

LE BRONCHIECTASIE DELL'ADULTO NEL SOGGETTO NON CF

Francesca Luisi

U.O. di Pneumologia e UTIR

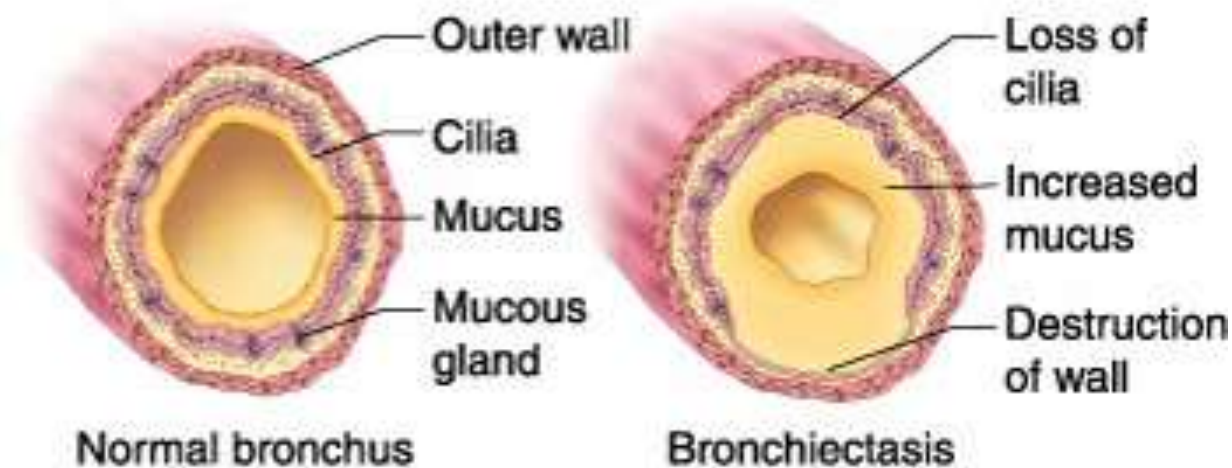
Servizio di Emodinamica e Fisiopatologia Respiratoria

Ospedale San Giuseppe - Multimedica

DEFINIZIONE

Le bronchiectasie sono definite come una **anomala ed irreversibile dilatazione delle vie aeree** per distruzione della componente elastica e muscolare della loro parete.

Possono essere confinate ad un segmento o interessare più segmenti o lobi polmonari.



PREVALENZA

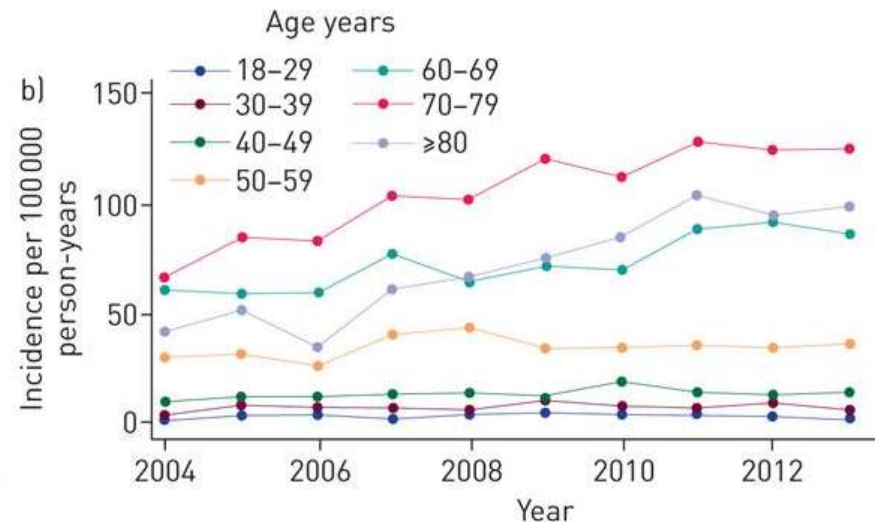
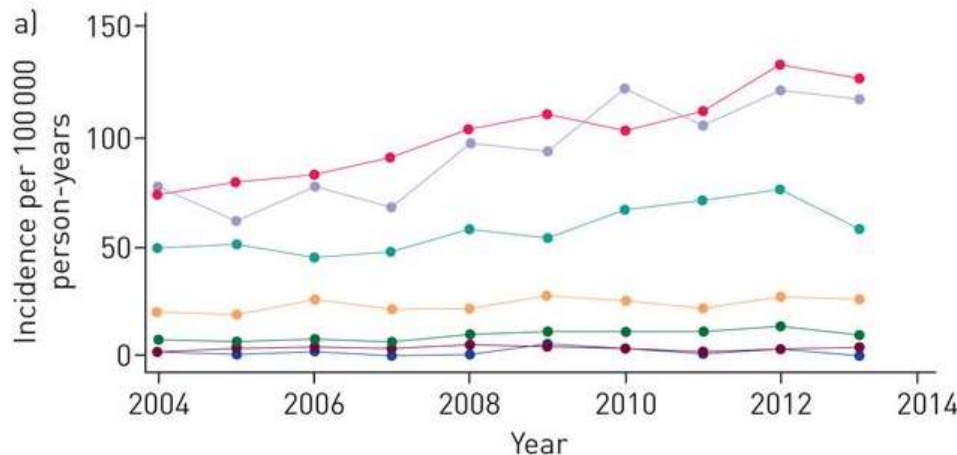
Non vi sono dati precisi di prevalenza

Storicamente sottostimate

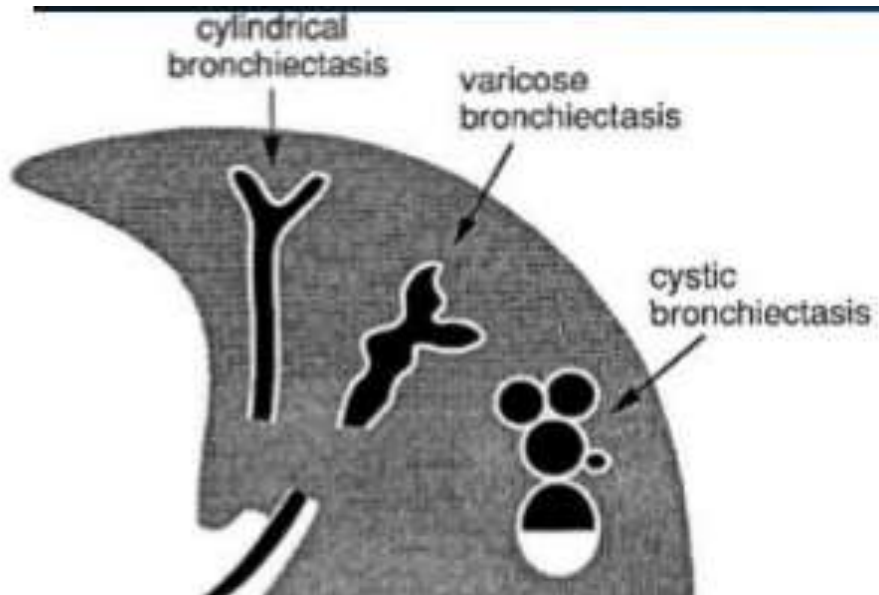
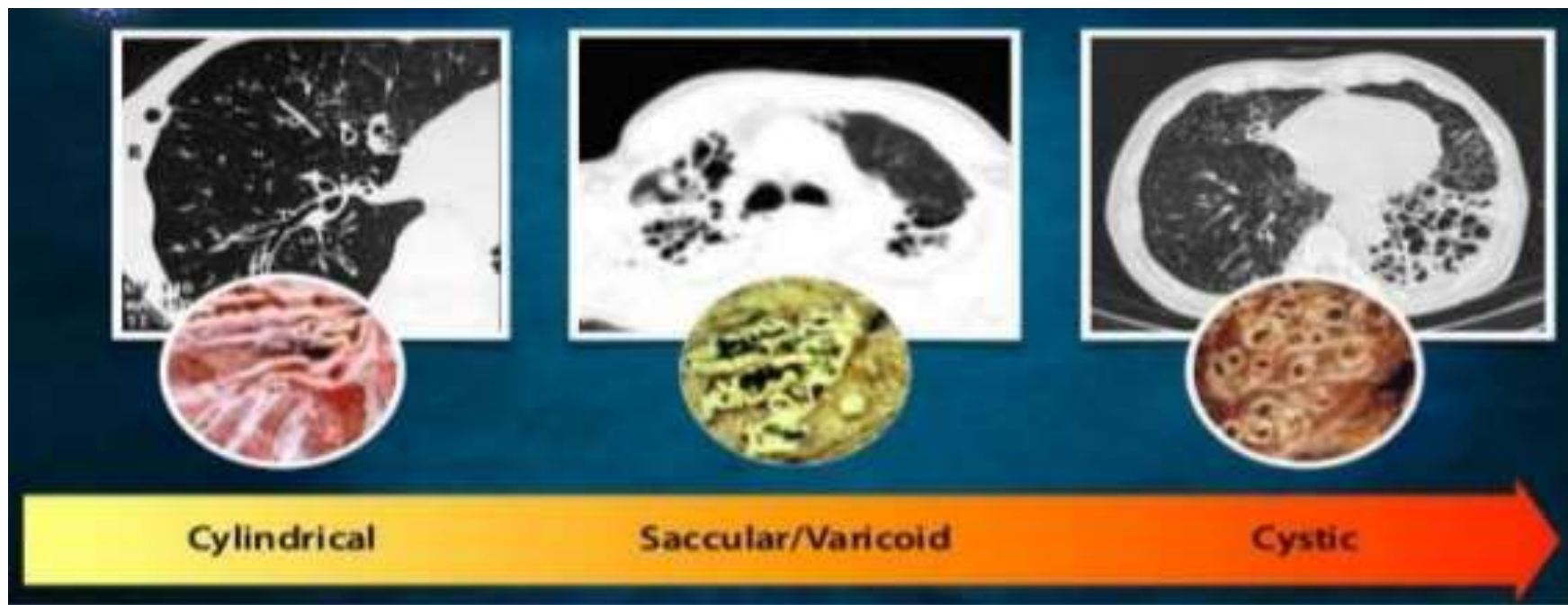
Recenti dati stimano una prevalenza negli USA di 52/100000
(De Soyza A et al. Thorax 2013; 68: 695–696)

Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study

Eur Resp J 2015



CLASSIFICAZIONE ANATOMO-PATOLOGICA



CLASSIFICAZIONE EZIOPATOGENETICA

Post-infective* or idiopathic
(majority of the cases, ~60%)

Systemic or
obstructive airway
diseases (~20%)

- Systemic diseases (connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, yellow nail syndrome)
- Obstructive airway diseases (COPD, asthma, α -1-antitrypsin deficiency)

Other (~20%)

- Defects of muciliary clearance (ciliary dyskinesia, non-CF channelopathies)
- Structural lung conditions (Williams-Campbell syndrome, Mounier-Kuhn syndrome, Ehlers-Danlos syndrome)
- Toxic damage (inhalation injury, aspiration, GERD)
- Obstruction of the bronchus (tumor, foreign body)
- Immunodeficiency (CVID, XLA, CGD, antibody deficiency with normal Ig, secondary immunodeficiency)
- ABPA

This schematic does not account for cystic fibrosis etiologies

*Childhood infections and Nontuberculous mycobacteria are major causes

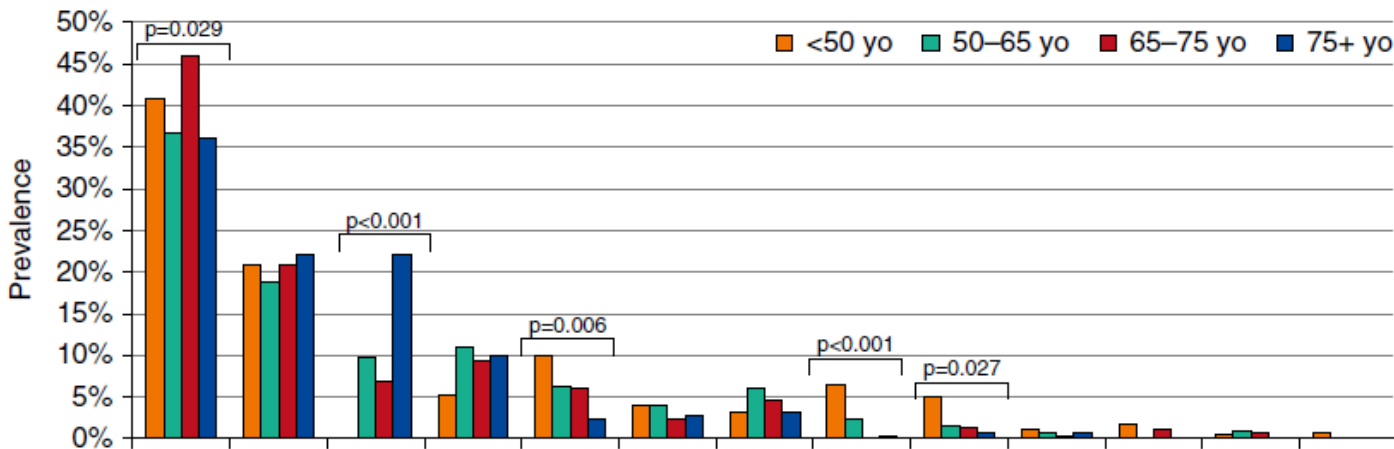
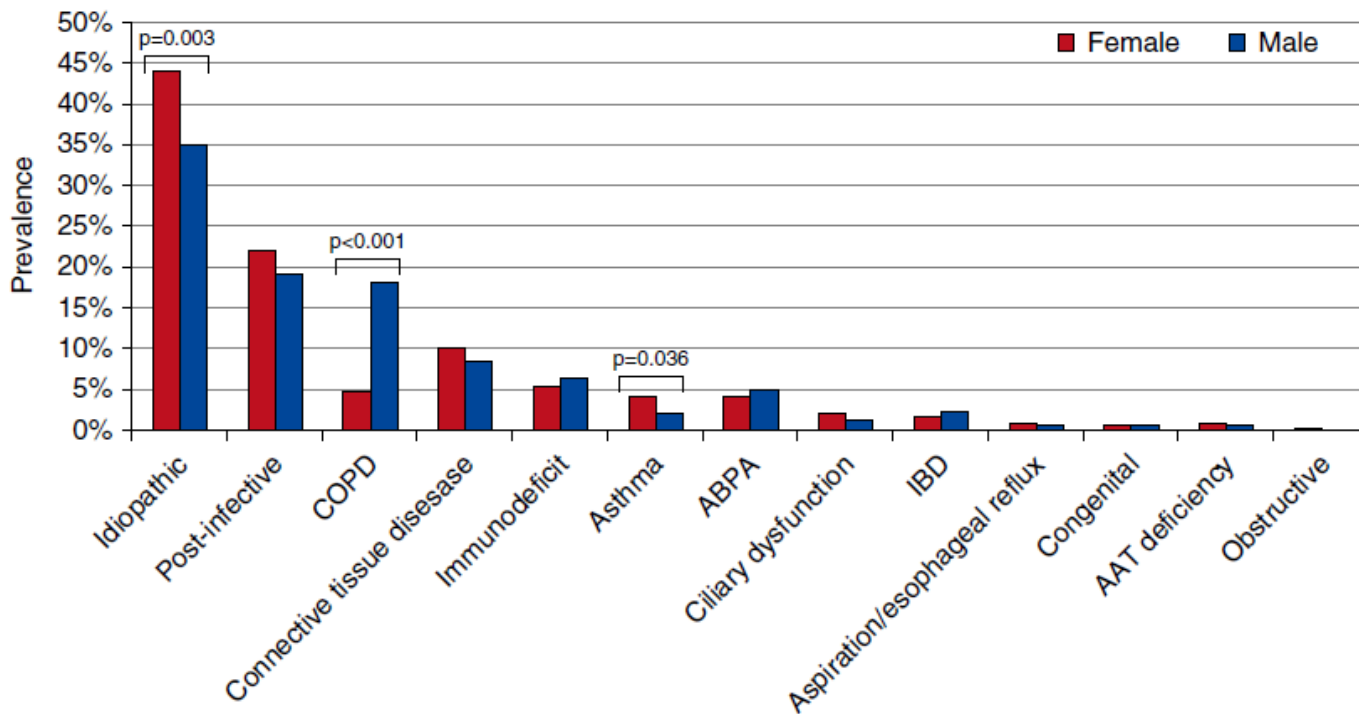
GERD: gastroesophageal reflux disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease;

ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis; CVID: common variable immunodeficiency;

XLA: X-linked agammaglobulinaemia; CGD: chronic granulomatous disease; Ig: immunoglobulin

Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity

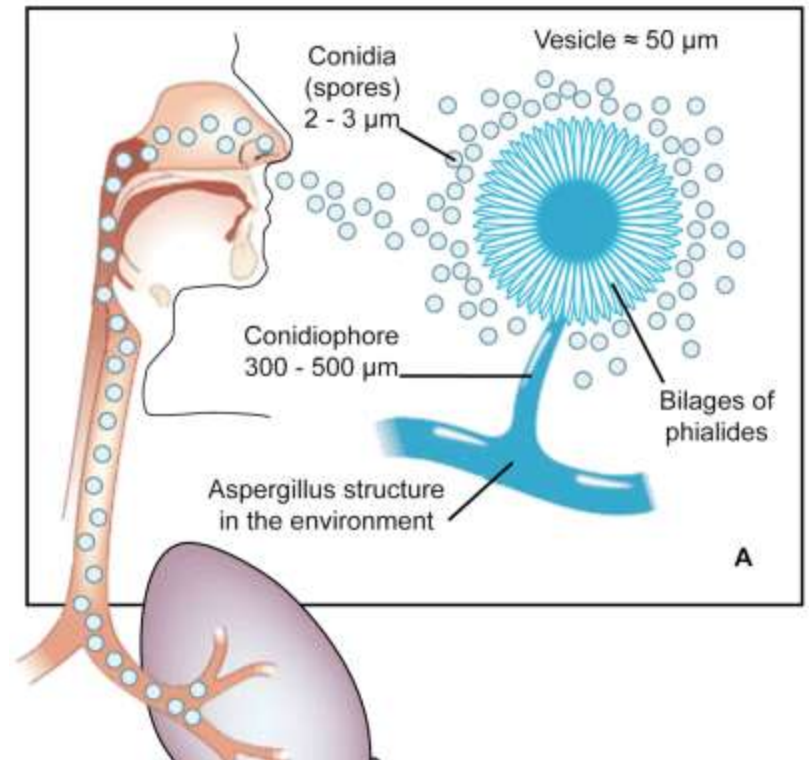
Lonni S et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1764-1770



ABPA

Aspergillosi BroncoPolmonare Allergica

- ✓ Rara patologia infiammatoria polmonare a genesi ignota caratterizzata da una reazione di ipersensibilità in risposta alla colonizzazione delle vie aeree da parte di *Aspergillus fumigatus*
- ✓ L'infiammazione e l'ostruzione bronchiale da parte di secrezioni mucose può determinare lo sviluppo di bronchiectasie, fibrosi e insufficienza respiratoria
- ✓ sintomi asmatici ed esacerbazioni frequenti



