

ARTICOL DIN *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL*

Mortalitatea în bronșiectazii: un studiu pe termen lung analizând factorii care influențează supraviețuirea*

M.R. Loebinger¹, A.U. Wells², D.M. Hansell³, N. Chinyanganya¹, A. Devaraj³,
M. Meister³, R. Wilson¹

¹Host Defence Unit, ²Interstitial Lung Disease Dept, ³Radiology Dept, Royal Brompton
Hospital, Londra, Marea Britanie

REZUMAT

Există puține date în literatură cu privire la mortalitatea asociată bronșiectaziilor. Scopul acestui studiu a fost să investigheze factorii care afectează mortalitatea la pacienții cu bronșiectazii. În total, 91 de pacienți au fost analizați în privința etiologiei, testelor funcționale pulmonare, tomografiei computerizate de înaltă rezoluție, microbiologiei sputei și scorurilor de calitate a vieții și au fost apoi urmăriți 13 ani.

În ansamblu, 29,7% din pacienți au murit. Scorul chestionarului respirator St George, infecția cu *Pseudomonas aeruginosa*, capacitatea pulmonară totală (CPT), raportul volum rezidual/CPT și coeficientul factorului de transfer au fost toți factori independenți asociați cu mortalitatea, la analiza multivariată.

La pacienții cu bronșiectazii moderate și severe, mortalitatea este asociată cu gradul de disfuncție restrictivă și obstructivă, cu transferul gazos scăzut și cu infecția cronică cu *Pseudomonas*. Aceste trăsături ar trebui să ducă la viitoare studii ale progresului bolii și la identificarea pacienților care necesită tratament intensiv.

Cuvinte cheie: Bronșiectazii, mortalitate, prognostic

ABSTRACT

Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival

There is little literature about the mortality associated with bronchiectasis. The aim of the present study was to investigate factors affecting mortality in patients with bronchiectasis. In total, 91 patients were examined for aetiology, pulmonary function tests, high-resolution computed tomography, sputum microbiology and quality of life scores and were then followed over 13 yrs.

Overall, 29.7% of the patients died. On multivariate analysis, age, St George's Respiratory Questionnaire activity score, *Pseudomonas aeruginosa* infection, total lung capacity (TLC), residual volume/TLC and the transfer factor coefficient were all independently associated with mortality.

In patients with moderate to severe bronchiectasis, mortality is associated with a degree of restrictive and obstructive disease, poor gas transfer and chronic *Pseudomonas* infection. These features should guide future research into disease progression, and identify those patients needing intensive treatment.

Keywords: Bronchiectasis, mortality, prognosis

Bronșiectaziile reprezintă o afecțiune cronică respiratorie caracterizată prin dilatația anormală a lumenului bronhiilor¹. Căile aeriene afectate predispun pacientul la infecții bacteriene recurente, care devin cronice la cazurile mai severe. Aceasta duce la un răspuns inflamator al gazdei care produce leziuni tisulare, determinând un cerc vicios de progresie a bolii mediată

de gazdă și stimulată bacterian². Nu este limpede totuși de ce la majoritatea pacienților evoluția este lentă, în timp ce la alții se dezvoltă mult mai rapid.

Investigarea bronșiectaziilor își propune să identifice posibilele etiologii și factori predispozanți care pot fi tratați³. Managementul se concentrează apoi pe fizioterapie iar anti-

* Articol tradus din Eur. Resp. J., Oct 2009; 34: 843-849, Reference PM140-2009-2010. Disclaimer of ERS: „This Romanian translation has not been reviewed by ERS prior to publication, therefore the ERS may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the Romanian content“. Traducere: dr. Irina Strâmbu

biotecele sunt utilizate prompt în exacerbările infecțioase. Lipsesc studiile randomizate controlate de bună calitate pentru managementul bazat pe dovezi al bronșiectaziilor, multe din programele de management fiind extrapolate din tratamentul altor afecțiuni cum ar fi pneumonia sau mucoviscidoză⁴.

