

BRONȘIECTAZIA – O PROVOCARE A SECOLULUI AL XXI-LEA

Bronchiectasis – A Challenge for the XXIst Century

Dr. Mihaela Oros¹, Prof. Dr. Dumitru Orășeanu², Prof. Dr. Florin Mihălțan³

¹Clinica Pediatrie Medicover, București

²Spitalul Clinic „Grigore Alexandrescu“, București

³Institutul de Pneumologie „Marius Nasta“, București

REZUMAT

Utilizarea HRCT pentru diagnosticul bronșiectaziei a mărit considerabil în ultima vreme abilitatea de a recunoaște aceasta afecțiune.

Studiile efectuate la adulții cu bronșiectazie au arătat că deseori debutul este în copilărie. De asemenea, date recente indică un posibil model similar pentru inflamația căilor aeriene în astmul neutrofilic și bronșiectazie, cu evidențierea activării imunității înnăscute. Este subliniat și faptul ca diagnosticul precoce al bronșiectaziilor și tratamentul acestora poate îmbunătăți prognosticul pe termen lung.

În pofida noilor evidențe epidemiologice, bronșiectazia rămâne o „boală orfană“ cel puțin prin prisma activității de cercetare. E nevoie de studii pentru evaluarea prognosticului și pentru a demonstra eficiența tratamentelor.

Cuvinte cheie: bronșiectazie, diagnostic, copil

ABSTRACT

It is now possible to diagnose bronchiectasis more accurately, due to high resolution computed tomography technique. Studies on adult population with bronchiectasis indicate that the disease begins in childhood, but symptoms may not appear until months or even years after patients have started having repeated lung infections.

Published data from recent studies indicate a possible similar inflammation model for bronchiectasis and neutrophilic asthma, pointing the importance of innate immune activation. It is considered that an early diagnosis of bronchiectasis and an adequate treatment might improve the long-term prognosis of this disease.

Despite new epidemiological evidences, bronchiectasis remain an „orphan disease“ when we refer to the number of researches that include this topic. Data are needed for prognosis and evaluation of the effectiveness of treatments.

Key words: bronchiectasis, diagnosis, child

ISTORIC

La sfârșitul anilor '80 bronșiectazia a fost numită de către Barker „boala orfană“ – termen introdus de Brewer cu câțiva ani înainte pentru a descrie afecțiunile care prin frecvența lor foarte mică nu prezentau interes legat în special de dezvoltarea de noi tratamente (1).

Declinul incidenței bronșiectaziei, în special în rândul populației pediatrice din țările dezvoltate, a fost favorizat de utilizarea pe scară largă a vaccinării antirujeolice și antipertusis, de progresele realizate în terapia antimicrobiană, în special

tuberculostatică și utilizarea acestora la scară largă (2).

DATE EPIDEMIOLOGICE

Acum, după mai bine de 20 de ani, deși lipsesc studiile care să indice cu certitudine prevalența reală a bronșiectaziei, aceasta pare să constituie totuși o importantă cauză de morbiditate și mortalitate în țările în curs de dezvoltare unde sistemul de sănătate este inadecvat, astfel că rata de vaccinare este mai scăzută, infecțiile respiratorii sunt mai frecvente iar accesul la antibiotice mai scăzut.

Adresă de corespondență:

Dr. Mihaela Oros, Clinica Pediatrie Medicover, Calea Plevnei Nr. 96, sector 1, București

Pe de altă parte, în țările industrializate, bronhografia – cunoscută odinioară ca standardul de aur în diagnosticul bronșiectaziei – a fost înlocuită după 1980 cu HRCT (*high resolution computed tomography*). Această tehnică non-invazivă de înaltă sensibilitate a mărit considerabil abilitatea de a recunoaște această afecțiune.

Au apărut și situații medicale noi cu referire spre exemplu la tuberculoza pulmonară, debutul epidemiei sindromului de imunodeficiență dobândită după 1980, introducerea transplantului și a tratamentelor imunosupresoare și, nu în ultimul rând, creșterea speranței de viață (longevității) populației. Toate acestea au avut un impact previzibil asupra prevalenței actuale a bronșiectaziei, care este probabil mult mai mare la ora actuală decât s-a estimat (2).

Statistici recente oferite de Departamentul Britanic de Sănătate arată că bronșiectazia are consecințe importante asupra sănătății publice (2) iar rata mortalității pentru bronșiectazie se situează între cea pentru BPOC și astm, fiind aproape egală cu scleroza multiplă (3).