ABPA

Aspergillosi BroncoPolmonare Allergica

Predisposing conditions (one must be present):

Asthma

Cystic fibrosis

Obligatory criteria (both must be present):

Aspergillus skin test positivity or elevated IgE levels against *Aspergillus fumigatus*

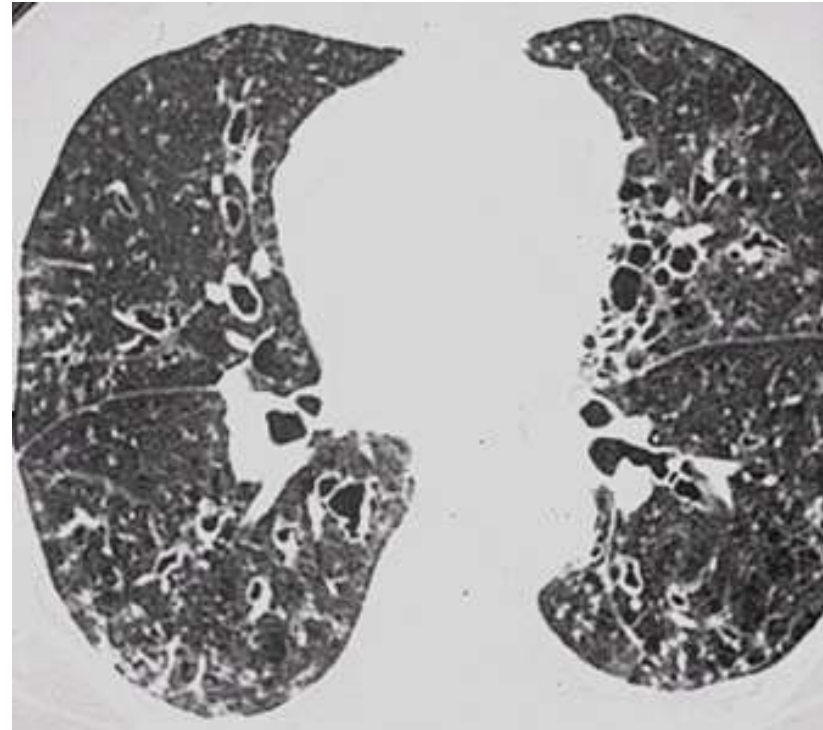
Elevated total IgE concentration (typically >1000 IU/mL, but if the patient meets all other criteria, an IgE value <1000 IU/mL may be acceptable)

Other criteria (at least two must be present):

Precipitating serum antibodies to *A. fumigatus* or elevated serum *Aspergillus* IgG by immunoassay

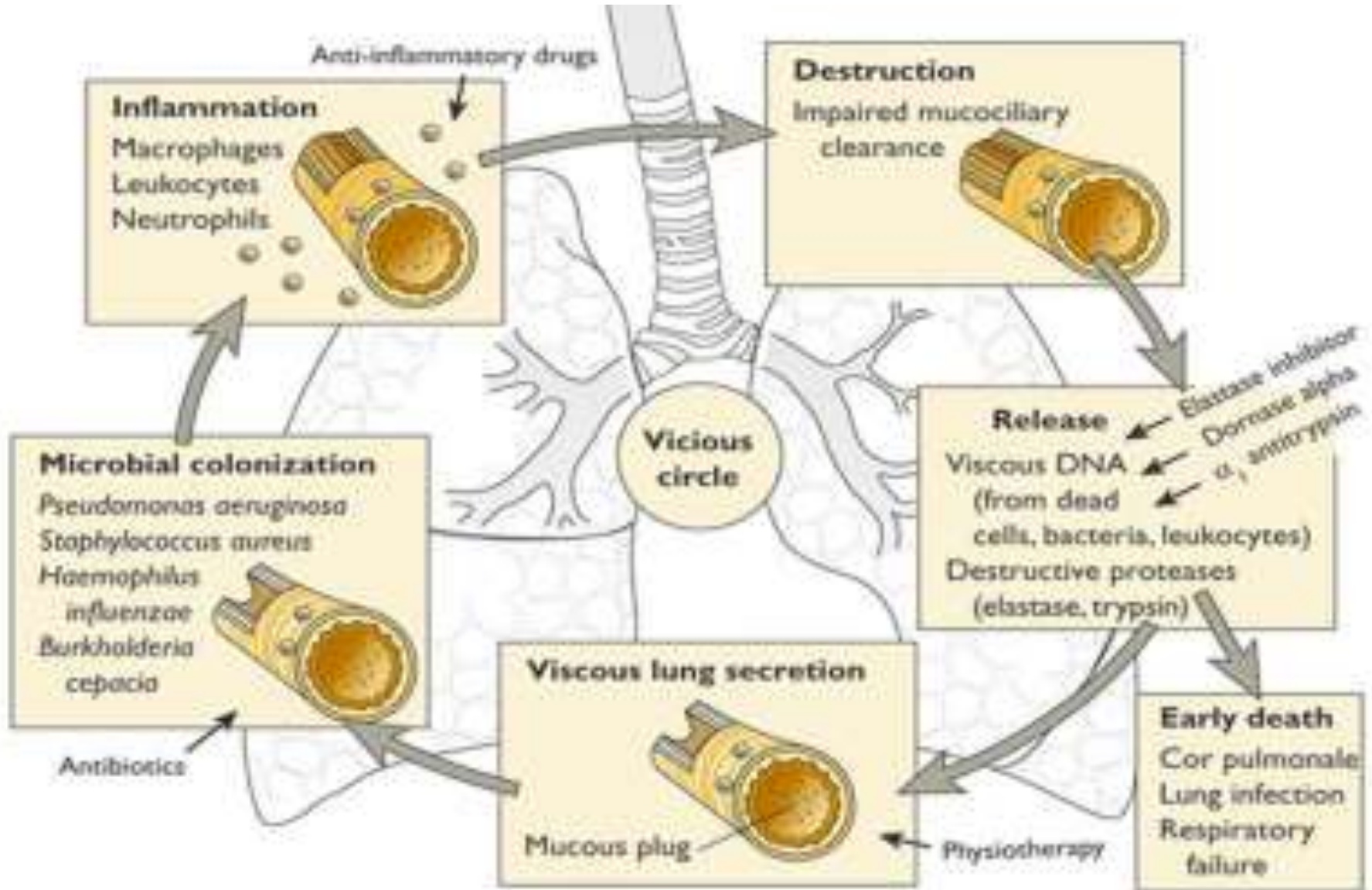
Radiographic pulmonary opacities consistent with ABPA

Total eosinophil count >500 cells/microL in glucocorticoid-naïve patients (may be historical)



1. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:850.

PATOGENESI



QUADRO CLINICO

TOSSE PRODUTTIVA:

Può essere assente tra una riacutizzazione e l'altra o persistente

Espettorazione abbondante soprattutto al risveglio

Durante le riacutizzazioni espettorazione maggiore con escreato francamente mucopurulento; talora l'espettorato diminuisce perché diventa più denso e difficile da eliminare

EMOFTOE/EMOTTISI:

Può comparire in qualsiasi fase della malattia per erosione dei vasi bronchiali causata dal processo flogistico sottostante

Può rappresentare anche il segno di esordio della malattia

Molto frequente, può essere lieve fino a quadri di emottisi massiva

QUADRO CLINICO

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA:

Si può sviluppare con il progredire della malattia con conseguenti:

dispnea

Ipossiemia con dita a vetrino d'orologio

insufficienza respiratoria con ipercapnia

Ipertensione polmonare secondaria

SINTOMI SISTEMICI:

Alterazioni nutrizionali (perdita di peso e cachessia)

Alterazioni muscolo-scheletriche (perdita massa muscolare, ridotta tolleranza alla sforzo)

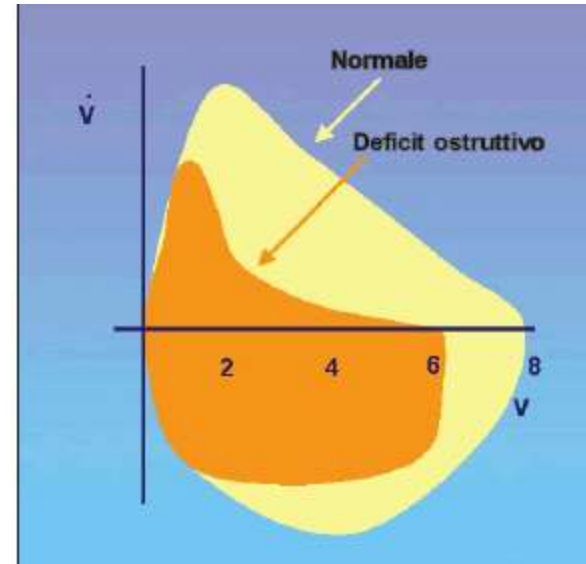
Alterazioni cardiovascolari (malattia aterosclerotica)

Alterazioni metabolismo osseo (osteopenia, osteoporosi)

Alterazioni ematologiche (anemia normocitica, normocromica)

QUADRO FUNZIONALE

✓ Con il progredire della patologia, si può sviluppare un **DEFICIT OSTRUTTIVO** con **RIDUZIONE DELLA DLCO** nelle fasi più avanzate; è possibile anche osservare una **COMPONENTE RESTRITTIVA**

