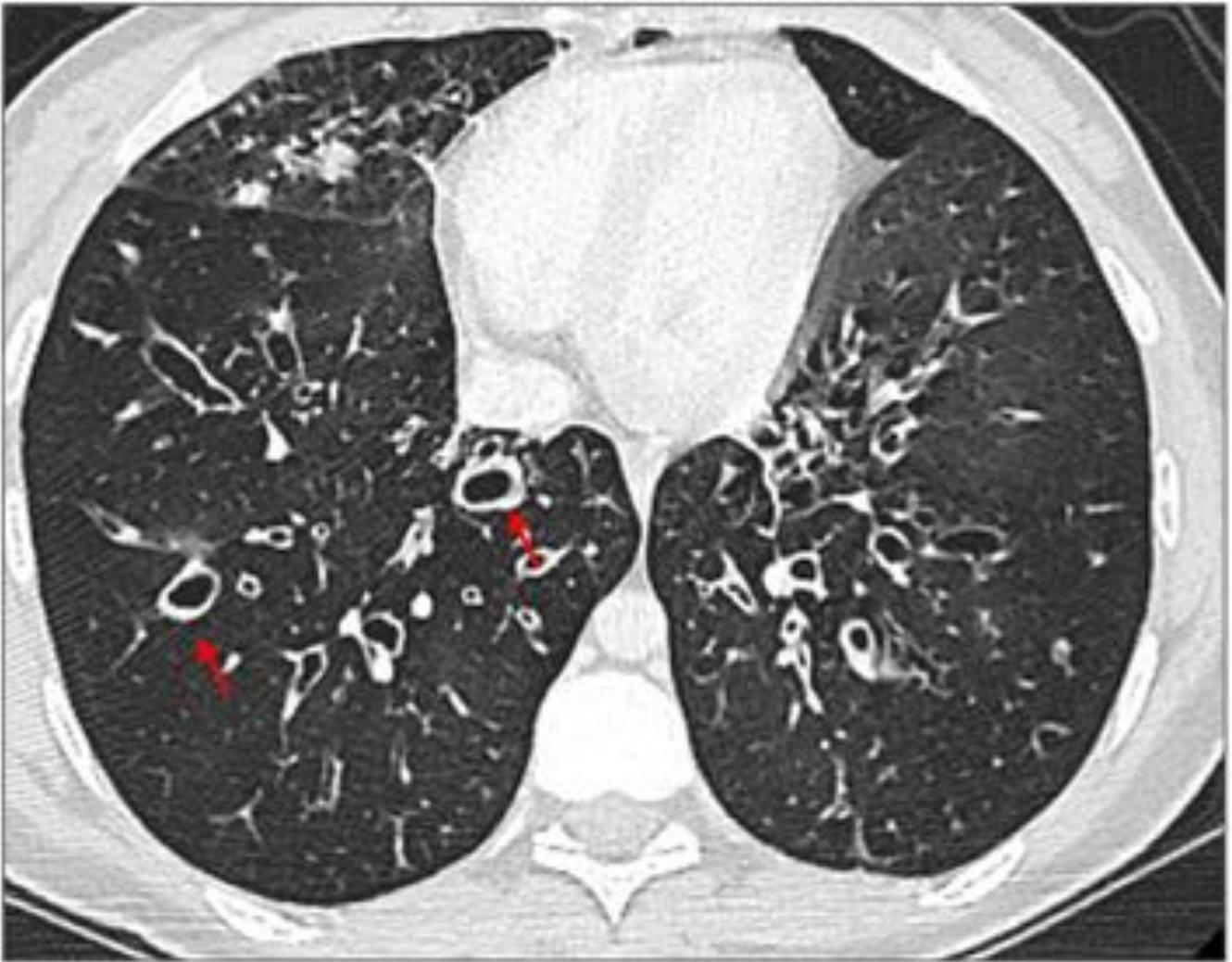
similar al diámetro del vaso adyacente.



**Fig. 9:** Gravedad del engrosamiento peribronquial. Moderado (2 puntos): el grosor de la pared del bronquio es mayor que el diámetro del vaso adyacente pero menos del doble.



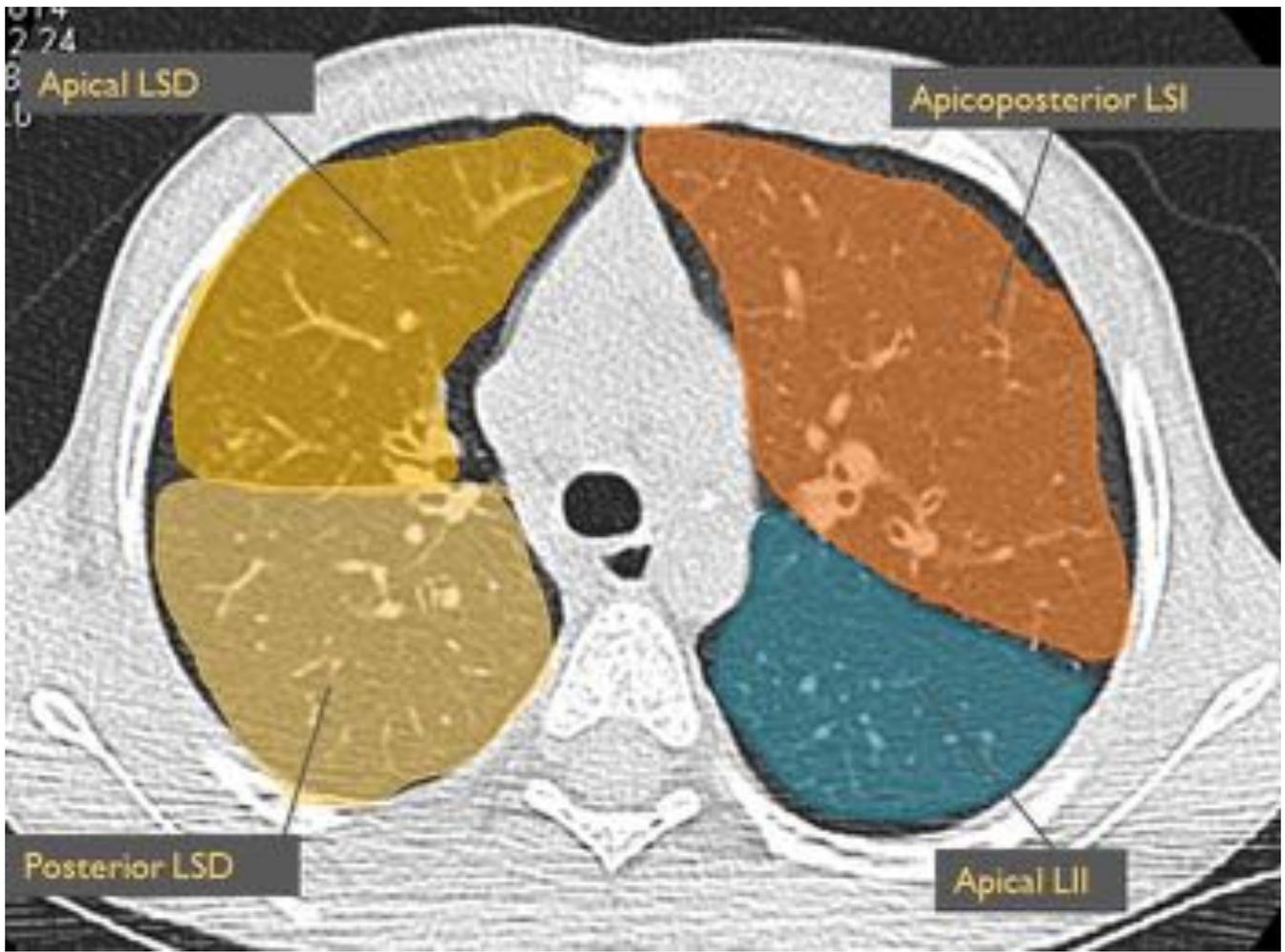
**Fig. 10:** Gravedad del engrosamiento peribronquial. Grave (3 puntos): el grosor de la pared del bronquio (flecha roja), es mayor que dos veces el diámetro del vaso adyacente (flecha azul).



