

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Αιτιοπαθογένεια και θεραπεία των επίκτητων βρογχεκτασιών

Οι βρογχεκτασίες είναι χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των βρόγχων και των βρογχιολίων, στην παθογένεια των οποίων κρίσιμο ρόλο διαδραματίζει η κινητοποίηση ενός φαύλου κύκλου «λοιμώξης-φλεγμονής», που καθιστά τους ασθενείς επιρρεπείς σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις. Η αλληλουχία «λοιμώξη-φλεγμονή» εξαρτάται από τη λοιμογόνο δύναμη των παθογόνων μικροοργανισμών και την ένταση της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή. Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στη συνεκτική παρουσίαση των σύγχρονων απόψεων επί της παθογένειας, της παθοφυσιολογίας, της επιδημιολογικής φόρτισης των βρογχεκτασιών και των νέων τάσεων στις θεραπευτικές επιλογές.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(2):135–148  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(2):135–148

Α.Γ. Μαθιουδάκης,<sup>1,2</sup>  
Γ.Α. Μαθιουδάκης<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Aintree,  
Liverpool, Ηνωμένο Βασίλειο

<sup>2</sup>Ομάδα Πνευμονολογίας, Ελληνική  
Εταιρεία για την Προώθηση της  
Βιοϊατρικής Έρευνας, Αθήνα

<sup>3</sup>Πνευμονολογικό Κέντρο Αθηνών,  
Αθήνα

Etiopathogenesis and  
management of non-cystic  
fibrosis bronchiectasis

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρητηρίου

Αιτιολογία  
Ανασκόπηση  
Άνθρωπος  
Βρογχεκτασίες  
Επίκτητες βρογχεκτασίες  
Θεραπεία  
Παθογένεια

Υποβλήθηκε 20.7.2014  
Εγκρίθηκε 28.7.2014

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι βρογχεκτασίες είναι χρόνια, φλεγμονώδης, ετερογενής<sup>1</sup> πάθηση που χαρακτηρίζεται από οριστική διάταση των βρόγχων και των βρογχιολίων (διαμέτρου >2 mm), απότοκη δομικών αλλοιώσεων των μυϊκών, χόνδρινων και ελαστικών στοιχείων των τοιχωμάτων τους και του παρακείμενου πνευμονικού παρεγχύματος που τα συγκρατούν.<sup>2</sup> Η κυστική ίνωση (ΚΙ) δεν περιλαμβάνεται στην παρούσα ανασκόπηση. Παρά τις καταγιστικές προόδους της σύγχρονης Ιατρικής, αναφορικά με την παθογένεια, τη διάγνωση και τη θεραπεία τους, οι βρογχεκτασίες παραμένουν σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και συνεπάγονται σοβαρή επιβάρυνση στη γενική νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, με το αντίστοιχο άμεσο και έμμεσο οικονομικό και κοινωνικό κόστος. Επί πλέον, οι βρογχεκτασίες επιδεινώνουν την έκβαση του άσθματος, της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και της πνευμονικής ίνωσης και αποτελούν εκδηλώσεις πληθώρας συνδρόμων ανοσοανε-

πάρκειας, καθώς και συννοσηρότητες εξωπνευμονικών ή αυτοάνοσων παθήσεων. Ανεξάρτητα από τον υποκείμενο παθογενετικό παράγοντα, η πάθηση χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση ενός φαύλου κύκλου μικροβιακής αποίκησης, φλεγμονής των αεραγωγών και δομικών αλλοιώσεων.<sup>3</sup> Δεδομένου ότι δεν έχουν προταθεί σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες,<sup>2</sup> σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η αναζήτηση κατάλληλων και αποδοτικών θεραπευτικών προτάσεων με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με μεταλοιμώδεις βρογχεκτασίες αλλά και την αποφόρτιση του συστήματος υγείας, καθώς και να επισημανθούν γνωστικά κενά, που μπορεί να αποτελέσουν μελλοντικούς ερευνητικούς στόχους.

## 2. ΟΡΙΣΜΟΙ

Οι βρογχεκτασίες χαρακτηρίζονται από υπερβολική παραγωγή παθολογικής σύστασης τραχειοβρογχικών εκ-

κρίσεων,<sup>4</sup> που κινητοποιούν ένα φαύλο κύκλο<sup>5</sup> βρογχικών λοιμώξεων και ουδετεροφιλικής φλεγμονής.<sup>6</sup> Στις περιοχές που έχουν προσβληθεί αναγνωρίζεται ποικιλία αλλοιώσεων, όπως ενδοαυλική φλεγμονή, οίδημα, ουλοποίηση, εσχαροποίηση και εξέλκωση, μεταξύ άλλων ευρημάτων. Θεωρείται ότι υποεκτιμώνται επιδημιολογικά,<sup>5</sup> επειδή θεωρούνται παράπλευρες διαταραχές άλλων παθήσεων και η θεραπεία τους αποτελεί προσαρμογή της θεραπείας αποφρακτικών (ιδίως) βρογχοπαθειών, που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή και βρογχόρροια. Γενικά, διακρίνονται σε μόνιμες ή παροδικές, σε μεταλοιμώδεις, επίκτητες και σύμφυτες. Συνήθως είναι επίκτητες και, σπανιότερα, σύμφυτες διαταραχές που προσβάλλουν βρέφη και παιδιά και οφείλονται σε διαμαρτίες περί τη διάπλαση του τραχειοβρογχικού δένδρου. Η πνευμονία από πνευμονιόκοκκο, σταφυλόκοκκο ή *Klebsiella* καταλείπει προσωρινές βρογχεκτασικές αλλοιώσεις των βρόγχων, διάρκειας περίπου 6 μηνών, που εντοπίζονται στην υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακα (HRCT). Οι σύμφυτες βρογχεκτασίες συνοδεύουν διάφορα γενετικά μεταδιδόμενα σύνδρομα και δεν περιλαμβάνονται στην παρούσα ανασκόπηση. Οι επίκτητες βρογχεκτασίες αναγνωρίζονται σε παιδιά και ενήλικες και προϋποθέτουν την έλευση μιας λοιμώδους νόσου, διαταραχή της παροχέτευσης, απόφραξη των αεραγωγών ή και έλλειμμα της τοπικής ανοσιακής επάρκειας.

Οι πυροδοτούμενες από λοιμώξεις υποτροπές της φλεγμονής των βρογχικών τοιχωμάτων συνδυάζονται με ίνωση του παρακείμενου πνευμονικού παρεγχύματος, ενώ οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις εδράζονται σε γενετικές ανωμαλίες, αυτοάνοσες παθήσεις ή σοβαρές επίκτητες διαταραχές. Ανάλογα με τις τοπικές μορφομετρικές συνθήκες, το είδος και το βαθμό της ανοσοανεπάρκειας, καθώς και τη λοιμογόνο δύναμη των εμπλεκόμενων παθογόνων, οι βρογχεκτασίες διακρίνονται σε κυλινδρικές, κισσοειδείς και κυστικές.<sup>7</sup> Οι κυλινδρικές βρογχεκτασίες χαρακτηρίζονται από οίδημα του βλεννογόνου, με αποτέλεσμα τη διάταση του βρόγχου, που όμως διατηρεί τα μορφομετρικά του χαρακτηριστικά, αλλά η εγκάρσια διατομή τους είναι ευρύτερη του αντίστοιχου αγγείου και στις βρογχογραφίες διακόπτεται απότομα. Οι κυστικές ή σακκοειδείς βρογχεκτασίες φέρουν εξελκώσεις και σημαντική νεοαγγειογένεση. Εμφανίζονται ως σακκοειδείς διευρύνσεις, που, όχι σπάνια, φέρουν υδραερικό επίπεδο. Οι κισσοειδείς βρογχεκτασίες, τέλος, εμφανίζονται με εναλλαγές διατάσεων, στενώσεων και ουλωδών αποφράξεων. Η συχνότητα των λοιμώξεων, η ένταση της φλεγμονής, οι παθολογοανατομικές διακρίσεις, η κλινική συμπεριφορά, οι συννοσηρότητες και η γενετική προδιάθεση διαμορφώνουν περισσότερες φαινοτυπικές<sup>8</sup> ομάδες με παρόμοια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και θεραπευτικές προσεγγίσεις.

### 3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Γενικά, στους αιτιολογικούς παράγοντες συγκαταλέγονται οι ατελώς ή μη θεραπευθείσες πρωτοπαθείς (χωρίς την προϋπαρξη ενδογενών ελλειμμάτων) ή νεκρωτικές λοιμώξεις, η βρογχική απόφραξη, η εισρόφηση, η πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών, η πανβρογχιολίτιδα, οι συγγενείς διαμαρτίες, όπως η κυστική ίνωση, το σύνδρομο Young (ή σύνδρομο Barry-Perkins-Young ή σύνδρομο ρινοκολπίτιδας/υπογονιμότητας –αζωοσπερμία– χρόνιες ρινοκολποπνευμονικές λοιμώξεις και μειωμένη γονιμότητα), η πρωτοπαθής βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, η έκθεση σε τοξικά αέρια, η ρευματοειδής αρθρίτιδα<sup>9</sup> και άλλες διαταραχές του συνδετικού ιστού, ανοσολογικά ελλείμματα και ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις, ενώ η ανεπάρκεια της βιταμίνης D επάγει την εποίκιση παθογόνων μικροβίων και, επομένως, επηρεάζει τη βαρύτητα της πάθησης.<sup>10</sup> Στις υπεύθυνες πρωτοπαθείς λοιμώξεις συγκαταλέγονται στελέχη *Klebsiella*, ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και άτυπα μυκοβακτηρίδια,<sup>11,12</sup> το μυκόπλασμα της πνευμονίας, ο ιός της ιλαράς, του κοκκύτη, της γρίπης, οι ερπητοϊοί και ο συγκυτιακός αναπνευστικός ιός.