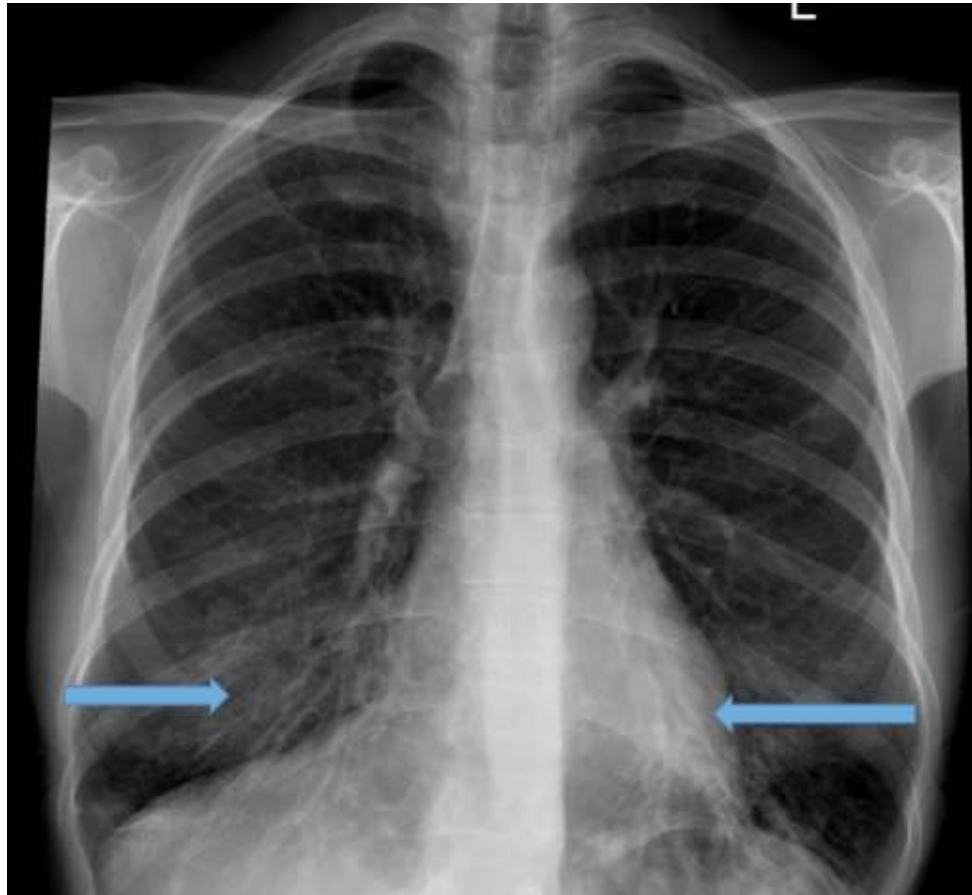


✓ Possibile positività del **TEST ALLA METACOLINA**, dovuta allo stato flogistico cronico si ha perdita dell'epitelio bronchiale con esposizione delle fibre C amieliniche e con conseguente iperreattività bronchiale (fino al 40% dei casi)

✓ Desaturazione al test del cammino fino all'**IPOSSIEMIA** e riposo **NORMO** o **IPERCAPNICA**

RX DEL TORACE

- ✓ Aumento trama broncovascolare per fibrosi peribronchiale
- ✓ Presenza di secrezioni intrabronchiali, che possono determinare atelettasia del parenchima polmonare



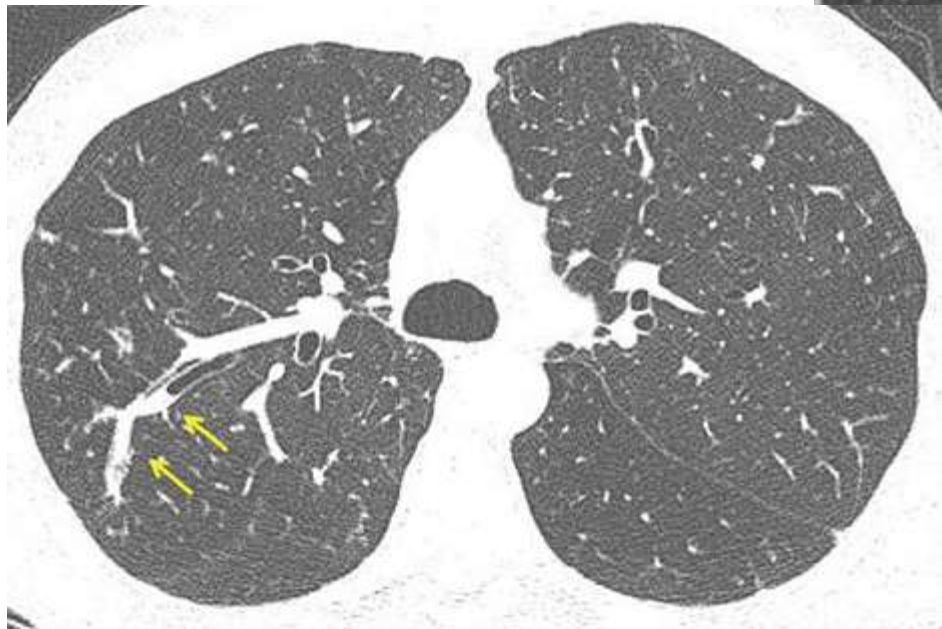
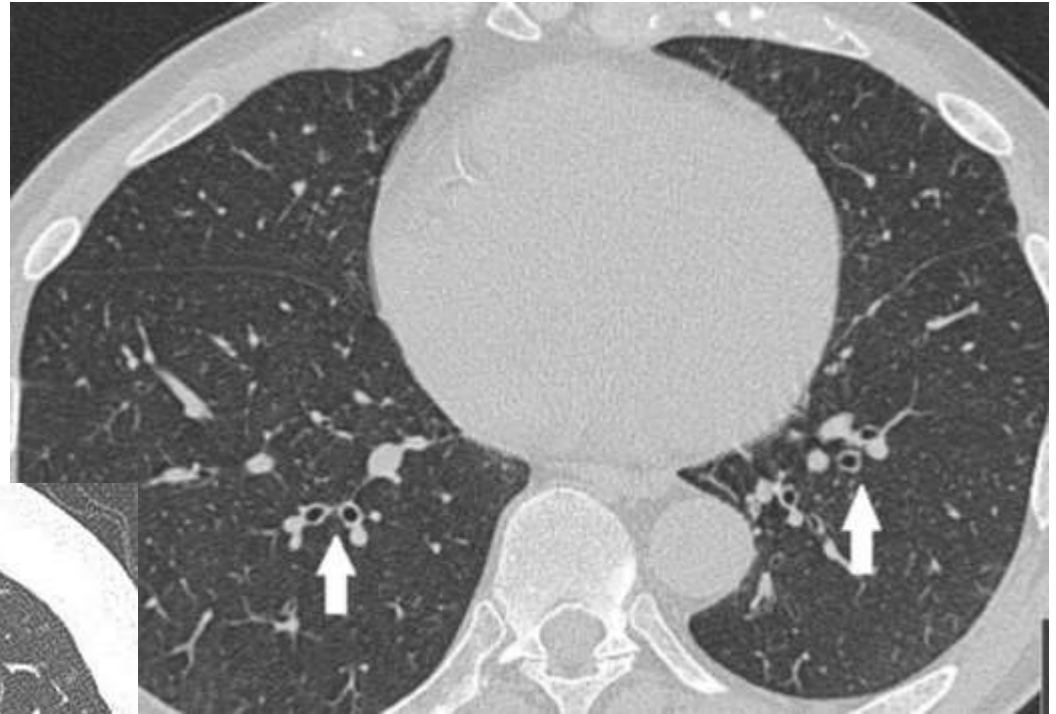
RX DEL TORACE

- ✓ Immagini a binario (linee parallele che disegnano le dilatazioni bronchiali accentuate dalla fibrosi peribronchiale),
- ✓ Aree a nido d'ape o aree cistiche con possibili livelli idroaerei