Studiile efectuate la adulții cu bronșiectazie au arătat că în 40% dintre cazuri debutul producției de spută începe înaintea vârstei de 10 ani, aceste date sugerând că deseori debutul este în copilărie. O estimare a datelor pediatrice a fost făcută în 1994, când Nikolaizik și Warner au apreciat că 1% dintre cazurile trimise pentru investigarea unor simptome respiratorii cronice se încadrau în grupul supurațiilor pulmonare. Ei chiar au stabilit o cauză subiacentă în 63% dintre cazuri, din care 27% erau deficite imunologice, 17% sindromul cililor imobili, 15% malformații congenitale și pneumonii de aspirație în 5% dintre cazuri.

Un alt studiu retrospectiv (18) ale cărui rezultate au fost publicate în 2004 a fost efectuat pe 93 de pacienți, la care diagnosticul de bronșiectazie a fost făcut pe HRCT. Acest studiu evidențiază faptul că în populația respectivă bronșiectazia non-CF nu era totuși o problemă rară. Cele 93 de cazuri descrise reprezentau procentual o rată de diagnostic de 10 ori mai mare decât cea descrisă de Nikolaizik și Warner în 1994. Această creștere ar putea fi atribuită în ultimii ani introducerii *screening*-ului cu HRCT pentru investigarea afecțiunilor cronice respiratorii la copii. În 13% dintre cazurile confirmate prin această metodă, radiografia pulmonară nu a evidențiat modificări, subliniindu-se faptul că o radiografie pulmonară normală nu trebuie să împiedice investigații ulterioare la copiii cu simptome respiratorii persistente care indică o infecție bacteriană bronșică cronică.

MECANISME FIZIOPATOGENICE

Patogenia bronșiectaziei nu este pe deplin înțeleasă. Dintre multiplele ipoteze elaborate, cel mai frecvent mecanism fiziopatologic este conform „teoriei cercului vicios“, în care o insultă inițială determină lezarea structurilor din tractul respirator care duce la afectarea *clearance*-ului mucociliar (17, 18). Aceasta determină apoi o infecție bacteriană cronică asociată cu un răspuns inflamator persistent care induce modificări de tip fibrotic. Factorul cauzal inițial este adesea infecțios, deși există și alții care pot interveni în mod particular și care predispun la infecție bronșică și pulmonară; aici sunt incluse imunodeficiențele și anomaliile anatomice (congenitale) ale căilor aeriene (17,18).

STADIUL DE PREBRONȘIECTAZIE?

Fiziopatologia bolii include inflamația căilor aeriene, producția de mucus și obstrucția bronșică regională, însă motivele pentru care în populația pediatrică doar unii copii dezvoltă bronșiectazie nu sunt încă elucidate.

Observarea rezoluției în timp a imaginilor la HRCT ridică întrebări asupra corelației dintre constatările radiologice și modificările histologice în bronșiectazia la copii. Bronșiectazia este definită clasic prin dilatația anormală, permanentă a uneia sau mai multor bronhii, însoțită de leziuni distructive (irreversibile) ale peretelui bronșic și supurație bronșică, fiind exprimată clinic prin tuse și expectorație. Această definiție poate fi uneori imprecisă dacă ne referim la modificările radiologice. Având în vedere implicațiile prognostice și terapeutice ale diagnosticului, s-a propus o ajustare a nomenclurii la grupa de vârstă pediatrică – prin care supurația pulmonară cronică să fie privită ca un spectru cu 3 componente strâns relaționate: prebronșiectazia, „HRCT bronșiectazia“ și bronșiectazia confirmată.

Copiii cu prebronșiectazie sunt cei care suferă de o bronșită cronică, dar se sugerează evitarea acestui diagnostic, întrucât diferă de forma clasică a bronșitei cronice la adult *smoking related*. Termenul de prebronșiectazie sugerează evoluția *posibilă* către leziunile permanente ale căilor aeriene (6). În absența unor afecțiuni subiacente, „bronșita cronică“ a copilului este curabilă. Evoluția către bronșiectazie este mai rapidă la pacienții care au și fibroză chistică sau imunodeficiențe. Însă chiar și la cei cu imunodeficiențe, modificările rezolutive pe HRCT nu sunt chiar rare (Wallis C. personal communication).

Cele mai multe publicații se concentrează pe diagnosticul și tratamentul bronșiectaziei, ignorând oarecum stadiile precedente ale bolii. Este o situație similară cu încercarea de a discuta tratamentul infarctului miocardic ignorând simptomele anterioare de angină (6).