### 4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Καθώς υπάρχουν πολλές μορφές βρογχεκτασιών που αναφέρονται σε κάθε ηλικία, δεν είναι εύκολη η επιδημιολογική ταυτοποίησή τους. Η κλινική τους επισήμανση ως νοσολογικών οντοτήτων οφείλεται στον Laennec (1781–1826), ο οποίος τις θεωρούσε πολύ συχνή πάθηση. Μετά την εισαγωγή των αντιβιοτικών, η αληθής επίπτωση των μεταλοιμωδών βρογχεκτασιών είναι άγνωστη και η παλαιότερη αντίληψη ότι πρόκειται για σχετικά σπάνιες –ορφανές–<sup>13</sup> παθήσεις δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται. Πρόσφατα, έχει εκδηλωθεί ενδιαφέρον για τη λεπτομερέστερη επιδημιολογική τους αποτίμηση και έχει δειχθεί ότι ο επιπολασμός τους κυμαίνεται στο 0,048–0,06% του γενικού πληθυσμού,<sup>14–17</sup> ενώ διακρίνεται αυξητική τάση, τουλάχιστον σε μελέτες επί νοσοκομειακών εξιτηρίων στα οποία οι βρογχεκτασίες δηλώνονται ως κύρια ή δευτερεύουσα διάγνωση. Γενικά, οι εισαγωγές με κύρια διάγνωση τις βρογχεκτασίες είναι περισσότερες στις γυναίκες (9,8 ανά 10.000 εισαγωγές, 95% CI: 9,3–10,3) παρά στους άνδρες (8,8 ανά 10.000 εισαγωγές, 95% CI: 8,4–9,2) και αναγνωρίζεται περαιτέρω αύξηση με την πάροδο της ηλικίας (39,4 ανά 10.000 εισαγωγές ανδρών ηλικίας  $\geq 74$  ετών).<sup>14,16</sup> Είναι πιθανό ότι η επίπτωση των βρογχεκτασιών υποεκτιμάται, καθώς, εκτός από τις αμιγείς περιπτώσεις, αναγνωρίζονται επίσης σε ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων, όπως π.χ. η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οι φλεγμονώδεις παθήσεις του

εντέρου, οι περιπτώσεις ανοσοανεπάρκειας, η ανεπάρκεια α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης ή κοινότερες παθήσεις, όπως το άσθμα, η ΧΑΠ και η πνευμονική ίνωση. Πράγματι, πρόσφατα, έχει αναγνωριστεί αυξημένη επίπτωση βρογχεκτασιών (29–50%) σε ασθενείς με σημαντική ή σοβαρή ΧΑΠ.<sup>6</sup> Εμφανίζονται κυρίως στους κάτω λοβούς, αποδίδονται στη χρόνια δυσμενή επίδραση οξειδωτικών παραγόντων και η συνύπαρξή τους σε ασθενείς με ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από χρόνια αποίκιση παθογόνων, σοβαρότερη κλινική εικόνα και δύσπνοια, χειρότερη αναπνευστική λειτουργία και συχνότερες νοσηλείες για παρόξυνση.<sup>18,19</sup> Επίσης, παρατηρείται εποίκιση παθογόνων μικροβίων σε βαθύτερους αεραγωγούς και χρονίως αυξημένοι δείκτες φλεγμονής στα πτύελα.<sup>20</sup>

Οι πάσχοντες από πνευμονική ίνωση εμφανίζουν εξ έλξεως βρογχεκτασίες, χωρίς όμως να παρουσιάζουν ευρήματα επιρρέπεια στις λοιμώξεις.

## 5. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παρουσία μικροβίων σε φυσιολογικά στείρο περιβάλλον, όπως το ενδοβρογχικό, διεγείρει διεργασίες φλεγμονής, στην προσπάθεια του οργανισμού να εκριζώσει τους εισβολείς. Οι βρογχεκτασίες συνιστούν ιδιαίτερο τύπο βλάβης των βρόγχων, η οποία οφείλεται σε ποικιλία παθογόνων μικροβιακών παραγόντων που έχουν εποικίσει το χώρο και απολήγουν σε διαταραχή της τοπικής άμυνας του ξενιστή και φλεγμονή των αεραγωγών. Οι μεταβολές των ελαστικών, μυϊκών και χόνδρινων στοιχείων των τοιχωμάτων των βρόγχων οφείλονται στη στρατολόγηση και την ενεργοποίηση πολλών διαφορετικών τύπων κυττάρων φλεγμονής και της πληθώρας των παραγόντων τους,<sup>21</sup> όπως οι ουδετεροφιλικές πρωτεάσες, οι κυτταροκίνες της φλεγμονής, το μονοξειδίο του αζώτου (NO) και οι οξειδωτικές ρίζες.<sup>22</sup>

Τα τελευταία αλληλεπιδρούν με συστατικά της μικροβιακής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου, τα οποία αναλαμβάνουν ανεπιτυχείς διεργασίες αποκατάστασης, καθ' όσον οι υποδοχείς τους καταλαμβάνονται από πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης των παθογόνων μικροβίων και αναστέλλουν ή αλλοιώνουν τις διεργασίες αποκατάστασης.<sup>23</sup> Με τις αλλοιώσεις αυτές, τα κρίσιμα στοιχεία της αποκατάστασης στο βρογχικό βλεννογόνο αποτελούν, ταυτόχρονα, υποδοχείς για την προσκόλληση των παθογόνων, όπως η αεριογόνος ψευδομονάδα. Επί πλέον, παρατηρείται καταστροφή του περιβρογχικού ιστού, που απολήγει σε διάχυτη περιβρογχική ίνωση.<sup>24</sup>

Έτσι, στις βρογχεκτασίες η αμυντική προσδοκία της βρογχικής φλεγμονής δεν επαληθεύεται, η φλεγμονή δεν επιτυγχάνει την εξουδετέρωση των μικροβίων και ενεργ-

γοποιείται ένας φαύλος κύκλος χρόνιας λοίμωξης, που καταλήγει σε επίταση της ιστικής βλάβης<sup>6</sup> και συστηματική φλεγμονή.<sup>21</sup> Η παθογένεια των βρογχεκτασιών περιγράφεται στην εικόνα 1.

Στην παιδική ηλικία, ο κοκκύτης και η ιλαρά αποτελούν σημαντικά αίτια βρογχεκτασιών, που όμως προοδευτικά μειώνονται, με τη διάδοση των σχετικών εμβολιασμών. Η καλύτερη χρήση αντιβιοτικών προς ενίσχυση της άμυνας του οργανισμού έχει απολήξει σε δραστηκή μείωση της επίπτωσης των μεταλοιμωδών βρογχεκτασιών στην κοινότητα, αλλά η φυματίωση αποτελεί ακόμη μια σημαντική αιτία βρογχεκτασιών στις αναπτυσσόμενες χώρες. Πολλές περιπτώσεις *ιδιοπαθών βρογχεκτασιών* οφείλονται σε λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας, αν και είναι δύσκολη η αιτιολογική τους συσχέτιση. Ασθενείς που προσέρχονται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις των ανώτερων ή και των κατώτερων αναπνευστικών οδών πρέπει να ελέγχονται για κοινή ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών (περίπου 11%), δυσκινησία κροσσών, κυστική ίνωση.<sup>25</sup> Στον υποκείμενο μηχανισμό που επάγει τις βρογχεκτασίες επί ανεπάρκειας των ανοσοσφαιρινών εμπλέκονται οι επανειλημμένες λοιμώξεις και η μη ελεγχόμενη φλεγμονή. Επίσης, μπορεί να συνδέονται με κοκκιωματώδεις ή λεμφοδιηθητικές παθήσεις, σαρκοείδωση, εστιακή βρογχιολίτιδα, λεμφοειδή υπερπλασία, λεμφοειδή διάμεση πνευμονία και λέμφωμα.

### 5.1. Βρογχική απόφραξη

Βρογχεκτασίες μπορεί να δημιουργηθούν σε μια πνευμονική περιοχή όπου αναπτύσσεται ένας αναδυόμενος πνευμονικός όγκος, όπως ο βρογχογενής καρκίνος. Στην παιδική ηλικία, η εισρόφηση ενός ξένου σώματος, όπως ξηροί καρποί, μπορεί να αποβεί αίτιο απόφραξης του βρόγχου εντός του οποίου το ξένο σώμα καθηλώθηκε



Εικόνα 1. Παθογένεια των βρογχεκτασιών.

και να προκληθούν βρογχεκτασίες στο περιφερικό τμήμα του. Η διόγκωση των περιοχικών λεμφαδένων, συνεπεία φυματίωσης, ιδίως στην παιδική ηλικία όπου τα τοιχώματα των βρόγχων δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί καλά, μπορεί να προκαλέσει συμπίεση των βρόγχων και περιφερικά της συμπίεσης ανάπτυξη βρογχεκτασίας. Η βρογχολιθίαση αποτελεί, επίσης, σπάνιο αίτιο βρογχεκτασιών.

## 5.2. Άσθμα

Μεγάλος αριθμός εργασιών επικεντρώνεται στην ιστική αναδιαμόρφωση που παρατηρείται στη διαδρομή του χρόνιου άσθματος. Η ιστική αναδιαμόρφωση των αεραγωγών κυμαίνεται από την πάχυνση του τοιχώματός τους (περίπου 82%) μέχρι την εγκατάσταση βρογχεκτασιών. Καθώς η πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών είναι ενδεικτική φλεγμονής των βρόγχων, συμπεραίνεται ότι μεγάλη αναλογία ασθματικών ασθενών (17,5–40%) είναι υποψήφιοι να αναπτύξουν βρογχεκτασίες,<sup>26</sup> όπως αναγνωρίζεται στον έλεγχο με HRCT.

## 5.3. Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση

Όπως είναι γνωστό, ο ασπέργιλλος είναι ένας «πανταχού παρών» μύκητας, ο οποίος μπορεί να εποικίσει, ως σαπρόφυτο, το αναπνευστικό σύστημα, χωρίς να προκαλεί συμπτώματα. Ασθενείς με προϋπάρχουσες κοιλότητες, όπως μετά από φυματίωση ή σαρκοειδωση, μπορεί να αναπτύξουν ασπεργίλλωμα, που είναι σφαιροειδείς υφές εμφανιζόμενες στις ακτινογραφίες ως μάζα στο κέντρο κοιλότητας, καταλείποντας μια ημισελήνοειδή περιοχή στην περιφέρεια της κοιλότητας.<sup>27</sup> Η κατάσταση διατρέχει συνήθως ασυμπτωματικά, αλλά η συνοδός φλεγμονή μπορεί να απολήξει σε υπερτροφία της βρογχικής αρτηρίας και αιμόπτυση που απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση (εξαίρεση ή εμβολισμό της βρογχικής αρτηρίας). Η συμπτωματική ασπεργίλλωση (invasive aspergillosis), όπως η νεκρωτική πνευμονία ή η μυκητιασική σηψαιμία, παρατηρείται στα ανοσοκατασταλμένα άτομα.

Οι ασθενείς με άσθμα μπορεί να αναπτύξουν αλλεργική αντίδραση στον ασπέργιλλο και να αναγνωριστούν αντισώματα καθιζάνοντα έναντι του ασπέργιλλου και θετική αντίδραση στις δερματικές δοκιμασίες πρόκλησης. Μερικοί από τους ασθενείς αυτούς αναπτύσσουν αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, στην οποία παρατηρείται έντονη βρογχική φλεγμονή με ηωσινοφιλία και υψηλές συγκεντρώσεις IgE στο αίμα. Ηωσινοφιλικά διηθήματα στους πνεύμονες δίνουν την εικόνα των μεταναστευτικών διηθημάτων, ενώ παχύρρευστες εκκρίσεις διαμορφώνουν βύσματα που αποφράσσουν τους μικρότερους αεραγω-

γούς και διαμορφώνουν προϋποθέσεις βρογχεκτασιών. Στη θεραπεία περιλαμβάνεται καταστολή της ανοσιακής διέγερσης με από του στόματος χορήγηση κορτικοειδών και υψηλές δόσεις εισπνεόμενων στεροειδών.

