

# Revue des indications du test de la sueur dans un centre de référence de mucoviscidose bruxellois

## Review of the sweat test indications in a Brussels' cystic fibrosis reference center

Safae Bensliman<sup>1</sup>

Nicolas Lefevre<sup>2</sup>

Jean Duchateau<sup>3</sup>

Laurence Hanssens<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Université libre de Bruxelles (ULB),  
Service de pédiatrie,  
Hôpital universitaire des enfants  
Reine Fabiola, Bruxelles, Belgique

<sup>2</sup> Université libre de Bruxelles (ULB),  
Institut de mucoviscidose de l'ULB,  
Hôpital universitaire des enfants Reine  
Fabiola, Bruxelles, Belgique

<sup>3</sup> Université libre de Bruxelles (ULB),  
Laboratoire de pédiatrie,  
Hôpital universitaire des enfants  
Reine Fabiola, Bruxelles, Belgique

**Résumé.** Le test de la sueur est l'examen de choix pour poser le diagnostic de mucoviscidose. Le but de notre étude était d'identifier les principales indications amenant à la réalisation de ce test et celles qui ont conduit au diagnostic de mucoviscidose. *Méthodologie.* Les indications de tous les tests réalisés entre le 1<sup>er</sup> mars 2008 et le 28 février 2015 ont été classifiées selon les critères de diagnostic de la mucoviscidose établis par Rosenstein (1998) : manifestations cliniques suggestives, dépistage néonatal positif ( $\geq 1$  dosage positif de trypsine immunoréactive) ou antécédents familiaux de mucoviscidose. *Résultats.* Nous avons revu sur cette période 1 208 tests de la sueur. Les patients étaient âgés de 13 jours à 79 ans. La fréquence des indications était de 94,0 % pour les manifestations cliniques suggestives (principalement pulmonaires (85,5 %)), 3,7 % pour le dépistage néonatal positif et 2,3 % pour les antécédents familiaux. Chez les 20 patients nouvellement diagnostiqués de mucoviscidose, le dépistage néonatal était la principale indication du test de la sueur (55 %). Le dépistage néonatal ( $p < 0,0001$ ), les antécédents familiaux ( $p < 0,0001$ ) et les manifestations pulmonaires associées à des manifestations digestives ( $p = 0,004$ ) ont été plus fréquemment retrouvés chez ces patients. *Conclusion.* Les indications du test de la sueur sont majoritairement des indications cliniques et principalement pulmonaires. Cette étude confirme que le test de la sueur devrait être systématiquement réalisé en cas de manifestations pulmonaires suggestives de mucoviscidose, particulièrement si elles sont associées à des manifestations digestives.

**Mots clés :** mucoviscidose, test de la sueur, indications

**Abstract.** Sweat test is the gold standard of the diagnosis of cystic fibrosis (CF). The aim of our study was to identify the indications leading to perform a sweat test and those that led to the diagnosis of CF. *Methodology.* We collected data of all sweat tests performed between 2008, 1th of March and 2015, 28th of February. They were analyzed following Rosenstein diagnosis criteria (1998): clinical manifestations suggesting CF, positive neonatal screening ( $\geq 1$  positive assay of immunoreactive trypsin) or familial history of CF. *Results.* We reviewed 1,208 sweat tests over this period. Patients were aged from 13 days to 79 years. Indications were: clinical events (94.0%), a positive neonatal screening (3.7%) and a family history (2.3%). Over the 20 newly diagnosed patients, a positive neonatal screening was the main indication for the sweat test (55%). A positive neonatal screening ( $p < 0.0001$ ), a family history ( $p < 0.0001$ ) and pulmonary signs associated with digestive signs ( $p = 0.004$ ) were more frequently found in these patients. *Conclusion.* Sweat test indications are mostly clinical and mainly

Article reçu le 09 juin 2019,  
accepté le 27 octobre 2019

**Correspondance :** S. Bensliman  
<safae.bensliman@gmail.com>

pulmonary. This study confirms that a sweat test should be performed in case of pulmonary manifestations suggesting CF especially if these are associated with digestive manifestations.