Un tablou mai clar al istoriei naturale și mortalității în bronșiectazii ar fi de mare valoare, atât pentru a permite un prognostic mai exact cât și pentru a determina caracterele specifice ale bolii care conferă un mai mare risc de progres și mortalitate. Aceste informații vor alcătui baza unor studii viitoare ce vor analiza impactul tratamentului în bronșiectazii. Se presupune că inflamația neutrofilică este componenta cheie în patogenia bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPOC), boală în care exacerbările infecțioase au fost legate de progresia bolii^{5, 6} și în care bronșiectaziile se constată adesea la cazurile severe la examenul computer tomograf (CT)⁷. O mai bună înțelegere a mecanismului din bronșiectazii ar putea îmbunătăți și cercetarea BPOC.

În 1994, au fost studiați 111 pacienți cu bronșiectazii pentru a valida chestionarul respirator St George (SGRQ) ca instrument de evaluare a stării de sănătate la pacienții cu bronșiectazii⁸. În studiul actual, după 14 ani, am reevaluat acești pacienți și am realizat o analiză a factorilor din setul inițial de evaluare ce prezic mortalitatea. Scopul prezentului studiu este de a oferi informații prognostice la momentul inițial.

Metode

În studiul original din 1994, 120 de pacienți consecutivi cu bronșiectazii au fost invitați să ia parte la un studiu ambulator la Host Defence Unit de la Royal Brompton Hospital (Londra, UK), un centru medical terțiar. Din aceștia, 111 au acceptat să participe la studiu. Au fost excluși pacienții la care bronșiectaziile nu erau patologia dominantă și cei cu mucoviscidoză; totuși nu au existat pacienți în aceste grupuri⁸. Pacienții au semnat un consimțământ scris și protocoalele au fost aprobate de Comitetul de Etică al Royal Brompton Hospital. Toți pacienții au fost investigați în privința statutului de apărare a gazdei, cum s-a descris în altă parte⁹, inclusiv testul sudorii pentru mucoviscidoză, două eșantioane de spută testate inclusiv pentru micobacterii netuberculoase și CT de înaltă rezoluție. Teste funcționale ventilatorii complexe, inclusiv pletismografie corporală, au fost efectuate cu două ocazii la 6 luni interval la intrarea în studiu.

Evoluția acestor pacienți a fost evaluată în martie 2007, la 13 ani de la recrutarea inițială. Pacienții care nu au fost urmăriți în instituția noastră au fost identificați prin medicii de familie, alte spitale sau prin Biroul Național de Statistică, iar pentru toți pacienții decedați s-au obținut certificatele de deces. Examenul CT au fost reanalizate și pe această bază numărul de pacienți a fost scăzut pentru a include numai pacienții care aveau bronșiectazii inclusiv pe baza criteriilor CT.

Imaginile CT de 1-1,5 mm grosime la intervale de 10 mm au fost cercetate pentru bronșiectazii și cuantificate^{10,11} de către doi radiologi independenți care nu cunoșteau cazurile. Sistemul de cuantificare folosit a fost derivat din sistemul lui Bhalla și col.¹² și s-a demonstrat că avea o variație mică între observatori¹³. Extensia bronșiectaziilor și grosimea pereților bronhiilor au fost cuantificate în fiecare lob pe o scară de la 0 la 3 (3: modificările cele mai severe). Dilatațiile bronșice și dopurile de mucus au fost gradate de la 0 la 2. Aspectul de opacități în mozaic (reflectând obliterarea căilor aeriene mici) și emfizemul au fost cuantificate la cel mai apropiat 5%. A fost

folosit pentru analiză scorul mediu al celor doi observatori, ca procent din scorul maxim posibil atribuibil pacienților cu lobectomie.

Analiza statistică

Curbele Kaplan-Meier au fost folosite pentru a ilustra datele de supraviețuire. Variabilele au fost examinate versus supraviețuire folosind modelul hazardului proporțional Cox: în modelele multivariate, a fost utilizat un abord treptat pentru a exclude variabilele care nu erau legate independent de mortalitate ($p > 0.05$). Ratele hazardului sunt date cu intervalele de confidență (CI) pentru tendințe semnificative ($p < 0.05$) și marginale ($0.05 < p < 0.15$).