## 5.4. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Προφανώς, πιστεύεται ότι οι βρογχεκτασίες είναι συνήθεις επί ΧΑΠ. Σε μια προσεκτικά σχεδιασμένη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση των βρογχεκτασιών σε ασθενείς με ΧΑΠ κυμαίνεται έως 50%.<sup>6</sup> Όπως είναι γνωστό, υπό τον όρο αυτόν κατατάσσονται παθήσεις όπως η χρόνια βρογχίτιδα και το πνευμονικό εμφύσημα. Μερικοί συγκαταλέγουν τις μορφές δυσκινησίας κροσσών, τις βρογχεκτασίες ή, ακόμη, και το άσθμα. Επομένως, είναι πολύ δύσκολο να καταχωρηθεί η ΧΑΠ ως αίτιο βρογχεκτασιών, ιδιαίτερα μάλιστα ενόσω η βρογχεκτασία μπορεί να είναι η αρχική διάγνωση ασθενούς που αργότερα καταχωρήθηκε ως πάσχων από ΧΑΠ. Οι αποφρακτικοί ασθενείς με βρογχεκτασίες εμφανίζουν συχνότερες και σοβαρότερες παροξύνσεις και αυξημένες τιμές των δεικτών φλεγμονής στα πτύελα. Απαιτείται συνέχιση των ερευνών προκειμένου να δειχθεί ο μηχανισμός μέσω του οποίου η ΧΑΠ προάγει την ανάπτυξη βρογχεκτασιών, αλλά η βαρύτητα της απόφραξης μπορεί να είναι το κλειδί του υπεύθυνου μηχανισμού.

## 5.5. Ανεπάρκεια α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης

Η παθολογική αυτή κατάσταση συνδέεται άρρηκτα με την παρεγχυματική βλάβη που ονομάζεται πνευμονικό εμφύσημα. Με την ανεπάρκεια του ενζύμου συνδέονται επίσης και οι βρογχεκτασίες (σε ποσοστό 27% περίπου), με παρουσία κλινικής συνδρομής,<sup>28</sup> αν και δεν έχει διευκρινιστεί κατά πόσο η σχέση διαμεσολαβείται από την καταστροφή του παρεγχύματος, λόγω της οποίας χάνεται η ακτινωτή υποστήριξη των βρογχικών τοιχωμάτων, ή αποτελεί άμεση συνέπεια της ανεπάρκειάς του. Ωστόσο, σε μια μελέτη κατανομής του υπεύθυνου αλληλίου δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ ασθενών με ή χωρίς βρογχεκτασίες, ούτε μεταξύ υγιών και ασθενών με βρογχεκτασίες.<sup>29</sup>

## 5.6. Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας

Άτομα με σύμφυτη υπογαμμασφαιριναιμία ή εκλεκτική ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών προσβάλλονται συχνά από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού, ιδίως κατά την παιδική ηλικία. Μερικές φορές η διάγνωση καθυστερεί, μέχρι την ηλικίωση, όταν οι βρογχεκτασίες έχουν ήδη αναπτυχθεί. Τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών στον ορό πρέπει να μετρώνται σε όλους τους ασθενείς με βρογχεκτασίες, επειδή ασθενείς με ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών



χρειάζονται θεραπεία με ενδοφλέβια συμπλήρωση ανοσοσφαιρινών. Η ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών μπορεί, επί πλέον, να εμφανιστεί στην ενήλικη ζωή, ως δευτεροπαθής επιπλοκή λεμφώματος ή μυελώματος, ενώ είναι γνωστό ότι ασθενείς με AIDS είναι, επίσης, επιρρεπείς σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού και βρογχεκτασίες.

### 5.7. Χρόνιες κοκκιωματώδεις νόσοι

Είναι νοσήματα που χαρακτηρίζονται από έλλειψη της οξειδάσης NADPH των φαγοκυττάρων, χωρίς την οποία τα φαγοκύτταρα δεν μπορούν να παράγουν τα αντιδραστικά οξειδωτικά μόρια που απαιτούνται για την εξουδετέρωση παθογόνων μικροοργανισμών. Οι επακόλουθες λοιμώξεις αφορούν στα *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Salmonella* sp, *Klebsiella* sp και *Burkholderia cepacia*, που αποτελούν συνήθεις εποικίσεις επί βρογχεκτασιών.

### 5.8. Δομικές μεταβολές στον πνεύμονα

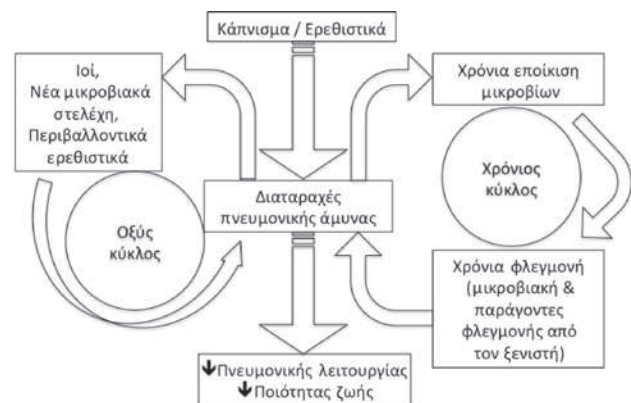
Διάφοροι τύποι σύμφυτων βρογχεκτασιών μπορεί να οφείλονται στην έλλειψη ή την ανεπάρκεια στοιχείων του τοιχώματος των βρόγχων, που είναι κρίσιμα για τη λειτουργική τους επάρκεια. Η τραχειομεγαλία, π.χ. σύνδρομο Mounier-Kuhn, πιστεύεται ότι οφείλεται σε ατροφία των χόνδρινων, ελαστικών ή μυϊκών στοιχείων, ενώ στο σύνδρομο Williams-Campbell, που αρχικά περιγράφηκε το 1960, αναγνωρίζεται απουσία ή εκσεσημασμένη μείωση του χόνδρινου ιστού στον υποτμηματικό βρόγχο,<sup>30</sup> ως σπάνιος τύπος βρογχεκτασίας. Πιθανόν να έχει οικογενή χαρακτήρα. Βρογχεκτασίες μπορεί, ακόμη, να αναγνωριστούν σε περιπτώσεις συνδρόμων Marfan ή Ehlers-Danlos.<sup>31</sup> Περιγράφονται, τέλος, διάφορα σύνδρομα πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς δυσκινησίας κροσσών.<sup>32</sup>

### 5.9. Ιδιοπαθείς βρογχεκτασίες

Σε εκτεταμένες μελέτες της αιτιολογίας των βρογχεκτασιών στους ενήλικες, σε σημαντική αναλογία (26–53%) των ασθενών δεν ταυτοποιήθηκε αιτιολογικός παράγοντας και οι εν λόγω ασθενείς καταχωρήθηκαν ως πάσχοντες από ιδιοπαθείς βρογχεκτασίες.<sup>33</sup> Η πλειονότητα αυτών ήταν γυναίκες μη καπνίστριες. Σε παιδιατρικό πληθυσμό, ειδική αιτιολογία βρογχεκτασιών δεν κατέστη δυνατό να εντοπιστεί σε ποσοστό 32%.<sup>34</sup> Επομένως, είναι σαφές ότι οι γνώσεις μας για τις βρογχεκτασίες υπολείπονται ακόμη σημαντικά και χρειάζεται εντατικοποίηση της έρευνας προκειμένου να διευκρινιστούν οι υποκείμενοι παθολογικοί μηχανισμοί.

### 5.10. Φλεγμονή – χρόνια λοίμωξη

Η φλεγμονή είναι μια ταυτόχρονη διαδικασία άμυνας και αποκατάστασης, αν και σε μερικές παθήσεις η φλεγμονή παριστά την αρχική μορφή κάκωσης. Εφ' όσον το ερέθισμα που ενεργοποιεί τους μηχανισμούς της φλεγμονής είναι περιορισμένης έντασης και μικρής διάρκειας αναπτύσσεται μια οξεία φλεγμονή που αίρεται σύντομα και, συνήθως, δεν καταλείπει μόνιμες αλλοιώσεις στον ιστό που προσβλήθηκε. Εάν, όμως, το ερέθισμα είναι ισχυρό ή δρα για παρατεταμένο διάστημα ή οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις ανακυκλώνονται ή οι μηχανισμοί αποκατάστασης είναι ανεπαρκείς, τότε αναπτύσσεται μια χρόνια φλεγμονή που απολήγει σε ευρύτερη αποδιοργάνωση του ιστού που προσβλήθηκε.<sup>35</sup> Έτσι, για την εξουδετέρωση εξωτερικών επιβουλών στο ανώτερο και το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα ενεργοποιείται, βραχυπρόθεσμα, μια φλεγμονώδης αντίδραση.<sup>36</sup> Όχι σπάνια, η φλεγμονή αποτυγχάνει να αναχαιτίσει το βλαπτικό παράγοντα ή, σπανιότερα, μπορεί να ανατροφοδοτείται, παρά το γεγονός ότι εξέλιπε το αίτιο που την προκάλεσε. Η κατάσταση τότε ελέγχεται μόνο περιορισμένα και προκαλεί βλάβες στους παρακείμενους ιστούς, που συνεπάγονται παθολογικές εξελίξεις. Έτσι, η φλεγμονή εμφανίζεται ταυτόχρονα ευνοϊκή ή βλαπτική, ως δίκωπο μαχαίρι. Η χρόνια παραρινοκολπίτιδα και η χρόνια βρογχική φλεγμονή, όπως οι βρογχεκτασίες, είναι ένα παράδειγμα του «φαύλου κύκλου» που ενεργοποιείται από λοιμώξεις οι οποίες διευκολύνονται από τις τοπικές συνθήκες φλεγμονής, που με τη σειρά της επιδεινώνεται κατ' αυτόν τον τρόπο.<sup>37</sup> Η κινητοποίηση του φαύλου κύκλου εξαρτάται όχι μόνο από τον τύπο και τη λοιμογόνο δύναμη των παθογόνων που εμπλέκονται, αλλά και από τις φλεγμονώδεις απαντήσεις του ξενιστή, οι οποίες, χωρίς να εγγυώνται την κάθαρση του «εισβολέα», μπορεί να προκαλούν άλλοτε άλλης έντασης ιστικές διαταραχές, εγκαθιστώντας ευνοϊκές συνθήκες νέας λοίμωξης<sup>38</sup> (εικ. 2).



Εικόνα 2. Η υπόθεση του (διπλού) φαύλου κύκλου.