**Key words:** cystic fibrosis, sweat test, indication

La mucoviscidose est la maladie létale autosomique récessive la plus fréquente dans la population caucasienne [1]. Elle résulte d'une mutation des deux allèles du gène codant pour la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) qui régule entre autres le flux d'ions chlorure au niveau de la membrane des glandes exocrines. L'altération de la fonction ou l'absence de cette protéine se traduit par une déshydratation et une augmentation de la viscosité du mucus responsables des principaux signes de la maladie : un syndrome obstructif, des infections respiratoires chroniques et à répétition, le développement de bronchiectasies, une insuffisance pancréatique exocrine et une infertilité par obstruction des canaux déférents [2, 3]. La découverte d'un taux anormalement élevé de sodium et de chlore dans la sueur [4] a permis, en 1958, le développement par Gibson et Cooke du test de la sueur par iontophorèse à la pilocarpine [5], qui restent à ce jour, l'examen de choix pour poser le diagnostic de mucoviscidose [3, 6]. En effet, le diagnostic est basé sur la présence d'au moins une manifestation clinique suggestive, d'antécédents familiaux de mucoviscidose ou d'un dépistage néonatal positif ainsi que d'une preuve biologique d'une anomalie au niveau de la protéine CFTR [7, 8]. Preuve biologique fournie à l'aide du test de la sueur qui reste l'examen de première intention, bien que de nouvelles techniques aient été développées (biologie moléculaire et différence de potentiel nasal) [9]. La réalisation de ce test doit être assurée par du personnel expérimenté et doit répondre à de nombreux impératifs qualitatifs établis par la *Cystic fibrosis foundation* afin de limiter le risque d'erreur [10, 11]. Quant aux manifestations cliniques suggestives de mucoviscidose menant à la réalisation d'un test de la sueur, elles comportent un panel de signes et de symptômes dont certains peuvent être très fréquents chez le nourrisson et le jeune enfant mais les identifier est fondamental pour ne pas retarder le diagnostic [7].

Nous avons donc souhaité par cette étude identifier les principales indications ayant amené les cliniciens à réaliser un test de la sueur dans notre centre de référence pour la mucoviscidose, sur une période de 7 ans ainsi que celles qui ont conduit à un diagnostic de mucoviscidose.

### Matériel et méthode

Nous avons revu l'ensemble des tests de la sueur réalisés au sein de l'Institut de mucoviscidose de l'ULB (Université

libre de Bruxelles), entre le 1<sup>er</sup> mars 2008 et le 28 février 2015 des patients suivis au sein de notre institution ou référés par des praticiens extérieurs. Si plus d'un test de la sueur avait été réalisé chez un même patient, seul le premier test a été considéré.

### Test de la sueur

Les tests de la sueur ont tous été effectués par le même opérateur qui utilise la méthode par iontophorèse à la pilocarpine, en suivant la méthode de Gibson et Cooke [5] au niveau des deux avant-bras.

Un minimum de 75 mg de sueur était requis pour l'analyse [5]. Pour le dosage de l'ion chlore, la technique utilisée a été celle de la colorimétrie [11]. Le test de la sueur a été considéré comme positif lorsque le taux de chlore était > 60 mmol/L, négatif lorsqu'il était < 30 mmol/L et considéré comme intermédiaire entre ces deux valeurs [8]. Comme le test de la sueur a été réalisé sur les deux avant-bras, la moyenne du taux de chlore a été calculée.

### Indications du test de la sueur

Les indications ont été classifiées selon les critères de diagnostic de mucoviscidose établis par Rosenstein [7] en 1) manifestations cliniques suggestives (*tableau 1*), 2) dépistage néonatal positif basé sur au minimum une valeur positive de trypsine immunoréactive réalisée entre le 3<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour de vie et en 3) antécédents familiaux de mucoviscidose ou de portage chez les parents.

Afin d'identifier les indications du test de la sueur qui ont permis de poser le diagnostic de mucoviscidose, les patients atteints ont été comparés avec ceux dont ce diagnostic était peu probable.

### Diagnostic de la mucoviscidose

La mucoviscidose a été diagnostiquée selon les critères de Rosenstein comportant la présence d'au moins une manifestation clinique suggestive, d'antécédents familiaux de mucoviscidose ou d'un dépistage néonatal positif associée à une preuve biologique d'une anomalie au niveau de la protéine CFTR (test de la sueur réalisée à deux reprises, biologie moléculaire et différence de potentiel nasal).