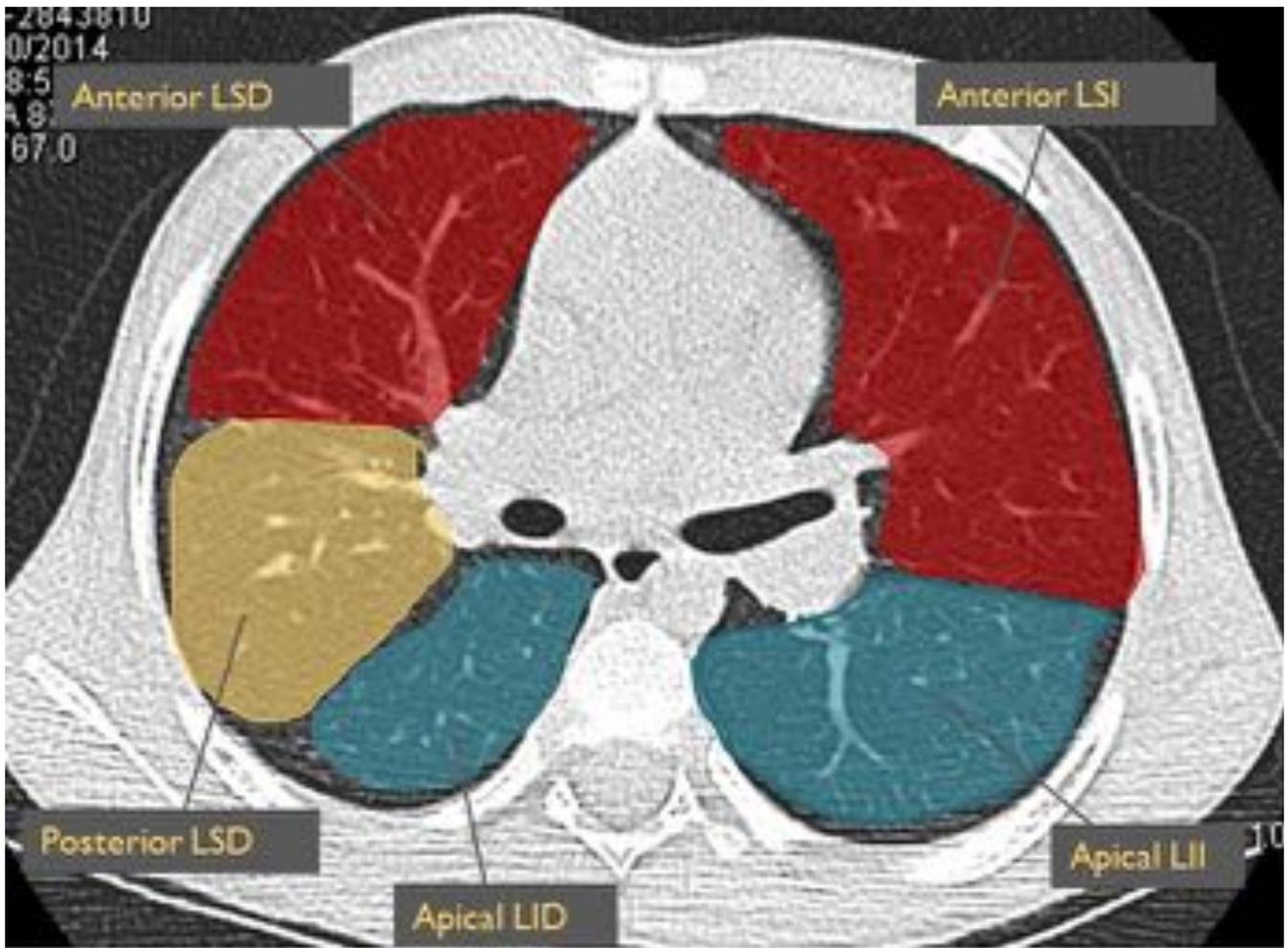
**Fig. 11:** Gravedad del engrosamiento peribronquial. Engrosamiento peribronquial moderado (fechas rojas). En este caso el engrosamiento peribronquial se puntuó con 1 punto, ya que era el patrón predominante.



**Fig. 12:** Segmentación pulmonar



**Fig. 13:** Segmentación pulmonar (continuación).



**Fig. 14:** Segmentación pulmonar (continuación).

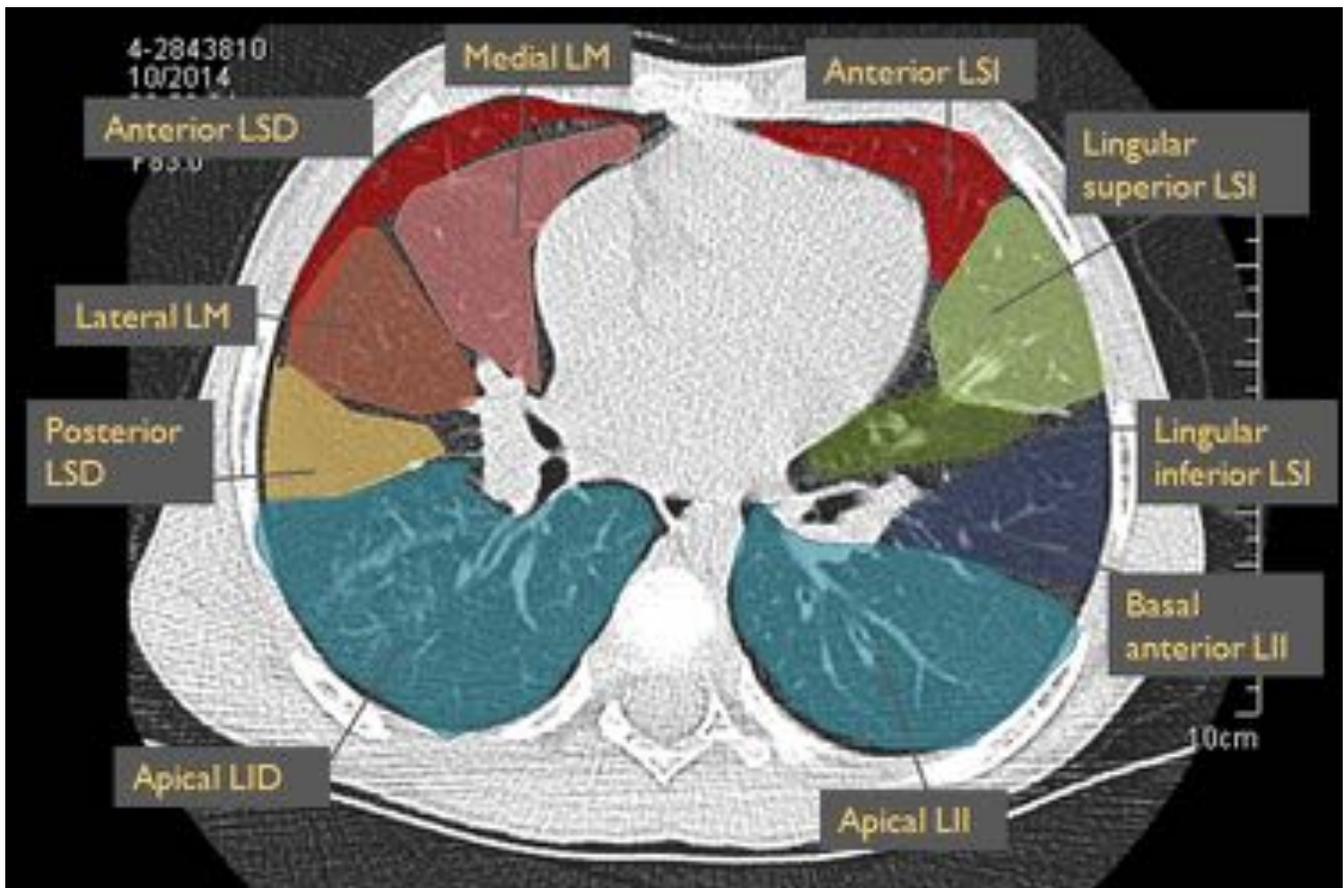
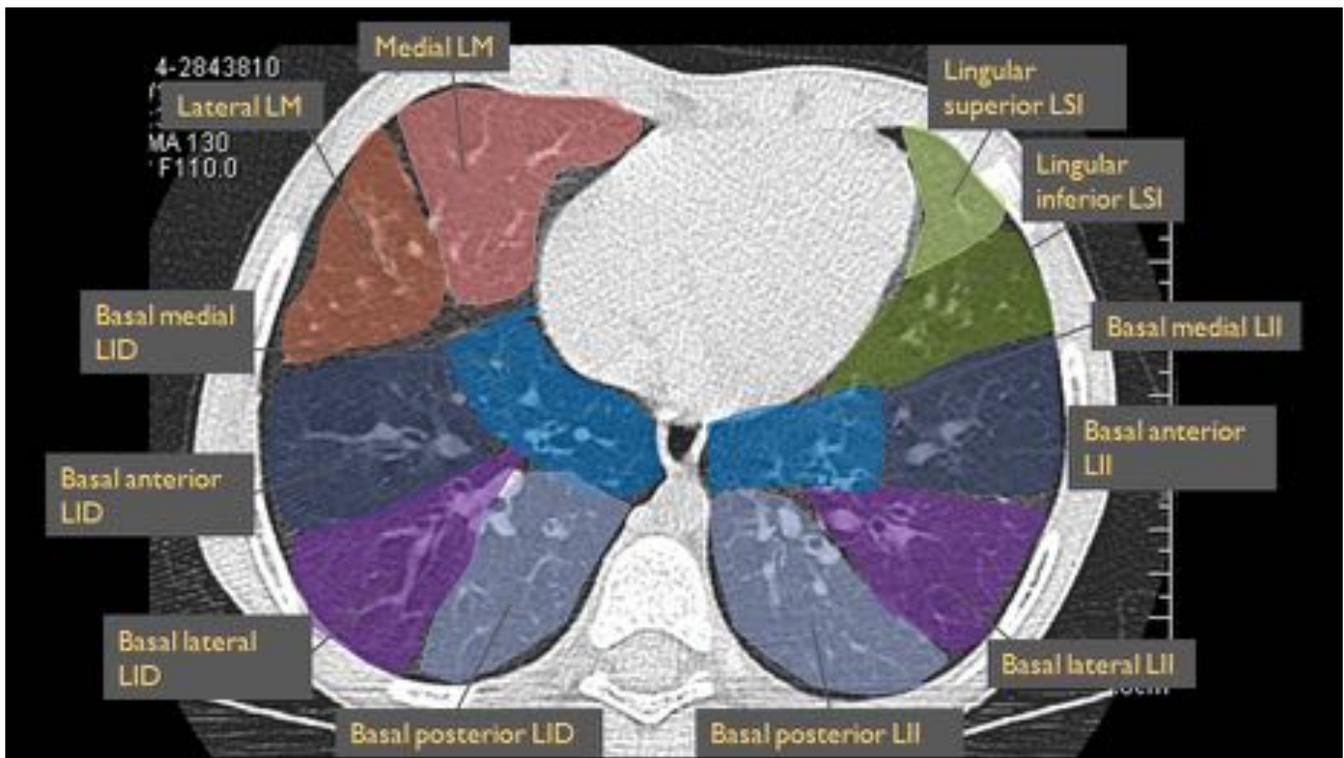
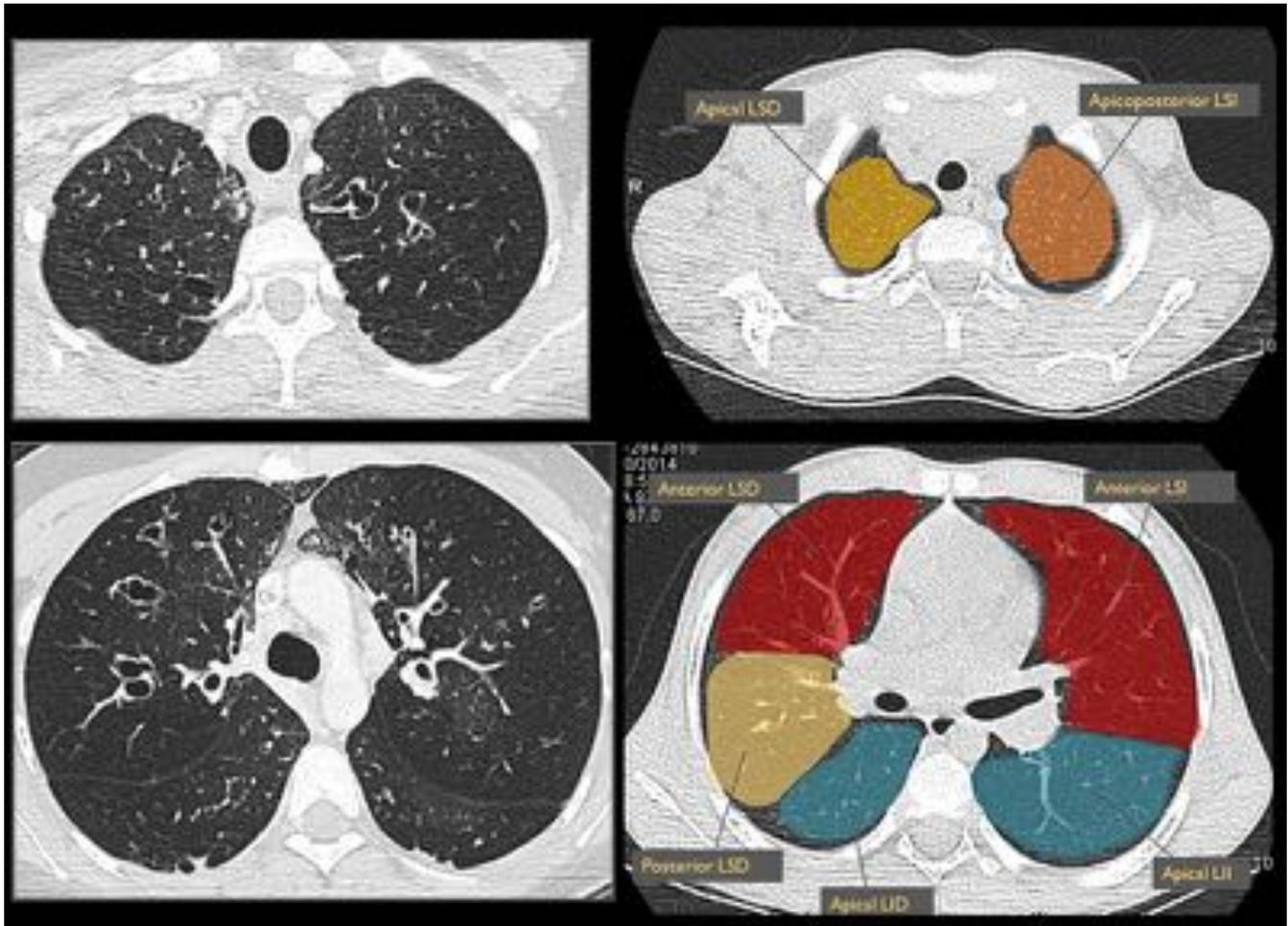