### 5.11. Χρόνιος αποικισμός

Με τον όρο «χρόνιος αποικισμός» νοείται η παρουσία συγκεκριμένου μικροβιακού πληθυσμού στο βρογχικό βλεννογόνο που δεν προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση με κλινικές συνέπειες, εκτός από την υπερβολική παραγωγή παθολογικής σύστασης τραχειοβρογχικών εκκρίσεων.<sup>39</sup> Ως αποτέλεσμα των ιστικών μεταβολών στις βρογχεκτασίες εγκαθίσταται ένα ευνοϊκό μικροπεριβάλλον για χρόνιο αποικισμό, πιθανόν παθογόνων μικροοργανισμών, στο οποίο διαιωνίζονται μικροβιακοί πληθυσμοί, λόγω και της προσαρμοστικής τους ικανότητας, με την οποία παρακάμπτουν τους μηχανισμούς άμυνας και τη δράση των αντιβιοτικών φαρμάκων (ταχεία εξαλλαγή, ανάπτυξη κελύφους ή biofilm κ.λπ). Η ποσότητα και η λοιμογόνος δύναμη των βακτηριδίων σε δεδομένο χρόνο, η ακμαιότητα του αμυντικού συστήματος και η αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών καθορίζουν το μέγεθος του αποικισμού.<sup>40</sup> Ανάλογα με την ταυτοποίηση και τη σταθερότητα της παρουσίας δυναμικά παθογόνων μικροοργανισμών ο αποικισμός μπορεί να διακριθεί στις εξής μορφές: (α) *Αρχικός*, στην περίπτωση της πρώτης θετικής καλλιέργειας μικροβίων επί δείγματος πτυέλων, εκτός περιόδου παροξύνσεων, που δεν απομονώθηκαν σε προηγούμενες καλλιέργειες. (β) *Διαλείπων*, στις περιπτώσεις με εναλλαγές θετικών και αρνητικών καλλιεργειών του ίδιου παθογόνου, σε αλληπάλληλες καλλιέργειες, με απόσταση τουλάχιστον ενός μήνα. Συνήθως, αντανακλά χαμηλής έντασης χρόνια βρογχική λαθροβίωση μικροβίων ή μικρού αριθμού αποικιών, που δεν εμπλουτίζουν όλα τα δείγματα πτυέλων για καλλιέργεια. (γ) *Χρόνιος*, όταν το ίδιο παθογόνο απομονώνεται σε τρεις διαδοχικές καλλιέργειες, που απέχουν μεταξύ τους διάστημα τουλάχιστον ενός μήνα, κατά τη διάρκεια τουλάχιστον 6 μηνών, χωρίς λήψη αντιβιοτικών.<sup>41</sup>

Στα συχνότερα εντοπιζόμενα μικρόβια, που απομονώνονται σε περιπτώσεις χρόνιου αποικισμού ή κατά τις παροξύνσεις, συγκαταλέγονται στελέχη σταφυλοκόκκου ανθεκτικά στη μεθικιλίνη (62,4%), ψευδομονάδα αεριογόνος (21,2%), gram αρνητικά εντεροβακτηριοειδή (15%), χρυσίζων σταφυλόκοκκος, εκτός ανθεκτικού στη μεθικιλίνη (11,6%), καταρροϊκή μοραξέλλα (7,9%), στρεπτόκοκκος της πνευμονίας (5,7%) και αιμόφιλος της γρίπης (5,6%).<sup>42,47</sup> Η θνητότητα ευρίσκεται σημαντικά υψηλότερη μεταξύ ασθενών με χρόνιο αποικισμό και είναι ανάλογη του είδους της αποίκησης, συγκριτικά με ασθενείς χωρίς αποίκηση.<sup>49</sup> Από τα προαναφερόμενα μικρόβια, άλλα μεν (ο αιμόφιλος και η ψευδομονάδα) ενέχονται σε χρόνιες λοιμώξεις επί διαφόρων πνευμονοπαθειών, ενώ άλλα (η μοραξέλλα και ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας) έχουν μικρότερη ικανότητα να παράγουν επιμένουσες μορφές, αλλά ευθύνονται για τις παροξύνσεις.

### 6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι βρογχεκτασίες είναι πολυσύνθετη πάθηση που επιβαρύνεται με υψηλούς δείκτες νοσηρότητας και θνητότητας,<sup>1</sup> η διάγνωση της οποίας καθυστερεί ή παραμερίζεται, όχι μόνο λόγω της εμφανέστερης πνευμονικής ή συστηματικής πάθησης, της οποίας αποτελεί συνοσηρότητα, αλλά κυρίως επειδή, εσφαλμένα, θεωρείται σπάνια –ορφανή–<sup>13</sup> πάθηση, ενώ η θεραπεία της συνήθως αποτελεί τροποποιήσεις θεραπειών συναφών καταστάσεων,<sup>43</sup> όπως η κυστική ίνωση ή η ΧΑΠ, λόγω της έλλειψης βασισμένων σε ενδείξεις δεδομένων.<sup>2</sup> Η διάγνωση, η έρευνα και, κυρίως, η θεραπεία των βρογχεκτασιών είναι εμπειρική<sup>44</sup> και αντικείμενο σχετικά περιορισμένου αριθμού ελεγχόμενων κλινικών μελετών, ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων.

Αν και οι ασθενείς συνήθως αναγνωρίζονται ως πάσχοντες από περιορισμένες ή εκτεταμένες βρογχεκτασίες, λόγω του γεγονότος ότι προσέρχονται με ευρήματα που δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη θεραπεία της χρόνιας βρογχίτιδας,<sup>45</sup> δεν έχει καθιερωθεί ένας αντικειμενικός τρόπος διαβάθμισής τους<sup>46</sup> και η συμβατική ακτινογραφία θώρακα δεν μπορεί να περιγράψει την πολυπλοκότητα των επιπτώσεων της πάθησης. Επί πλέον, αν και έχει επισημανθεί συσχέτιση μεταξύ του εύρους των ακτινολογικών ευρημάτων (δείκτης Reiff,  $p=0,002$ ) ή της ποιότητας ζωής ( $p=0,06$ ) και της συχνότητας νοσηλείων, δεν έχει επισημανθεί συσχέτιση μεταξύ του εύρους των ακτινολογικών ευρημάτων και της θνητότητας.<sup>47</sup>

Κλινικά, εκδηλώνονται με επίμονο βήχα, παθολογικής σύστασης πτύελα και επεισόδια αιμοπτυύσεων, ενίοτε αθρόων. Κατά το παρελθόν, η επιβεβαίωση των βρογχεκτασιών απαιτούσε τη διενέργεια βρογχογραφίας, μιας παρεμβατικής μεθόδου, η οποία περιελάμβανε τη χορήγηση τοπικού αναισθητικού, την ενδοτραχειακή προώθηση κεκαμμένου ελαστικού καθετήρα, την έγχυση σκιαστικού, τη λήψη ακτινογραφιών και τη φυσικοθεραπευτική προσπάθεια αποβολής του σκιαστικού. Πρέπει να διενεργείται από έμπειρο προσωπικό.<sup>48</sup> Ήδη, η εν λόγω μέθοδος έχει αντικατασταθεί με την υψηλής διακριτικής ευχέρειας αξονική τομογραφία (HRCT), που επιβεβαιώνει την κλινική αποτίμηση<sup>49</sup> και έχει αρνητική διαγνωστική αξία 2% και θετική 1%. Η HRCT και η βρογχογραφία διακρίνουν στον ίδιο βαθμό τους διάφορους τύπους βρογχεκτασιών.<sup>48</sup> Η ευχερής διαθεσιμότητα της HRCT, ως καταλληλότερης μεθόδου διάγνωσης βρογχεκτασιών, ιδιαίτερα σε ειδικές καταστάσεις όπως σε αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, AIDS και κυστική ίνωση, οδήγησε σε αυξημένη αναγνώριση περιπτώσεων βρογχεκτασιών, ιδίως ηπιότερων μορφών. Στη HRCT συνήθως περιγράφονται: (α) Διάταση των βρόγχων (+/-), (β) απώλεια πνευμονικού όγκου σε επίπεδο λοβού ή βρογχοπνευ-

μονικού τμήματος (+), (γ) πάχυνση των τοιχωμάτων των βρόγχων (++)), (δ) βύσματα παχύρρευστων πτυέλων στους βρόγχους (+++) και (ε) εικόνα tree-in-bud (βλασταριού).<sup>43</sup> Η κλινική εικόνα διακρίνεται από ευρεία ετερογένεια, ακόμη και μεταξύ περιπτώσεων ίδιας αιτιολογίας.

Συνήθως, αναφέρεται βήχας και βλεννοπυώδης απόχρεμψη που χρονολογείται από μακρού (μήνες/έτη), αιμόπτυση, λόγω δομικών αλλοιώσεων των τοιχωμάτων των αεραγωγών, στις περιόδους των οξέων λοιμώξεων, δύσπνοια, πλευροδυνία, συριγμός, πυρετός, αδυναμία, κόπωση, εξάντληση και απώλεια βάρους. Σπανιότερα, περιγράφονται επεισόδια αιμόπτυσης με ή χωρίς απόχρεμψη (ξηρές βρογχεκτασίες). Παρατηρείται σημαντική μείωση της πνευμονικής λειτουργίας, ιδίως στις περιόδους των λοιμωδών παροξύνσεων, αλλά ενώ η V-V καμπύλη εμφανίζει παθολογική διαμόρφωση,<sup>50</sup> ο PEFV φαίνεται περισσότερο ευαίσθητος δείκτης παροξύνσεων βρογχεκτασιών.<sup>51</sup>

Στους μισούς περίπου από τους πάσχοντες αναγνωρίζονται περισσότεροι του ενός αιτιολογικοί παράγοντες.<sup>52</sup> Παρ' όλο που οι ασθενείς διακρίνονται ως πάσχοντες από περιορισμένες, σοβαρές ή εκτεταμένες βρογχεκτασίες, δεν έχει συμφωνηθεί ένα σύστημα βαθμονόμησης της βαρύτητας της πάθησης, του προσδόκιμου επιβίωσης και της έκπτωσης της ποιότητας ζωής, ενώ η εκτίμηση της βαρύτητας επαφίεται στην ακτινολογική αποτίμηση του εύρους των βλαβών, παρ' όλο ότι η ακτινολογική μόνο έκταση δεν επαρκεί για την περιγραφή της πολυπλοκότητας της πάθησης.<sup>46</sup> Πρόσφατα, η κλινική αποτίμηση των βρογχεκτασιών επιχειρείται με την καθιέρωση ενός δείκτη βαρύτητας βρογχεκτασιών (bronchiectasis severity index, BSI),<sup>1</sup> που καθορίζεται από τη βαθμονόμηση της ποιότητας ζωής,<sup>53</sup> τις μελλοντικές παροξύνσεις και την εμφάνιση συστηματικών διαταραχών, για τις οποίες απαιτείται νοσηλεία. Στους συγκεκριμένους δείκτες περιλαμβάνονται η τιμή του δείκτη δύσπνοιας, κατά MRC >4, η εποίκιση με ψευδομονάδα ή άλλους παθογόνους παράγοντες και η προσβολή τριών ή περισσότερων λοβών, κατά τον έλεγχο με HRCT. Στους ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες θνητότητας περιλαμβάνονται η παρωχημένη ηλικία, ο χαμηλός FEV<sub>1</sub> (<30% προβλεπομένης), ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI), το ιστορικό νοσηλείων και τρεις ή περισσότερες παροξύνσεις κατά το προηγούμενο έτος. Επίσης, βαθμονομούνται ανάλογα με την ακτινολογική τους εικόνα.<sup>7,10</sup>

Με τον τρόπο αυτόν ταυτοποιήθηκαν παράγοντες κινδύνου, όπως το ιστορικό προηγούμενων νοσηλείων (relative risk [RR]=13,5), η βαθμονόμηση της δύσπνοιας (score 1–3: RR=1,0, score 4: RR=2,42, score 5: RR=2,69), η έκπτωση του FEV<sub>1</sub> στο 30% (RR=1,40) ή χαμηλότερα (RR=1,52) και η εποίκιση με αεριογόνο ψευδομονάδα ή

άλλα παθογόνα (RR=1,66). Η θνητότητα συσχετίζεται με το ιστορικό προηγούμενων νοσηλείων (>3/έτος →RR=2,25), την ηλικία (>50 →RR=1,50–176), τον BMI (<18,5 kg/m<sup>2</sup> →RR=1,23, >30 kg/m<sup>2</sup> →RR=1,14), τον FEV<sub>1</sub> % προβλεπομένης (>30% →RR=1,52) και τον αριθμό (>3 →RR=2,25) παροξύνσεων κατ' έτος.<sup>47</sup>

## 6.1. Διαφορική διάγνωση

Όπως παρουσιάστηκε αναλυτικά στο κεφάλαιο της αιτιολογίας, η διαφορική διάγνωση των επίκτητων βρογχεκτασιών περιλαμβάνει ένα μακρύ κατάλογο παθήσεων και συνδρόμων, που μπορούν να ταξινομηθούν σε λοιμώδη, μεταλοιμώδη, καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, αυτοάνοσες παθήσεις, ελλείμματα τοπικής άμυνας, από τα οποία όλα προδιαθέτουν σε βρογχεκτασίες και πρέπει να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά.

