

Le bronchiectasie (non fibrosi cistica): approccio clinico e terapeutico nella vita reale

Parte I: Eziopatogenesi e diagnosi

Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical and therapeutic approach in real life

Part 1st: Etiopathogenesis and diagnosis

Bruno del Prato¹, Vittoria Comellini², Pietro Curci³, Rosa Di Matteo⁴, Esmeralda Kacerja⁵, Antonio Lonigro⁶, Marta Nadalin³, Dario Tola⁶, Francesco Zaccaria⁴, Eugenio Zangoli⁶, Paola Faverio³

¹ Ambulatorio di Pneumologia, Clinica Mediterranea, Napoli; ² UO Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria, IRCCS Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³ School of Medicine and Surgery, Università degli Studi di Milano Bicocca; Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; ⁴ UOC di Pneumologia, AORN Azienda Ospedaliera Antonio Cardarelli, Napoli; ⁵ UOC Pneumologia - UTIR, Ospedale "Madonna delle Grazie", Matera; ⁶ Alma Mater Studiorum - Università degli Studi di Bologna, IRCCS Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Riassunto

Le bronchiectasie non relate a fibrosi cistica (non FC) sono una malattia polmonare cronica caratterizzata da dilatazione permanente delle vie aeree. A causa della sua crescente prevalenza, dell'onere economico per i sistemi sanitari e della morbidità e mortalità associate, l'attenzione sulle bronchiectasie da parte della comunità scientifica è aumentata nel corso degli ultimi anni con conseguente sviluppo di nuove prospettive e proposte diagnostiche e terapeutiche. Sfortunatamente, attualmente non esistono una vera e propria cura o trattamenti specificamente approvati per le bronchiectasie. La sindrome bronchiectasica si caratterizza per un decorso progressivo caratterizzato in genere da riacutizzazioni, la maggior parte delle quali è correlata ad infezioni, tra cui spicca quella da *Pseudomonas aeruginosa*. In generale il controllo e la prevenzione delle colonizzazioni ed infezioni batteriche o fungine sono una priorità clinica. A queste si affianca il contributo fondamentale dato dalla fisioterapia respiratoria, e nei casi più avanzati e selezionati, dalla chirurgia. Si evince pertanto come la gestione di questa complessa malattia necessiti del contributo e della collaborazione di differenti figure professionali nell'ambito di un *team* multidisciplinare comprendente pneumologo, radiologo, infettivologo, nutrizionista, radiologo, chirurgo e fisioterapista.

Parole chiave: bronchiectasie, *Pseudomonas aeruginosa*, fisioterapia, aspergillo, infezioni respiratorie

Summary

*Non-cystic fibrosis (non-CF) bronchiectasis is a chronic lung disease characterized by permanent dilatation of the airways. Due to its growing prevalence, to the economic burden on healthcare systems and to the associated morbidity and mortality, the attention on bronchiectasis by the scientific community has increased over the last few years resulting in the development of new perspectives and diagnostic and therapeutic proposals. Unfortunately, there is currently no real cure or treatments specifically approved for bronchiectasis. Bronchiectasis syndrome is characterized by a progressive course usually characterized by exacerbations, most of which are related to infections, among which *Pseudomonas aeruginosa* stands out. In general, the control and prevention of colonization and bacterial or fungal infections are a clinical priority. These are accompanied by the fundamental contribution given by respiratory physiotherapy and in the most advanced cases and selections by surgery. It can therefore be seen that the management of this complex disease requires the contribution and collaboration of different professional figures within a multidisciplinary team including pulmonologist, radiologist, infectious disease specialist, nutritionist, radiologist, surgeon and physiotherapist.*

Key words: bronchiectasis, *Pseudomonas aeruginosa*, physiotherapy, aspergilliosis, respiratory infections

Ricevuto/Received: 28/06/2023
Accettato/Accepted: 31/08/2023

Corrispondenza

Bruno del Prato
Ambulatorio di Pneumologia, Clinica Mediterranea
via Orazio 2, 80122 Napoli
bdelprat1@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: del Prato B, Comellini V, Curci P, et al. Le bronchiectasie (non fibrosi cistica): approccio clinico e terapeutico nella vita reale. Parte I: Eziopatogenesi e diagnosi. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2023;38:160-165. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-711>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