La mucoviscidose a été considérée comme peu probable pour les patients dont le chlore sudoral était < 30 mmol/L.

**Tableau 1.** Indications cliniques du test de la sueur.

Indications cliniques (n = 1 135)	Manifestations*
Manifestations pulmonaires (n = 971 ; 85,5 %)	Bronchites ou pneumonies récidivantes Asthme réfractaire Hippocratisme digital Toux grasse chronique Anomalies radiologiques : bronchectasies, atélectasie persistante, condensation persistante, hyperinflation
Manifestations ORL (n = 152 ; 13,4 %)	Polypose nasale Sinusite chronique
Manifestations digestives et nutritionnelles (n = 246 ; 21,7 %)	Diarrhée chronique, stéatorrhée Prolapsus rectal, obstruction intestinale, iléus méconial Pancréatite chronique, insuffisance pancréatique Cirrhose biliaire focale ou multilobaire Retard de croissance, hypoprotéïnémie et œdème, complications secondaires au déficit en vitamines liposolubles

\*Selon Rosenstein [7].

### Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du programme Analyse-it for Microsoft Excel 3.90.7 software (Analyse-it Software, Ltd., Leeds, United Kingdom). Un test de chi-carré a été utilisé pour comparer les indications entre les deux groupes. Le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé pour les comparaisons inter-groupes. La différence était considérée comme significative lorsque le p était inférieur à 0,05.

Cette étude a obtenu l'accord du comité d'éthique du CHU-Brugmann (dossier CEH n° 76/14).

## Résultats

### Caractéristiques de la population

Entre le 1<sup>er</sup> mars 2008 et le 28 février 2015, 1 220 tests de la sueur ont été réalisés. Parmi ceux-ci, 12 correspondaient à des doublons qui ont été exclus (*figure 1*). Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (61,4 %). L'âge des 1 208 patients étudiés allait de 13 jours de vie à 79 ans avec un âge médian au moment de la réalisation du test de 17 mois.

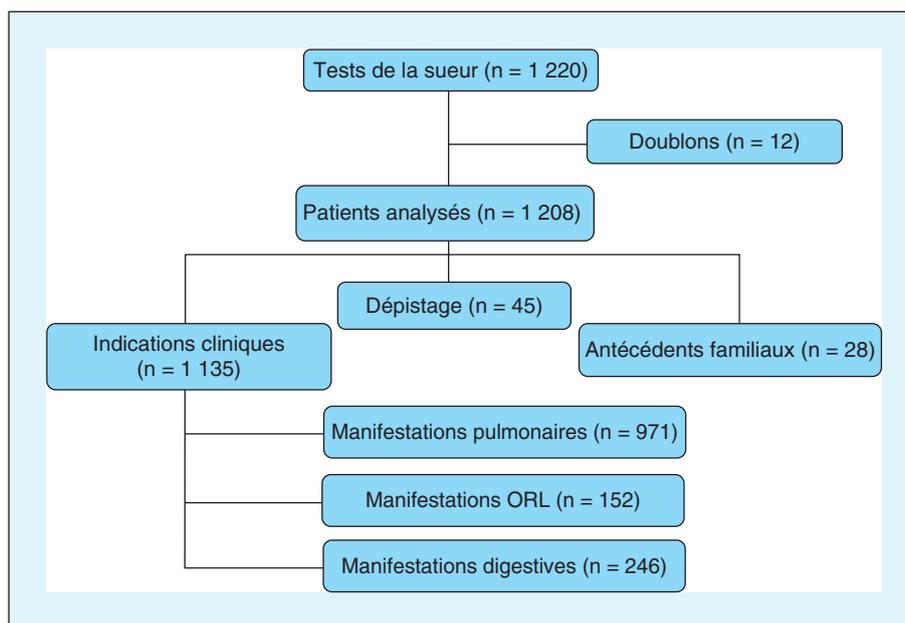
### Indications du test de la sueur

Parmi les 1 208 tests de la sueur réalisés au cours de la période étudiée, 1 135 ont été effectués en raison de la présence d'au moins une manifestation clinique suggérant un diagnostic de mucoviscidose (94,0 %), 45 à la suite d'un dépistage néonatal positif (3,7 %) et 28 dans le cadre d'antécédents familiaux de mucoviscidose (2,3 %) (*figure 1*).