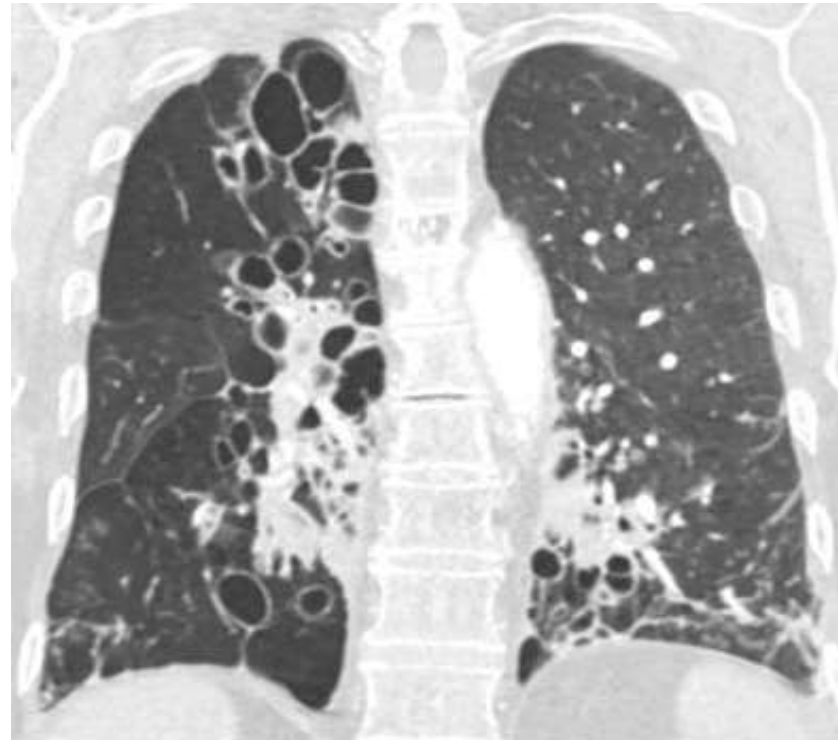
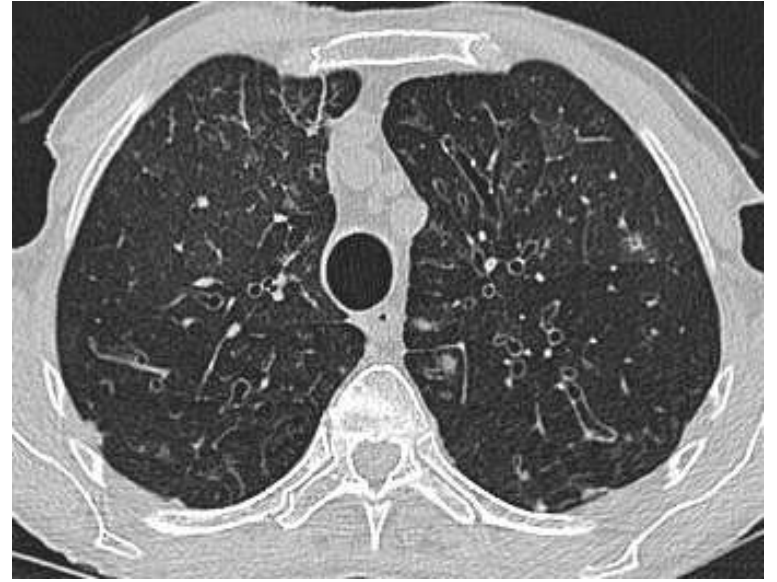
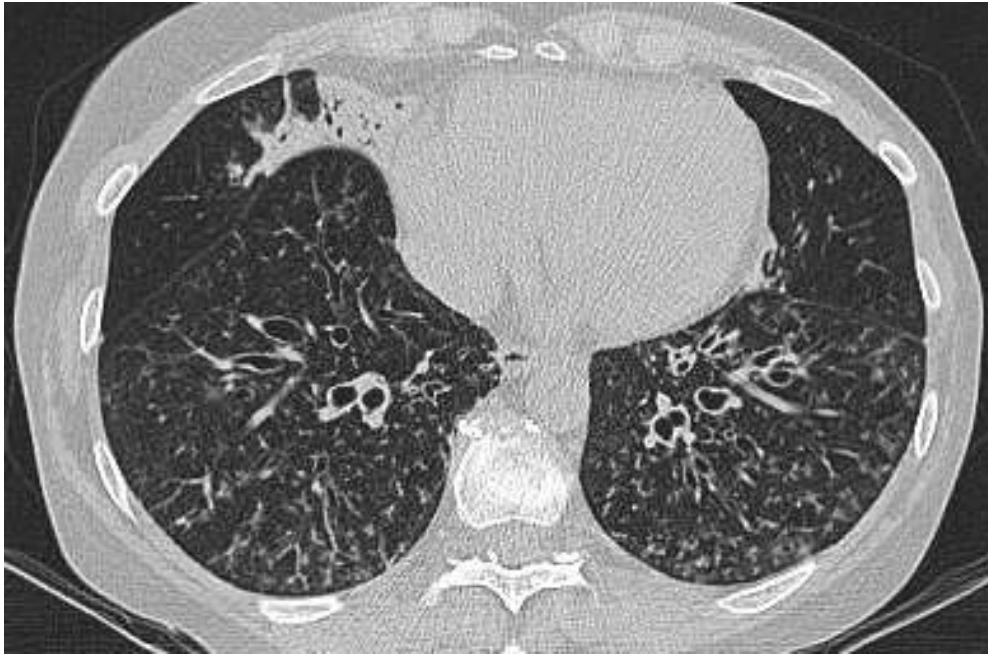


HRTC TORACE

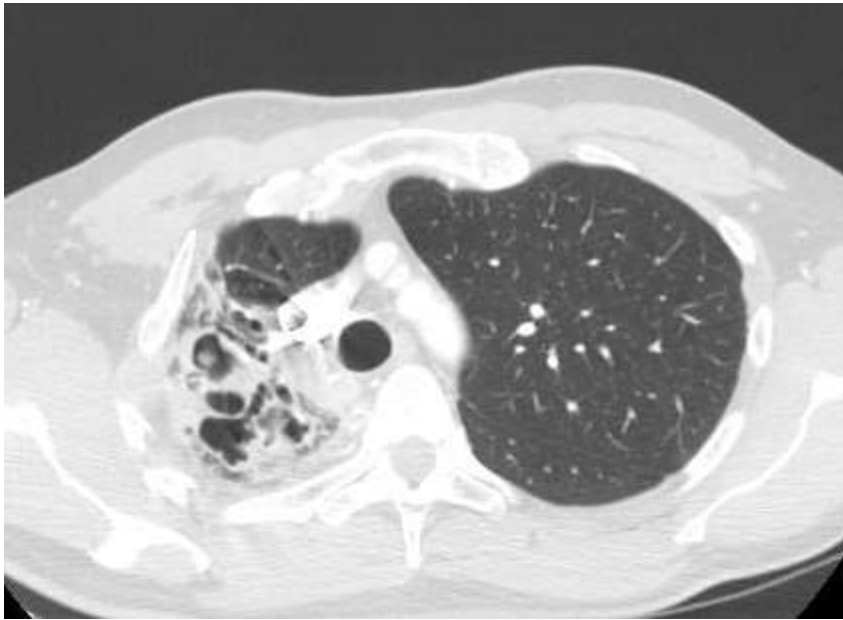
Ispessimento pareti bronchiali senza dilatazione e "mucus plugging": segni precoci di infiammazione bronchiale



HRTC TORACE



HRTC TORACE



DIAGNOSI

Test/Procedure	Suggestive clinical features	Etiology
Quantitative immunoglobulins (IgG, IgA, IgM)	Concomitant sinus disease, recurrent infection	Common variable immune deficiency
Aspergillus-specific IgG, IgE level, aspergillus skin testing	Asthma, central bronchiectasis, prominent mucus plugging	Allergic bronchopulmonary aspergillosis
IgE level	Eczema, staphylococcal infections, retained primary teeth	Hypergammaglobulinemia E (Job syndrome)
Alpha-1 antitrypsin level	Emphysema	Alpha-1 antitrypsin deficiency
Sweat chloride, nasal potential difference or CF mutation screen	Concomitant sinus disease, younger age, upper lobe disease	Cystic fibrosis
Bronchoscopy	Unilateral focal disease	Bronchial obstruction

DIAGNOSI

Test/Procedure	Suggestive clinical features	Etiology
Bronchoscopy with mycobacterial cultures	"Tree-in-bud" on HRCT, nodules, cavity, scoliosis, pectus	Nontuberculous mycobacteria and tuberculosis
Ciliary biopsy, ciliary functional testing, nasal nitric oxide	Childhood onset, sinus or ear infections, situs inversus, infertility	Primary ciliary dyskinesia
Swallow evaluation of esophageal pH measurement	Mavium disease	Gastroesophageal reflux disease or aspiration
IgG subclass levels, response to immunization, tests for qualitative immune defects	Childhood onset, recurrent infections, dysmorphic features	Congenital immunodeficiency
Serology for autoimmune disease	Arthritis, sicca syndrome	Rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome
Serology for HIV infection	Opportunistic infections, recurrent infections	HIV disease

DIAGNOSI

Mucociliary defects

Ciliary biopsy/function test
Sweat chloride
CF mutation screening

Cellular/immune defects

Quantitative immunoglobulins
IgG or IgE levels
AAT level
Serology for HIV

Associated conditions

Serology for CTDs:
ANA, Anti-Sm
Anti-Ro, Anti-La
etc.