La malattia bronchiectasica non collegata alla fibrosi cistica (FC) (che chiameremo da ora in poi bronchiectasie) è una malattia respiratoria cronica caratterizzata dalla dilatazione permanente dei bronchi e da sintomi respiratori cronici, come tosse, espettorazione mucosa e dispnea¹⁻³. Molto è cambiato negli ultimi anni nel campo della diagnosi, terapia e gestione di questa malattia: da malattia "orfana" le bronchiectasie hanno assunto una nuova importanza nella pratica della medicina respiratoria. Nuove metodiche diagnostiche, nuovi campi di ricerca (si pensi agli studi sul microbioma polmonare) ed una maggiore attenzione clinica/gestionale hanno permesso non solo di valutare la "reale" prevalenza di questa malattia ma hanno anche permesso di formare, in ambito pneumologico, medici "dedicati ed esperti" con l'istituzione di "centri specializzati per la diagnosi e la cura delle bronchiectasie" in tutta Europa ed anche in Italia⁴. Questo il motivo e la necessità che ci ha portato a scrivere questa *review* narrativa sul *management* delle bronchiectasie, nell'intento di mettere a disposizione uno strumento utile e pratico di consultazione per tutti i colleghi (pneumologi, internisti, MMG, etc.) su una patologia, mai come ora, attualissima per incidenza ed impatto sociale.

Bronchiectasie: epidemiologia, cause, meccanismi eziopatogenetici e istopatologia

Le bronchiectasie non associate a FC rappresentano una malattia cronica delle vie aeree, caratterizzata da una dilatazione abnorme e permanente di parte dell'albero bronchiale, che si traduce clinicamente con sintomi come tosse, espettorazione, ritenzione di muco e ripetute infezioni bronchiali con quadri di infiammazione polmonare a prevalente componente neutrofila e radiologicamente con la dilatazione anormale e permanente dei bronchi⁵.

Le bronchiectasie rappresentano al giorno d'oggi una malattia respiratoria ancora negletta, nonostante l'impatto epidemiologico sia elevato ed in costante crescita. Nel Regno Unito, le bronchiectasie colpiscono 485 maschi per 100.000 abitanti e 566 femmine per 100.000 abitanti con prevalenza aumentata di circa il 40% negli ultimi 10 anni⁶. La prevalenza nella popolazione italiana è di 163 casi ogni 100.000 abitanti.

Nonostante ciò non esistono a tutt'oggi trattamenti terapeutici approvati.

Studi recenti di letteratura hanno focalizzato la loro attenzione sulla comprensione delle principali cause associate all'insorgenza delle bronchiectasie nei pazienti adulti^{7,8}. I risultati in merito sono stati discordanti per

via di analisi effettuate su campioni con differenti etnie, differente prevalenza delle eziologie in differenti aree geografiche, nonché differenti metodologie.

Le cause principali alla base della patologia bronchiectasica sono riportate nella Tabella I:

Tabella I. Cause di bronchiectasie.

Idiopatiche	Patologie del connettivo
Post infettive	Aspergillosi broncopolmonare allergica
Immunodeficienza	Discinesia ciliare
Patologie polmonari croniche ostruttive	Sindrome delle unghie gialle
Malattie infiammatorie intestinali	Reflusso gastroesofageo
Malformazioni congenite	Deficit α 1-antitripsina
Panbronchiolite diffusa	<i>Pink disease</i>

Tra le cause note di bronchiectasie, la post infettiva è certamente la più frequente (29,9%) ed in questo ambito, la patologia post-tubercolare ha un ruolo preminente, a differenza dell'ambito pediatrico, in cui batteri e virus respiratori rappresentano la causa principale⁹. Sebbene talvolta l'associazione tra precedenti infezioni e l'evidenza di bronchiectasie risulti non chiara anche per l'inerente difficoltà nel determinare l'associazione temporale o per la gravità delle precedenti infezioni o per la mancanza di criteri adeguati per definire una bronchiectasia come post infettiva, studi più recenti dimostrano che le bronchiectasie post infettive al momento sono la causa più frequente nei Paesi sia in via di sviluppo sia sviluppati.