## 7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η βαρύτητα, οι κλινικές και οι παθολογοανατομικές μορφές των βρογχεκτασιών διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή, ανάλογα με τη διάρκεια της πρωτοπαθούς πάθησης και τη χρονιότητα της λοίμωξης. Η σε άλλοτε άλλο βαθμό πάχυνση του τοιχώματος και η διάταση του αυλού τους είναι αποτέλεσμα ποικιλίας αιτιολογικών παραγόντων και μπορεί να επηρεάζουν την έκβαση της θεραπείας και την πρόγνωση. Οι στόχοι της θεραπείας είναι η βελτίωση των συμπτωμάτων, η αποφυγή των επιπλοκών, ο έλεγχος των παροξύνσεων, καθώς και η μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Η πρώιμη αναγνώριση είναι ουσιώδης για την εφαρμογή κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων και την αποτροπή της εξέλιξης. Η θεραπεία αποβλέπει στην αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς διαταραχής, όπως η ενδεχόμενη ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών ή α<sub>1</sub>-αντιθρυσίνης, και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των σταθεροποιημένων βρογχεκτασιών και των παροξύνσεών τους.<sup>54</sup> Στους μη φαρμακευτικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η διακοπή του καπνίσματος και της έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα, η φυσικοθεραπεία,<sup>55</sup> τα συμπληρώματα διατροφής, η ελεγχόμενη χορήγηση οξυγόνου στους ασθενείς σε τελικά στάδια, που είναι υποξαιμικοί ή έχουν επιπλακεί με χρόνια πνευμονική καρδιά, η με εισπνοές χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων φυσιολογικού ορού,<sup>56</sup> η αποκατάσταση<sup>57</sup> και η χειρουργική εξαίρεση,<sup>58</sup> ενώ στα φαρμακευτικά μέσα συγκαταλέγονται τα αντιβιοτικά,<sup>59</sup> τα βρογχοδιασταλτικά, τα αποχρεμπτικά, τα βλεννολυτικά, τα κορτικοστεροειδή και η τεχνητή ανοσοποίηση, με αντιγριπικό και αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό και επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει εμβολιαστεί για κοκκύτη, ιλαρά.



Τα αντιβιοτικά, χορηγούμενα από του στόματος, ενδοφλεβίως ή μέσω νεφελοποίησης, αποτελούν το κύριο μέσο στη θεραπεία των βρογχεκτασιών. Στις παροξύνσεις χορηγούνται, εμπειρικά, ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, αλλά εάν οι κλινικές συνθήκες το επιτρέπουν, πρέπει να επιχειρείται ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροβιακού παράγοντα και η επιλογή των αντιβιοτικών βάσει αντιβιογράμματος. Στα συνήθως επιλεγόμενα αντιβιοτικά περιλαμβάνονται η αμοξικιλίνη, η τετρακυκλίνη, η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, τα νεότερα μακρολίδια, όπως η αζιθρομυκίνη<sup>60</sup> ή η κλαριθρομυκίνη,<sup>61,62</sup> οι δευτέρης γενιάς κεφαλοσπορίνες και οι κινολόνες. Η μέση χορήγηση διαρκεί επί 10–14 ημέρες. Στους ασθενείς με σοβαρή πάθηση ή εποίκιση ψευδομονάδας χορηγούνται τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνες, αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες, αμινογλυκοσίδες όπως τομπραμυκίνη ή φθοριοκινολόνες. Ανάλογα με τη βαρύτητα της περίπτωσης, μπορεί να απαιτηθεί η διαλείπουσα περιοδική χορήγηση ενδεδειγμένων αντιβιοτικών, για 7–14 ημέρες, ή μακροπερίοδα σχήματα με αντιβιοτικά. Παρ' ότι δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση, οι εισπνεόμενοι β<sub>2</sub>-διεγέρτες χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των βρογχεκτασιών, ιδίως στις παροξύνσεις, πιθανόν επειδή στη σπироμέτρηση εμφανίζουν αποφρακτικού τύπου μείωση της ικανότητας αερισμού ή λόγω της συνύπαρξής τους με ΧΑΠ.

Για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης, ο στόχος είναι η διάρρηξη του φαύλου κύκλου «λοίμωξη-φλεγμονή» που συζητήθηκε προηγουμένως, με τη μείωση της μικροβιακής φόρτισης και των φλεγμονωδών επακόλουθων και ελαττώνοντας τον όγκο και το «πυώδες» της απόχρεμψης, καθώς επίσης τον αριθμό και την ένταση των παροξύνσεων. Παράλληλα, κύριο στόχο αποτελεί η προσπάθεια αναχαίτισης του ρυθμού διαχρονικής μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας, καθώς μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με αποίκισμό ψευδομονάδας αεριογόνου, μπορεί να επιτευχθεί μακροπρόθεσμη εκρίζωση του παθογόνου μικροοργανισμού. Οι στόχοι αυτοί επιδιώκονται με τη μακροπερίοδη χορήγηση αντιβιοτικών, στις περιπτώσεις με επανειλημμένες παροξύνσεις ή πρώιμες υποτροπές, για τις οποίες απαιτούνται επανειλημμένες νοσηλείες. Ως προς τη δοσολογία, σε πληθώρα κλινικών δοκιμών έχει αναλυθεί η απόδοση παρατεταμένης χορήγησης ποικίλων αντιβιοτικών, μέσω διαφόρων οδών χορήγησης, όπως από του στόματος φθοριοκινολόνες (σιπρο-, λεβοφλοξασίνη), ενδοφλέβια, όπως κεφταζιδίμη, πιπερακιλίνη-ταζομπακτάμη, ιμιπενέμη, αμινογλυκοσίδες ή αζιτρεονάμη, ή νεφελοποιούμενα αντιβιοτικά, όπως η τομπραμυκίνη ή η κολιστίνη. Μια τέταρτη επιλογή είναι η συνδυασμένη χορήγηση εισπνεόμενων και συστηματικά χορηγούμενων αντιβιοτικών, από του στόματος ή ενδοφλέβια.

Οι απόψεις για τη δράση των εισπνεόμενων κορτικοειδών στις σταθεροποιημένες βρογχεκτασίες δίστανται, καθώς η αντιφλεγμονώδης τους δράση μειώνει τη χρόνια τοπική φλεγμονή, βελτιώνοντας τα συμπτώματα του ασθενούς,<sup>63</sup> ταυτόχρονα όμως προδιαθέτει σε περαιτέρω μικροβιακό εποίκισμό και λοιμώξεις.<sup>64,65</sup> Τα έως τώρα δεδομένα υποστηρίζουν τη χορήγησή τους μόνο σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων.<sup>66</sup> Τα εισπνεόμενα κορτικοειδή αποδίδουν στη μείωση του όγκου της απόχρεμψης (κατά 18% σε μια καλά σχεδιασμένη προοπτική μελέτη),<sup>67</sup> ελαττώνουν τη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων και των δεικτών φλεγμονής στα πύελα και απολήγουν σε βελτίωση της ποιότητας ζωής,<sup>68</sup> αλλά συνοδεύονται από ικανές ανεπιθύμητες ενέργειες – αύξηση μικροβιακού φορτίου και λοιμώξεις – έτσι ώστε να μη συνιστώνται, παρά μόνο σε περιπτώσεις με ακατάσχετη με άλλα μέσα βρογχόρροια ή απόφραξη των αεραγωγών.<sup>69</sup>

Τα αποχρεμπτικά, αυξάνοντας τη ρευστότητα των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων, διευκολύνουν την αποβολή τους μέσω της βλεννοκροσσωτής συσκευής και του βήχα.

Η εισαγωγή νέων θεραπειών έχει ενθαρρύνει τη διαγνωστική αναζήτηση της πάθησης, κατατείνοντας στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με συστηματικές παθήσεις,<sup>28,70</sup> αν και δεν είναι απαλλαγμένες ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η ανάπτυξη ανθεκτικότητας ή οι τοξικές δράσεις.<sup>71</sup> Το πρωταρχικό θεραπευτικό μέλημα είναι η άρση του μικροβιακού φορτίου, που συνηθέστερα αφορά σε στελέχη της *Pseudomonas* sp (58%), της *Stenotrophomonas maltophilia* (4%), που εμφανίζεται περιοδικά και του *Staphylococcus aureus* (6%),<sup>72</sup> καθώς και η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος με χορήγηση αντιπνευμονοκοκκικού (εφ' άπαξ) και αντιγριπικού εμβολιασμού και χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων.

### 7.1. Ανοσοτροποποιητικά αντιβιοτικά

Μεταξύ των διαφόρων αιτιολογιών, η «κοινή διαλείπουσα ανοσοανεπάρκεια»<sup>73</sup> δεν πρέπει να διαφεύγει της προσοχής, καθώς η έγκαιρη εφαρμογή κατάλληλης αγωγής συνεπάγεται αποτροπή των επιδεινώσεων της πνευμονικής λειτουργίας, βελτίωση της ποιότητας ζωής και παράταση της επιβίωσης.<sup>74</sup> Μακροπερίοδη προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών εφαρμόζεται ευρέως για τη θεραπεία των διαφόρων συνδρόμων ανοσοανεπάρκειας, των κοκκιωματωδών νόσων, των ανεπαρκείων του συμπληρώματος, της κληρονομούμενης επιρρέπειας στις μυκοβακτηριώσεις, του συνδρόμου Wiskott-Aldrich,<sup>75</sup> του συνδρόμου υπερ-IgE,<sup>76</sup> στις ανεπάρκειες της σήμανσης υποδοχέων Toll και στην καταστολή των λοιμώξεων από ψευδομονάδα σε ασθενείς με ανεπάρκεια T-λεμφοκυττάρων<sup>77</sup> και φλεγμονώδεις παθήσεις του πνεύμονα.



