



ARTIGO ESPECIAL

Bronquiectasias: será necessária a investigação etiológica?

A. Amorim^{a,*} e J. Gracia Róldan^b

^aServiço de Pneumologia, Hospital São João - EPE, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^bServiço de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d' Hebron, Barcelona; Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Espanha

Recebido em 26 de agosto de 2010; aceite em 28 de setembro de 2010

PALAVRAS-CHAVE

Bronquiectasias;
Etiologia;
Investigação

Resumo

As bronquiectasias (BE) caracterizam-se por uma dilatação e destruição irreversível das paredes brônquicas. São a expressão morfológica de uma grande variedade de patologias.

A verdadeira prevalência das BE é desconhecida, contudo sabe-se que são frequentes nos países de Terceiro Mundo devido a infecções pulmonares. A sua prevalência nos países desenvolvidos é também significativa em consequência da maior capacidade de diagnóstico, da sua associação com doenças de prevalência elevada e da maior cronicidade de algumas das patologias subjacentes.

Durante as últimas décadas tem havido pouco interesse na investigação das BE, exceptuando as consequentes à fibrose quística. Uma das razões relaciona-se com o pressuposto de que o tratamento é comum a todos os doentes com BE, independentemente da etiologia subjacente. Vários trabalhos nesta última década demonstraram que a obtenção de um diagnóstico etiológico modifica a abordagem e o tratamento numa percentagem relevante de doentes e consequentemente o seu prognóstico.

Recomenda-se actualmente a investigação sistemática da etiologia, principalmente das doenças que poderão responder a um tratamento específico.

© 2010 Publicado por Elsevier España, S.L. en nome da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Bronchiectasis;
Aetiology;
Investigation

Bronchiectasis: do we need aetiological investigation?

Abstract

Bronchiectasis (BE) is characterized by irreversible dilation and damage to the bronchial walls. It is a morphological expression of a large variety of pathologies.

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: adelinamorim@gmail.com (A. Amorim).

The true prevalence of BE is unknown. It is known, however, that in Third World countries it is common due to lung infections. Its current prevalence in developed countries is rather significant due to a greater capacity for diagnosis, its association with highly prevalent diseases and to a greater chronicity of some of the underlying pathologies.

Over the last few decades there has been little interest in the investigation of BE, unless it is associated with cystic fibrosis. One of the reasons is the presupposition that treatment is the same for all patients diagnosed with BE, regardless of the underlying aetiology. Several works carried out over the last decade show that a diagnosis based on aetiology changes both the approach and the treatment of BE within a relevant percentage of patients, with a consequent change in the prognosis.

Currently, systematic investigation into the aetiology of BE is recommended, particularly in those disorders that respond to specific treatment.

© 2010 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedade Portuguesa de Pneumologia. All rights reserved.

Introdução

As bronquiectasias (BE) caracterizam-se por uma dilatação e destruição irreversível das vias aéreas, associada a um ciclo vicioso de inflamação, infecção recorrente e lesão brônquica.

As BE são muitas vezes descritas como uma doença pulmonar mas será mais adequado considerar que são a expressão patológica de uma grande variedade de doenças. No entanto, a sua etiologia ainda é desconhecida em muitos casos.

Passaram quase 2 séculos desde que René Laënnec fez a primeira descrição de um doente com BE¹, mais de 80 anos desde que Jean Athanase Scard introduziu a broncografia como método diagnóstico², mais de 50 anos desde que Reid descreveu e classificou as BE com base nos achados histológicos e broncográficos³ e aproximadamente 20 anos da progressiva substituição da broncografia pela tomografia computadorizada de alta resolução (TACAR) como método de diagnóstico.

Ao longo do último século foram descritos várias síndromes/ patologias associadas a BE: o síndrome de Mounier-Kuhn em 1932⁴, a fibrose quística (FQ) em 1944⁵, o síndrome de Williams-Campbell em 1960⁶, o síndrome das unhas amarelas em 1964⁷, a panbronquiolite difusa em 1969⁸, o síndrome de Young em 1970⁹, o síndrome de Lady-Windermere em 1992¹⁰.

Durante as últimas 2 décadas do século xx foram reconhecidas várias associações entre BE e doenças sistémicas como artrite reumatóide, doença intestinal inflamatória e SIDA¹¹. Muito recentemente, foi descrita a associação entre a doença renal poliquística autossómica dominante e BE¹².

Nos finais da década de 80, Barker definiu as BE como “uma doença órfã”¹³, em alusão à definição usada para doenças que tinham sido alvo de um esquecimento científico e de um desinteresse na investigação terapêutica, como consequência de uma suposta baixa prevalência¹⁴.

Epidemiologia

Há poucos estudos sobre a prevalência real das BE. No passado, a tuberculose, a tosse convulsa e o sarampo

foram causas significativas de BE. A melhoria das condições sociais, o desenvolvimento de antibióticos de largo espectro, o tratamento adequado da tuberculose pulmonar, a vacinação infantil tem certamente contribuído para um decréscimo das BE pós-infecciosas nos países desenvolvidos. Por outro lado, vários factores têm contribuído para um aumento da prevalência de casos de BE nestes mesmos países: a maior capacidade de diagnóstico com o uso da TACAR, o reconhecimento de novas causas de BE de alta prevalência, como a SIDA, o reconhecimento das BE como complicação de transplantes cardíacos, pulmonares e de medula óssea e a maior sobrevivência de doentes com FQ e défices imunológicos.

Nos anos 40 e 50 foi descrita no Reino Unido uma prevalência de 77-130/ 100.000 habitantes^{15,16}. Um estudo recente, realizado nos EUA, calculou uma prevalência de 52/ 100.000 adultos. A prevalência foi superior nas mulheres em todas as idades, o que está de acordo com diversos outros estudos¹⁷.