Rimane importante, in generale, l'individuazione delle cause sottostanti, specie nei casi in cui alcune patologie causali come le immunodeficienze ed il deficit dell' α 1-antitripsina possono rispondere ad una terapia target. La ritenzione di muco è un importante fattore predisponente per le infezioni respiratorie recidivanti¹⁰ e conseguenti a processi di colonizzazione cronica¹¹. L'incapacità di espellere il muco, associata ad una elevata frequenza di tosse e produzione di escreato, rappresenta una condizione invalidante per il paziente. Alla base dei sintomi delle bronchiectasie e delle riacutizzazioni vi è il concetto del circolo vizioso, processo ben descritto da quattro *item* in ciclica presentazione cioè:

1. storia di cronica infezione bronchiale;
2. infiammazione;
3. alterazione della *clearance* mucociliare;
4. danno strutturale polmonare.

Nella patologia bronchiectasica l'inflammatione è primariamente neutrofilica ed è strettamente associata al persistere dell'infezione batterica. L'eccessiva inflammatione neutrofilica è a sua volta associata ad una frequenza aumentata di riacutizzazioni e ad un rapido declino della funzionalità respiratoria attraverso la degradazione dell'elastina delle vie aeree^{12,13}. I dati disponibili supportano anche il ruolo dell'immunità cellulo-mediata, specialmente quella delle cellule T nella patofisiologia delle bronchiectasie, mentre il ruolo di altre cellule infiammatorie appare ancora poco chiaro¹⁴. L'inflammatione tende ad essere prevalentemente neutrofilica, sia nelle fasi prodromiche ed iniziali, che evolutive e conclamate; le cellule vengono reclutate e successivamente migrano per azione delle citochine pro infiammatorie (IL-8, IL-1 β , TNF- α) nella sede della lesione e nel sangue periferico. Più le infezioni sono ripetute e protratte, più neutrofili sono mobilitati per fagocitare e uccidere i batteri. È stato dimostrato che la fagocitosi attuata dai neutrofili ed altre cellule diviene inefficiente a causa di numerosi meccanismi inibitori, tra cui il clivaggio dei recettori presenti sulle cellule fagocitarie, ad opera dell'elastasi liberata dagli stessi neutrofili e per opposizione diretta da parte di peptidi neutrofilici.

Sin dalle fasi precoci di malattia, può essere alterata l'attivazione del complemento in quanto l'elastasi dei neutrofili clivando i fattori attivati del complemento, dopo interazione con i patogeni, inibisce un'opsonizzazione efficace. I batteri, formando un biofilm, riducono la motilità delle ciglia e la permanenza nei bronchi incrementa la loro virulenza; per di più i batteri sono contrastati in maniera meno efficace dai meccanismi dell'immunità innata dell'ospite.

Nelle bronchiectasie (associate o meno alla FC) e nel deficit di α 1-antitripsina l'attività dei neutrofili è talora carente, anche in presenza di un numero di cellule normale o persino aumentato. Questo comporta lo sviluppo di frequenti eventi infettivi acuti che alla lunga evolvono nella cronicizzazione degli stessi e nel danno d'organo irreversibile. Nei pazienti bronchiectasici con efficiente reazione neutrofila, nell'espettorato e nel lavaggio broncoalveolare (BAL) è stato riscontrato un aumento dei livelli di IL-8 e del fenotipo Th1; nei soggetti con neutropenia si può avere un quadro opposto, caratterizzato da un incremento di IL-13, eosinofilia e associata sindrome asmatiforme.

Valutazioni cliniche e indagini da implementare con bronchiectasie

Storicamente la diagnosi di bronchiectasie è stata legata all'aspetto anatomico-patologico e descritta come dilatazione e distorsione dei bronchi; più recentemente