Τα μακρολίδια εμφανίζουν, *in vitro* και *in vivo*, σειρά ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων ανεξάρτητα από τις αντιμικροβιακές τους ιδιότητες. Η απόδοσή τους στις βρογχεκτασίες ερμηνεύεται από τη δράση τους στη λοιμογόνο δύναμη<sup>78</sup> και τη φλεγμονή<sup>79</sup> και η παρατεταμένη χορήγησή τους έχει δείξει ότι είναι δραστική στη διάχυτη πανβρογχιολίτιδα και στη δευτεροπαθή λοίμωξη με ψευδομονάδα αεριογόνο, σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Στους ασθενείς αυτούς έχει δείξει ότι η παρατεταμένη θεραπεία με αζιθρομυκίνη μειώνει τη συχνότητα των παροξύνσεων και βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία,<sup>80</sup> απόδοση που δεν επιβεβαιώνεται σε ασθενείς χωρίς λοίμωξη από ψευδομονάδα.

Όπως είναι γνωστό, τα μακρολίδια αποσύρονται ταχέως από το πλάσμα και εμφανίζουν υψηλές συγκεντρώσεις στους φλεγμαίνοντες ιστούς, μεταφερόμενα εκεί μέσω της αυξημένης ενδοκυττάριας συγκέντρωσής τους, ιδίως στα μακροφάγα που στρατολογούνται στους τόπους της φλεγμονής.<sup>81</sup> Η τροποποίηση των απαντήσεων του ξενιστή διευκολύνει τη μακροπρόθεσμη εξασφάλιση θεραπευτικού οφέλους στις απότοκες κυστικής ίνωσης και μη βρογχεκτασίες, καθώς και στις παροξύνσεις της ΧΑΠ και του μη ηωσινοφιλικού άσθματος. Η μακροπερίοδη χορήγηση μακρολιδίων, όπως η ερυθρομυκίνη, μπορεί να ευνοεί την κλινική έκβαση των βρογχεκτασιών, παρ' όλο που η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα μακρολίδια δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς.<sup>82</sup> Στην προαναφερόμενη μελέτη διαπιστώθηκε δραστική μείωση των παροξύνσεων, συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (placebo) (RR=1,97, 95% CI: 1,45–2,48), ανά ασθενή κατ' έτος, κατά τη διάρκεια της 12μηνιαίας χορήγησής της. Η μακροπερίοδη χορήγηση μακρολιδίων στη θεραπεία των σταθεροποιημένων βρογχεκτασιών έχει καταδειχθεί ότι εισφέρει στη μείωση των παροξύνσεων,<sup>83</sup> την εκκρίωση των εποικισμένων μικροβίων και την αποτροπή εγκατάστασης νέων παθογόνων, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και την επιβράδυνση της διαχρονικής μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας,<sup>84</sup> τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Ειδικότερα, σε μια από τις πρόσφατα δημοσιευθείσες μετα-αναλύσεις, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 9 τυχαioποιημένες συγκριτικές μελέτες μακροπερίοδης χορήγησης μακρολιδίων, έναντι χορήγησης εικονικού φαρμάκου ή συμβατικής θεραπείας, διαπιστώθηκε μείωση του αριθμού των παροξύνσεων, βελτίωση της ποιότητας ζωής, επιβράδυνση της διαχρονικής μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας, εκκρίωση των παθογόνων εποικίσεων και αποτροπή εγκατάστασης νέων, αλλά όχι μείωση των εισαγωγών για παροξύνσεις οφειλόμενες σε επιλοιμώξεις ούτε και βελτίωση των επιδόσεων στις δοκιμασίες βάρδιας 6 min (6MWT).<sup>83,85</sup> Επί πλέον, βελτιώνουν την πνευμονική λειτουργία (αύξηση του FEV<sub>1</sub> και του FVC), χωρίς την εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η αζιθρομυκίνη ασκεί ανοσοτροποποιητικές δράσεις σε χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως η χρόνια πανβρογχιολίτιδα<sup>86</sup> και οι βρογχεκτασίες. Σε μια τυχαioποιημένη, διπλά-τυφλή κλινική μελέτη,<sup>70</sup> στην οποία χορηγήθηκαν 250 mg αζιθρομυκίνης ημερησίως επί 1 έτος, διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος παροξύνσεων μειώθηκε σημαντικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία (RR=0,29, 95% CI: 0,16–0,51), συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, καθώς και μικρή αλλά στατιστικά σημαντική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (αύξηση του FEV<sub>1</sub> κατά 1,05%, στο πρώτο τρίμηνο, συγκριτικά [p=0,047] με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [-0,10%]). Σημαντική αναλογία (40%), εν τούτοις, των ασθενών υπό αζιθρομυκίνη εμφάνισαν γαστρεντερικές διαταραχές (RR=7,44, 95% CI: 0,97–56,88) ή και διάρροιες (RR=8,36, 95% CI: 1,10–63,15).

Στη μελέτη EMBRACE (Effectiveness of Macrolides in Patients with Bronchiectasis Using Azithromycin to Control Exacerbations<sup>86</sup>), μια διπλά-τυφλή, τυχαioποιημένη, ελεγχόμενη με ομάδα placebo μελέτη, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας >18 ετών και με ιστορικό τουλάχιστον μίας παρόξυνσης κατ' έτος, χορηγήθηκε αζιθρομυκίνη 500 mg×3 εβδομαδιαίως, επί 6 μήνες. Διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των παροξύνσεων (RR=0,38, 95% CI: 0,26–0,54, p<0,0001), αλλά όχι βελτίωση του FEV<sub>1</sub> (RR=0,04 L, 95% CI: -0,03–0,12, p=0,251) ή της ποιότητας ζωής. Στη μελέτη BLESS (Bronchiectasis and Low-Dose Erythromycin Study<sup>82</sup>), στην οποία εντάχθηκαν μη καπνιστές ασθενείς με ιστορικό δύο ή περισσότερων παροξύνσεων κατ' έτος, ως πρωτεύον σημείο ορίστηκε ο αριθμός των ετήσιων παροξύνσεων και ως δευτερεύον σημείο η συχνότητα της εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών στρεπτοκόκκου στο στοματοφάρυγγα. Διαπιστώθηκε ότι χαμηλές δόσεις ερυθρομυκίνης (400 mg×2 ημερησίως, επί 12 μήνες) επέφεραν σημαντική μείωση των παροξύνσεων κατ' έτος, ανά ασθενή (RR=1,29, 95% CI: 0,93–1,65), ακόμη και στην υποομάδα με χρόνια εποίκηση από ψευδομονάδα αεριογόνο (μέση διαφορά 1,32, 95% CI: 0,19–2,46, p=0,02). Η μακροπερίοδη χορήγηση ερυθρομυκίνης, επίσης, επέφερε δραστική μείωση των αποβαλλόμενων πτυέλων, κατά 4,3 g (1–7,8, p=0,01) και επιβράδυνε τον ετήσιο ρυθμό μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας (μέση διαφορά 2,2%, 95% CI: 0,1–4,3%, p=0,04), συγκριτικά με την ομάδα placebo. Η μακροπερίοδη χορήγηση κατέληξε, εν τούτοις, σε αύξηση των ανθεκτικών μορφών των στοματοφαρυγγικών στρεπτοκόκκων (p=0,001). Από τη μελέτη BAT (Long-Term Azithromycin Treatment<sup>70</sup>), στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με θετικές καλλιέργειες και τουλάχιστον 3 παροξύνσεις κατ' έτος, διαπιστώθηκε απουσία παροξύνσεων, κατά το τέλος της περιόδου, έναντι 2 της ομάδας placebo (p=0,001), και αύξηση του FEV<sub>1</sub> κατά

1,03% ανά τρίμηνο, έναντι αύξησης κατά 0,10% ανά τρίμηνο στην ομάδα placebo ( $p=0,047$ ). Ποσοστό 40% των ασθενών στην ομάδα αζιθρομυκίνης και 5% των ασθενών στην ομάδα placebo ( $RR=7,44$ , 95% CI: 0,97–56,88) εμφάνισαν γαστρεντερικές διαταραχές (κοιλιακά άλγη ή και διάρροιες), χωρίς να ανακύψει ανάγκη διακοπής της θεραπείας.

Από τις προαναφερόμενες μελέτες διαπιστώνεται ότι τα μακρολίδια ασκούν ευοδωτική δράση στην έκβαση των βρογχεκτασιών, μειώνοντας δραστικά τον αριθμό των παροξύνσεων και τον όγκο της απόχρεμψης και βελτιώνοντας την πνευμονική λειτουργία, την ποιότητα ζωής και, ενδεχομένως, το προσδόκιμο επιβίωσης. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της μακροπερίοδος χορήγησης μακρολιδίων συγκαταλέγονται γαστρεντερικές και καρδιαγγειακές διαταραχές<sup>87</sup> και, αναμφίβολα, η εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών.<sup>71</sup>

## 7.2. Εισπνεόμενα αντιβιοτικά

Για την αντιμετώπιση λοιμώξεων του αναπνευστικού χορηγούνται εισπνεόμενα αντιβιοτικά από τη δεκαετία του 1940, προκειμένου να επιτευχθούν υψηλότερες τοπικές συγκεντρώσεις, με σχετικά περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες,<sup>88</sup> ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με χρόνια εποίκιση στελεχών ψευδομονάδας. Η πρώιμη εμπειρία αφορούσε στη νεφελοποίηση αντιβιοτικών παρασκευασμένων για παρεντερική χρήση, αλλά τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα προκαλούσαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από το αναπνευστικό, λόγω αντιδράσεων στα έκδοχα που περιείχαν και στη χημική τους σύνθεση. Τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των παρασκευασμένων για ενδοφλέβια χρήση αντιβιοτικών δεν είναι ιδανικά για χορήγηση μέσω εισπνοών, κυρίως λόγω της ωσμωτικότητάς τους, του pH και των εκδόχων, που μπορεί να είναι ερεθιστικά για τους βρογχικούς ιστούς. Πλέον, διαλύματα τομπραμυκίνης (TOBI®, Novartis Chiesi) και νατριούχου κολιστίνης (GES®, Promixin®, Praxis Pharmaceuticals) διατίθενται για χορήγηση μέσω μηχανικού νεφελοποιητή.<sup>89</sup> Αναμένεται ότι τα εισπνεύσιμα αντιβιοτικά για τη θεραπεία όχι μόνο της χρόνιας βρογχικής αποίκισης-λοιμώξεως, επί βρογχεκτασιών, αλλά και για άλλες μορφές βρογχικών λοιμώξεων θα διαδοθούν στο εγγύς μέλλον.<sup>28</sup>

Μεγάλη ώθηση στη θεραπεία με νεφελοποιημένα αντιβιοτικών δόθηκε με την έγκριση χορήγησής τους σε ασθενείς με βρογχεκτασίες και χρόνια λοίμωξη με αεριογόνο ψευδομονάδα, όπως και, αργότερα, σε ασθενείς με μυκοβακτηριώσεις, πνευμονία αναπνευστήρα, ΧΑΠ και στους μεταμοσχευθέντες από τον FDA.<sup>90</sup> Ενόσιμα φαρμακευτικά προϊόντα γενταμυκίνης,<sup>28</sup> τομπραμυκίνης, αμικασίνης, κολιστίνης,<sup>91</sup> κεφταζιδίμης, αζτρεονάμης και αμφοτερικίνης<sup>95</sup> χορηγούνται νεφελοποιούμενα για την αντιμετώπιση βρογχεκτασιών.<sup>88</sup> Παρ' όλο ότι δεν έχει εκ-