Bronșita cronică (primul stadiu de bronșiectazie) sau infecția bronșică cronică, pare să fie subdiagnosticată și adesea încadrată ca și astm bronșic. O analiză publicată în anul 2007 urmărește de asemenea motivele pentru care au fost trimiși pentru investigații copii cu tuse cronică, observându-se că cel mai frecvent motiv a fost astmul bronșic. (7,8) Studii asemănătoare, implicând copii preșcolari, au subliniat prevalența prebronșiectaziei la pacienții cu simptome respiratorii, identificându-se bronșita bacteriană la 43% din copiii cu *wheezing*, în ciuda tratamentului antiastmatic corespunzător. Un număr semnificativ de copii prezentau atât reflux gastroesofagian, cât și culturi bacteriene pozitive.

Așa cum s-a sugerat de către diferiți autori (6,9,10), în lipsa tratamentului, inflamația căilor aeriene care acompaniază prebronșiectazia progresează inexorabil în timp către „bronșiectazia idiopatică”. Această ipoteză este însă destul de dificil de dovedit, întrucât nu ar fi etic să randomizezi niște copii cu un tratament eficient lăsând și un grup *placebo* pentru a observa istoria naturală.

EXPRESII CLINICE PARTICULARE

Mulți pacienți diagnosticați în final cu infecție bronșică cronică/bronșiectazie sunt inițial tratați ca și astm bronșic. Aceasta duce la o prescriere și o utilizare exagerată de corticoizi pe cale inhalatorie (CSI). Pe de altă parte, diferite rapoarte evidențiază incidența crescută a astmului bronșic la pacienții cu bronșiectazie.

S-a sugerat că această asociere s-ar datora faptului că inflamația din bronșiectazie determină hiperreactivitatea căilor aeriene. Aducerea în prim plan a acestui *tandem* ar putea duce la o prescriere excesivă de antibiotice la pacienții cu astm, fiind știut faptul că acestea nu sunt indicate în exacerbările de astm bronșic. Întrucât această asociere nu este bine definită, nu există un consens asupra tratamentului (11).

Dacă există așa cum s-a arătat cazuri diagnosticate inițial ca și astm bronșic, apoi infirmate și dovedite ca fiind infecție bronșică, pe de altă parte coexistența astm bronșic – bronșiectazie a fost evidențiată în diferite studii, prin care s-a încercat și așezarea temporală a celor două entități,

reușindu-se să se pună în evidență și intervalul de timp între diagnosticul inițial de astm și apariția în următorii ani a bronșiectaziei. (11) Din punct de vedere clinic, această asociere contribuie la creșterea severității și complicațiilor în cazurile de astm (12).

În ciuda tabloului oarecum mai întunecat asupra interesului științific pentru bronșiectazie, ultimii ani au adus totuși și câteva noi elemente în patogenia bolii. S-au făcut astfel precizări asupra rolului neutrofilelor, enzimelor proteolitice (elastaza) și a citokinelor proinflamatorii și chemotactice din spută (interleukina 8 și TNF). La adulți a fost dovedită relația dintre amplitudinea manifestărilor inflamatorii și gradul de severitate al bronșiectaziei (4).

Depășind puțin cadrul interrelației clinice dintre astmul bronșic și bronșiectazie și pășind pe terenul inflamației, cercetările ultimilor ani au pus în evidență eterogenitatea răspunsului inflamator în astmul bronșic.

Există multiple dovezi că mecanisme inflamatorii și de altă natură decât inflamația eozinofilică ar fi implicate în producerea hiperreactivității și obstrucției bronșice reversibile ce caracterizează astmul bronșic. Datele din literatură arată că doar 50% dintre cazurile de astm pot fi atribuite inflamației de tip eozinofilic. În studiile care au urmărit cuantificarea proporției astmului bronșic non-alergic în populația generală, valorile de „cutt-off” pentru a diferenția astmul bronșic eozinofilic și cel non-eozinofilic au fost între 2-4% eozinofile în spută (13).

Aceste date confirmă rezultatele studiilor care au urmărit corelația astm-atopie. În ambele situații, cel mult 50% dintre cazurile de astm par să se datoreze unor mecanisme alergice – fie că alergia este definită în termeni de atopie sau eozinofilie.

Mecanismele alergice par să nu fie singurele și/sau necesare realizării inflamației în astm. Deși s-a speculat inițial că inflamația non-eozinofilică ar fi o caracteristică pentru astmul sever (16), s-a dovedit însă că astmul non-eozinofilic este foarte frecvent și în formele ușoare și moderate (13).