Foram descritas prevalências muito mais elevadas em algumas comunidades: 16/ 1000 em crianças nativas de uma região do Alasca, 15/ 1000 em crianças aborígenes da Austrália e 1/ 6000 crianças na Nova Zelândia¹⁸⁻²⁰. Estas diferenças são essencialmente devido às condições socioeconómicas, mas equaciona-se a possibilidade de haver factores genéticos subjacentes.

Existem apenas 2 estudos que estimaram a incidência. Na Finlândia havia uma incidência anual de 0,5/ 100.000 crianças com menos de 15 anos e de 3,9/ 100.000 no total da população e na Nova Zelândia foi estimada uma incidência de 3,7/ 100.000 crianças com menos de 15 anos^{21,22}.

Um estudo realizado nos EUA revelou que os custos do tratamento por doente foram superiores ao das doenças cardíacas e DPOC¹⁷. Dados do Reino Unido indicam que 78% dos doentes com BE que recorrem ao serviço de urgência são internados e que um terço tem pelo menos uma agudização anual que precisa de hospitalização, com uma duração média de 10,5 dias, superior à estimada para outras patologias como a asma e a DPOC²³. Por fim, noutro estudo constatou-se que 25% dos doentes morreram nos 9 anos após o primeiro internamento em que foi documentada a existência de BE²⁴.

Importância do diagnóstico e da investigação etiológica

Apesar de um crescente interesse por esta patologia, as BE provavelmente continuam a ser subdiagnosticadas e desvalorizadas. Muitos casos são erradamente diagnosticados como asma ou DPOC²⁵.

A maior parte dos casos é diagnosticada já quando a doença é extensa, apesar dos sintomas estarem presentes há vários anos²⁶. O diagnóstico precoce das BE provavelmente melhorará o prognóstico, tal como tem vindo a ser demonstrado nos casos de FQ diagnosticados por rastreio neonatal²⁷.

Há vários estudos que sugerem que a TACAR é mais sensível que a própria função pulmonar na detecção de lesões precoces e na valorização da progressão da doença, uma vez que as escalas radiológicas pioram significativamente em TACAR seriadas e a função pulmonar permanece estável²⁸.

A importância do diagnóstico de BE decorre também do facto de que a sua presença pode aumentar a morbidade e a mortalidade da doença subjacente. Isto já foi documentado, por exemplo, na DPOC^{29,30}.

A FQ tem sido profundamente investigada. Estes doentes são habitualmente seguidos em Unidades especializadas, onde são aplicados os diversos consensos sobre o seu seguimento e tratamento. Contudo, isto não acontece com as BE de outras etiologias, pelo que são comumente denominadas de BE não-FQ.

As BE não-FQ englobam doentes com BE de etiologias muito distintas. Estes doentes são habitualmente descritos globalmente e não de forma correlacionada com a etiologia subjacente³¹.

Durante muitos anos atribuiu-se a causa das BE a processos infecciosos graves e por isso raramente foram aplicados protocolos de investigação de outras possíveis etiologias, facto que continua a verificar-se na actualidade.

A investigação etiológica é actualmente mais complexa e tem vindo progressivamente a centrar-se em causas intrínsecas como a FQ, defeitos congénitos, alterações ciliares e imunodeficiências.

As séries publicadas têm taxas de diagnósticos etiológicos variáveis, certamente como resultado do uso de diferentes critérios, populações e níveis de investigação.

Em certos casos a obtenção do diagnóstico etiológico é desvalorizada por considerar-se irrelevante para o tratamento. Numa revisão de 136 crianças com BE, foi identificada uma causa em 101 doentes (74,3%). Em 56% dos casos, esta identificação implicou uma alteração na abordagem individual do paciente³². Pasteur *et al* investigaram a causa das BE em 150 adultos e obtiveram um diagnóstico em 47% dos casos. Em 15% dos doentes, a identificação da causa teve implicações para o prognóstico e tratamento²⁶. Shoemark *et al* também estudaram a etiologia das BE em 165 adultos e obtiveram uma percentagem mais elevada de diagnósticos (74%). A definição do diagnóstico alterou a estratégia terapêutica em 37% dos doentes³¹.

Dada a reconhecida complexidade do diagnóstico e a ausência de consensos, foram recentemente publicadas as primeiras normativas de diagnóstico e tratamento de BE pela Sociedade Espanhola de Pneumologia³³.

Investigação de causas específicas

Há várias causas que devem sempre ser excluídas perante um caso de BE de causa desconhecida, devido às consequências na abordagem e tratamento dos doentes.

Fibrose Quística

A FQ é a doença hereditária autossómica recessiva mais frequente na raça branca.

O diagnóstico de FQ tem grande importância, uma vez que é uma patologia com estratégias de vigilância clínica, microbiológica e terapêutica muito bem definidas e cujo cumprimento se traduz em importantes benefícios para o doente, nomeadamente em termos de sobrevida. Além disso tem implicações em termos de aconselhamento genético no planeamento familiar.

Em 1998 foram definidos os critérios de diagnóstico (tabela 1)³⁴.

A FQ foi considerada durante várias décadas uma doença da idade pediátrica. Em 1970 a esperança média de vida era de 16 anos³⁵. Apesar da idade média do diagnóstico nos EUA ser aos 6 meses de idade, o intervalo varia entre os 0 e os 80 anos³⁶. Nas últimas 3 décadas o número de doentes adultos aumentou. Uma razão fundamental para que esta situação se verifique é o aumento da sobrevida dos doentes, que actualmente ronda os 37,4 anos³⁶. Outra razão decorre da grande heterogeneidade das manifestações clínicas da FQ, secundária, em parte, à imensa variedade de mutações do gene responsável pela doença (1604 mutações)³⁷⁻³⁹. Em consequência destas descobertas actualmente subdivide-se a FQ em dois grandes grupos: FQ típica ou clássica e a FQ atípica ou não-clássica⁴⁰. Este último caracteriza-se por insuficiência pancreática, doença pulmonar de menor gravidade e provas de suor normais ou com valores intermédios⁴⁰.