πονηθεί μεγάλος αριθμός κλινικών δοκιμών, φαίνεται ότι η χορήγηση εισπνεόμενων αντιβιοτικών συντελεί στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, στην αναχαίτιση της μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας, στη μείωση του βήχα και του όγκου της απόχρεμψης και στην αποτροπή ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών ψευδομονάδας, σε ασθενείς υπό εισπνεόμενη κολιστίνη<sup>91</sup> ή γενταμυκίνη.<sup>28</sup> Ένας από τους σοβαρότερους κινδύνους χορήγησης των εισπνεόμενων αντιβιοτικών παραμένει η αιμόπτυση ( $RR=3,51$ , 95% CI: 1,96–6,28). Σημειώνεται, όμως, ότι και τα άλλα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο αιμόπτυσης ( $RR=2,51$ , 95% CI: 2,23–5,15)<sup>92</sup> σε ασθενείς με βρογχεκτασίες. Αν και δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες, τα εισπνεύσιμα αντιβιοτικά παρέχουν σημαντικά οφέλη, έναντι των συστηματικά χορηγούμενων, ώστε να αποτελούν πρώτη επιλογή σε κατάλληλα οργανωμένες κλινικές διατάξεις. Η τελική επιλογή, πάντως, βασίζεται στην ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροβιακού στελέχους και στο αντιβιογράμμα.<sup>93</sup> Έχει δειχθεί ότι τα εισπνεύσιμα αντιβιοτικά επιτυγχάνουν 20 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο τραχειοβρογχικό δένδρο, συγκριτικά με τα συστηματικά χορηγούμενα.<sup>94</sup>

## 7.3. Βλεννολυτικά

Όπως προαναφέρθηκε, η κατακράτηση παχύρρευστων εκκρίσεων και η ανεπαρκής υδάτωση των επιφανειών του βλεννογόνου των βρόγχων αποτελούν εξέχοντα ευρήματα στις βρογχεκτασίες. Ο βήχας, ως ο αποδοτικότερος μηχανισμός κάθαρσης των αεραγωγών, δεν επαρκεί παρουσία των ιξωδών εκκρίσεων. Η αποβολή των πτυέλων είναι πρωτεύουσας σημασίας στη θεραπεία ασθενών με υπερπαραγωγή παθολογικής σύστασης τραχειοβρογχικών εκκρίσεων, καθώς αυτές αποτελούν ευνοϊκό υπόστρωμα χρόνιου αποικισμού παθογόνων μικροβίων, τα οποία ευθύνονται για τις επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις και στη συνέχεια για φαύλο κύκλο λοίμωξης-φλεγμονής. Παράλληλα, η αίσθηση κατακρατούμενων εκκρίσεων επιδεινώνει την κλινική εικόνα των πασχόντων.

Τόσο από του στόματος βλεννολυτικά, όπως η ακετυλοκυστεΐνη ή η βρομεξίνη, όσο και τα νεφελοποιημένα ισότονα ή υπέρτονα διαλύματα φυσιολογικού ορού ή η μανιτόλη έχει δειχθεί ότι υγροποιούν τις ιξώδεις εκκρίσεις και επιτρέπουν την αποτελεσματική απομάκρυνσή τους με το βήχα. Η μανιτόλη επάγει την ενυδάτωση των βρόγχων, μειώνει τη συγκόλληση των εκκρίσεων στα τοιχώματά τους και διευκολύνει τη μεταγωγή της βλέννης μέσω της βλενοκροσσωτής συσκευής.<sup>95</sup> Η νεφελοποίηση τόσο ισότονων (0,9%), όσο και υπέρτονων διαλυμάτων (7%) φυσιολογικού ορού έχει δειχθεί ότι εισφέρει στην κάθαρση των αεραγω-

γών από υψηλού ιξώδους εκκρίσεις, καθώς βελτιώνει τις ρεολογικές ιδιότητες των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων ( $p=0,0002$ ), με αποτέλεσμα την αποβολή μεγαλύτερου όγκου πτυέλων ( $p=0,0001$ ),<sup>96</sup> την αποτροπή λοιμώξεων και την αναχαίτιση της μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας.

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα ανασκόπηση μπορούν να εξαχθούν τα επόμενα συμπεράσματα. Οι βρογχεκτασίες είναι χρόνια φλεγμονώδης πάθηση, που μπορεί να εμφανίζεται ως ανεξάρτητη οντότητα ή να επιπλέκει άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες ή συστηματικά νοσήματα. Η παθογένειά της ερμηνεύεται με αναφορά στην ενεργοποίηση ενός φαύλου

κύκλου ουδετεροφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών που επιτείνει, αλλά και επάγει επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, διαμορφώνοντας ένα σύνδρομο με χρόνια βήχα και υπερβολική παραγωγή παθολογικής σύστασης τραχειοβρογχικών εκκρίσεων. Η διάγνωσή της και η αναγνώριση των διαφόρων τύπων της βασίζεται στη μελέτη της υψηλής διακριτικής ικανότητας υπολογιστικής τομογραφίας. Η χρήση αντιβιοτικών, ανοσοτροποποιητικών και βλεννολυτικών παραγόντων, καθώς και ο εμβολιασμός, αποτελούν το βασικό άξονα της φαρμακευτικής θεραπείας. Εκτός από τη φαρμακευτική θεραπεία, η διακοπή του καπνίσματος, η φυσικοθεραπεία και η αποκατάσταση, τα συμπληρώματα διατροφής, η ελεγχόμενη χορήγηση οξυγόνου και η χειρουργική αντιμετώπιση συνιστούν καίριες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

## ABSTRACT

### Etiopathogenesis and management of non-cystic fibrosis bronchiectasis

A.G. MATHIOUDAKIS,<sup>1,2</sup> G.A. MATHIOUDAKIS<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Respiratory Department, Aintree University Hospital, Liverpool, United Kingdom, <sup>2</sup>Respiratory Assembly, Hellenic Society for the Advancement of Biomedical Research, Athens, <sup>3</sup>Respiratory Centre of Athens, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(2):135–148*

Bronchiectasis is a chronic, inflammatory disease of the bronchi and bronchioles. Its pathogenesis is characterized by a vicious cycle of inflammation provoked by and, simultaneously, predisposing to altered response to infection. This review delineates current knowledge about bronchiectasis in terms of its prevalence and epidemiological burden, the pathophysiology of post-infection bronchiectasis and new trends in its treatment.

**Key words:** Bronchiectasis, Etiology, Human, Management, Non-cystic fibrosis bronchiectasis, Pathogenesis

## Βιβλιογραφία

- McDONNELL M, CHALMERS J, GOEMMINE P, ALIBERTI S, LONNI S, DAVISON J ET AL. Validation of a disease specific severity index for non-cystic fibrosis bronchiectasis: The BSI index. *Chest* 2014, 145(Suppl 3):428A
- PASTEUR MC, BILTON D, HILL AT; BRITISH THORACIC SOCIETY BRONCHIECTASIS NON-CF GUIDELINE GROUP. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010, 65(Suppl 1):i1–i58
- CHALMERS JD, HILL AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol* 2013, 55:27–34
- McGOVERN BE. The problem of bronchiectasis; a review. *Dis Chest* 1949, 15:208–221
- SIDHU MK, MANDAL P, HILL AT. Bronchiectasis: An update on current pharmacotherapy and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2014, 15:505–525
- KING PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009, 4:411–419
- REID LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax* 1950, 5:233–247
- McDONNELL MJ, WARD C, LORDAN JL, RUTHERFORD RM. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *QJM* 2013, 106:709–715
- WILCZYNSKA MM, CONDLIFFE AM, McKEON DJ. Coexistence of bronchiectasis and rheumatoid arthritis: Revisited. *Respir Care* 2013, 58:694–701
- BARKER AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002, 346:1383–1393
- WEISS CH, GLASSROTH J. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Expert Rev Respir Med* 2012, 6:597–612
- GRIFFITH DE, AKSAMIT TR. Bronchiectasis and nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Chest Med* 2012, 33:283–295
- MOULTON BC, BARKER AF. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012, 33:211–217
- RINGSHAUSEN FC, DE ROUX A, PLETZ MW, HÄMÄLÄINEN N, WELTE T, RADEMACHER J. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005–2011: A population-based study of disease burden and trends. *PLoS One* 2013, 8:e71109



