

Aspecte epidemiologice în bronșiectazii

Epidemiological aspects in bronchiectasis

Dr. drd. Gabriela C.OBILIȘTEANU¹, As. Univ. Dr. Alexandru MATEI¹,
Prof. Dr. Ruxandra ULMEANU², Prof. Dr. Florin D. MIHĂLȚAN²

¹Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa“, București,

²Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta“, București

REZUMAT

Obiectiv. Obiectivul acestui studiu este de a oferi date parțial actualizate cu privire la epidemiologia bronșiectaziei în România, date utile în managementul clinic al acestei boli.

Material și metodă. Lotul de studiu a inclus 102 de pacienți, internați în Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta“, București (17.12.2014 – 2.06.2015), cu diagnostic confirmat de bronșiectazii. Din foile de observație clinică ale pacienților, au fost evaluați parametrii anamnestici, biologici, și imagistici, și anume: datele personale (sex, vârstă, rezidență), etiologia microbiană a bolii, examenene radiologice și CT pulmonare, diagnosticul confirmat de bronșiectazii la externare și numărul de zile de spitalizare per pacient.

Rezultate. Dintre cei 102 pacienți cu bronșiectazii, 54 au fost bărbați și 48 femei, cu vârstă medie de 54,56 de ani și durată medie de spitalizare per pacient de 9,55 zile. Boala a afectat prevalent 54 de bărbați și 71 de pacienți din mediul urban. Dintre toate cazurile de bronșiectazii confirmate prin CT, 96 au fost bilaterale, iar 18 au avut etiologie unică microbiană cu *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus spp.* predominante. Etiologia multtip, în 12 cazuri, a relevat prevalent asocierea *Staphylococcus aureus* și *Candida albicans* în 2 cazuri, precum și prezența egală a *Staphylococcus aureus* și a lui *Haemophilus influenzae*, în 3 cazuri, în asociere cu alt germen patogen.

Discuții. Fiind o boală pulmonară tip „orphan disease“, stabilirea adevăratei frecvențe rămâne o reală provocare, având în vedere lipsa de simptome specifice, lipsa de teste de screening neinvaziv, cât și prognosticul incert al acestei boli.

Concluzii. Testele de biologie moleculară trebuie să devină rutină în laboratoarele de microbiologie, în vederea stabilirii rapide și precise a etiologiei microbiene, respectiv a identificării genei de rezistență la antibioterapie. Profilaxia activă și pasivă a infecțiilor acute de căi respiratorii este prioritară în prevenția bronșiectaziilor.

Cuvinte cheie: bronșiectazii, epidemiologie, etiologie microbiană

ABSTRACT

Objective. The purpose of this study is to provide new preliminary data about the epidemiology of bronchiectasis across Romania that are extremely important in the clinical management of this disease.

Material and method. The study group included 102 patients hospitalized in the Marius Nasta Institute, Bucharest, from December 2014 17th until June 2016 2nd, with confirmed bronchiectasis. From the clinical records, we evaluated the anamnestic data, the biological markers and the imaging parameters, such as: personal data (gender, age, residence), bacterial etiology of the disease, radiographic and CT findings and hospitalization days per patients.

Results. Among the 102 patients with confirmed bronchiectasis, 54 were males and 48 females. The median age was 54.56 years. The median length of hospital stay was 9.55 days. The disease affected mainly, 54 men and 71 patients from urban areas. Of all cases of bronchiectasis confirmed by CT, 96 were bilateral, and 18 had a single bacterial etiology with *Staphylococcus aureus* or *Haemophilus spp.* Multiple bacterial

Adresă de corespondență:

Gabriela Carmen Obilișteanu, Secția de Medicină Internă, Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa“, Șoseaua Vergului 12, București.
E-mail: gabrielaobilisteanu@yahoo.com

etiology, in 12 cases, was revealed in 2 patients that had association of Staphylococcus aureus and Candida albicans and also in 3 patients with Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae and another microbial pathogen.