Acute/severe

Measles
Influenza pneumonia
inhalation injury
Radiation injury

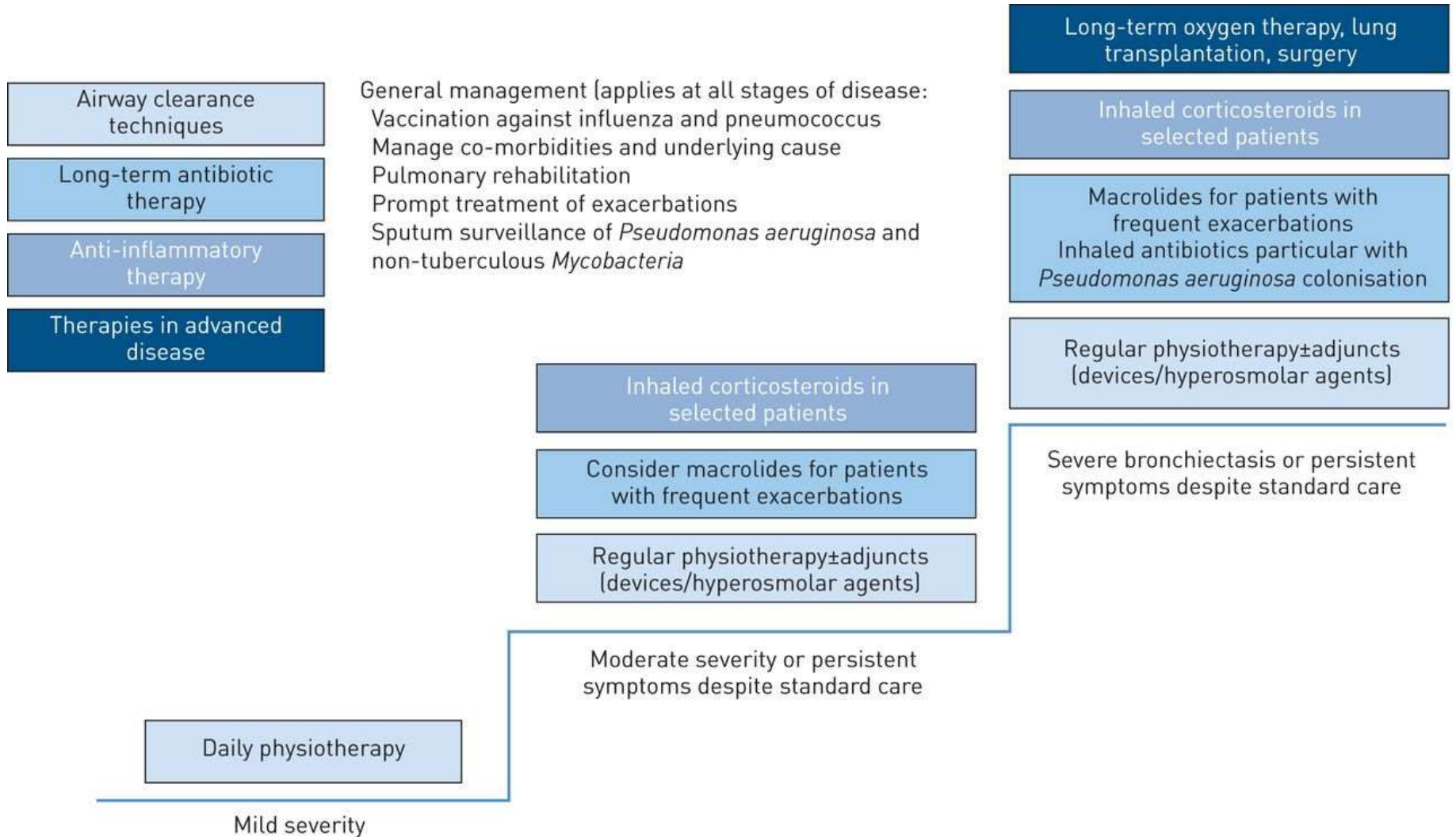
Repeated/episodic

Esophageal pH
Swallow evaluation

Chronic/persistent

Bronchoscopy
Aspergillus IgG/IgE
Aspergillus allergy test

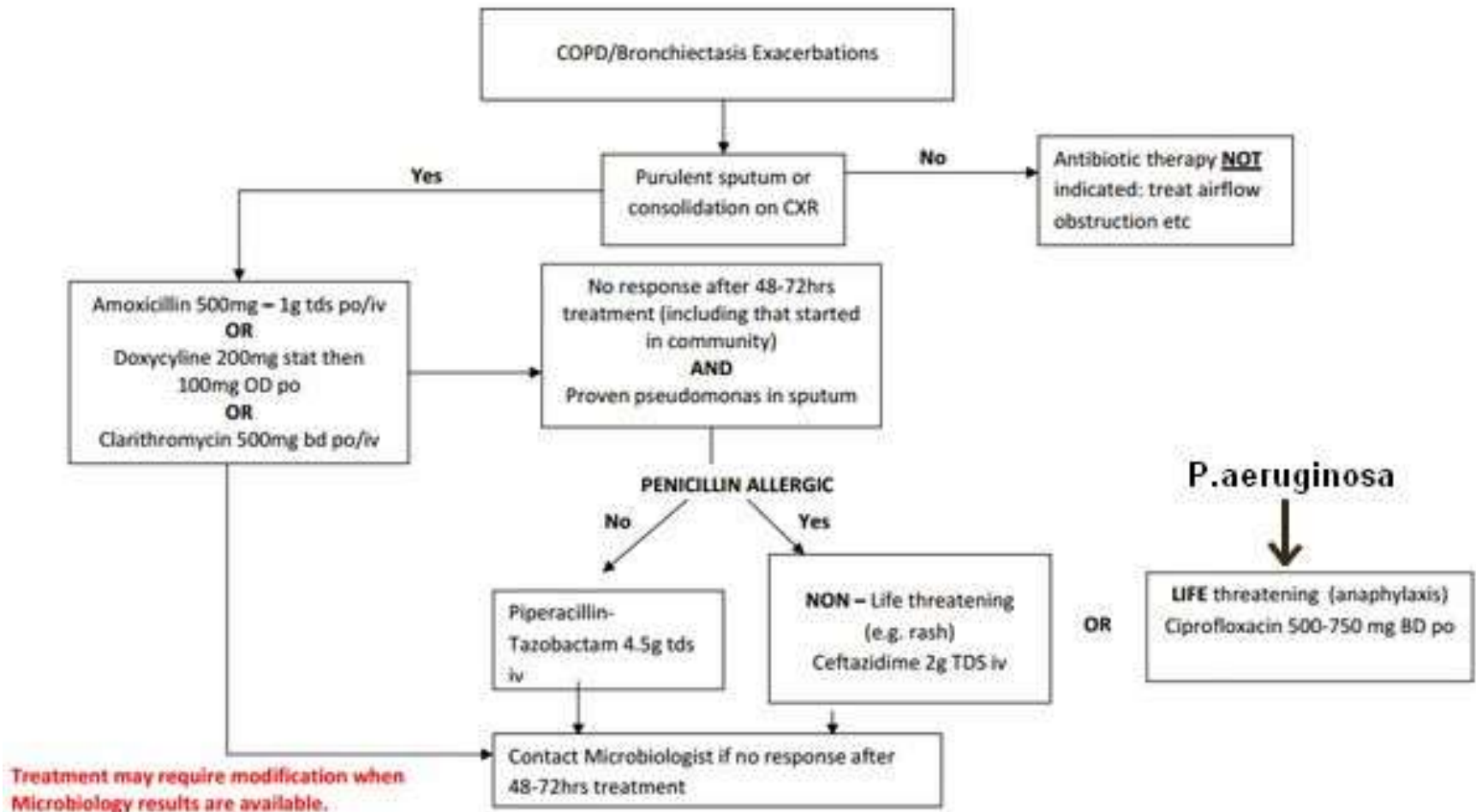
TERAPIA



TERAPIA

(1) Trattare la causa sottostante

(2) Riconoscere e trattare l'esacerbazione acuta



TERAPIA

(2) Riconoscere e trattare l'esacerbazione acuta

Table 1. Oral antibiotic regimens commonly used to treat acute exacerbations of bronchiectasis in adults[#]

Organism	First line	Second line
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicillin 500–1000 mg <i>t.i.d.</i> [¶]	Clarithromycin 500 mg <i>b.i.d.</i> Doxycycline 100 mg <i>b.i.d.</i> Moxifloxacin 400 mg <i>q.d.</i> Trimethoprim 200 mg <i>b.i.d.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicillin 500–1000 mg <i>t.i.d.</i> [¶]	Doxycycline 100 mg <i>b.i.d.</i> Co-amoxiclav 625 mg <i>t.i.d.</i> Ciprofloxacin 750 mg <i>b.i.d.</i> Trimethoprim 200 mg <i>b.i.d.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Co-amoxiclav 625 mg <i>t.i.d.</i>	Doxycycline 100 mg <i>b.i.d.</i> Ciprofloxacin 750 mg <i>b.i.d.</i> Clarithromycin 500 mg <i>b.i.d.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Flucloxacillin 500–1000 mg <i>q.i.d.</i> [¶]	Clarithromycin 500 mg <i>b.i.d.</i> Doxycycline 100 mg <i>b.i.d.</i> Co-amoxiclav 625 mg <i>t.i.d.</i> Trimethoprim 200 mg <i>b.i.d.</i> Moxifloxacin 400 mg <i>q.d.</i>
MRSA	Rifampicin 400–600 mg <i>q.d.</i> ⁺ and fucidin 500 mg <i>t.i.d.</i>	Trimethoprim 200 mg <i>b.i.d.</i> Doxycycline 100 mg <i>b.i.d.</i> Linezolid 600 mg <i>b.i.d.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin 750 mg <i>b.i.d.</i>	
Coliforms	Ciprofloxacin 750 mg <i>b.i.d.</i>	Co-amoxiclav 625 mg <i>t.i.d.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimoxazole 960 mg <i>b.i.d.</i>	Minocycline 100 mg <i>b.i.d.</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Minocycline 100 mg <i>b.i.d.</i>	

q.d.: once daily; *b.i.d.*: twice daily; *t.i.d.*: three times daily; *q.i.d.*: four times daily; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. [#]: recommended treatment duration 10–14 days; [¶]: dose according to severity; ⁺: dose according to weight.

TERAPIA

(2) Riconoscere e trattare l'esacerbazione acuta

Table 2. Antibiotic *i.v.* regimens commonly used to treat acute exacerbations of bronchiectasis in adults[#]