queste anomalie si possono valutare con la TC torace ad alta risoluzione. Quest'ultima permette di identificare bronchiectasie con sintomi lievi o asintomatiche e forme di bronchiectasie con diverso spettro eziologico e diversa gravità che necessitano di diversi approcci gestionali e differenti prognosi. I sintomi più comuni sono in circa l'80% dei pazienti tosse ed espettorazione. Meno comuni sono dispnea (60%), sibili (29-30%), emottisi (18-30%). Sintomi tardivi tipici delle forme avanzate sono dita a bacchetta di tamburo e cianosi (5-6%)¹⁵. Prima della diagnosi si possono presentare episodi di riacutizzazione polmonare, descritti come bronchiti o polmoniti che determinano un peggioramento dei sintomi nonostante scarsi riscontri laboratoristici e radiologici. In una recente *consensus* per la diagnosi di sindrome bronchiectasica i pazienti devono presentare due tra le seguenti manifestazioni cliniche: tosse per molti giorni della settimana, espettorato per molti giorni della settimana e storia di riacutizzazione infettiva. Le bronchiectasie si possono associare ad asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), rinosinusite, reflusso gastroesofageo (MRGE), malattie infiammatorie sistemiche come artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, vasculiti ANCA positive, malattie infiammatorie intestinali. Rimangono infine le forme idiopatiche. La funzione polmonare nei pazienti affetti da malattia lieve può essere normale. In una valutazione retrospettiva di 187 pazienti affetti da bronchiectasie, Radovanovic et al. hanno dimostrato che il 59% ha una spirometria normale, mentre l'alterazione più frequente è l'*air trapping* nel 70%, la riduzione della DL_{CO} nel 56%, l'iperinsufflazione nel 16%, un quadro restrittivo nell'8%¹⁶. La spirometria non è necessaria per la diagnosi ma è espressione di severità della malattia¹⁵. La diagnosi eziologica è fondamentale per identificare possibili disordini genetici come la discinesia ciliare primitiva (PCD), che prevede anche uno *screening* familiare, o l'immunodeficienza comune variabile (3,6% registro EMBARC), che si caratterizza per riduzione dei globuli bianchi e delle immunoglobuline circolanti, o ancora il deficit α 1-antitripsina, disordine genetico raro¹⁵. La valutazione microbiologica ha un ruolo prognostico sia nella fase acuta che cronica. Le linee guida raccomandano che tutti i pazienti con bronchiectasie eseguano un esame dell'espettorato alla prima visita, nel *follow-up* (almeno una volta l'anno) e in caso di riacutizzazione per indirizzare la terapia antibiotica¹⁵. La broncoscopia con BAL è indicata se il paziente non produce espettorato ma l'infezione è sospetta, oppure in caso di TC torace suggestiva di micobatteriosi con esame dell'espettorato negativo. La presenza di *Pseudomonas aeruginosa* influenza la prognosi, la mortalità e il tasso di riacutizzazione. Il riscontro di infezioni fungine è ab-

bastanza frequente. Nel caso in cui venga isolato dall'espettorato l'*Aspergillus* bisogna escludere forme come aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA), aspergilloso polmonare cronica o invasiva¹⁷. Le linee guida inoltre, suggeriscono di eseguire all'esordio un esame batteriologico per micobatteri. È inoltre fondamentale eseguire tale esame anche prima di iniziare una terapia a lungo termine con macrolide, perché la monoterapia, specie se eseguita a lungo termine, può causare resistenza ai macrolidi. Lo pneumologo può utilizzare la maggior parte delle proprie competenze specifiche durante la gestione di un paziente con bronchiectasie, che vanno dall'esecuzione e valutazione dei test di funzionalità polmonare e della broncoscopia, alla gestione dell'insufficienza respiratoria acuta e cronica¹⁸. Il piano di gestione deve essere personalizzato per ogni singolo paziente in base alla gravità della malattia, all'eziologia delle bronchiectasie, alla frequenza delle riacutizzazioni, alla microbiologia dell'espettorato, alle comorbidità respiratorie e non respiratorie. Per questo motivo, sono fondamentali la collaborazione e la presenza di diversi specialisti all'interno del *team* multidisciplinare per la gestione delle bronchiectasie.

Riscontri radiologici nelle bronchiectasie

A livello radiografico le bronchiectasie possono manifestarsi con affastellamento e perdita di definizione della trama vascolare in aree specifiche del polmone (cambiamenti che riflettono fibrosi peribronchiale e perdita di volume polmonare) e negli stadi più avanzati possono comparire spazi cistici con associati o meno dei livelli idroaerei¹⁹. L'esame *gold standard* per la diagnosi delle bronchiectasie è stato per diverso tempo la broncografia, esame invasivo oggi sostituito dalla TC del torace ad alta risoluzione (HRCT)²⁰.

La Fleischner Society elenca i seguenti criteri morfologici per la definizione TC delle bronchiectasie²¹:

1. dilatazione del bronco rispetto al ramo di arteria polmonare associato (*signet ring sign*);
2. mancata riduzione del calibro bronchiale consensualmente al decorso;
3. identificazione dei bronchi a 1 cm dalla superficie pleurica.