Regresia multiplă liniară treptată a fost folosită pentru identificarea determinantilor CT independenți de afectare pulmonară. Parametrii funcționali ventilatori cu impact independent asupra mortalității (CPT, raportul volum rezidual/CPT și coeficientul de transfer pulmonar al monoxidului de carbon (K_{CO})) au fost folosiți ca variabile dependente în modele separate. Validitatea ipotezelor parametrice asupra regresiei liniare a fost confirmată prin testarea corelației variantelor variabilelor, iar VR/CPT a fost supus unei transformări logaritmice în cazul unei distribuții simetrice.

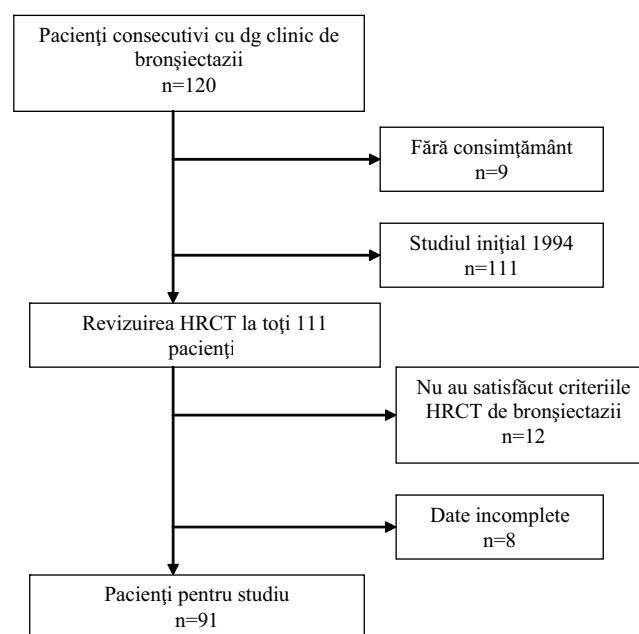
Analiza statistică a fost făcută cu STATA (versiunea 4; StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Rezultate

Date demografice și de supraviețuire

Au fost 111 pacienți care au acceptat studiul inițial SGRQ în 1994. Revizuirea examenelor CT a evidențiat absența bronșiectaziilor la 12 pacienți care nu au fost incluși în analiza ulterioară. Aceștia aveau un tablou clinic compatibil cu bronșiectaziile dar nu îndeplineau criteriile CT. Informațiile au fost incomplete și la alți 8 pacienți care au fost de asemenea excluși, rămânând 91 de pacienți în studiu (92% din pacienții eligibili, figura 1). Datele demografice ale pacienților sunt redată în tabelul I.

Figura 1.
Diagramă care explică modul de selecție a pacienților. HRCT: tomografie computerizată de înaltă rezoluție



Tabel I.
Caracteristicile generale ale pacienților
cu bronșiectazii studiați

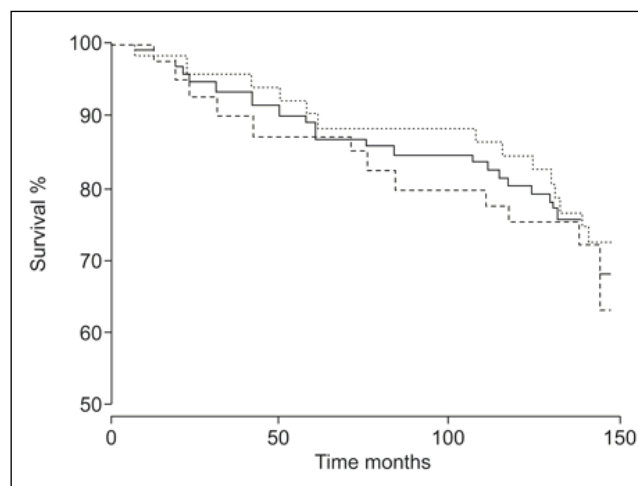
Subiecți	n 91
Mortalitate decedați/vii	27 (29.7)/64 (70.3)
Sex femei/bărbați	53 (58.2)/38 (41.8)
Fumători actual/fost/niciodată	1 (1.1)/20 (22)/70 (76.9)
PSA/non-PSA	20 (22)/71 (78)
Vârsta în 1994 (ani)	51.7±12.1
Durata urmăririi* (luni)	126.9±38.0
Perioada între CT și TFP (luni)	13.0±14.1
Criterii CT	
Extensia Bx	33.1±21.0
Severitatea dilatațiilor	39.7±24.8
Grosimea pereților bronhiilor	20.6±12.4
Dopuri de mucus în bronhiole	9.8±14.7
Dopuri de mucus în bronhii mari	12.5±13.1
Aspect mozaicat	7.5±10.2
Emfizem	3.9±8.0
Criterii TFP % pred	
VEMS	65.8±28.1
CVF	88.7±23.6
VEMS/CVF	83.1±9.0
VR	136.8±44.1
CPT	103.1±16.6
VR/CPT	126.9±31.3
TL,CO	76.2±20.4
KCO	95.4±22.1
Scorurile chestionarelor de calitatea vieții legată de sănătate	
Oboseală	4.7±2.4
MRC wheezing ⁺	2.2±1.3
MRC dispnee ⁺	2.2±1.0
SGRQ total [§]	45.9±18.1
SGRQ simptome [§]	71.9±18.8
SGRQ activitate [§]	49.1±24.5
SGRQ impact [§]	35.7±19.0
Etiologie	
Idiopatic	51 (56)
Post infecțios	20 (22)
ABPA	8 (8.8)
PCD	5 (5.5)
Sindrom Young	4 (4.4)
Hipogammaglobulinemie	3 (3.3)