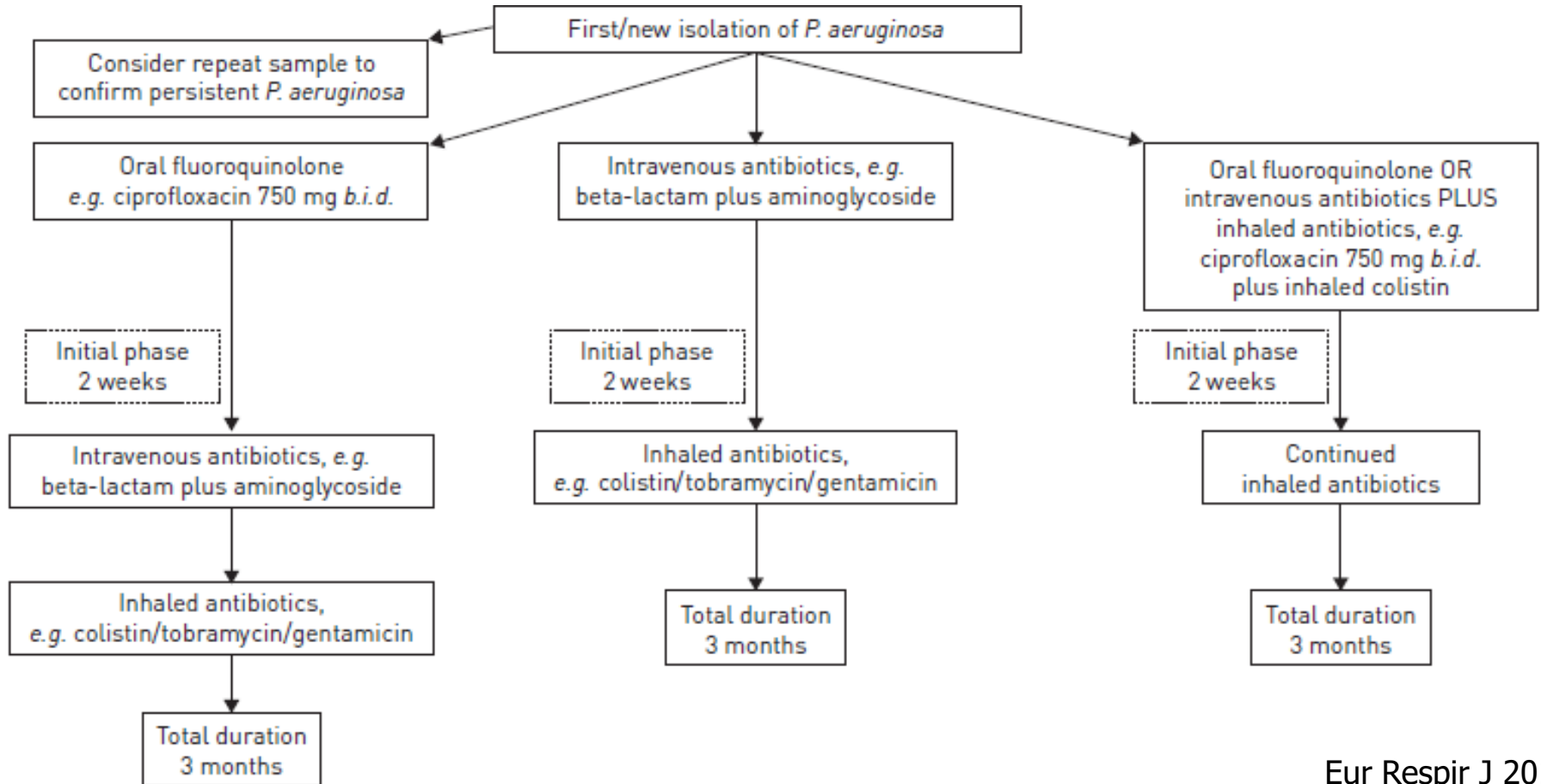
Organism	First line	Second line
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Benzylopicillin 1.2 g <i>q.i.d.</i>	Cefuroxime 1.5 g <i>t.i.d.</i> or Ceftriaxone 2 g <i>q.d.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefuroxime 1.5 g <i>t.i.d.</i> or ceftriaxone 2 g <i>q.d.</i>	Piperacillin with Tazobactam 4.5 g <i>t.i.d.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Cefuroxime 1.5 g <i>t.i.d.</i> or ceftriaxone 2 g <i>q.d.</i>	Piperacillin with tazobactam 4.5 g <i>t.i.d.</i>
MRSA	Vancomycin [†]	Teicoplanin [†] Linezolid 600 mg <i>b.i.d.</i> Tigecycline 50 mg <i>b.i.d.</i> Fosfomicin 5 g <i>t.i.d.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime 2 g <i>t.i.d.</i> ⁺	Aztreonam 2 g <i>t.i.d.</i> ⁺ Piperacillin with tazobactam 4.5 g <i>t.i.d.</i> ⁺ Meropenem 1 g <i>t.i.d.</i> ⁺
Coliforms	Cefuroxime 1.5 g <i>t.i.d.</i> or ceftriaxone 2 g <i>q.d.</i>	Piperacillin with tazobactam 4.5 g <i>t.i.d.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimoxazole 1.44 g <i>b.i.d.</i>	Tigecycline 50 mg <i>b.i.d.</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Piperacillin with tazobactam 4.5 g <i>t.i.d.</i>	Meropenem 1 g <i>t.i.d.</i>

q.d.: once daily; *b.i.d.*: twice daily; *t.i.d.*: three times daily; *q.i.d.*: four times daily; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. [#]: recommended treatment duration 10–14 days; [†]: dose according to weight and drug levels; ⁺: dual therapy with gentamicin or tobramycin may be required.

TERAPIA

(2) Riconoscere e trattare l'esacerbazione acuta

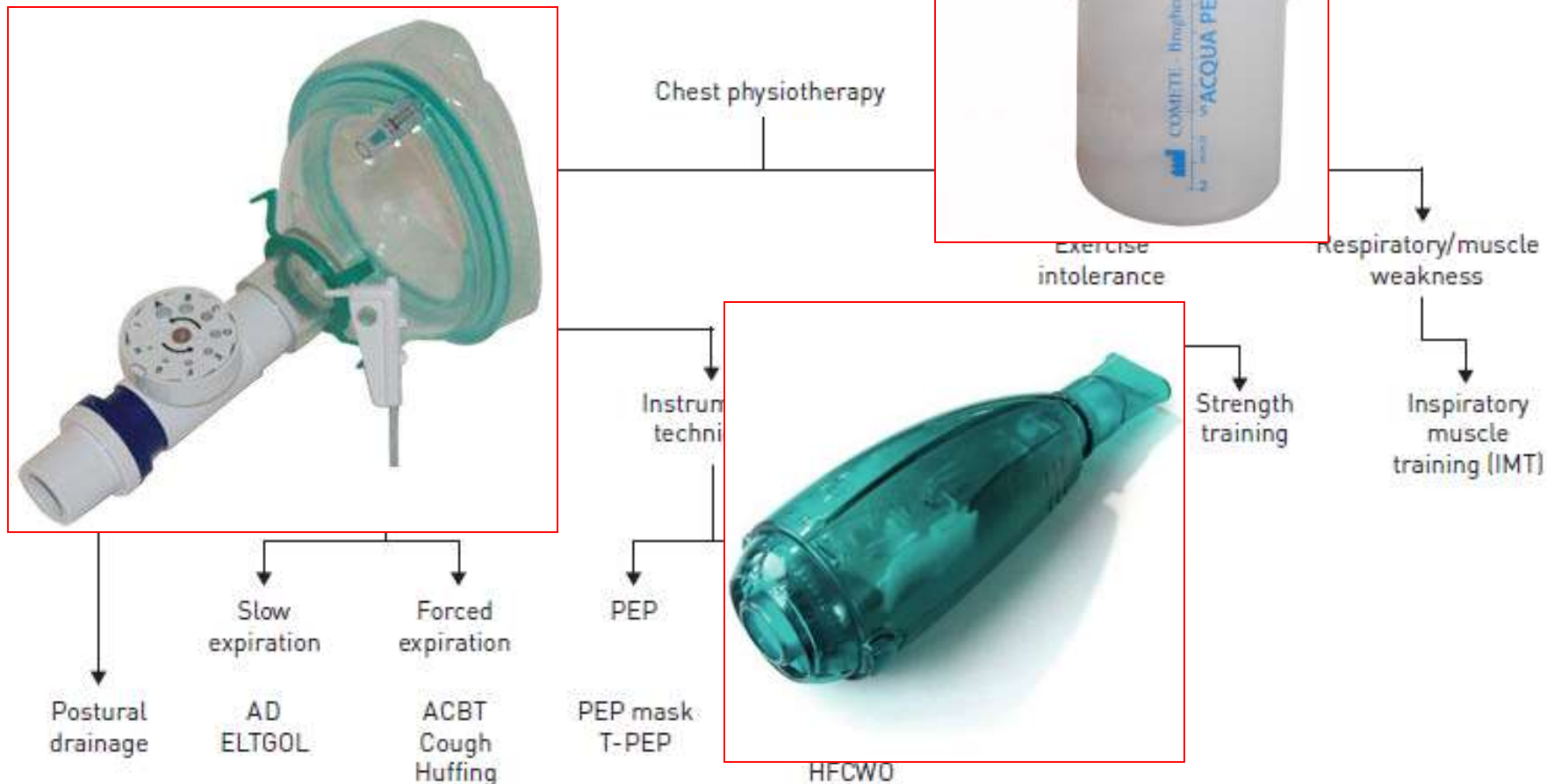
- ✓ Consigliata da linee guida terapia antibiotica di 14 giorni
- ✓ In caso di primo isolamento di *Pseudomonas aeruginosa* è utile offrire la possibilità di una terapia eradicante (non raccomandata in caso di riscontro di altri patogeni)