Les manifestations qui ont permis de déterminer l'indication clinique sont reprises dans le *tableau 1* et la *figure 1*. Parmi les manifestations cliniques, les manifestations pulmonaires associées ou non à d'autres manifestations étaient la principale indication clinique de la réalisation du test de la sueur.

Au cours de la période étudiée, 20 patients ont été nouvellement diagnostiqués de mucoviscidose : 14 de ces patients avaient un test de la sueur positif et 6 des valeurs intermédiaires. Les indications du test de la sueur chez ces patients étaient un dépistage néonatal positif chez 11 d'entre eux (55 %), des antécédents familiaux chez 3 (15 %) et des manifestations cliniques suggestives pour les autres. Parmi ces 6 patients, 5 sont nés au sein d'hôpitaux extérieurs où le dépistage n'était pas implémenté. Le test de la sueur est revenu négatif et donc le diagnostic de mucoviscidose a été considéré comme peu probable chez 1 129 patients. L'âge médian lors de la réalisation du test de la sueur chez ces patients était de 17 mois (0,1 mois à 79,5 ans), alors que celui chez les patients atteints de mucoviscidose n'était que d'un mois (0,5 mois à 13,9 ans) (p = 0,001).

La comparaison des indications du test de la sueur entre les patients atteints avec ceux dont le diagnostic était peu probable a montré que le dépistage néonatal positif (p < 0,0001), les antécédents familiaux (p < 0,0001) et les manifestations pulmonaires associées à des manifestations digestives (p = 0,004) étaient plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de mucoviscidose (*tableau 2*). Parmi les 1 208 tests de la sueur réalisés au cours de la période étudiée, 59 ont été exclus de cette analyse comparative : 30 en raison d'une quantité insuffisante de sueur (2,5 %) et 29 parce que les patients ont présenté des valeurs intermédiaires de chlore sudoral et ont été perdus de vue (2,4 %). Parmi ces 59 patients exclus, 9 combinaient les deux critères d'exclusion.



**Figure 1.** Indications du test de la sueur.

**Tableau 2.** Comparaison des indications entre les patients atteints de mucoviscidose et ceux dont ce diagnostic était peu probable.

Indications	Contrôles* (n = 1 129)	Mucoviscidose (n = 20)	p
Antécédents familiaux, n (%)	20 (1,8)	3 (15)	< 0,0001
Dépistage néonatal, n (%)	31 (2,7)	11 (55)	< 0,0001
Manifestations cliniques, n (%)	1 078 (95,5)	6 (30)	< 0,0001
Manifestations pulmonaires, n (%)	920 (81,5)	5 (25)	< 0,0001
Manifestations pulmonaires et digestives	130 (11,5)	5 (25)	0,004
Manifestations digestives, n (%)	246 (21,7)	5 (25)	0,167
Manifestations ORL, n (%)	145 (12,8)	2 (10)	0,573

\*Mucoviscidose peu probable.

## Discussion

Comme décrit [7, 12], l'indication principale du test de la sueur dans notre étude est clinique et comporte principalement les manifestations pulmonaires. Nos résultats sont ainsi comparables à ceux de Traeger [12] puisque 98 % de leurs patients ont été adressés pour un test de la sueur dans le cadre de manifestations cliniques dont 69 % pour des manifestations pulmonaires. Ce résultat s'explique par le fait que la mucoviscidose s'exprime principalement par des manifestations pulmonaires chez les patients non diagnostiqués, à la naissance, à la suite d'un dépistage néonatal positif ou d'un iléus méconial [13]. Ceci explique aussi l'âge tardif de 17 mois de réalisation du test de la sueur retrouvé dans la population totale de notre étude, âge auquel se réalise encore « l'apprentissage immunitaire »

[14] caractérisé par des infections virales des voies respiratoires supérieures très fréquentes à cet âge. Aussi, la survenue d'épisodes respiratoires répétés sans autre signe associé chez les nourrissons n'amène pas systématiquement à la réalisation précoce d'un test de la sueur, ces épisodes étant attribués à 'l'apprentissage immunitaire'.