A maioria dos doentes diagnosticados depois dos 18 anos é diagnosticada por sintomas respiratórios/ BE, infertilidade masculina, ou em alguns casos por pancreatites recorrentes. Os indivíduos diagnosticados na vida adulta têm maior diversidade de mutações, doença pulmonar de menor gravidade, taxas elevadas de insuficiência pancreática, menos infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacea* e mais infecções por micobactérias atípicas, *Staphylococcus aureus* e ABPA⁴¹⁻⁴⁴. A pancreatite é a única complicação mais frequente⁴¹.

Num estudo retrospectivo, verificou-se que de 601 adultos referenciados por BE difusas, 46 (7,6%) foram diagnosticados com FQ. A idade média do diagnóstico foi 31 anos (18-56). Dezasseis doentes tinham à data do diagnóstico uma doença pulmonar grave (VEMS < 40%), com sintomas desde a infância. Até à confirmação do diagnóstico considerava-se que estes doentes tinham asma, bronquite crónica ou BE de causa desconhecida. Em 20% dos casos, constatou-se que a prova de suor isoladamente não permitiu realizar o diagnóstico. Em 22% do estudo genético também não foi suficiente, mas quando se realizaram ambos os testes o diagnóstico de FQ foi obtido em todos excepto um doente, no qual a DPN confirmou a FQ⁴⁴.

Em consequência de todos estes estudos, conclui-se que a prova de suor deve ser incluída na investigação etiológica de BE de causa desconhecida, mesmo em doentes adultos. O estudo genético associado à prova de suor aumenta a

probabilidade de diagnóstico, mas muitas vezes é necessário ampliar o estudo para identificar mutações mais leves e menos frequentes.

Infecções por micobactérias não-tuberculosas

A relação entre micobactérias não-tuberculosas (MNT) e as BE ainda é, em parte, desconhecida porque se em alguns casos a infecção é consequência, podendo contribuir para a progressão da doença, noutras poder-se-á considerar causa.

Muito pouca informação tem sido publicada relativamente à prevalência e significado das MNT nas BE não-FQ. O *Mycobacterium avium complex* (MAC) é a espécie predominante, independentemente da etiologia das BE, tanto nos casos de isolamentos únicos como múltiplos, ao contrário dos doentes com micobacteriose atípica mas sem BE^{45, 46}. No entanto, não é raro isolar mais que uma espécie⁴⁵. Uma percentagem considerável de isolamentos ocorre nos exames bacteriológicos de expectoração de rotina (28%)⁴⁶.

A infecção pulmonar por MAC foi inicialmente descrita em homens de meia-idade, com hábitos tabágicos e DPOC - doença fibrocavitária apical (tabela 2)⁴⁷.

Em 1989, Prince *et al* descreveram uma série de doentes com doença pulmonar por MAC sem aparentes factores predisponentes, predominantemente do sexo feminino (81%), idosas e com padrão radiológico fibronodular (76%)⁴⁸. Em 1992, Reich e Johnson descreveram 6 casos de doença pulmonar por MAC, todos em doentes do sexo feminino, com uma média de idade de 65 anos, sem evidência clínica de doença pulmonar prévia, com envolvimento inicial da periferia e zona inferior do lobo médio (LM) e/ou língula⁴⁹. Admitindo que as mulheres consideram a tosse como um comportamento socialmente inaceitável, estes autores definiram este novo padrão como "Síndrome de Lady Windermere". O mecanismo de supressão voluntária da tosse levaria ao desenvolvimento de pneumonite obstrutiva, fibrose pulmonar ou BE no LM língula, uma vez que estes 2 lobos exigirão uma tosse mais eficaz para eliminar as secreções. Este padrão de doença é actualmente designado como *doença bronquiectásica nodular*⁴⁷ (tabela 3)⁵⁰⁻⁵³. Está mais frequentemente associado ao MAC mas também pode ser secundário ao *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. simiae* e *M. kansasii* (e provavelmente outras espécies)⁴⁷. A evolução é variável mas tende a ser mais crónica e indolente. Assim, é por vezes necessário o seguimento clínico, radiológico e microbiológico durante meses-anos até à confirmação do diagnóstico⁴⁷. O sintoma mais frequente é a tosse, que geralmente é produtiva. Os sintomas constitucionais, como a febre, mal-estar geral, hipersudorese nocturna, fadiga e emagrecimento são comuns nos casos de doença extensa^{50,54}. As características mais comuns da TACAR, independentemente da MNT isolada, são múltiplos pequenos nódulos (< 1 cm), seguido de BE cilíndricas e nódulos centrilobulares ramificados ("tree-in-bud"), de predomínio no LM, língula e áreas dependentes do pulmão^{47,54}. Esta combinação tem uma sensibilidade de 80% e especificidade de 87% no diagnóstico desta infecção⁵⁵. Os nódulos podem preceder as BE mas frequentemente surgem em conjunto nas áreas afectadas⁵⁴.

Várias explicações têm sido sugeridas para o desenvolvimento da doença bronquiectásica nodular. Reich e Johnson consideraram razões anatómicas (brônquios do LM e língula longos e estreitos) e sociais (inibição voluntária da

Tabela 1 Critérios de diagnóstico da FQ

Uma ou mais características fenotípicas ou uma história de FQ num irmão ou um teste de rastreio neonatal positivo
E
Um aumento da concentração de cloro no suor pela iontoforese pela pilocarpina em duas ou mais ocasiões ou identificação de duas mutações de FQ ou demonstração de um transporte iónico do epitélio nasal anormal

Tabela 2 Características da doença fibrocavitária apical

Geralmente progressiva
Complicação de outra doença pulmonar pré-existente (DPOC, BE, pneumoconiose, sequelas de tuberculose)
Comum a cavitação e o espessamento pleural
Tratamento frequentemente necessário
BE em áreas onde a doença é mais grave

Tabela 3 Características da doença bronquiectásica nodular

Predominante em mulheres (> 94%), caucasianas ou asiáticas
Não-fumadores
Média de idade: 65 (± 10 anos)
Sem doença pulmonar subjacente
Fenótipo característico: magreza, prolapso da válvula mitral (9%) e deformidades da caixa torácica (escoliose em 51%, <i>pectus excavatum</i> em 11%)

tosse), como explicação do predomínio das alterações no LM língula e no sexo feminino⁴⁹. Outros autores apontam para que a vibração cardíaca possa causar uma rarefacção e distorção do parênquima do LM língula, em doentes com algum défice subtil da matriz do tecido conjuntivo⁵⁷. O início dos sintomas em mulheres na idade pós-menopáusia sugere também o envolvimento das hormonas sexuais⁵³.