S-a propus astfel o clasificare a astmului bronșic în funcție de substratul inflamator:

1. astm eozinofilic – caracterizat prin prezența eozinofilelor în căile aeriene
2. astm non-eozinofilic – în care există simptome de astm în absența inflamației eozinofilice (13).

Principalul eveniment în patogenia astmului bronșic non-eozinofilic implică influxul de neutrofile mediat de IL8. Sub efectul neutrofilelor activate

apare apoi hiperreactivitatea bronșică, cu eliberarea de enzime proinflamatorii precum mieloperoxidaza. Un rol important în activarea imunității înnăscute îl au TLR – „toll-like receptorii“ și CD14. TLR recunosc o mare varietate de stimuli iar apoi inițiază răspunsul proinflamator ce implică NF-kB și producerea de chemokine caracteristice astmului non-eozinofilic.

IL-8 este un agent chemotactic și în același timp activator pentru neutrofile (în timp ce IL-5 acționează asupra eozinofilelor). Unul dintre studiile efectuate pentru urmărirea nivelurilor de IL-8 și a inflamației de tip neutrofilic subliniază rolul IL-8 pentru influxul de neutrofile (14). Se pare că IL-8 are la nivelul căilor aeriene efectul chemotactic cel mai potent pentru neutrofile. Nivelurile de IL-8 au fost corelate și cu nivelurile de mieloperoxidază din spută, sugerând astfel rolul său în degranularea neutrofilelor.

ROLUL IMUNITĂȚII ÎN BRONȘIECTAZIE

În 2007, a fost publicat un studiu (15) care a urmărit verificarea ipotezei că activarea imunității înnăscute poate fi un mecanism inflamator relevant în astmul bronșic neutrofilic în care nivelurile de IL-8 sunt crescute. S-a folosit metoda sputei induse obținută de la un grup de pacienți cu astm, un grup de control cu subiecți sănătoși și un grup de referință de pacienți cu bronșiectazie. Rezultatele obținute au arătat că astmul neutrofilic a fost asociat cu activarea răspunsului imun înnăscut, mai exact s-a observat creșterea expresiei receptorilor implicați în răspunsul imun înnăscut: TLR2, TLR4, CD14 și SP-A precum și a citokinelor proinflamatorii IL8 și IL1 β . Stimularea imunității înnăscute pare astfel să joace un rol important în dezvoltarea astmului neutrofilic.

Grupul de referință în acest studiu a fost reprezentat de pacienții cu bronșiectazie, rezultatele studiului reprezentând astfel prima publicație asupra markerilor imunității înnăscute în bronșiectazie.

La acești pacienți s-a cercetat activarea imunității înnăscute datorită infecției bacteriene cronice și a inflamației cronice cu neutrofile. Studiul a confirmat că printr-o expunere persistentă la infecție sunt stimulați receptorii caracteristici acestui tip de imunitate (TLR-toll-like receptorii), activându-se apoi producția de IL8 și influxul de neutrofile.

Numărul de celule inflamatorii în astmul neutrofilic a fost similar cu cel din bronșiectazie.

Toate aceste date indică un posibil model similar pentru inflamația căilor aeriene în astmul

neutrofilic și bronșiectazie, cu evidențierea activării imunității înnăscute.

RELAȚIA DIAGNOSTIC PRECOCE – TERAPIE

Clarificarea diagnosticului de bronșiectazie aduce multiple beneficii acestor pacienți. Prin revizuirea diagnosticului inițial de astm se permite (este posibilă) oprirea unei medicații inutile cu un evident impact clinic și economic și se instituie în continuare tratament antibiotic și fizioterapie.

Diagnosticul precoce al bronșiectaziilor și tratamentul acestora poate îmbunătăți prognosticul pe termen lung. S-a obținut și rezoluția modificărilor radiologice la examinarea HRCT după instituirea promptă a tratamentului, aceasta fiind posibilă doar în cazurile în care bronșiectazia nu avea o cauză progresivă sau idiopatică.

În pofida noilor situații epidemiologice, comunitatea științifică nu manifestă totuși un interes deosebit pentru bronșiectazie, în special pentru noi intervenții terapeutice. Doar 41 de studii clinice referitoare la bronșiectazie au fost indexate în MEDLINE din anul 1975 până în prezent, în timp ce pentru pneumonie numărul este de 20 ori mai mare, de 25 de ori pentru BPOC și de 100 de ori mai mare pentru astmul bronșic.