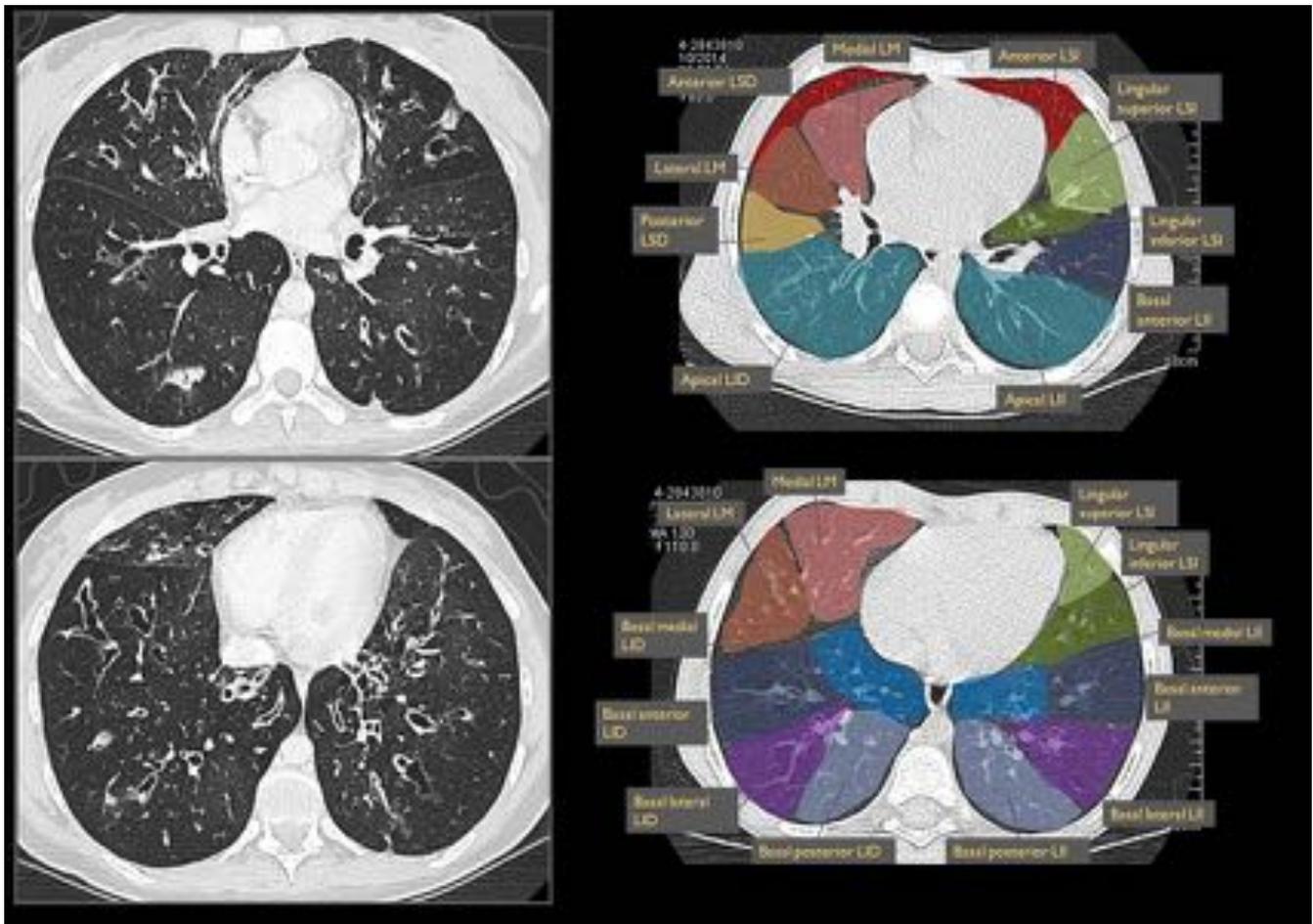
Fig. 15: Segmentación pulmonar (continuación).