Discussions. *Bronchiectasis is a pulmonary disease, an “orphan” type disease. An important issue remains establishing the real prevalence of this disease given the lack of specific symptoms, the absence of non invasive screening tests and the uncertain prognosis of this disease.*

Conclusions. *In order to establish a rapid and accurate bacterial etiology of the disease and to identify the antibiotic resistance gene, the microbiology departments need to use routinely molecular biology tests. To prevent bronchiectasis, the active and the passive prophylaxis of acute respiratory tract infections remain a priority.*

Keywords: bronchiectasis, epidemiology, microbial etiology

INTRODUCERE

Bronșiectazia este o afecțiune caracterizată de dilatarea anormală și ireversibilă a bronhiilor implicate. Este o boală rară („orphan disease”), deseori secundară sau coexistentă cu o altă afecțiune pulmonară (ca: fibroza chistică, tulburările sinopulmonare, infecții ale tractului respirator, boala pulmonară alergică, etc.), având ca urmare distorsiunea și deteriorarea uneia sau mai multor bronhii. Localizarea bronșiectaziilor implică fie un singur lob sau segment pulmonar, dar poate fi și difuză. Factorii cauzali cunoscuți includ daune post infecții bronșice, leziuni post inhalării, reacții de hipersensibilitate și tulburări obstructive congenitale ale căilor respiratorii. Simptomele tipice includ supraproducția de spută, febra, dispneea, fatigabilitatea și tusea cronică (1-4). Diagnosticul de certitudine presupune evaluarea imagisticii pulmonare (examene radiologice, computer tomograf (CT), rezonanță magnetică nucleară) și testarea funcției pulmonare. Tratamentul include medicamente administrate pe cale orală (aerosoli) sau intravenos (antibiotice) în funcție de gradul de severitate al exacerbării bolii și al clearance-ului de mucus, cu dispozitive sterile bronșice de asistare, fizioterapie toracică și drenaj postural (2,5,6). Date recente și reprezentative cu privire la epidemiologia bronșiectaziei sunt limitate datorită lipsei de studii epidemiologice pe scară largă, literatura de specialitate fiind în continuă revizuire (3,7,8). Bazele de date medicale MEDLINE și PubMed conțin destul de puține informații actualizate despre bronșiectazii, însă, din câte-va, s-a putut estima o prevalență până în anul 2011 (OMS HNPStats). Prevalența bronșiectaziilor (excluzând fibroza chistică / baza de date a OMS HNPStats) a fost de 39,9/100000 de persoane, cu o creștere a prevalenței condiționată de creșterea vârstei. Analiza prevalenței bacteriilor în sputa bronșiectaticilor a relevat

dominanța *Pseudomonas aeruginosa* (27%), urmată de *Haemophilus influenzae* (23%), *Staphylococcus aureus* (9%), *Moraxella catarrhalis* (8%) și *Streptococcus pneumoniae* (8%) (9-12). Conform unui studiu relevant epidemiologic se estimează că, la nivel mondial, în perioada 2012 – 2020, numărul pacienților cu bronșiectazii cu vârsta >18 ani va crește cu 646933 de cazuri, cu 500523 de culturi din spută pozitive pentru agenți infecțioși microbieni, și cu 312095 de cazuri cu 2 perioade de exacerbări ale bolii pe an (9-12). Diferențele de prevalență sunt o reflectare directă a etiopatogeniei bolii, a bolilor pulmonare, a infecțiilor cronice și a condițiilor socio - culturale coexistente (13-17).

Obiectivul acestui studiu este de a oferi date parțial actualizate cu privire la epidemiologia bronșiectaziei în România, date inductoare de prioritate în cercetarea și managementul clinic al acestei boli.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a inclus 102 de pacienți, internați în Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, București, în vederea consultațiilor și a investigațiilor medicale, precum și a tratamentelor necesare bronșiectaziilor suspiciate clinic. Studiul este retrospectiv (17.12.2014 – 2.06.2015), iar accesul la arhiva institutului a fost precedat de declarație de confidențialitate și de acordul Comisiei de Etică a Institutului de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, București. În baza unui formular de selectare, din foile de observație clinică ale pacienților incluși în studiu, au fost evaluați parametrii anamnestici, biologici, și imagistici, și anume: datele personale (sex, vârstă, rezidență), diagnosticul confirmat de bronșiectazii la externare, numărul de zile de spitalizare per pacient, etiologia microbiană a bolii, examenele radiologice și CT pulmonare.

REZULTATE

Dintre cei 102 pacienți, 54 au fost bărbați și 48 femei, cu vârsta medie de 54,56 de ani și durată medie de spitalizare per pacient de 9,55 zile. Cele mai multe cazuri de bronșiectazii, 71, au fost evaluate la pacienții cu rezidență urbană (Tabelul 1).