Na maioria destas possíveis explicações, a ideia subjacente é a de que o mecanismo causal levará ao desenvolvimento de BE e estas, por sua vez, predisporão à infecção micobacteriana. No entanto, nos estudos que correlacionam as alterações radiológicas com os achados histopatológicos, foi demonstrado que os pequenos nódulos podem coalescer e dar alterações ectásicas e que pode ocorrer destruição da parede brônquial por extensa inflamação, com ou sem formação de granulomas, a nível peribronquiolar e bronquiolar. Estas alterações documentam a invasão tecidual pelas MNT e demonstram o seu potencial bronquiectásico^{46,58}. Outro resultado, que favorece o papel patogénico das MNT, são avaliações com TACARs seriados que demonstram o agravamento das BE e a formação de novas áreas de BE à medida que a doença progride⁴⁶.

Vários estudos recentes têm revelado que o diagnóstico de FQ (20% vs 2%)⁴⁵ ou a presença de mutações da CFTR

(36,5%)⁵³ são mais comuns em doentes com micobacteriose atípica comparativamente aos doentes com culturas negativas. Assim, os doentes com múltiplos isolamentos devem ser cuidadosamente avaliados no sentido de excluir FQ, nomeadamente na sua forma atípica.

Imunodeficiência humoral primária - Deficiência selectiva de anticorpos

A prevalência de imunodeficiência humoral primária (IHP) é aproximadamente de 1:25000⁵⁹. Este valor provavelmente estará subestimado por subdiagnóstico ou porque alguns doentes morrem antes de se obter a confirmação do diagnóstico. A IHP corresponde a cerca de metade de todas as imunodeficiências primárias e as principais manifestações clínicas são as infecções bacterianas recorrentes do tracto respiratório superior e inferior^{59,60}.

O atraso do diagnóstico da IHP, apesar da presença habitual de sintomas respiratórios crónicos, continua a ser um problema actual e que se associa a lesão pulmonar estrutural. Em 95% dos casos os sintomas surgem depois dos 6 anos e atingem um pico na 3.^a e 4.^a década de vida⁵⁹.

Vários estudos reportaram taxas de prevalência de BE que variam entre os 17% e 76%. Esta variação justifica-se, em parte, pelo atraso do início do tratamento. Na maioria dos casos estão descritas BE cilíndricas, de predomínio no LM e lobos inferiores⁵⁹.

As IHP dividem-se em 2 grupos: as consequentes a uma anomalia genética definida (ex: agamaglobulinemia ligada ao X e a agamaglobulinemia autossómica recessiva) e as de base genética desconhecida. Este último corresponde ao maior grupo e inclui a imunodeficiência comum variável, os défices de subclasses da IgG, o défice de IgA e a deficiência selectiva de anticorpos⁶⁰. O primeiro grupo de doenças manifesta-se principalmente na infância e o segundo mais tardiamente. Assim, é importante que num adulto com BE de causa desconhecida e infecções respiratórias de repetição, os níveis das Igs e subclasses sejam avaliados. No entanto, este doseamento não é suficiente para se efectuar o diagnóstico da deficiência selectiva de anticorpos, uma vez que se caracteriza por níveis séricos das Igs normais ou quase normais, incluindo as subclasses de IgG, mas uma resposta deficiente a antígenos polissacáridos⁶⁰. O diagnóstico implica a imunização com a vacina pneumocócica polissacárida não conjugada (ex: Pneumo 23[®]). Recomenda-se a quantificação dos títulos para 14 serótipos, antes e 3-4 semanas após a vacinação^{60,61}. Alguns autores advogam a avaliação simultânea da resposta à vacina conjugada para o *Haemophilus influenzae*, uma vez que se constatou que há indivíduos normais que não respondem à vacina não conjugada. Assim, a avaliação da resposta às duas vacinas permitirá diagnosticar com maior acuidade os verdadeiros não respondedores⁶². A deficiência selectiva de anticorpos tem sido associada a infecções sinopulmonares recorrentes e BE^{62,63}. Num trabalho de investigação sobre causas de BE, foi responsável por quase metade dos casos de imunodeficiência primária²⁶. Noutro estudo, 11% dos doentes com BE, em que as principais causas foram excluídas, tinha um défice de produção de anticorpos específicos para o *S pneumoniae* e *H. influenzae*⁶².

A determinação da resposta às vacinas não é um exame de rotina mas deve ser efectuado em doentes com BE, nos quais

se excluam outras causas conhecidas, especialmente e nos com antecedentes de otite média e níveis baixos de IgG^{62,64}.

Conclui-se que a avaliação funcional, associada à quantificação sérica das Igs, deve ser incluída nos algoritmos de diagnóstico das BE³³.

Discinesia ciliar primária

A discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença na maioria dos casos autossómica recessiva, relativamente rara, com uma prevalência estimada de 1:15-30.000⁶⁵. É provável que este valor seja superior, uma vez que o subdiagnóstico é comum⁶⁶. É causada por uma grande variedade de anomalias ciliares, o que causa uma grande variedade de sintomas. O diagnóstico poderá não ser efectuado, ou ser tardio, se a doença não se associa aos aspectos clássicos, nomeadamente a *situs inversus*⁶⁷.