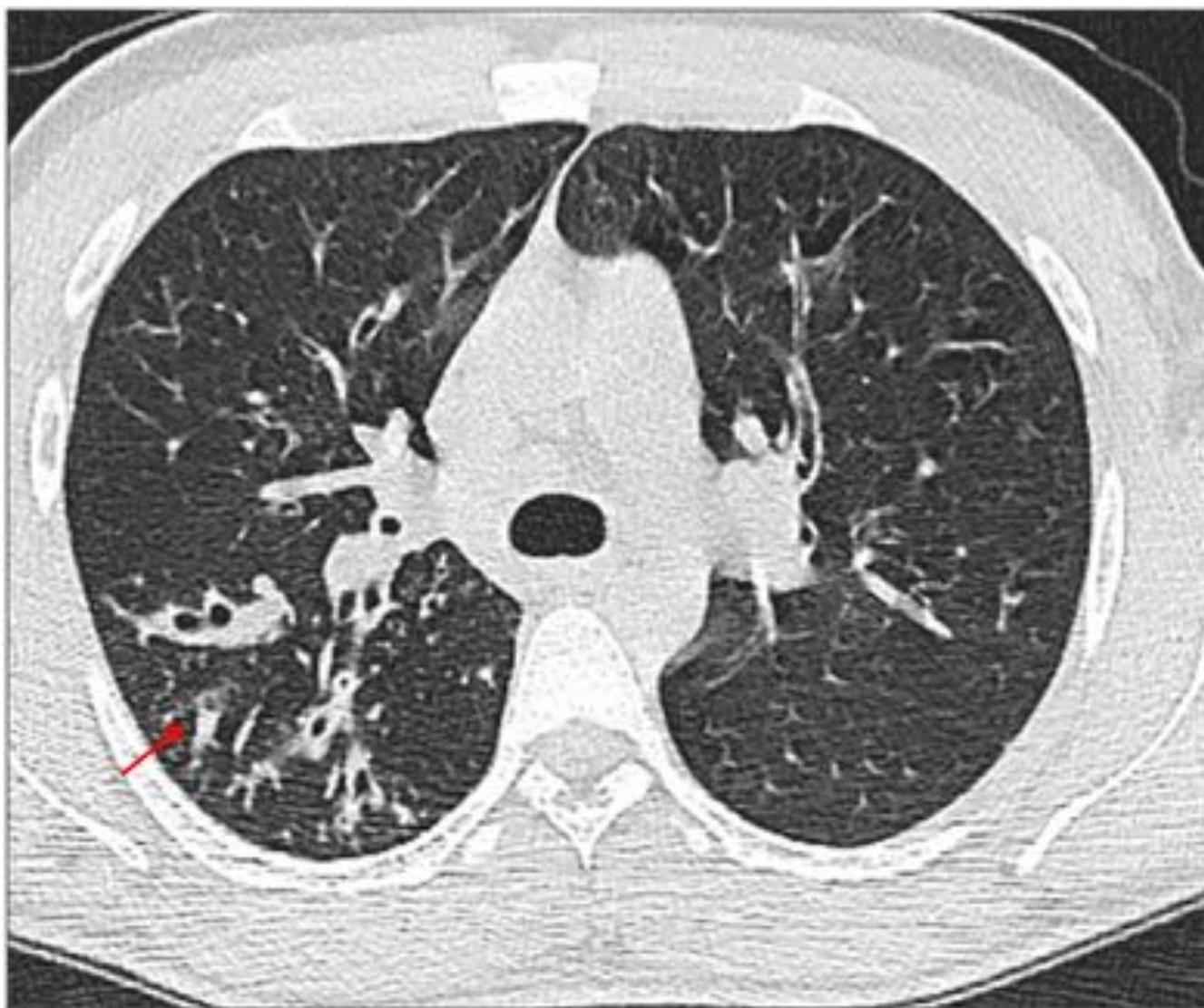
**Fig. 16:** Segmentación pulmonar (continuación).



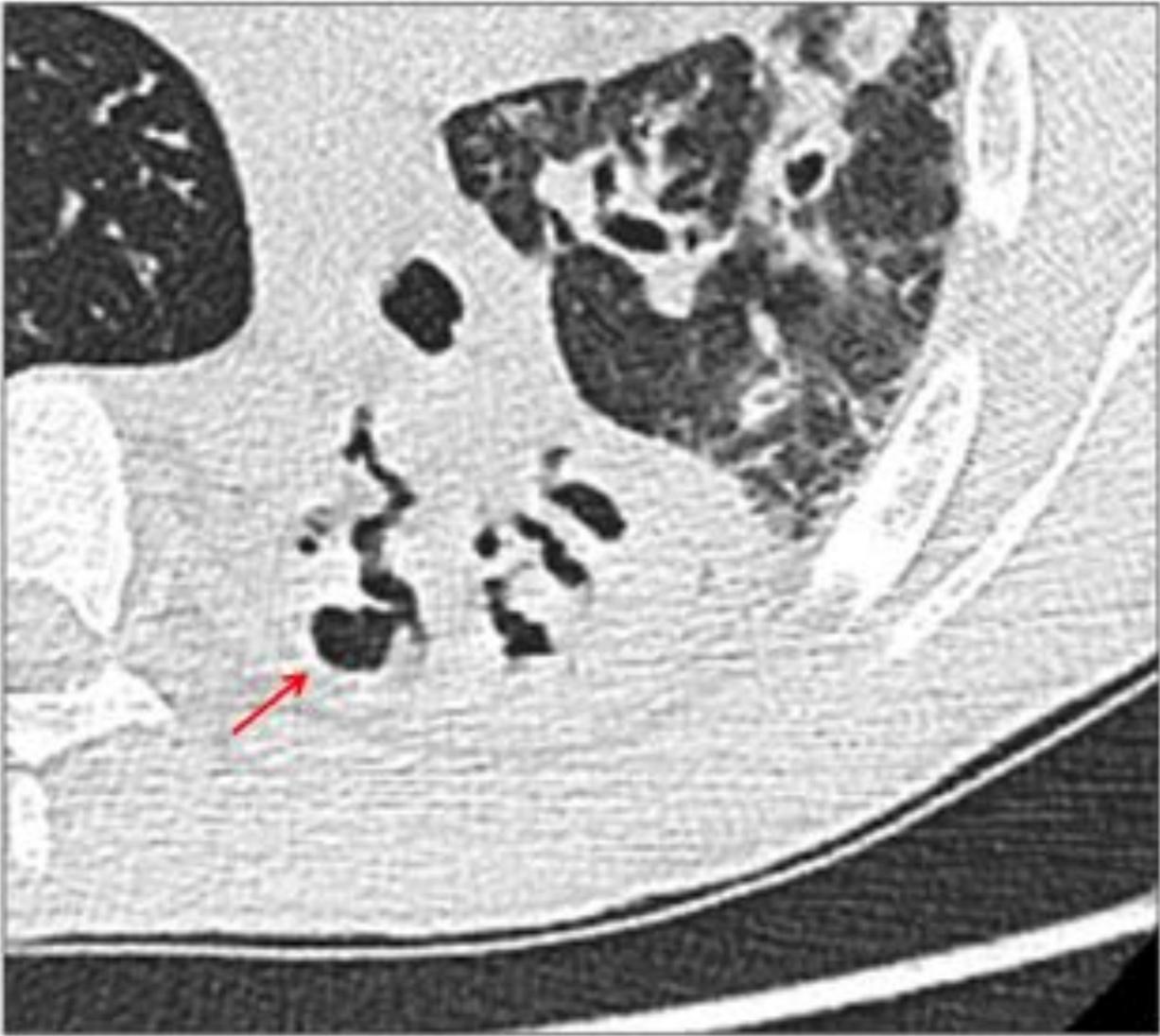
**Fig. 17:** Extensión de las bronquiectasias (continúa en figura siguiente). Se observan bronquiectasias en todos los segmentos pulmonares. Extensión de las bronquiectasias a más de nueve segmentos pulmonares: 3 puntos.



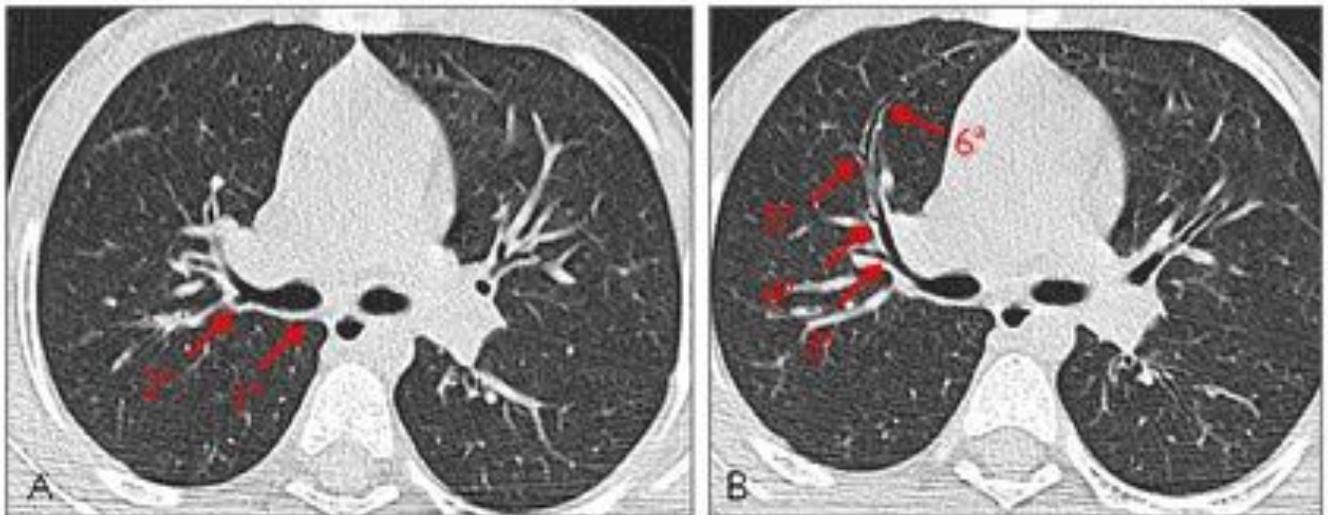
**Fig. 18:** Extensión de las bronquiectasias (continuación). Se observan bronquiectasias en todos los segmentos pulmonares. Extensión de las bronquiectasias a más de nueve segmentos pulmonares: 3 puntos.