TABELUL 1. Lotul de studiu: caracteristici socio-epidemiologice

102 pacienți cu diagnostic confirmat de bronșiectazii			
sex	M (bărbați) = 4/52,94%	F (femei) = 48/47,06%	
intervale de vârstă / vârstă medie	21-83 ani / 55,57ani	23-81 ani / 53,43 ani	21-83 ani / 54,56 ani, independent de sex
rezidență: U (urbană) / R (rurală)	35 U; 19 R	36 U; 12 R	71 U / 69,60% 31 R / 30,40%
zile de spitalizare: durată medie	10,08 zile	8,80 zile	9,55 zile / pacient, independent de sex

Alături de examenul clinic obiectiv la inter-nare, investigațiile aplicate pentru stabilirea diagnosticului au fost: radiografie pulmonară toracică, examen CT toracic (esențial pentru confirmarea diagnosticului), teste de hematologie, coagulare și biochimie serică, examenele microbiologice ale sputei, aspiratului bronșic și al lavajului bronhoalveolar, evaluarea gazelor în sânge, spirometrie și probe respiratorii funcționale complexe. Toți pacienții au beneficiat de examen CT. Cu localizare bilaterală sau unilaterală, 18 cazuri de bronșiectazii au avut etiologie microbială. La restul de 84 de pacienți, examenele microbiologice ale sputei, aspiratului bronșic și al lavajului bronhoalveolar au descris floră microbială fără semnificație patogenă.

Localizările și date despre etiologiile bronșiectaziilor la pacienții din lotul de studiu sunt prezentate în tabelul 2.

Etiologia microbială decelată este detaliată în tabelul 3.

Etiologia multtip, prezentă la 12 pacienți (12/11,76%), prevalentă la femei (5F/4,90%), a avut următoarea distribuție: Staphylococcus aureus + Candida albicans (2M), Staphylococcus aureus + Streptococcus pneumoniae (1F), Haemophilus influenzae + Candida spp. (1F), Haemophilus influenzae + Streptococcus pneumoniae (1F), Haemophilus influenzae + Staphylococcus aureus (1F), Streptococcus pyogenes

TABELUL 2. Bronșiectazii: localizare, etiologii și distribuție pe sexe

102 cazuri bronșiectazii			
96/94,11% – localizare bilaterală		6/5,89% – localizare unilaterală	
sex M	sex F	sex M	sex F
50/49,01%	46/45,10%	4/3,92%: 2 în lobul pulmonar drept și 2 în lobul pulmonar stâng	2/1,97% în lobul pulmonar drept
18/17,65% cazuri cu etiologie microbială		alte cauze etiologice la 84/82,35% cazuri	
sex M	sex F	sex M	sex F
6/5,88%	12/11,76%	48/47,05%	36/35,30%

TABELUL 3. Etiologie microbială a bronșiectaziilor la pacienții din lotul de studiu

Etiologie microbială		
agent microbial	sex	unică / multtip
Staphylococcus aureus – 5/4,90%	3 M / 2 F	1/4
Haemophilus spp. (influenzae + parainfluenzae) – 5/4,90%	5 F	2/3
Candida spp. – 4/3,92%	2 M / 2 F	2/2
Mycobacterium tuberculosis – 3/2,94%	2 M / 1 F	3/
Streptococcus pneumoniae – 2/1,96%	2 F	/2
Pseudomonas aeruginosa – 2/1,96%	2 F	2/
Streptococcus pyogenes – 1/0,98%	1 F	/1
Klebsiella pneumoniae – 1/0,98%	1 F	1/
Acinetobacter spp. – 1/0,98%	1M	1/

+ Haemophilus parainfluenzae (1F). Etiologia multtip, a relevat prevalent asocierea Staphylococcus aureus și Candida albicans (2/1,96%), precum și prezența egală a Staphylococcus aureus (3/2,94%) și a lui Haemophilus influenzae (3/2,94%) în asociere cu alt germen patogen.