Mai mult, conform studiilor Cochrane, cu greu putem găsi câteva dovezi la „sufficient evidence“ care să demonstreze eficiența diferitelor tipuri de intervenție terapeutică în bronșiectazie cum ar fi: beta 2 agonisții cu durată scurtă și lungă de acțiune, corticoizi inhalatori sau oral, anticolinergice, mucolitice, fizioterapie, ventilație non-invasivă etc.

O parte dintre aceste tratamente sunt administrate în conformitate cu schemele recomandate pentru alte afecțiuni, însă acest gen de extrapolări nu trebuie luate ca dovezi. Un exemplu este utilizarea DNA-zei, mucolitic care și-a dovedit eficacitatea în fibroza chistică dar care nu este însă util și în bronșiectaziile de alte cauze.

CONCLUZII

Deși din punct de vedere epidemiologic bronșiectazia nu mai este o „boală orfană“, ea rămâne însă orfană privitor la interesul comercial și al activității de cercetare. E nevoie de studii pentru a demonstra eficiența tratamentelor sau dezvoltarea altora noi pentru o boală care are propriile mecanisme fiziopatologice.

Activarea persistentă a răspunsului imun înnăscut poate fi astfel un potențial mecanism

implicat în dezvoltarea hiperreactivității bronșice și obstrucției asociate cu neutrofilia.

Este importantă studierea în continuare a etiologiei astmului, incluzând profilul inflamator subiacent. Rămâne de văzut dacă într-adevăr astmul non-eozinofilic va avea consecințe majore asupra tratamentului și prevenției astmului – dacă ținem

seama în momentul actual de strategiile de prevenție și tratament, multe la număr, care se adresează în principal astmului alergic/eozinofilic și respectiv evitării alergenilor.

Nu de puține ori cele două afecțiuni, bronșiectazia și astmul bronșic pot coexista, acest fapt fiind o provocare pentru diagnostic și tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. **Barker AF, Bardana EJ** – Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis.* 1998;137 (4): 969-78.
2. **Martinez Garcia MA** – Bronchiectasis: Still an Orphan Disease? *Arch Bronchopneumol* 2005; 41:407-409.
3. **Keistinen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, Kivelä SL** – Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J.* 1997; 10(12):2784-7.
4. **Sepper R, Kontinen YT, Ding Y, Takagi M, Sorsa T** – Human neutrophil collagenase (MMP-8), identified in bronchiectasis BAL fluid, correlates with severity of disease. *Chest*, Vol 107;1641-1647.
5. **Callahan CW, Redding GJ** – Bronchiectasis in children: orphan disease or persistent problem? *Pediatr Pulmonol* 2002; 33(6):492-6.
6. **Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer D** – The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004;59:324-327.
7. **Donnelly D, Critchlow A, Everard M** – Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. *Thorax* 2007;62:80-84.
8. **Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al** – Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129: 1132–41.
9. **Phelan PD, Landau LI, Robertson CF** – Suppurative lung disease. In: *Respiratory illness in children*, 4th edn. Oxford, UK: *Blackwell Scientific*, 1994:295–06.
10. **Field CE** – Bronchiectasis in childhood II. Aetiology and pathogenesis, including a survey of 272 cases of doubtful irreversible bronchiectasis. *Pediatrics* 1949;4:231–48.
11. **MS Ip, SY So, WK Lam, L Yam, and E Liang** – High prevalence of asthma in patients with bronchiectasis in Hong Kong. *Eur Respir J* 1992; 5: 418-423
12. **Oguzulgen I, Kivilcim, Kervan Firdevs, Ozis Turkan; Turktas Haluk** – The Impact of Bronchiectasis in Clinical Presentation of Asthma. *Southern Medical Journal* 2007. 100(5):468-471.
13. **Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N** – Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643-648
14. **Gibson P, Jodie L Simpson et al** – Heterogeneity of Airway Inflammation in Persistent Asthma. Evidence of Neutrophilic Inflammation and Increased Sputum Interleukin-8. *Chest* 2001;119:1329-1336.
15. **Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, Scott RJ, Boyle MJ and Gibson PG** – Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax* 2007;62:211-218.
16. **Gibson PG, Simpson JL** – The European Network For Understanding Mechanism Of Severe Asthma study (ENFUMOSA) – Correspondence; *Eur Respir J* 2004;23; 492-495
17. **Ciofu EP, Carmen Ciofu** – *Pediatria – Tratat*. Ediția 1; Editura Medicală; pag.243-245;266-274
18. **Popescu Valeriu** – *Patologia aparatului respirator la copil*; Editura Teora; pag 246-247;257-309;553-580