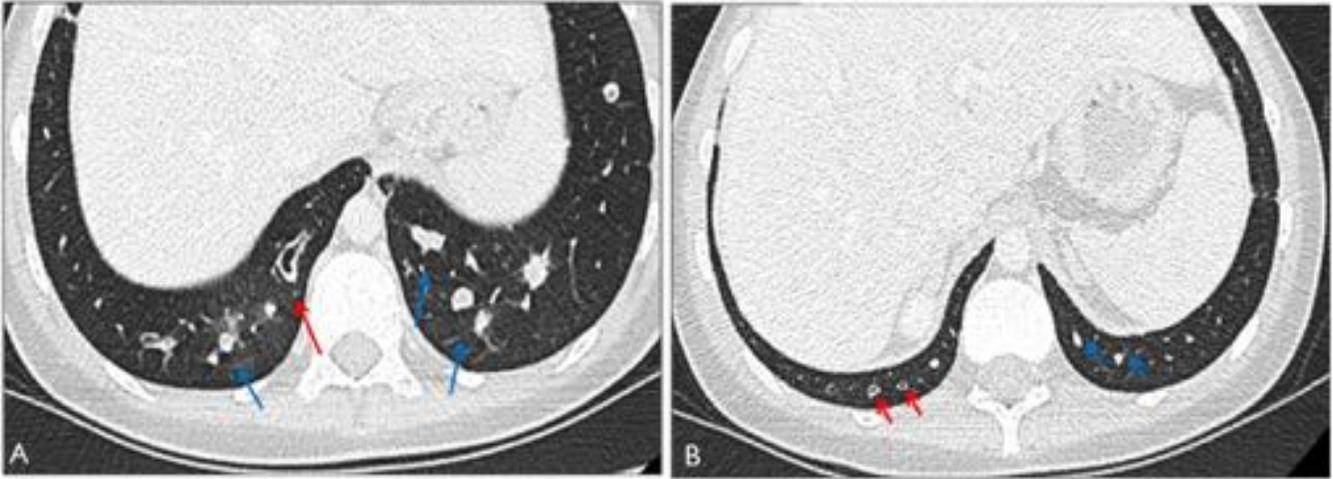
**Fig. 19:** Extensión de los tapones mucosos. Afectación de 1 a 5 segmentos pulmonares (1 punto).



**Fig. 20:** Extensión de las saculaciones o abscesos. Saculación bronquial (flecha); obsérvese la comunicación con el árbol bronquial. Afectación de 1 a 5 segmentos pulmonares: 1 punto.



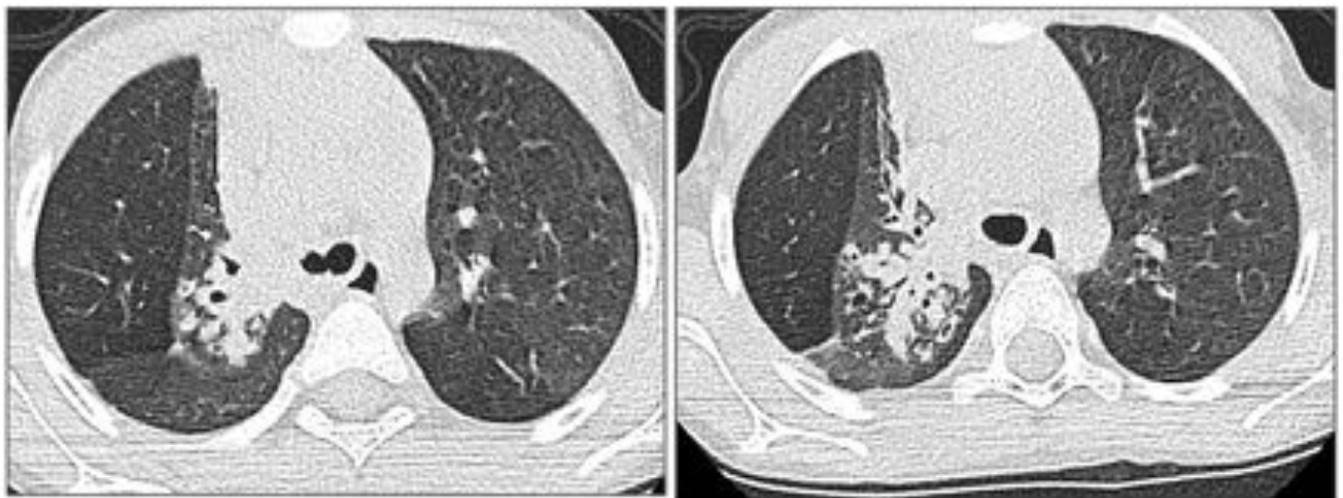
**Fig. 21:** Divisiones bronquiales. Obsérvese la división bronquial (A y B) de la primera (1ª) a la sexta (6ª).



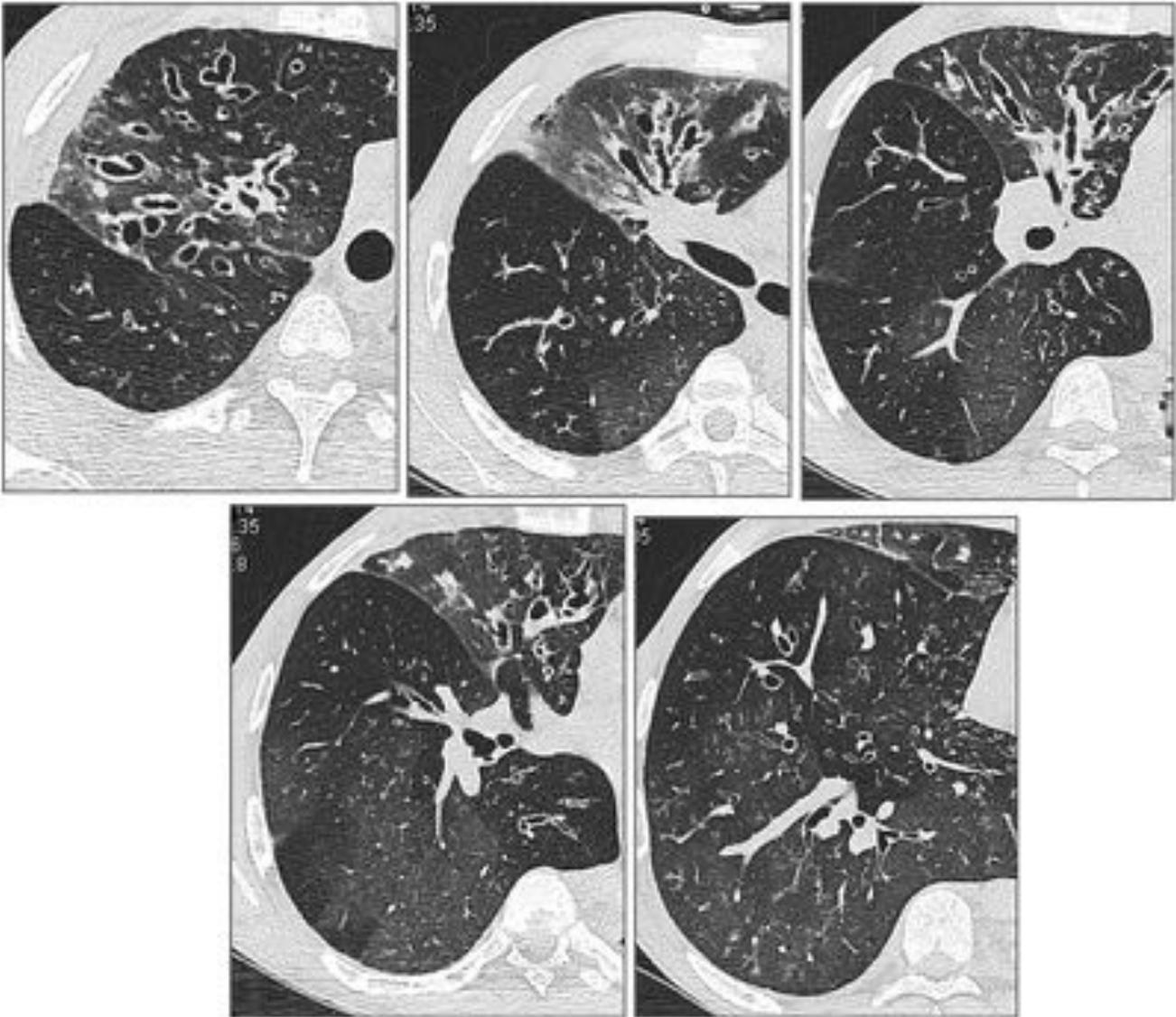
**Fig. 22:** Generaciones bronquiales afectas por las bronquiectasias/taponos mucosos. Bronquiectasias (flechas rojas) y taponos mucosos (flechas azules) con afectación de la 6ª generación bronquial: 3 puntos.