Até há data, só foram identificadas 2 mutações causadoras de doença, em genes que codificam dineínas do braço externo (DNAI1 e DNAH5)⁶⁸.

Uma história clínica adequada é muitas vezes suficiente para ponderar o diagnóstico de DCP. Tipicamente, a rinite ou a congestão nasal começa no primeiro dia de vida, mantém-se constante e é de difícil tratamento. Dados actuais permitem afirmar que 50-75% dos doentes com DCP têm sintomas respiratórios significativos logo após o nascimento⁶⁸. O *situs inversus* surge em aproximadamente 50% dos casos e quando associado com BE e sinusite designa-se síndrome de Kartagener. Outros aspectos que deverão levar à suspeita de DCP são a tosse produtiva crónica, asma atípica, BE, rinite diária, sinusite crónica grave e otite média crónica grave. As BE predominam no LM e lobos inferiores⁶⁷. A polipose nasal é rara. Aproximadamente 50% dos homens são inférteis e as mulheres apresentam subfertilidade e maior risco de gravidez ectópica^{65,66}.

Num estudo de 47 doentes adultos, com defeitos ultra-estruturais bem definidos, observaram-se as seguintes alterações: tosse (100%), BE (98%), otite média (92%), história de sintomas respiratórios neonatais (65%), sinusite (47%) e *situs inversus* (46%)⁶⁷.

Há vários trabalhos que sugerem que o diagnóstico precoce pode prevenir o desenvolvimento de BE e o subsequente declínio da função pulmonar. A confirmação do diagnóstico deve implicar uma vigilância e abordagem semelhante à que está recomendada para a FQ⁶⁵.

O diagnóstico definitivo baseia-se no exame ciliar ultraestrutural de amostras de epitélio ciliado, que é um exame caro e muito específico⁶⁵. O teste da sacarina foi o único teste de rastreio disponível durante alguns anos mas é um exame pouco preciso e de difícil realização em crianças pequenas. Nos últimos anos vários trabalhos têm sido publicados demonstrando que o óxido nítrico exalado (FeNO) e nasal é muito baixo na DCP, principalmente o ON nasal (10-20% dos valores normais)^{67,68}. O mecanismo patofisiológico subjacente é desconhecido. Valores baixos também se associam a alguns casos de FQ, rinosinusite grave de origem infecciosa ou alérgica, polipose nasal e a panbronquiolite difusa^{66,68}. A sensibilidade e a especificidade do ON nasal na DCP variam entre 89-100% e 97-100% respectivamente^{69,70}. O ON nasal apresenta-se actualmente como um bom teste de rastreio e facilmente executável.

A amostra de epitélio ciliado pode ser obtida por escovado nasal. É um procedimento realizado em ambulatório, que demora apenas alguns segundos, que causa um desconforto mínimo e só ocasionalmente causa epistaxis menor⁶⁵. Nos últimos anos, com o advento da fotografia vídeo digital de alta velocidade, foi demonstrado que diferentes padrões de movimento estão relacionados com alterações estruturais específicas e que 10% dos doentes têm uma frequência normal mas um movimento discinético⁶⁶. A DCP só poderá ser excluída se a frequência e o padrão do movimento dos cílios for normal. Se apenas um dos parâmetros estiver alterado é necessário proceder à avaliação ultra-estrutural por microscopia electrónica. Para excluir defeitos ciliares secundários, o tratamento deve ser intensificado previamente à recolha da amostra e, se necessário, o exame deve ser repetido alguns meses depois⁶⁶.

Tal como na FQ, é provável que na DCP haja fenótipos ligeiros, resultantes da disfunção ciliar e defeitos estruturais subtis ou inaparentes⁶⁸.

Défice de α_1 -antitripsina

O défice de α_1 -antitripsina (AAT) está principalmente associado ao desenvolvimento de enfisema, em indivíduos jovens. Outras alterações também podem ocorrer, nomeadamente BE. Num estudo recente de 74 doentes com défice grave de AAT (fenótipo PZ) foi documentada a presença radiológica de BE em 70 dos doentes, sendo clinicamente significativas em 27% (expectoração crónica e envolvimento de ≥ 4 segmentos). Na maioria dos doentes as BE foram do tipo cilíndrico ou cilíndrico-varicoso. A distribuição das BE, em geral, acompanhou a do enfisema, predominando nos lobos inferiores. Verificou-se que os doentes com produção de expectoração mais frequente tinham BE mais extensas e maior espessamento da parede brônquica. No entanto, a gravidade da doença habitualmente reflectiu a gravidade do enfisema mas, nalguns casos, BE graves, por vezes císticas, coexistiram com enfisema relativamente ligeiro⁷¹. Existem outras descrições de casos em que a alteração radiológica predominante ou exclusiva de um défice de AAT são as BE⁷²⁻⁷⁴.

A explicação para a presença de BE em doentes com défice de AAT ainda não é totalmente clara, mas a distribuição concordante das alterações das vias aéreas com as áreas de maior gravidade do enfisema sugere um mecanismo patogénico comum ou a interacção entre processos inflamatórios associados a cada entidade⁷¹.

Apesar da associação entre BE e défice de AAT precisar ainda de melhor caracterização, as normativas de diagnóstico e tratamento dos doentes com défice de AAT, publicadas em 2003, pela ATS/ ERS, sugerem o doseamento da AAT nos doentes adultos com BE de causa desconhecida⁷⁵. A importância do diagnóstico reside no eventual tratamento endovenoso com AAT humana purificada, de acordo com critérios publicados⁷⁵, e na optimização da estratégia terapêutica dos doentes com défice de AAT e BE.