Alte bronșiectazii s-au dezvoltat după radioterapia antitumorală la pacienți cu boli neoplazice asociate (neoplasm rectal, de sân, pulmonar, limfom Hodgkin, mielom multiplu) și cu status tuberculos; altele au coexistat cu sinuzite fronto - maxilare, pneumonii peribronșiectatice, bronhopneumopatii cronice obstructive, noduli pulmonari de etiologie neprecizată, respectiv cu astm bronșic (puseu acut) și alergodermii severe. Majoritatea bronșiectaziilor au fost asociate cu boală hipertensivă (HTA stadiul II/III), cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă, tulburări de coagulare, insuficiență circulatorie, obezitate tip II, diabet zaharat tip II, hepatopatii și depresie majoră, la mulți dintre pacienți bronșiectaziile coexistând cu una sau mai multe din afecțiunile enumerate mai sus.

DISCUȚII

Infecțiile trenanate ale căilor respiratorii, automedicația aleatorie și prezentarea tardivă la medic, alături de multiple boli asociate, fac ca diagnosticul acestei afecțiuni să fie destul de greu de stabilit, cu atât mai mult cu cât este o boală pulmonară tip „orphan disease” (15,18). În acest studiu, profilul bacteriologic al bronșiectaziilor a fost variat, fiind condiționat de rezidență, stadiul bolii, bolile coexistente și de starea sistemului imun al pacienților. Cu toate că unele studii au arătat că boala este mai frecventă la femei, în acest studiu bărbații au fost cei mai afectați, diferența între sexe nefiind semnificativă. Vârsta medie a pacienților cu bronșiectazii confirmate prin CT a fost de 54,56 de ani, mai mare decât vârsta medie semnalată în alte studii (4,22). În studiul de față, agenții microbieni au fost izolați numai în 17,65% dintre cazuri, procent dependent de numărul de pacienți spitalizați pentru această boală în intervalul de timp selectat. Testele bacteriologice și micologice din spută, aspiratul bronșic și din lavajul bronhoalveolar, au fost efectuate la toți pacienții, examenul citologic al sputei fiind esențial în orientarea testărilor. Bacteriile prevalente identificate au fost *Staphylococcus aureus* (4,90%) și *Haemophilus influenzae* (2,94%) alături de *Candida* spp. (3,92%), procente diferite de literatura de specialitate unde *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pneumoniae* sunt predominante (4,18,22). *Pseudomonas aeruginosa*, prezent în 2 cazuri în acest studiu, este corelat cu scăderea calității vieții prin declinul accelerat al funcției respiratorii. Testarea sputei pentru bacilul Koch a evidențiat *Mycobacterium tuberculosis*, ca agent etiologic unic, la 3 pacienți (2,94%) în studiul de față, aspect similar altui studiu, însă alți autori au relatat că suspiciunea prezenței bacilului Koch nu a putut fi cert confirmată (19,22). Un aspect interesant a fost etiologia multtip, prezentă la 12 (11,76%) pacienți și dominată de asocierea *Staphylococcus aureus* și *Candida albicans* (2,94%), un alt factor ce contribuie la creșterea gradului de severitate al bolii

(16). Spectrul limitat de testări microbiene ale sputei, aspiratului bronșic și al lavajului bronhoalveolar în serviciile medicale specializate pentru bronșiectazii, limitează diagnosticul etiologic cu recurențe multiple ale bolii, cu alterarea calității vieții bolnavilor și cu creșteri ale numărului de zile de spitalizare (18-20). Bronșiectaziile netratate sau cu eșecuri terapeutice multiple, o cauză frecventă fiind lipsa posibilităților de investigare, generează degradarea accelerată a calității vieții pacientului cu o rată în creștere a recurențelor per an (15,20,21).

CONCLUZII

Datele prezentate au condus la următoarele concluzii:

- prevalența crescută a bronșiectaziilor în lotul de studiu a caracterizat pacienții de sex masculin (52,94%) și pe cei cu rezidență urbană (69,60%); localizarea bilaterală a afecțiunii este predominantă (94,11%), mai ales la bărbați (49,01%);
- etiologia microbiană, prezentă mai mult la sexul feminin (11,76%), a fost dominată de *Staphylococcus aureus* (4,90%) și *Haemophilus* spp. (*influenzae* + *parainfluenzae*) (4,90%), urmate de *Candida* spp. (3,92%) ca agenți etiologici unici; etiologia multtip (11,76%), a relevat prevalent asocierea *Staphylococcus aureus* + *Candida albicans* (1,96%), precum și prezența egală a *Staphylococcus aureus* (2,94%) și a lui *Haemophilus influenzae* (2,94%) în asociere cu alt germen patogen.
- deși mult mai susceptibile de a face bronșiectazii cu etiologie microbiană unică sau multtip, femeile par a se recupera mai repede decât bărbații, aspect relevat de durata medie a zilelor de spitalizare: 8,80 zile față de 10,08 zile;
- testele de biologie moleculară trebuie să devină rutină în laboratoarele clinice, în vederea stabilirii rapide și precise a etiologiei microbiene și a adecvării antibioticului;
- profilaxia activă și pasivă a infecțiilor acute de căi respiratorii este prioritară în prevenția bronșiectaziilor.