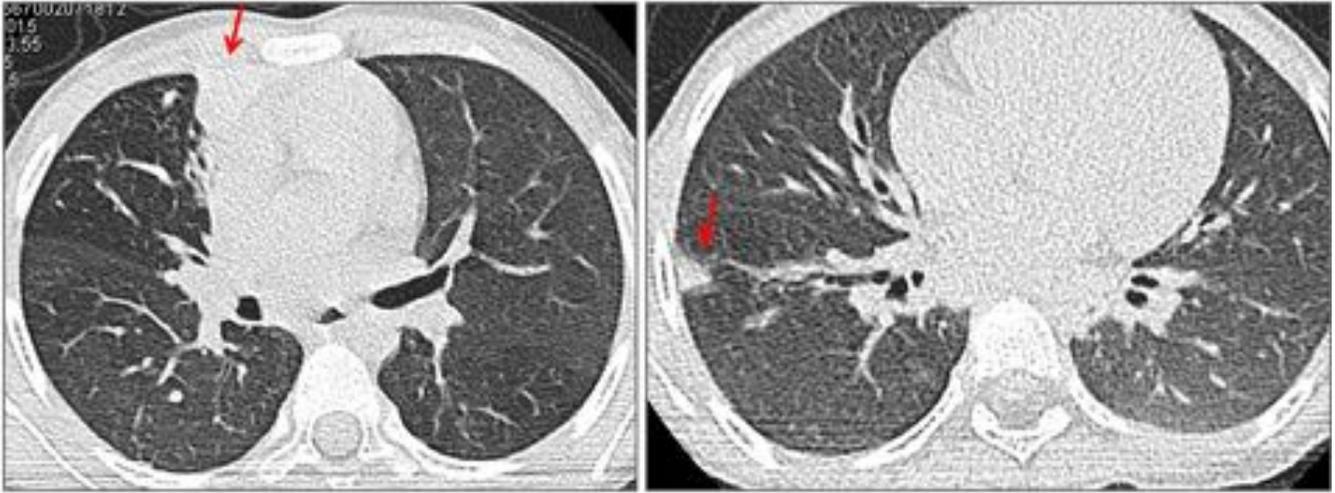
**Fig. 23:** Bullas. Bulla apical derecha (flecha). Menos de cuatro bullas de forma unilateral: 1 punto.



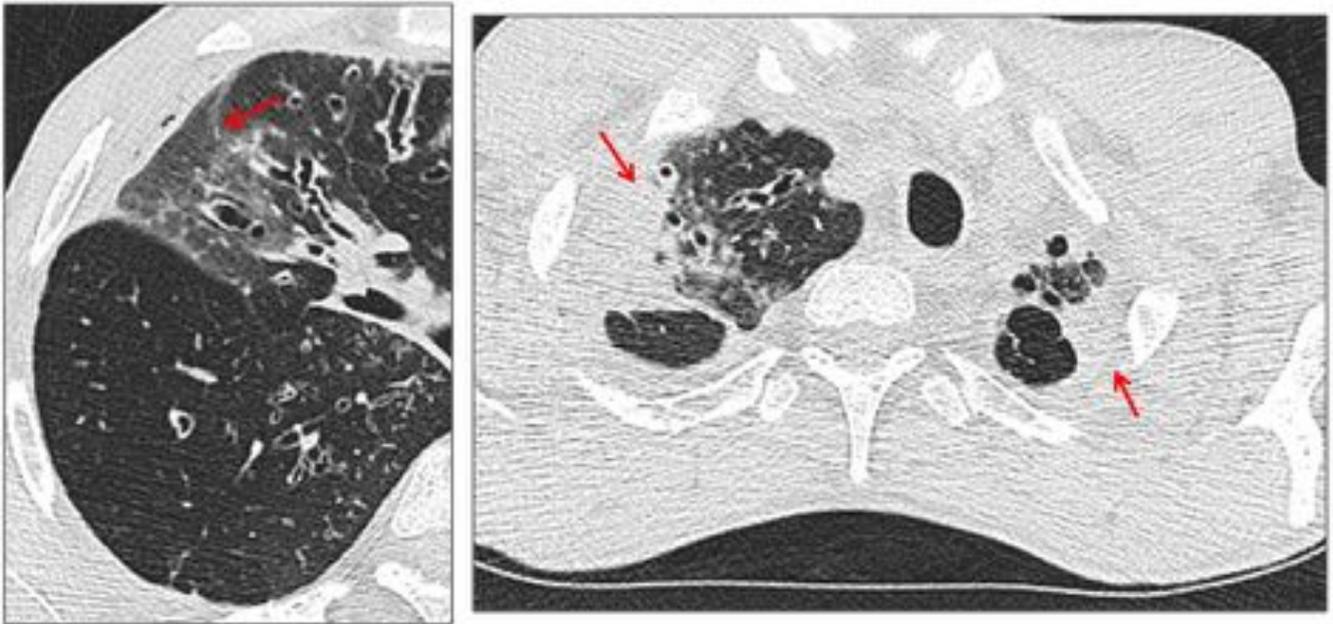
**Fig. 24:** Enfisema. Afectación enfisematosa de 1 a 5 segmentos pulmonares: 1 punto.



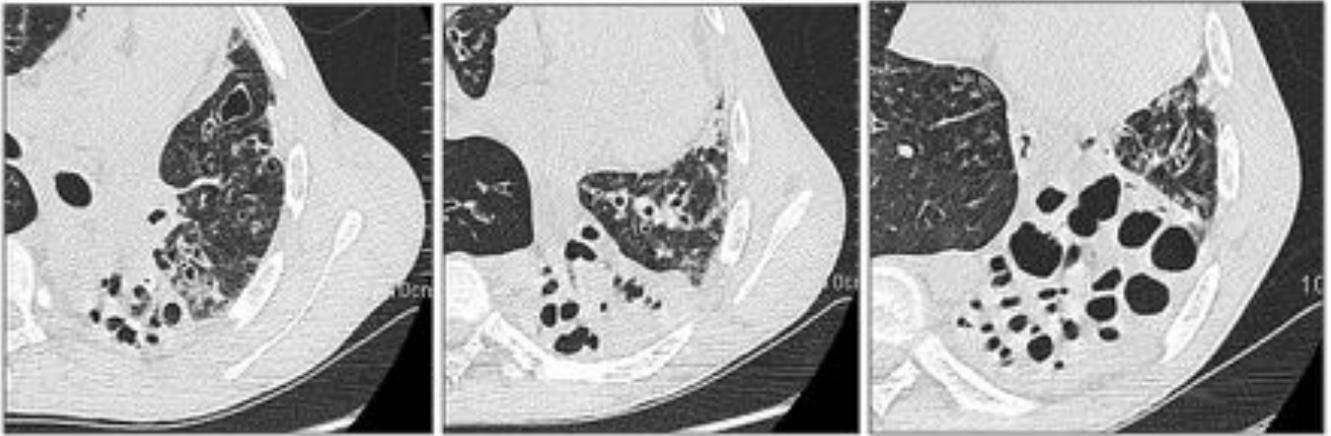
**Fig. 25:** Enfisema. En este paciente se observaban signos de enfisema en todos los segmentos pulmonares derechos. Afectación de más de 5 segmentos pulmonares: 2 puntos.



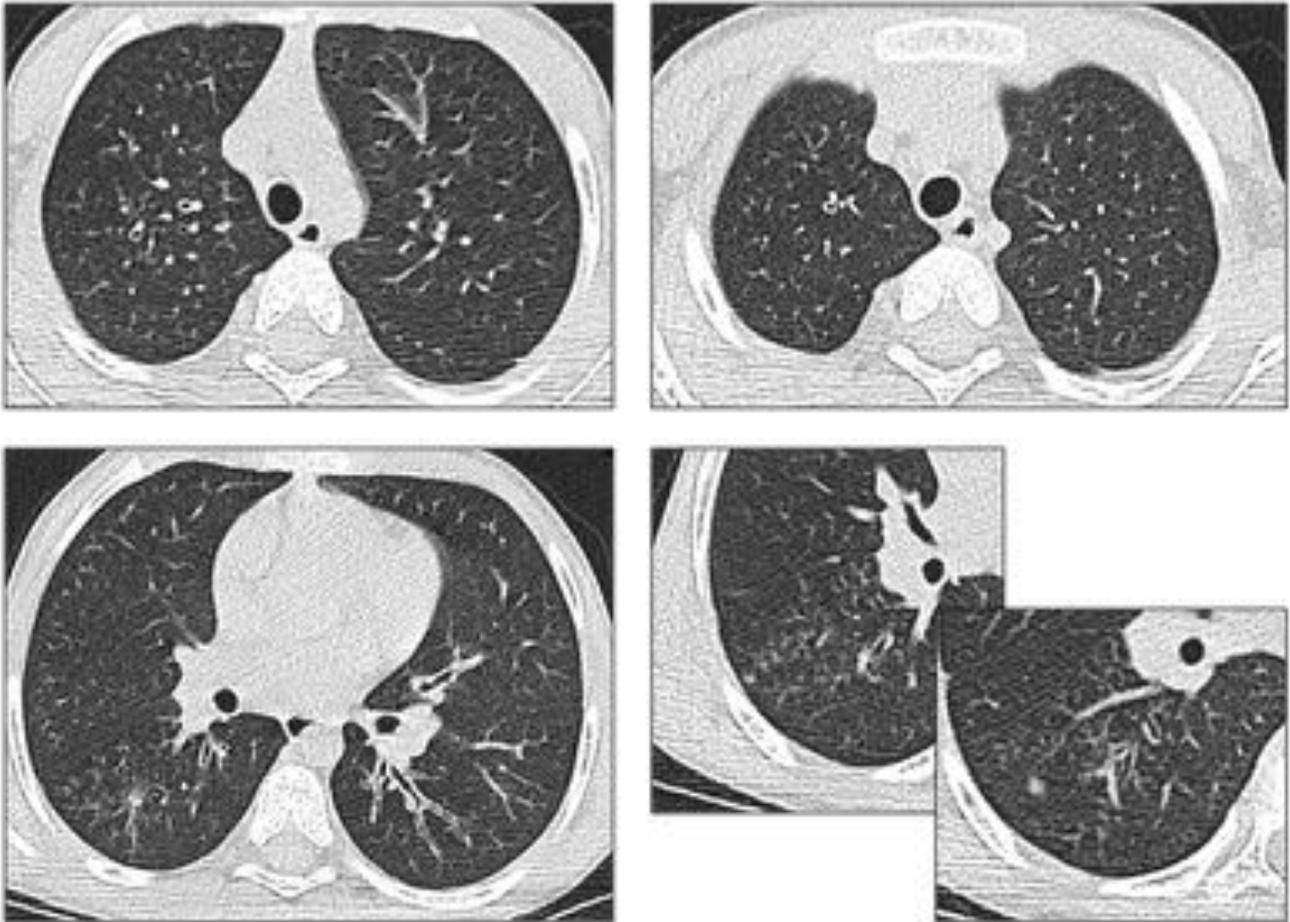
**Fig. 26:** Atelectasia/consolidación. Atelectasias subsegmentarias (flechas): 1 punto.