Panbronquiolite difusa

A panbronquiolite difusa (PBD) é uma doença inflamatória idiopática identificada principalmente em adultos na Ásia,

nomeadamente no Japão. No entanto, desde finais dos anos 80 existem alguns casos e pequenas séries descritas em países ocidentais. Ocorre habitualmente entre a 2.^a e a 5.^a década de vida e 2/3 dos doentes são não-fumadores⁷⁶.

A causa é desconhecida mas o franco predomínio da doença em indivíduos asiáticos é sugestivo de predisposição genética^{76,77}.

Os doentes apresentam inicialmente tosse e expectoração purulenta abundante, seguido de dispneia de esforço de agravamento progressivo. Mais de 80% dos doentes tem pansinusite crónica^{76,77}. Inicialmente o agente mais frequentemente isolado na expectoração é o *H. influenzae* e, à medida que a doença evolui, é comum a colonização por *P. aeruginosa*^{76,77}.

A alteração laboratorial mais comum é a persistência de aglutininas frias elevadas. O ON nasal é caracteristicamente baixo nos doentes com PBD^{76,77}.

Os achados da TACAR são muito característicos, consistindo em nódulos centrilobulares, bronquíolos espessados e ectásicos e “air trapping” periférico. Os nódulos centrilobulares são mal definidos e com diâmetro < 5 mm; alguns destes nódulos estão ligados a estruturas ramificadas distais que representam bronquíolos preenchidos por secreções (“tree-in-bud”). Nos estádios finais observam-se bronquioloectasias (dilatações císticas dos nódulos) e BE. Estas alterações são dispersas mas atingem maior expressão nos lobos inferiores⁷⁷.

Os aspectos anatomopatológicos típicos são o envolvimento proeminente dos bronquíolos respiratórios, com infiltração transmural e peribrônquica por linfócitos, células plasmáticas e histiócitos. A maioria dos histiócitos manifestam-se como macrófagos esponjosos e a acumulação destes, nas paredes dos bronquíolos respiratórios e nos septos interalveolares, representa um aspecto histológico quase exclusivo da PBD⁷⁶.

Sem tratamento a taxa de mortalidade aos 5 e 10 anos é de 33,2% e 62,1% respectivamente, no entanto, o tratamento com 600 mg de eritromicina diariamente, durante 2 anos, tem um efeito curativo⁷⁶.

Apesar da PBD ser uma doença muito mais comum na Ásia, ela deve ser incluída nos diagnósticos diferenciais de doenças sinopulmonares, bronquiolite progressiva, BE e doença pulmonar obstrutiva progressiva de causa inexplicável^{78,79}.

Aspergilose broncopulmonar alérgica

A ABPA é uma doença pulmonar mediada imunologicamente causada por hipersensibilidade aos antigénios do *Aspergillus*, especialmente *A. Fumigatus*. As duas patologias a que mais frequentemente se associa a ABPA são a asma e a FQ, sendo a prevalência estimada de 1-2% e 2-15% respectivamente^{80,81}. Há, contudo, alguns casos relatados em indivíduos sem asma ou FQ, com asma intermitente (broncospasmo induzido pelo exercício)⁸¹ ou antecedentes de asma na infância⁸². A maioria dos diagnósticos ocorre na 3.^a- 4.^a década de vida⁸⁰.

O desenvolvimento de ABPA pode preceder o seu diagnóstico em muitos anos ou mesmo décadas e é muitas vezes confundida com outras doenças pulmonares⁸⁰.

O diagnóstico fundamenta-se em 5 critérios mínimos (tabela 4). Há autores que consideram o “cut-off” para

Tabela 4 Critérios de diagnóstico da ABPA

Asma
BE centrais
Hiperreactividade cutânea imediata ao <i>Aspergillus fumigatus</i>
Aumento da IgE total
Aumento da IgE e/ ou IgG para o <i>Aspergillus fumigatus</i>

a IgE total > 1000 kU/l e outros > 417 kU/L (equivalente a 1000 ng/ml). Este último valor poderá levar a um sobrediagnóstico de ABPA⁸⁰. Outros aspectos também comuns são a eosinofilia periférica, precipitinas para *A. fumigatus*, a eliminação de rolhões mucosos, acastanhados e a presença de infiltrados pulmonares migratórios, durante as exacerbações. Embora qualquer área do pulmão possa ser afectada, os lobos superiores são os mais envolvidos^{80,81}.

Os sintomas mais comuns são a tosse e a dispneia, seguido de expectoração, pieira, febre baixa e hemoptises. Há também casos de doentes pouco sintomáticos ou assintomáticos⁸³.

Actualmente reconhece-se 2 grupos ABPA: ABPA-BE centrais e ABPA seropositiva. O primeiro grupo corresponde aos casos em que na TACAR se visualizam BE centrais ou proximais, ou seja, BE nos 2/3 internos do campo pulmonar e brônquios periféricos normais e o segundo grupo aos doentes que preenchem os critérios de ABPA, excepto a presença de BE. Pensa-se que este último grupo corresponde a casos numa fase mais precoce ou uma forma mais ligeira da doença^{80,81}. A resposta do hospedeiro ao *Aspergillus* na mucosa brônquica pode ser um factor importante para que alguns doentes desenvolvam BE e outros não⁸⁴. As BE são caracteristicamente centrais mas 40% dos segmentos bronquiectásicos podem estar associados a BE periféricas⁹⁰. As BE são um marcador de mau prognóstico na história natural da doença⁸⁰.

Foram descritos vários estádios da doença, que não correspondem a fases de doença, uma vez que o doente não evolui necessariamente de um estágio para o outro. Os estádios I, II e III correspondem a agudização, remissão e exacerbação, respectivamente, o IV a uma fase de asma ou ABPA cortico-dependente e o V a doença fibrocavitária, semelhante à tuberculose pulmonar ou a fases avançadas da FQ, com BE extensas^{80,81}.