BIBLIOGRAFIE

1. McDonnell M.J., Ward C., Lordan J.L., Rutherford R.M. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *QJM*. 2013; 106(8):709-15.
2. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T.; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65 Suppl. 1:i1-58.
3. Dimakou K., Triantafyllidou C., Toumbis M., Tsikritsaki K., Malagari K., Bakakos P. Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. *Respir Med*. 2016; 116:1-7.
4. Goeminne P.C., Bijlens E., Nemery B., Nawrot T.S., Dupont L.J. Impact of traffic related air pollution indicators on non-cystic fibrosis bronchiectasis

- mortality: a cohort analysis. *Respir Res.* 2014;15:108.
5. **Shoemark A., Ozerovitch L., Wilson R.** Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respiratory Medicine* 2007, Volume 101, Issue 6, pages 1163-1170.
 6. **Altenburg J., Wortel K., van der Werf T.S., Boersma W.G.** Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a Dutch Teaching Hospital, *The Netherlands Journal of Medicine* 2015, vol. 73, no 4, pp 148 -154.
 7. **Bilton D., Jones A.L.** Bronchiectasis: epidemiology and causes, 2011, <http://www.sppneumologia.pt/uploads/files/spp/PDF75.pdf>.
 8. **Angrill J., Agusti C., de Celis R. et al.** Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors, *Thorax*, 57 (1) 2002, pp. 15-19.
 9. **Polverino E., Cacheris W., Cara Spencer C., Operschall E., O'Donnell A.E.** Global burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a simple epidemiological analysis, *Poster 3983 ERS* 2012, tessellon.com/expertise/DownloadNonCysticPdf.
 10. **Weycker D., Edelsberg J., Oster G., Tino G.** Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med* 2005, 12:205-20.
 11. **Twiss J., Metcalfe R., Edwards E., Byrnes C.** New Zealand national incidence of bronchiectasis „too high“ for a developed country. *Arch Dis Child* 2005;90:737-740.
 12. **Goeminne P., Dupont L.** Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J* 2010; 86:493–501.
 13. **Kwak H.J., Moon J.Y., Choi Y.W., Kim T.H., Sohn J.W., Yoon H.J., Shin D.H., Park S.S., Kim S.H.** High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. *Tohoku J Exp Med.* 2010; 222(4):237-42.
 14. **Wang. Z.** Bronchiectasis: still a problem. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(1):157-72.
 15. **Chalmers J.D., Aliberti S., Blasi F.** State of the art review: bronchiectasis in adults. *Eur Respir J.* 2015; 45(5):1446–62.
 16. **Chalmers J.D., Aliberti S., McDonnell M.J., Lonni S., Davidson J., Poppelwell L., Salih W., Pesci A., Dupont L.J., Fardon T.C., De Soya A., Hill A.T.** The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):576-85
 17. **Loebinger M.R., Wells A.U., Hansell D.M., Chinyanganya N., Devaraj A., Meister M., Wilson R.** Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J.* 2009;34(4):843-9.
 18. **King P.T., Holdsworth S.R., Freezer N.J., Villanueva E., Holmes P.W.** Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101(8):1633-8.
 19. **Shoemark A., Ozerovitch L., Wilson R.** Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007;101: 1163-70.
 20. **De Soya A., Brown J.S., Loebinger M.R.** Research priorities in bronchiectasis. *Thorax.* 2013;68:695–696.
 21. **Weycker D., Edelsberg J., Oster G., Tino G.** Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med* 2005; 12:205-9.
 22. **Bopaka R.G., El Khattabi W., Janah H., Jabri H., Afif H.** Bronchiectasis: a bacteriological profile. *Pan Afr Med J.* 2015; 22:378.