15. TSANG KW, TIPOE GL. Bronchiectasis: Not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004, 8:691–702
16. SEITZ AE, OLIVIER KN, STEINER CA, MONTES DE OCA R, HOLLAND SM, PREVOTS DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993–2006. *Chest* 2010, 138:944–949
17. AGASTHIAN T, DESCHAMPS C, TRASTEK VF, ALLEN MS, PAIROLERO PC. Surgical management of bronchiectasis. *Ann Thorac Surg* 1996, 62:976–978
18. MARTÍNEZ-GARCÍA MÁ, SOLER-CATALUÑA JJ, DONAT SANZY, CATALÁN SERRA P, AGRAMUNT LERMA M, BALLESTÍN VICENTE J ET AL. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest* 2011, 140:1130–1137
19. O'BRIEN C, GUEST PJ, HILLA SL, STOCKLEY RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000, 55:635–642
20. PATEL IS, VLAHOS I, WILKINSON TM, LLOYD-OWEN SJ, DONALDSON GC, WILKS M ET AL. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170:400–407
21. CHALMERS JD, HILL AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol* 2013, 55:27–34
22. LOUKIDES S, BOUROS D, PAPTAEODOROU G, LACHANIS S, PANAGOUGOU P, SIAFAKAS NM. Exhaled H(2)O(2) in steady-state bronchiectasis: Relationship with cellular composition in induced sputum, spirometry, and extent and severity of disease. *Chest* 2002, 121:81–87
23. CHOI AM, ALAM J. Heme oxygenase-1: Function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996, 15:9–19
24. MORRISSEY BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2007, 28:289–296
25. SHERANI K, UPADHYAY H, VAKIL A, CERVELLIONE K, THURM C. Common variable immunodeficiency and bronchiectasis: An easily missed common association. *Chest* 2014, 145(Suppl 3):123A
26. GRENIER P, MOUREY-GEROSA I, BENALI K, BRAUNER MW, LEUNG AN, LENOIR S ET AL. Abnormalities of the airways and lung parenchyma in asthmatics: CT observations in 50 patients and inter- and intraobserver variability. *Eur Radiol* 1996, 6:199–206
27. AGARWAL R, CHAKRABARTI A, SHAH A, GUPTA D, MEIS JF, GULERIA R ET AL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013, 43:850–873
28. MURRAY MP, GOVAN JR, DOHERTY CJ, SIMPSON AJ, WILKINSON TS, CHALMERS JD ET AL. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:491–499
29. TOPIC A, STANKOVIC M, DIVAC-RANKOV A, PETROVIC-STANOJEVIC N, MITIC-MILIKIC M, NAGORNI-OBRAĐOVIC L ET AL. Alpha-1-antitrypsin deficiency in Serbian adults with lung diseases. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012, 16:1282–1286
30. JONES VF, EID NS, FRANCO SM, BADGETT JT, BUCHINO JJ. Familial congenital bronchiectasis: Williams-Campbell syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1993, 16:263–267
31. GAY S, DEE P. Tracheobronchomegaly – the Mounier-Kuhn syndrome. *Br J Radiol* 1984, 57:640–644
32. D'AURIA E, PALAZZO S, ARGIRÒ S, EL OS, RIVA E. Primary ciliary dyskinesia: Clinical and genetic aspects. *Pediatr Med Chir* 2012, 34:117–122
33. SHOEMARK A, OZEROVITCH L, WILSON R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007, 101:1163–1170
34. LI AM, SONNAPPA S, LEX C, WONG E, ZACHARASIEWICZ A, BUSH A ET AL. Non-CF bronchiectasis: Does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J* 2005, 26:8–14
35. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ. Η συμβολή της φλεγμονής στην άμυνα και ιστική αποκατάσταση στον πνεύμονα. Εκδόσεις Τεχνόγραμμα, Αθήνα, 2009:153–160
36. SETHI S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J* 2010, 35:1209–1215
37. COLE PJ. Inflammation: A two-edged sword – the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986, 147:6–15
38. MOULTON BC, BARKER AF. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012, 33:211–217
39. LEE TW, BROWNLEE KG, CONWAY SP, DENTON M, LITTLEWOOD JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2003, 2:29–34
40. GAGA M, BENTLEY AM, HUMBERT M, BARKANS J, O'BRIEN F, WATHEN CG ET AL. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998, 53:685–691
41. WATT AP, BROWN V, COURTNEY J, KELLY M, GARSKE L, ELBORN JS ET AL. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax* 2004, 59:231–236
42. EVANS SA, TURNER SM, BOSCH BJ, HARDY CC, WOODHEAD MA. Lung function in bronchiectasis: The influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996, 9:1601–1604
43. DE SOYZA A, BROWN JS, LOEBINGER MR; BRONCHIECTASIS RESEARCH & ACADEMIC NETWORK. Research priorities in bronchiectasis. *Thorax* 2013, 68:695–696
44. HILL AT, ROUTH C, WELHAM S. National BTS bronchiectasis audit 2012: Is the quality standard being adhered to in adult secondary care? *Thorax* 2014, 69:292–294
45. SCULLION J, HOLMES S. Diagnosis and management of patients with bronchiectasis. *Nurs Stand* 2013, 27:49–55
46. McSHANE PJ, NAURECKAS ET, TINO G, STREK ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 188:647–656
47. CHALMERS JD, GOEMINNE P, ALIBERTI S, McDONNELL MJ, LONNI S, DAVIDSON J ET AL. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189:576–585
48. YOUNG K, ASPESTRAND F, KOLBENSTVEDT A. High resolution CT and bronchography in the assessment of bronchiectasis. *Acta Radiol* 1991, 32:439–441
49. SMITH IE, FLOWER CD. Review article: Imaging in bronchiectasis. *Br J Radiol* 1996, 69:589–593
50. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ, ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΑΓ. Αδημοσίευτα στοιχεία, 2013
51. BALIS E, METAXAS E, PΑΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ J, CHRYSOVERGI D, SPANAKIS N, TSAKRIS A ET AL. Pulmonary function tests for the pre-

- diction of non-CF bronchiectasis exacerbations. *Chest* 2014, 145(Suppl 3):418A
52. PASTEUR MC, HELLIWELL SM, HOUGHTON SJ, WEBB SC, FOWERAKER JE, COULDEN RA ET AL. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162:1277–1284
  53. WILSON CB, JONES PW, O'LEARY CJ, COLE PJ, WILSON R. Validation of the St George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:536–541
  54. WOODHEAD M, BLASI F, EWIG S, GARAU J, HUCHON G, IEVEN M ET AL. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – summary. *Clin Microbiol Infect* 2011, 17(Suppl 6):1–24
  55. MUTALITHAS K, WATKIN G, WILLIG B, WARDLAW A, PAVORD ID, BIRRING SS. Improvement in health status following bronchopulmonary hygiene physical therapy in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2008, 102:1140–1144
  56. DONALDSON SH, BENNETT WD, ZEMAN KL, KNOWLES MR, TARRAN R, BOUCHER RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006, 354:241–250
  57. SANTAMATO A, RANIERI M, PANZA F, FRISARDI V, MARVULLI R, FILOINI S ET AL. Pulmonary rehabilitation for patients with bronchiectasis: Case reports. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012, 48:293–298
  58. PAGÈS PB, ABOU HANNA H, CAILLOT D, BERNARD A. Place of surgery in pulmonary aspergillosis and other pulmonary mycotic infections. *Rev Pneumol Clin* 2012, 68:67–76
  59. O'DONNELL AE. Antimicrobial therapy for bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012, 33:381–386
  60. DAVIES G, WILSON R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax* 2004, 59:540–541
  61. TAGAYA E, TAMAOKI J, KONDO M, NAGAI A. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest* 2002, 122:213–218
  62. YALÇIN E, KIPER N, OZÇELİK U, DOĞRU D, FIRAT P, SAHIN A ET AL. Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther* 2006, 31:49–55
  63. TSANG KW, HO PL, LAM WK, IP MS, CHAN KN, HO CS ET AL. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158:723–727
  64. NANNINI LJ, LASSERSON TJ, POOLE P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 9:CD006829
  65. HOJO M, IIKURA M, HIRANO S, SUGIYAMA H, KOBAYASHI N, KUDO K. Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy. *Respirology* 2012, 17:185–190
  66. KAPUR N, BELL S, KOLBE J, CHANG AB. Inhaled steroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 1:CD000996
  67. ELBORN JS, JOHNSTON B, ALLEN F, CLARKE J, MCGARRY J, VARGHESE GL. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 1992, 86:121–124
  68. TSANG KW, TAN KC, HO PL, OOI GC, HO JC, MAK J ET AL. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: A 12 month study. *Thorax* 2005, 60:239–243
  69. MARTÍNEZ-GARCÍA MA, PERPIÑÁ-TORDERA M, ROMÁN-SÁNCHEZ P, SOLER-CATALUÑA JJ. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir Med* 2006, 100:1623–1632
  70. ALTENBURG J, DE GRAAFF CS, STIENSTRA Y, SLOOS JH, VAN HAREN EH, KOPPERS RJ ET AL. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: The BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013, 309:1251–1259
  71. SERISIER DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir Med* 2013, 1:262–274
  72. GRAMBLICKA G, VISENTINI D, MORANDIV, DRODNITZKY ML, TABAJ G, MALAMUD P ET AL. Prevalence of bacteria in patients with non-CF bronchiectasis. *Chest* 2014, 145:419A
  73. PARK JH, LEVINSON AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2010, 134:97–103
  74. BUSSE PJ, FARZAN S, CUNNINGHAM-RUNDLES C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 98:1–8
  75. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΑΓ, ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ. Αιτιολογική θεραπεία των βρογχεκτασιών. Στο: Μαθιουδάκης ΓΑ, Μαθιουδάκης ΑΓ, Ευαγγελοπούλου Ε (Επιμ.) *Θεματολόγιο Πνευμονολογίας*. Αθήνα, 2014. Διαθέσιμο στο: <http://respi-gam.net/node/5042#συνδwas>
  76. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΑΓ, ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ. Τα μακρολίδια στη θεραπεία των βρογχεκτασιών. Στο: Μαθιουδάκης ΓΑ, Μαθιουδάκης ΑΓ, Ευαγγελοπούλου Ε (Επιμ.) *Θεματολόγιο Πνευμονολογίας*. Αθήνα, 2014. Διαθέσιμο στο: <http://respi-gam.net/node/5042#συνδjob>
  77. KURUVILLA M, DE LA MORENA MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013, 1:573–582
  78. TATEDA K, COMTE R, PECHERE JC, KÖHLERT, YAMAGUCHI K, VAN DELDEN C. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1930–1933
  79. KIKUCHI T, HAGIWARA K, HONDA Y, GOMI K, KOBAYASHI T, TAKAHASHI H ET AL. Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF-kappa B transcription factors. *J Antimicrob Chemother* 2002, 49:745–755
  80. SAIMAN L, MARSHALL BC, MAYER-HAMBLETT N, BURNS JL, QUITNER AL, CIBENE DA ET AL. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 290:1749–1756
  81. PARNHAM MJ, ERAKOVIC HABER V, GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, PERLETTI G, VERLEDEN GM, VOS R. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther* 2014, 143:225–245
  82. SERISIER DJ, MARTIN ML, MCGUCKIN MA, LOURIE R, CHEN AC, BRAIN B ET AL. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: The BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013, 309:1260–1267
  83. GAO YH, GUAN WJ, XU G, TANG Y, GAO Y, LIN ZY ET AL. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bron-

- chiectasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014, 9:e90047
84. CORVOL H, TAYTARD J, THOUVENIN G, PÉRISSON C, NATHAN N, CLEMENT A. Why use long-term macrolide therapy in pediatric pulmonology? *Arch Pediatr* 2014, 21:314–321
85. WU Q, SHEN W, CHENG H, ZHOU X. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2014, 19:321–329
86. WONG C, JAYARAM L, KARALUS N, EATON T, TONG C, HOCKEY H ET AL. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012, 380:660–667
87. SCHEMBRI S, WILLIAMSON PA, SHORT PM, SINGANAYAGAM A, AKRAM A, TAYLOR J ET AL. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: Analysis of two prospective cohort studies. *Br Med J* 2013, 346:f1235
88. RUBIN BK. Aerosolized antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008, 21:71–76
89. MÁIZ CARRO L, WAGNER STRUWING C. Benefits of nebulized therapy: Basic concepts. *Arch Bronconeumol* 2011, 47(Suppl 6):2–7
90. QUON BS, GOSS CH, RAMSEY BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann Am Thorac Soc* 2014, 11:425–434
91. STEINFORT DP, STEINFORT C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J* 2007, 37:495–498
92. LEE JK, LEE J, PARK SS, HEO EY, PARK YS, LEE CH ET AL. Effect of inhalers on the development of haemoptysis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014, 18:363–370
93. MICHALOPOULOS A, PAPADAKIS E. Inhaled anti-infective agents: Emphasis on colistin. *Infection* 2010, 38:81–88
94. SCHEINBERG P, SHORE E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest* 2005, 127:1420–1426
95. DAVISKAS E, RUBIN BK. Effect of inhaled dry powder mannitol on mucus and its clearance. *Expert Rev Respir Med* 2013, 7:65–75
96. KELLETT F, REDFERN J, NIVEN RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med* 2005, 99:27–31

*Corresponding author:*

A.G. Mathioudakis, Aintree University Hospital, Lower Lane, Liverpool, L9 7AL, United Kingdom  
e-mail: a.mathioudakis@nhs.net; mathioudakisag@gmail.com

.....