Já foi constatado que o diagnóstico e o tratamento precoce da ABPA previne a evolução para o estágio V⁸¹. O diagnóstico numa fase mais inicial, se possível previamente ao desenvolvimento de BE (ABPA seropositiva), pode impedir o desenvolvimento de uma doença clínica e radiologicamente grave⁸⁴.

Conclusão

As BE foram consideradas uma doença órfã, mas recentemente têm sido alvo de um interesse crescente. Não são uma doença em extinção, mas sim uma entidade de progressiva importância, uma vez que tem sido documentado que a sua presença agrava o prognóstico da doença subjacente, acelera a perda da função pulmonar, aumenta a mortalidade e reduz significativamente a qualidade de vida^{85,86}.

É muito importante que se faça uma investigação sistemática da etiologia subjacente em todos os casos de BE, especialmente daquelas que possam ser alvo de tratamento mais específico⁸⁷. A avaliação laboratorial inicial deverá ser guiada pela história clínica e familiar, de forma a realizar os exames mais adequados às hipóteses de diagnóstico.

Algumas das entidades descritas, como a FQ, a DCP e as IDP, são tipicamente consideradas doenças da infância, pelo que o diagnóstico no adulto é mais complexo e exige uma maior suspeição clínica.

A importância do diagnóstico das patologias acima descritas reside nas particularidades do seu tratamento e consequente prognóstico e, nalguns casos, no aconselhamento genético.

Quanto melhor se caracterizar os doentes com BE, melhor se definirá o grupo das BE idiopáticas e maior probabilidade haverá de se investigar possíveis mecanismos subjacentes neste grupo.

A publicação das normativas de diagnóstico e tratamento pela Sociedade Espanhola de Pneumologia em 2008 demonstra o interesse crescente por esta patologia. Esta iniciativa deve ser motivo de reflexão sobre o estado actual da abordagem deste tema e contribuir para o esforço de inverter o desinteresse tão característico das últimas décadas.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Bibliografia

1. Laennec RTH. A treatise on the disease of the chest. Forbes J, tradutor. Nova Iorque: Library of the New York Academy of Medicine, Hafner Publishing; 1962. p. 78.
2. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med. 2002;346:1383-93.
3. Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. Thorax. 1950;5:233-47.
4. Mounier-Kuhn P. Dilatation de la trachée: constatations radiographiques et bronchoscopiques. Lyon Med. 1932;150:106-9.
5. Farber D. Pancreatic function and disease in early life. Arch Path. 1944;37:328.
6. Campbell WHC. Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. Dis Child. 1960;35:182-91.
7. Samman PD, White WF. The "yellow nail" syndrome. Br J Dermatol. 1964;76:153-7.
8. Yamanaka A, Saiki S, Tamura S, et al. Problems in chronic obstructive bronchial diseases, with special reference to diffuse panbronchiolitis. Naika. 1969;23:442-51.
9. Young D. Surgical treatment of male infertility. J Reprod Fertile. 1970;23:541-2.
10. Reich JM, Johnson RE. Mycobacterium avium complex pulmonary infection presenting as isolated lingular or middle lobe pattern: the Lady Windermere syndrome. Chest. 1992;101:1605-9.
11. Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. Chest. 1999;116:1063-74.
12. Driscoll JA, Bhalla S, Liapis H, et al. Autosomal Dominant polycystic kidney disease is associated with an increased prevalence of radiographic bronchiectasis. Chest. 2008;133:1181-8.