**Fig. 27:** Atelectasia/consolidación. Atelectasias subsegmentarias (flechas): 1 punto.



**Fig. 28:** Atelectasia/consolidación. Atelectasia completa del lóbulo inferior izquierdo (LII). Atelectasia lobar: 2 puntos.

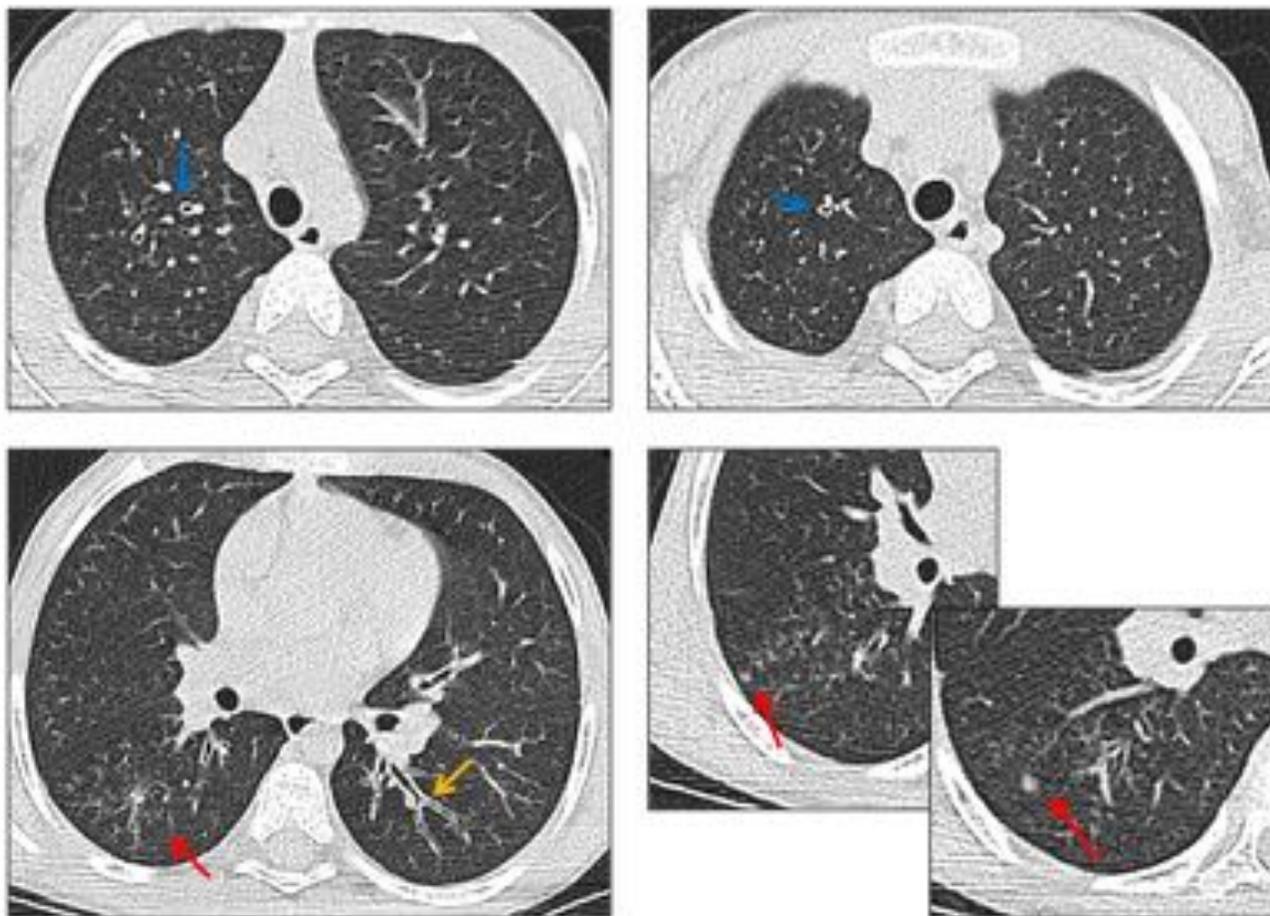


**Fig. 29:** Caso 1. Calcule la puntuación según la escala de Bhalla (solución en la siguiente figura).

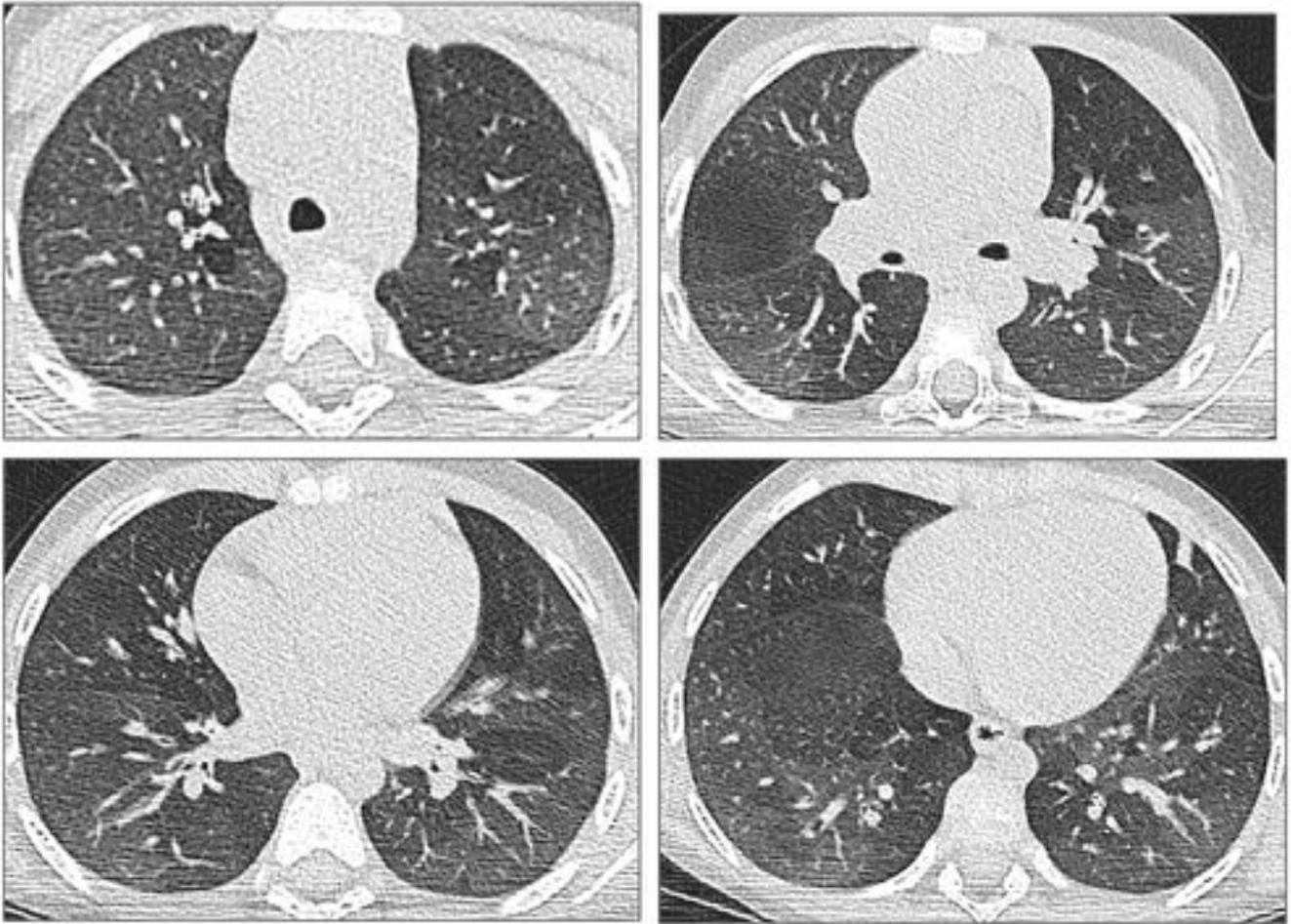
Plantilla para cálculo según el sistema de puntuación de Bhalla. (CASO 2)				
Categorías	Puntuación			
	0	1	2	3
Gravedad bronquiectasias	<b>Ausente</b>	Leve (diámetro luz discretamente mayor que el de la arteria adyacente)	Moderada (luz 2-3 veces mayor que diámetro arteria)	Grave (luz > 3 veces el diámetro de la arteria)
Engrosamiento peribronquial	Ausente	<b>Leve</b> (engrosamiento pared igual al diámetro vaso adyacente)	Moderado (engrosamiento pared 1-2 veces diámetro vaso)	Grave (engrosamiento >2 veces el diámetro vaso)
Extensión bronquiectasias (nº segmentos)	<b>Ausente</b>	1-5	6-9	>9
Extensión tapones mucosos (nº segmentos)	<b>Ausente</b>	1-5	6-9	>9
Saculaciones o abscesos (nº segmentos)	<b>Ausente</b>	1-5	6-9	>9
Generaciones de divisiones bronquiales implicadas (bronquiectasias/tapones)	<b>Ausente</b>	Hasta 4ª GE	Hasta 5ª GE	Hasta 6ª GE y distal
Número de bullas	<b>Ausente</b>	Unilateral (≤4)	Bilateral (≤4)	>4
Enfisema (nº segmentos)	Ausente	1 a 5	>5	
Atelectasias/ consolidaciones	Ausente	<b>Subsegmentarias</b>	Segmentarias/ Lobares	