Après les manifestations pulmonaires les manifestations digestives représentent la deuxième indication clinique la plus fréquente. L'association de manifestations pulmonaires et digestives est observée chez tous nos patients nouvellement diagnostiqués par une clinique suggestive et est aussi significativement plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de mucoviscidose en comparaison avec ceux dont le diagnostic est peu probable. En effet, Ribeiro *et al.* [15] ont montré qu'à l'âge d'un an, 80-85 % des patients atteints de mucoviscidose ont des

plaintes digestives à l'avant-plan. Il faut donc souligner l'importance de réaliser un test de la sueur chez les patients présentant des manifestations pulmonaires persistantes, en particulier si celles-ci sont accompagnées de manifestations digestives (diarrhée, trouble de croissance. . .) afin de ne pas retarder le diagnostic de mucoviscidose.

À côté des indications cliniques, le dépistage néonatal est la deuxième indication en termes de fréquence du test de la sueur. Celui-ci prend ses origines dans les années 1970 et consiste en un dosage du taux de trypsine immunoréactive (TIR) au niveau sanguin via le test de Guthrie, réalisé dans les premiers jours de vie. Il représente 3,7 % de l'ensemble des indications de notre étude et 55,0 % chez les patients nouvellement diagnostiqués de mucoviscidose. Ce taux est faible comparé à celui des États-Unis où le dépistage néonatal est réalisé systématiquement depuis 2010 et il représente près de 64 % des indications de tests de la sueur [16]. En Belgique, le dépistage néonatal de la mucoviscidose n'est instauré systématiquement que depuis janvier 2019 en région flamande selon la stratégie TIR-biologie moléculaire et dans certaines maternités de la fédération Wallonie-Bruxelles. Dans notre centre de référence, la stratégie TIR-TIR-test de la sueur est réalisée depuis plus de 20 ans. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose n'est donc pas réalisé actuellement à l'échelle nationale en Belgique, alors que les bénéfices du dépistage ont été largement démontrés sur la croissance, la fonction pulmonaire, les carences nutritionnelles et par conséquent sur la survie via une prise en charge multidisciplinaire précoce [17-21]. Plusieurs algorithmes de dépistage sont utilisés mais le test de la sueur reste la pierre angulaire pour confirmer le diagnostic [16, 19]. La différence significative des médianes d'âge observées dans notre étude entre les patients atteints de mucoviscidose et ceux considérés comme peu probables d'être atteints s'explique probablement par le dépistage néonatal qui permet chez nos patients atteints de mucoviscidose d'être diagnostiqués avant l'âge de 2 mois, comme il est recommandé dans la littérature [13]. Enfin, une minorité des patients a été référée dans le cadre d'antécédents familiaux. Ce faible taux s'explique par le fait qu'une biologie moléculaire est d'emblée effectuée chez ces patients sans réalisation au préalable d'un test de la sueur.

Parmi les 1 208 tests de la sueur réalisés au cours de la période étudiée, 35 comportaient des valeurs intermédiaires de chlore sudoral dont 6 ont abouti à un diagnostic de mucoviscidose et 29 pour lesquels le diagnostic de mucoviscidose n'a pu être confirmé ou infirmé par la biologie moléculaire et/ou la différence de potentiel nasal car les patients ont été perdus de vue. Parmi les 6 patients dont le taux de chlore était intermédiaire, le diagnostic de mucoviscidose a été posé à l'aide de l'analyse génétique chez 5 d'entre eux et à la suite de la réalisation d'une mesure de différence de potentiel

nasal en plus de l'analyse génétique chez le dernier. La prévalence de patients porteurs de 2 mutations du gène CFTR dont la teneur en chlore est intermédiaire est de 23 à 39 % des patients, selon les séries [22]. Une étude récente [23] montre que 48 % des patients dont le chlore était intermédiaire à la suite d'un dépistage néonatal positif ont développé des symptômes plus tardifs révélant l'importance d'une mise au point plus extensive et d'un suivi clinique régulier de ces patients. Les dernières recommandations indiquent ainsi que les patients présentant un taux de chlore intermédiaire doivent au minimum bénéficier d'un second test de la sueur associé à un séquençage complet du gène et à une différence de potentiel nasal [9]. Même si le test de la sueur est un outil diagnostique primordial dans la mucoviscidose, la difficulté de poser avec certitude le diagnostic sur base uniquement de la clinique et du test de la sueur (particulièrement dans les formes atypiques) nécessite le recours aux autres méthodes diagnostiques à notre disposition. Enfin, notre étude comporte certaines limites ; il s'agit d'une étude rétrospective et la biologie moléculaire n'ayant pas été réalisée systématiquement, certains patients atteints de mucoviscidose ont été potentiellement exclus notamment parmi les patients perdus de vue dont le taux de chlore est intermédiaire.