TERAPIA

(3) Terapia di mantenimento

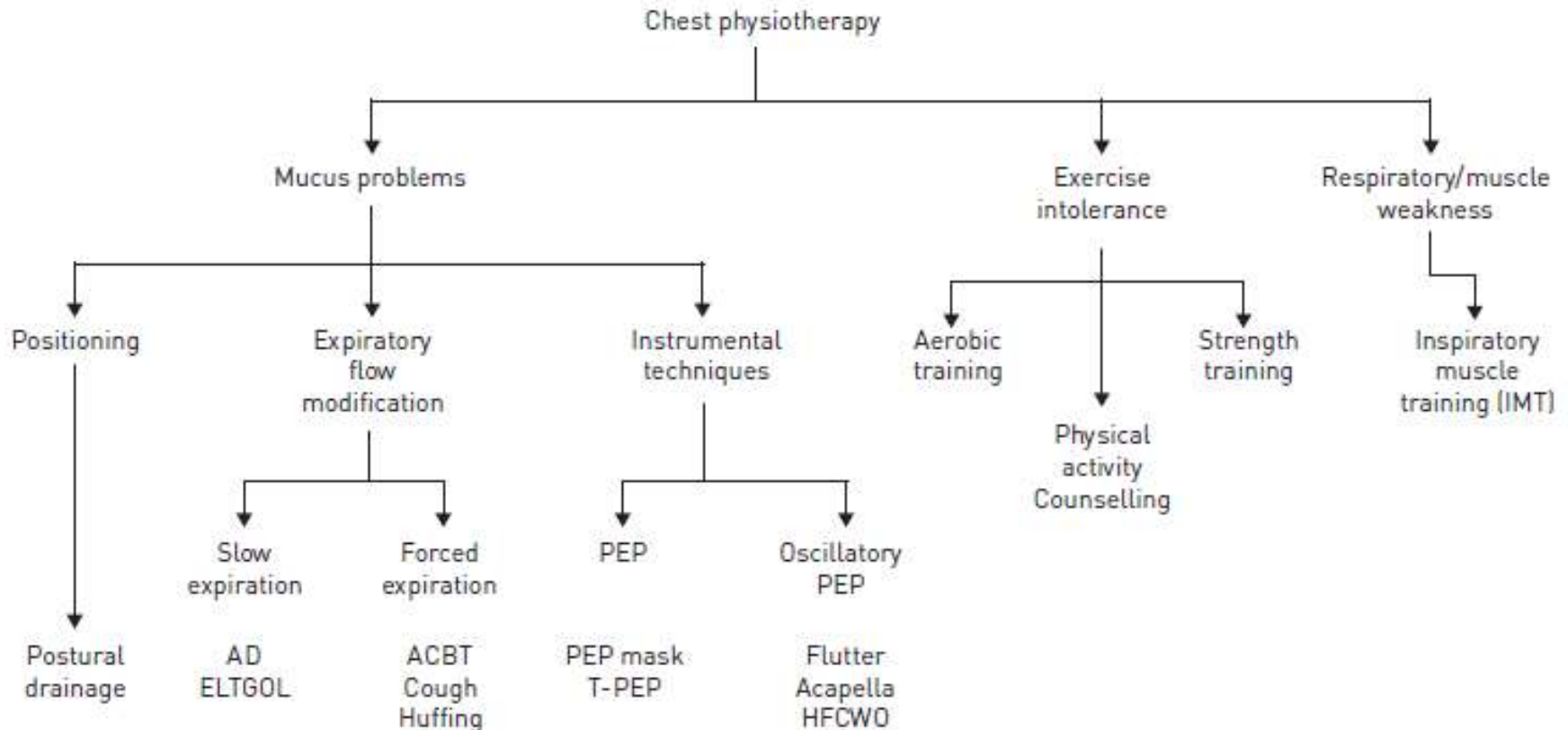
- ✓ cessazione abitudine tabagica
- ✓ vaccinazione anti-influenzale e anti-
- ✓ riabilitazione respiratoria



TERAPIA

(3) Terapia di mantenimento

- ✓ **cessazione abitudine tabagica**
- ✓ **vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica**
- ✓ **riabilitazione respiratoria**



TERAPIA

(3) Terapia di mantenimento

- ✓ **Mucolitici (es. carbocisteina o n-acetil-cisteina):** le linee guida ERS ne suggeriscono l'utilizzo a lungo termine (≥ 3 mesi) nei pazienti con difficoltà nell'espettorazione, bassa qualità di vita e in cui le tecniche di disostruzione bronchiale non riescono a controllare i sintomi
- ✓ **Corticosteroidi per via inalatoria:** indicati solo in pazienti selezionati (ad es. se concomitante diagnosi di asma). Non vi sono studi che abbiamo dimostrato un chiaro miglioramento della funzionalità polmonare o una riduzione delle esacerbazioni
- ✓ **Broncodilatatori per via inalatoria:** in caso di pazienti con significativa dispnea o se pazienti con BPCO o asma associati in cui è indicata la terapia con broncodilatatori

TERAPIA

(3) Terapia di mantenimento

- ✓ **Macrolidi:** se tre o più riacutizzazioni l'anno

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fan et al. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:160

- Riduzione esacerbazioni e produzione di muco, non significativo miglioramento funzionale
- Attenzione a effetti collaterali (danno epatico, prolungamento QT) e possibile sviluppo di resistenze (escludere sempre infezione da micobatteri!)
- Azitromicina 250 mg die o 500 mg 3 volte la settimana (da 8 settimane a 24 mesi)

TERAPIA

(3) Terapia di mantenimento

✓ **Antibiotici per via aerosolica:**

- Teoricamente hanno il vantaggio rispetto ai farmaci per via sistemica di poter raggiungere più alte concentrazioni nelle vie aeree con minor effetti collaterali
- In Europa approvati tobramicina, colimicina, aztreonam, levofloxacina solo nel trattamento dell'infezione da P. aeruginosa nei pazienti con fibrosi cistica
- Vi sono numerosi studi anche nei pazienti affetti da bronchiectasie non CF con tobramicina, gentamicina, colistina, aztreonam, ciprofloxacina)

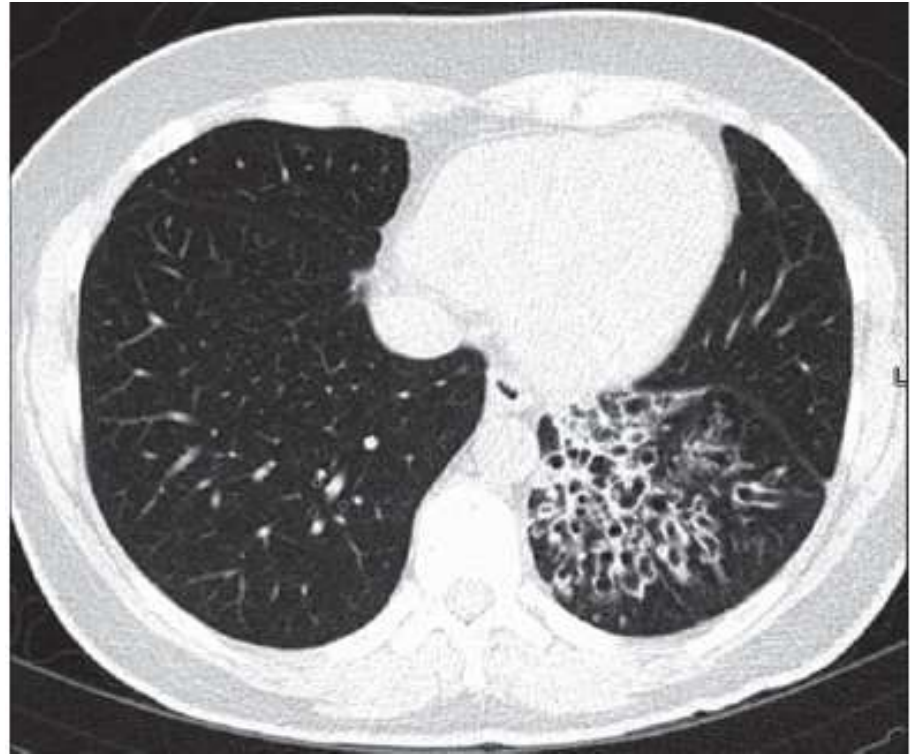
TERAPIA

(3) Chirurgia

✓ **Resezione completa dell'area polmonare affetta:**

- emorragie massive
- processi infettivi o emoftoici ricorrenti in caso di alterazioni limitate ad un solo settore polmonare

✓ **Trapianto polmonare**



(4) Supplementazione di ossigeno e NIV

The Bronchiectasis Severity Index

An International Derivation and Validation Study

James D. Chalmers¹, Pieter Goeminne², Stefano Aliberti³, Melissa J. McDonnell^{4,5}, Sara Lonni³, John Davidson⁴, Lucy Poppelwell¹, Waleed Salih¹, Alberto Pesci³, Lieven J. Dupont², Thomas C. Fardon¹, Anthony De Soyza^{4,5}, and Adam T. Hill⁶

Severity Marker	HR (95% CI) for Hospital Admissions during Follow-up	HR (95% CI) for Mortality	Score Points
Age, yr			
<50	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
50–69	1.38 (0.73–2.56)	2.21 (0.28–17.5)	2
70–79	1.50 (0.79–2.82)	8.57 (1.15–63.63)	4
80+	1.76 (0.89–3.50)	23.16 (3.09–173.7)	6
BMI			
<18.5	1.23 (0.73–2.08)	2.25 (1.09–4.67)	2
18.5–25	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
26–29	0.90 (0.62–1.30)	0.91 (0.46–1.81)	0
30 or more	1.14 (0.76–1.70)	1.38 (0.68–2.81)	0
FEV ₁ % predicted			
>80	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
50–80	1.17 (0.74–1.85)	1.34 (0.67–2.67)	1
30–49	1.40 (0.68–2.85)	1.58 (0.72–3.46)	2
<30	1.52 (1.03–2.25)	4.47 (1.60–12.53)	3
Hospital admission before study			
No	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
Yes	13.5 (9.40–19.46)	2.43 (1.30–4.53)	5
Exacerbations before the study			
0	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
1–2	1.67 (0.78–3.58)	1.78 (0.80–3.98)	0
3 or more	2.25 (0.89–5.70)	2.03 (1.02–4.03)	2
MRC dyspnea score			
1–3	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
4	2.42 (1.66–3.52)	1.05 (0.50–2.20)	2
5	2.69 (1.59–4.53)	1.15 (0.50–2.63)	3
Pseudomonas colonization			
No	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
Yes	2.16 (1.36–3.43)	1.58 (0.75–3.34)	3
Colonization with other organisms			
No	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
Yes	1.66 (1.12–2.44)	1.10 (0.54–2.24)	1
Radiological severity: ≥3 lobes involved or cystic bronchiectasis			
No	1.0 (reference)	1.0 (reference)	0
Yes	1.48 (1.02–2.15)	1.05 (0.57–1.94)	1