Suma de los puntos obtenidos: 4 Puntuación global escala Bhalla: 25 - 4 = 21

Fig. 30: Solución caso 1



**Fig. 31:** Bronquiectasias leves (flechas azules: 1 punto), engrosamiento peribronquial leve (flecha amarilla: 1 punto), extensión de las bronquiectasias: menos de 5 segmentos (1 punto), extensión de los tapones mucosos: menos de 5 segmentos (flechas rojas: 1 punto), generaciones de divisiones bronquiales afectadas por tapones mucosos: 6<sup>a</sup> generación y distal (3 puntos). Puntuación total en la escala de Bhalla es de 18 puntos.

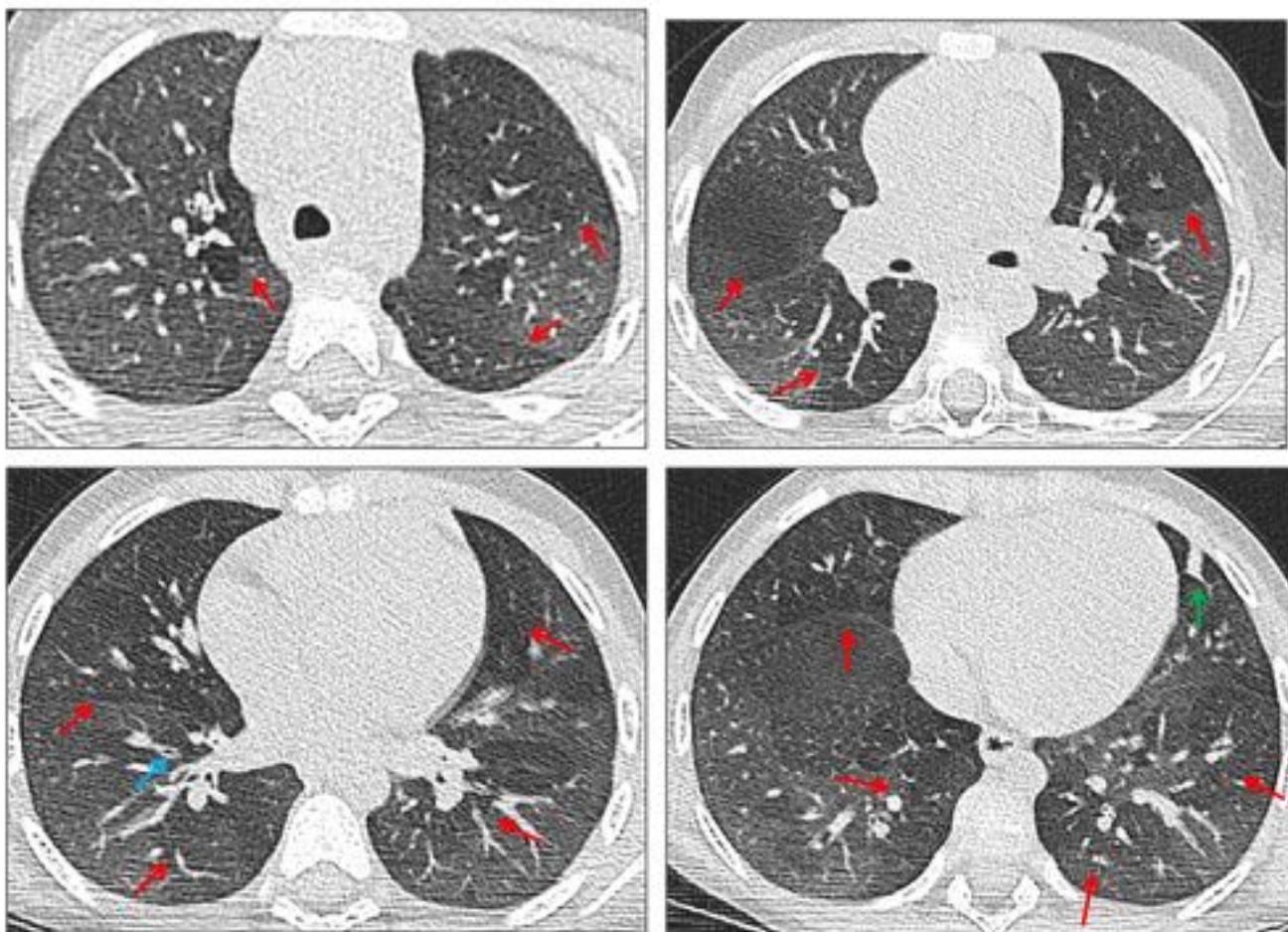


**Fig. 32:** Caso 2. Calcule la puntuación según la escala de Bhalla (solución en la siguiente figura).

Plantilla para cálculo según el sistema de puntuación de Bhalla (CASO 1)				
Categorías	Puntuación			
	0	1	2	3
Gravedad bronquiectasias	Ausente	Leve (diámetro luz discretamente mayor que el de la arteria adyacente)	Moderada (luz 2-3 veces mayor que diámetro arteria)	Grave (luz > 3 veces el diámetro de la arteria)
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Leve (engrosamiento pared igual al diámetro vaso adyacente)	Moderado (engrosamiento pared 1-2 veces diámetro vaso)	Grave (engrosamiento >2 veces el diámetro vaso)
Extensión bronquiectasias (nº segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Extensión tapones mucosos (nº segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Saculaciones o abscesos (nº segmentos)	<b>Ausente</b>	1-5	6-9	>9
Generaciones de divisiones bronquiales implicadas (bronquiectasias/tapones)	Ausente	Hasta 4ª GE	Hasta 5ª GE	<b>Hasta 6ª GE y distal</b>
Número de bullas	<b>Ausente</b>	Unilateral (≤4)	Bilateral (≤4)	>4
Enfisema (nº segmentos)	<b>Ausente</b>	1 a 5	>5	
Atelectasias/ consolidaciones	<b>Ausente</b>	Subsegmentarias	Segmentarias/ Lobares	

Suma de los puntos obtenidos: 7      Puntuación global escala Bhalla: 25 - 7 = 18

Fig. 33: Solución caso 2



**Fig. 34:** Leve engrosamiento peribronquial (flechas azules: 1 punto), atelectasia subsegmentaria (flecha verde: 1 punto), signos de enfisema en más de 5 segmentos pulmonares (flechas rojas: 2 puntos). Puntuación total en la escala de Bhalla: 21 puntos.

## Conclusiones

- Es imprescindible una evaluación y una monitorización adecuadas de la afectación pulmonar en los pacientes con fibrosis quística.
- La clasificación propuesta por Bhalla permite un análisis objetivo del daño pulmonar y una detección de las alteraciones de forma precoz, lo que la convierte en una herramienta clave en el seguimiento de estos pacientes.
- La TC juega un papel esencial en el seguimiento y manejo terapéutico de estos pacientes, aunque su uso ha de estar justificado debido a los efectos nocivos de la radiación ionizante en este grupo de edad.

## Bibliografía / Referencias

1. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thinsection CT. *Radiology*. 1991;179:783-8.
2. Albi G, Rayón-Aledo JC, Caballero P, Rosado P, García-Esparza E. Fibrosis quística en imágenes. Clasificación de Bhalla para la tomografía computarizada en pacientes pediátricos. *Radiología*. 2012;54(3):260-8.
3. Bhat V, Wahab AA, Garg KC, Janahi I, Singh R. HRCT in cystic fibrosis in patients with CFTR I1234V mutation Assessment of scoring systems with low dose technique using multidetector system and correlation with pulmonary function tests. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(1):44-51.
4. Jiménez S, Crespo M, Jiménez JR, Bousoño C, Santamarta E y Rodríguez J. Tomografía computarizada pulmonar en niños con fibrosis quística en Asturias. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(6):535-42.
5. Fajardo F, Da Cunha C, Gonçalves C, Moreira PA, Figueiredo R, Ferreira J. Correlation between Bhalla score and spirometry in children and adolescents with Cystic Fibrosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60(3):216-21.
6. Carpio C, Albi G, Rayón-Aledo JC, Álvarez-Sala R, Girón R, Prados C, Caballero P. Changes in structural lung disease in cystic fibrosis children over 4 years as evaluated by high-resolution computed tomography. *Eur Radiol*. 2015;25(12):3577-85.
7. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015; 16(1): 45-56.