## Conclusion

Le test de la sueur reste l'examen de choix pour poser le diagnostic de mucoviscidose. Les indications du test de la sueur sont majoritairement des indications cliniques et principalement des manifestations pulmonaires. Cette étude confirme que le test de la sueur devrait être systématiquement réalisé en cas de manifestations pulmonaires suggestives de mucoviscidose, particulièrement si elles sont associées à des manifestations digestives. Cette étude montre également les difficultés à poser le diagnostic de mucoviscidose ainsi que les limites du test de la sueur considéré isolément. Bien que fondamental, il ne permet pas d'établir un diagnostic clair dans tous les cas, particulièrement dans les formes atypiques de mucoviscidose associées à des valeurs intermédiaires du chlore sudoral. Le test de la sueur doit donc toujours être confronté à la clinique et accompagné des autres moyens diagnostiques de la maladie que sont la biologie moléculaire et la différence de potentiel nasal.

**Remerciements.** Nous remercions Monsieur Quentin De Vinck et le Docteur Francis Corazza pour leur aide dans la récolte des données.

**Liens d'intérêts :** J. Duchateau : collaborateur à l'étude, activité de conseil académique. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

## Références

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet* 2016 ; 388 : 2519-31.
2. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet* 2009 ; 373 : 1891-904.
3. Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in non screened populations. *J Pediatr* 2017 ; 181 : S52-7.e2.
4. Sant'agnese PD, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas, clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953 ; 12 : 549-63.
5. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959 ; 23 : 545-9.
6. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev* 2005 ; 26 : 135-53.
7. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998 ; 132 : 589-95.
8. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr* 2017 ; 181 : 4-15.e1.
9. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018 ; 17 : 153-78.
10. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ. Diagnostic sweat testing: the cystic fibrosis foundation guidelines. *J Pediatr* 2007 ; 151 : 85-9.
11. Green A1, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem* 2007 ; 44 : 25-34.
12. Traeger N, Shi Q, Dozor AJ. Relationship between sweat chloride, sodium, and age in clinically obtained samples. *J Cyst Fibros* 2014 ; 13 : 10-4.
13. Vernooij-van Langen AMM, Gerzon FLGR, Loeber JG, Dompeling E, Dankert-Roelse JE. Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. *Mol Genet Metab* 2014 ; 113 : 100-4.
14. Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull* 2002 ; 61 : 115-32.
15. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controversies in cystic fibrosis: from pediatrician to specialist. *J Pediatr* 2002 ; 78 : 171-86.
16. Dijk FN, Fitzgerald DA. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2012 ; 13 : 220-5.
17. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006 ; 149 : 362-6.
18. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009 ; 8 : 153-73.
19. van der Ploeg CPB, van den Akker-van Marle ME, Vernooij-van Langen AMM, Elvers LH, Gille JJP, Verkerk PH, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data. *J Cyst Fibros* 2015 ; 14 : 194-202.
20. Coffey MJ, Whitaker V, Gentin N, Junek R, Shalhoub C, Nightingale S, et al. Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening era. *J Pediatr* 2017 ; 181 : 137-45.
21. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui L-C, Corey M, Levi-son H, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 705-10.
22. Seia M, Costantino L, Paracchini V, Porcaro L, Capasso P, Coviello D, et al. Borderline sweat test: utility and limits of genetic analysis for the diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Biochem* 2009 ; 42 : 611-6.
23. Groves T, Robinson P, Wiley V, Fitzgerald DA. Long-term outcomes of children with intermediate sweat chloride values in infancy. *J Pediatr* 2015 ; 166 : 1469-74.