13. Barker AF, Bardana EJ. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:969-78.
14. Brewer GJ. The orphan drug/ orphan disease problem: has it been resolved? *Pharm Int Dec.* 1984;5:297-300.
15. Ministry of Health. Chief Medical Officer Reports. Londres, UK: Her Majesty's Stationery Office; 1947.
16. Wynne-Williams N. Bronchiectasis: a study centred on Bedford and its environs. *BMJ.* 1953;i:1194-9.
17. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clinical Pulmonary Medicine.* 2005;12:205-9.
18. Singleton R, Morris A, Pedding G, et al. Bronchiectasis in Alaska native children: causes and clinical courses. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:182-7.
19. Chang AB, Grimwood K, Mulholland EK, et al. Bronchiectasis in indigenous children in remote Australian communities. *Med J Aust.* 2002;177:200-4.
20. Edwards EA, Asher MI, Byrnes CA. Paediatric bronchiectasis in the twenty-first century: experience of a tertiary children's hospital in New Zealand. *J Paediatric Child Health.* 2003;39:111-7.
21. Säynäjäkangäs O, Keistinem T, Tuupponen TO, et al. Evaluation of the incidence and age distribution of bronchiectasis from the Finish Hospital Discharge Register. *Cent Eur J Public Health.* 1998;6:235-7.
22. Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, et al. New Zealand national incidence of bronchiectasis "too high" for a developed country. *Arch Dis Child.* 2005;90:737-40.
23. Hospital Episode Statistics 2002-2003. Department of Health. N.H.L.B.I. UK; 2003-2004.
24. Keistinem T, Säynäjäkangäs O, Tuupponen T, et al. Bronchiectasis: an orphan disease with poorly-understood prognosis. *Eur Respir J.* 1997;10:2784-7.
25. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, et al. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax.* 2004;59:324-7.
26. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1277-84.
27. Rock MJR. Newborn screening for cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007;28:297-305.
28. Martínez-García MA. Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Monografías en Neumología. Diagnóstico por la imagen en las bronquiectasias.* 2008;3:47-71.
29. Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4-Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax.* 2008;63:269-76.
30. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:400-7.
31. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respiratory Medicine.* 2007;101:1163-70.
32. Li AM, Sonnappa S, Lex C, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J.* 2005;26:8-14.
33. Vendrell M, Gracia J, Oliveira C, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Normativas SEPAR. Arch Bronconeumol.* 2008;44:629-40.
34. Rosenstein B, Cutting G. The diagnosis of Cystic Fibrosis: a consensus statement. *Journal of Pediatrics.* 1998;132:589-95.
35. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic Fibrosis Adult Care Consensus Conference Report. *Chest.* 2004;125:15-39 s.
36. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2007 - Annual data report. Bethesda MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2008.
37. The Cystic fibrosis genetic analysis consortium, CFGAG. <http://www.genet.sckkids.on.ca/cftr>. Update Mar 02, 2007.
38. De Gracia J, Mata F, Álvarez A, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax.* 2005;60:558-63.
39. Rafinia MN, Linde L, Keron B. The CFTR gene: structure, mutations and specific therapeutic approaches. In *CF in the 21st Century.* 2005; Karger. p. 2-10.
40. Boeck K, Wilschanski M, Taylor C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61:627-35.
41. Widerman E, Palys B, Palys JR. The phenomenon of adult diagnosis. "Now that I have CF". *Information for men and women diagnosed as adults; Solvay pharmaceuticals.* p. 13-47.
42. Shah PL, Mawdsley S, Nash K, et al. Determinants of chronic infection in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1999;14:1340-4.
43. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, et al. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. *Med Clin (Barc).* 2002;119:605-9.
44. Hubert D, Fajac I, Bienvenu T, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in adults with diffuse bronchiectasis. *Journal of cystic fibrosis.* 2004;3:15-22.
45. Fowler SJ, French J, Sreaton NJ, et al. Nontuberculous mycobacteria in bronchiectasis: prevalence and patient characteristics. *Eur Respir J.* 2006;28:1204-10.
46. Wickremasinghe M, Ozerovitch LJ, Davies G, et al. Non-tuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis. *Thorax.* 2005;60:1045-51.
47. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367-416.
48. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N England J Med.* 1989;321:863-8.
49. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest.* 1992;101:1605-9.
50. Tutor-Ureta P, Mello-Rita S, Yebra-Bango, et al. Bronquiectasias en el lóbulo medio e infección por *Mycobacterium avium* complex: síndrome de Lady Windermere. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:590-4.
51. Waller EA, Foy A, Brumble L, et al. The expanding spectrum of *Mycobacterium avium* complex-associated pulmonary disease. *Chest.* 2006;130:1234-41.
52. Huang JH, Kao PN, Adi V, et al. *Mycobacterium avium*-intracellulare pulmonary infection in HIV- negative patients without pre-existing lung disease. *Chest;* 1999;115:1033-40.
53. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. Prospective study of a distinct pre-existing syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1066-74.
54. Field SK, Fisher D, Cowie RL. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest.* 2004;126:566-81.
55. Swensen SJ, Hartman TE, Williams DE. Computed tomographic diagnosis of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex in patients with bronchiectasis. *Chest.* 1994;105:49-52.
56. Iseman MD. That's no Lady. *Chest.* 1996;109:1411.
57. Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir J.* 2008;31:1322-33.
58. Jeon YJ, Lee KS, Koh WJ, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology.* 2004;231:880-6.
59. Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clinical and experimental immunology.* 2007;149:410-23.

60. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2005;94:S1-S63.
61. Sorensen RU, Paris K. Selective antibody deficiency with normal immunoglobulins (polysaccharide non-responses). UpToDate online version 17.3 2009.
62. Vendrell M, Gracia J, Rodrigo MJ, et al. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. *Chest*. 2005;127:197-204.
63. Costa-Carvalho BT, Cocco RR, Rodrigues WM, et al. Pneumonias de repetição em paciente com deficiência de anticorpos e imunoglobulinas normais. *J Pneumol*. 2002;28:155-8.
64. De Gracia J, Vendrell M, Álvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol*. 2004;4:745-53.
65. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child*. 2007;92:1136-40.
66. Bush A, O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child*. 2002;87:363-5.
67. Noone PG, Leigh W, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia. Diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:459-67.
68. Ferkol T, Mitchison HM, O'Callaghan C, et al. Current issues in the basic mechanisms, pathophysiology, diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Resp Mon*. 2006;37:291-313.
69. Corbelli R, Bringolf-Isler B, Amacher A, et al. Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia. *Chest*. 2004;126:1054-9.
70. Taylor DR, Rijnenburg MW, Smith AD, et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61:817-27.
71. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in α_1 -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1215-21.
72. Cintron WR, Guntupalli K, Fraire E. Bronchiectasis and homozygous (P1ZZ) alpha 1-antitrypsin deficiency in a young man. *Thorax*. 1995;50:424-5.
73. Scott JH, Anderson CL, Shankar PS, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency with diffuse bronchiectasis and cirrhosis of the liver. *Chest*. 1977;71:535-8.
74. Longstreth GF, Weitzman SA, Browning RJ, et al. Bronchiectasis and homozygous alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1975;67:233-5.
75. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:818-900.
76. Poletti V, Casoni G, Chilosi M, et al. Diffuse panbronchiolitis. *Eur resp J*. 2006;28:862-71.
77. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1277-92.
78. McGrath EE, McLaughlin AM, Fitzgerald MX. Diffuse panbronchiolitis: east meets west. *Eur Respir J*. 2007;29:817-8.
79. Adams NP, Congelton J. Diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J*. 2008;32:237-8.
80. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2009;135:805-26.
81. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:685-92.
82. Ricaurté KK, Greenberger PA, Fullerton DA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with multiple *Streptococcus pneumoniae* lung abscesses: an unusual initial case presentation. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:238-40.
83. Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an Indian perspective. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13:72-80.
84. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2003;124:890-2.
85. Martínez-García MA, Perpiña-Tordera M, Román-Sánchez P, et al. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. 2005;128:739-45.
86. Martínez-García MA, Soriano JB. Physiotherapy in bronchiectasis: we have more patients, we need more evidence. *Eur Respir J*. 2009;34:1011-2.
87. Smith VM, Shoemark A, Nisbet M, et al. When to think of bronchiectasis and the investigations to perform. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2010;17:7-13.