Questi criteri sono tuttavia applicabili per stadi avanzati della patologia, mentre per le bronchiectasie in stadio iniziale mancano dei veri e propri criteri e la diagnosi è molto più operatore-dipendente²⁰. Il *signet ring sign* consiste in un'opacità a forma di anello (il bronco dilatato) con un'opacità più piccola adiacente (il ramo dell'arteria polmonare)²². Questo segno potrebbe essere falsato da patologie fumo-correlate o dalla vasoco-

strizione ipossica, casi nei quali si possono avere false bronchiectasie da imputare in realtà alla riduzione del diametro dei vasi polmonari. Inoltre, esistono condizioni para-fisiologiche (età avanzata, alta quota) in cui si ha una dilatazione non patologica del diametro bronchiale²³.

Tradizionalmente vengono definiti tre pattern HRCT di bronchiectasie²³:

- *cilindriche*, nelle quali il contorno bronchiale rimane liscio per tutto il decorso (*tram-lines*)¹⁸;
- *varicoidi*, nelle quali il contorno appare deformato assumendo spesso una conformazione "a collana di perle", tipicamente post-tubercolari o associate a condizioni come l'aspergilloso broncopolmonare allergica;
- *cistiche*, nelle quali la dilatazione bronchiale assume una forma sferica, tipicamente associate a FC, ma anche nelle forme post-tubercolari.

Le bronchiectasie cistiche possono presentare le seguenti caratteristiche¹⁹:

- livelli idroaerei, dovuti all'intrappolamento delle secrezioni;
- "stringhe cistiche", ovvero una disposizione consecutiva lineare delle cisti;
- *cluster* di cisti, tipici degli stadi più avanzati di malattia, dovuti al raggruppamento di bronchi dilatati. Nelle forme più severe i *cluster* di cisti possono andare a sostituire intere aree polmonari nel frattempo divenute atelettasiche.

Possono esservi altri segni associati come ispessimento delle pareti bronchiali, tappi mucosi e anomalie delle piccole vie aeree (es. *tree in bud sign*)²¹.

Per quanto riguarda il *follow-up* radiologico, non esiste un intervallo standardizzato per la ripetizione della HRCT, ma generalmente si riserva l'esame in caso di riscontro di un peggioramento delle condizioni cliniche del paziente, tenendo comunque conto che immagini TC ottenute in corso di riacutizzazione possono essere di qualità inferiore rispetto a quelle ottenute in condizioni basali²³.

Microbiologia e microbioma nelle bronchiectasie non FC

Le bronchiectasie sono un complesso disordine caratterizzato da infezioni polmonari ricorrenti con una disregolazione della risposta immunitaria innata ed adattativa associata ad una alterazione della *clearance* mucociliare. Questa alterazione mucociliare è dovuta principalmente a mutazioni delle proteine di membrana con disregolazione dei canali ionici che trasportano i fluidi epiteliali. In altre parti di questo articolo si è già parlato del "circolo vizioso" come meccanismo

patogenetico primario caratterizzato da tutti questi fattori cioè: alterazione mucociliare, infezione cronica, infiammazione bronchiale e progressivo danno polmonare. Il ristagno delle secrezioni esita in una aumentata suscettibilità ad infezioni croniche persistenti causate in particolare da germi come *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa*, *Moraxella catharralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e, dati recenti, *Aspergillus Fumigatus*^{24,25}. L'isolamento microbiologico tradizionale, con metodi colturali qualitativi e quantitativi, ha permesso, fino a poco tempo fa, di instaurare una corretta terapia antibiotica che è stata ed è alla base della nostra pratica diagnostico-terapeutica attuale. Recentemente le nuove tecniche avanzate di diagnostica molecolare e colturale e di metagenomica e genetica (16S rRNA *gene sequencing*) derivate sia da studi sulla FC sia dal progetto mondiale sul microbioma (*The Human microbiome project* - HMP) hanno permesso di identificare una "abbondanza" di specie microbiche spesso non evidenziabili con le normali tecniche di microbiologia convenzionale. Nasce un nuovo approccio che valuta da un punto di vista eziologico le interazioni tra il microbiota polmonare, l'ospite e gli effetti del trattamento e come questi fattori possano modellare operativamente ed in senso positivo i risultati clinici e i risvolti terapeutici²⁶. Nelle bronchiectasie è presente una relativa abbondanza e preminenza di microorganismi del genere *Proteobacteria* (così come nella BPCO grave) ed in particolare di *Haemophilus spp* e *Pseudomonas spp* con una conseguente alta concentrazione di metalloproteine implicate nella progressione di tipo irreversibile della malattia ostruttiva a livello bronchiale e bronchiolare²⁷. Una caratteristica importante dei pazienti con bronchiectasie è che questa particolare composizione "proinfiammatoria" del microbiota è presente quasi sempre in condizioni basali come se questi pazienti avessero uno stato di "riacutizzazione permanente". Trattasi di una "disbiosi microbica" che non era mai stato possibile evidenziare prima usando le normali tecniche culturali. È questa una caratteristica tipica di questi pazienti che nasce dalla numerosità e variabilità dei fattori estrinseci ed intrinseci collegati alla complessità eziopatogenetica e causale di questa malattia^{28,29}.

Bibliografia

- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
- Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, et al. Spanish guidelines on treatment of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2018;54:88-98. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.016>
- Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society guidelines for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;74(Suppl 1):1-69. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463>
- Barker AF, Bardana EJ Jr. Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:969-978. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.4.969>
- Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015;45:1446-1462. <https://doi.org/10.1183/09031936.00119114>
- Quint JK, Millett ER, Joshi M, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016;47:186-189. <https://doi.org/10.1183/2F13993003.01033-2015>
- Guan WJ, Gao YH, Xu G, et al. Aetiology of bronchiectasis in Guangzhou, southern China. *Respirology* 2015;20:739-748. <https://doi.org/10.1111/resp.12528>
- Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1764-1770. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201507-472oc>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-269. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword – The model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis* 1986;147:6-14.
- Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002;346:1383-1393. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012519>
- Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998;12:820-824. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12.040820>
- Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol* 2013;55:27-34. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.09.011>
- Tsang KW, Chan KN, Ho PL, et al. Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest* 2000;117:420-426. <https://doi.org/10.1378/chest.117.2.420>
- Cohen R, Shteinberg M, et al. Diagnosis and evaluation of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2022;43:7-22. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.11.001>
- Radovanovic D, Santus P, Blasi F, et al. A comprehensive approach to lung function in bronchiectasis. *Respir Med* 2018;145:120-129. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.031>
- Martins M, Keir HR, Chalmers JD. Endotypes in bronchiectasis: moving towards precision medicine. A narrative review. *Pulmonology* 2023;S2531-0437(23)00056-9. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2023.03.004>
- Pembridge T, Chalmers JD. Precision medicine in bronchiectasis. *Breathe* 2021;17:210119. <https://doi.org/10.1183/20734735.0119-2021>
- Naidich D, McCauley DI, Khouri NF, et al. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* 1982;6:437-444. <https://doi.org/10.1097/00004728-198206000-00001>

- ²⁰ Tiddens HAWM, Meerburg JJ, van der Eerden MM, Ciet P. The radiological diagnosis of bronchiectasis: what's in a name? *Eur Respir Rev* 2020;29:190120. <https://doi.org/10.1183/16000617.0120-2019>
- ²¹ Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
- ²² Schäfer J, Griesse M, Chandrasekaran R, et al. Pathogenesis, imaging and clinical characteristics of CF and non-CF bronchiectasis. *BMC Pulm Med* 2018;18:79. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0630-8>
- ²³ Pakzad A, Jacob J. Radiology of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2022;43:47-60. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.11.004>
- ²⁴ Cox MJ, Ege MJ, von Mutius E. The lung microbiome. *Eur Respir Mon* 2019;83. <https://doi.org/10.1183/2312508X.erm8319>
- ²⁵ Chalmers JD, Polverino E, Aliberti S. Bronchiectasis. *Eur Respir Mon* 2018;81. <https://doi.org/10.1183/2312508X.erm8118>
- ²⁶ Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature* 2019;569:641-648. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>
- ²⁷ Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2016;47:1082-1092. <https://doi.org/10.1183/13993003.01406-2015>
- ²⁸ Byun MK, Chang J, Kim JH, Jeong SH. Differences of lung microbiome in patients with clinically stable and exacerbated bronchiectasis. *PLoS ONE* 2017;12:e0183553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183553>
- ²⁹ Mac Aogáin M, Narayana JK, Tiew PY, et al. Integrative microbiomics in bronchiectasis exacerbations. *Nat Med* 2021;27:688-699. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01289-7>