Datele sunt prezentate ca n (%) sau media ± SD, dacă nu se afirmă altceva. Datele sunt prezentate de la momentul intrării în cohortă. PSA: Pseudomonas aeruginosa; CT: tomografie computerizată; TFP: teste funcționale pulmonare; Bx: bronșiectazii; % pred: % din valoarea prezisă; VEMS: volumul expirator maxim în 1 sec; CVF: capacitate vitală forțată; VR: volumul rezidual; CPT: capacitatea pulmonară totală, TL,CO: factorul de transfer pulmonar pentru monoxidul de carbon; KCO: coeficientul de transfer pulmonar pentru monoxidul de carbon, MRC: Medical Research Council; SGRQ: St George Respiratory Questionnaire; ABPA: aspergiloza bronhopulmonară alergică; PCD: diskinezie ciliară primară. #: de la recrutare până la 1 martie 2007 sau până la decesul pacientului; *exprimat ca procent al scorului maxim pentru fiecare criteriu; ⁺:intervalul 1-5, cu un scor de 1 reprezentând cea mai intensă lipsă de aer la un efort intens; [§]:intervalul 0-100, cu zero indicând nici o afectare a calității vieții.

Pacienții au fost urmăriți de la recrutare în 1994 până în martie 2007. De-a lungul celor 13 ani de urmărire, 29,7% din pacienți au decedat. Folosind datele de speranță a vieții de la Biroul Național de Statistică, rata de deces așteptată pentru vârsta de 52 de ani (vârsta medie în studiul nostru) este de 14,7% pentru bărbați și 8,9% pentru femei de-a lungul unei perioade similare de 13 ani¹⁴. Luând în considerare mortalitatea în studiul nostru, media ± DS perioadei de urmărire a fost de 126,9±38,0 luni. Toți cei 91 de pacienți au putut fi identificați cu succes la sfârșitul studiului. Cauza morții a fost: bronșiectazii, infecție respiratorie sau insuficiență respiratorie la 19 (70,4%) din 27 de cazuri. Hemoptizia a fost evenimentul terminal la unul dintre pacienți. Câte doi pacienți au decedat de insuficiență renală respectiv cancer de colon, câte unul de insuficiență cardiacă, accident cerebro-vascular, metastaze hepatice și tromboembolism pulmonar. Examinări *post mortem* s-au făcut la trei pacienți, cauzele morții fiind clasificate ca bronșită supurativă, bronșiectazii și insuficiență cardiacă. Vârsta medie la deces în acest studiu a fost 60 de ani. O curbă de supraviețuire Kaplan-Meier este arătată în figura 2.

Figura 2.

Grafic Kaplan-Meier care ilustrează supraviețuirea tuturor pacienților cu bronșiectazii (—), ca și a subgrupului pacienților cu boală idiopatică (·····) și etiologie cunoscută (- - -). Nu există diferențe statistice semnificative între curbe (log rank test; p=0,85)



Etiologia bronșiectaziilor a fost cea considerată la recrutare și similară unor studii anterioare^{9,15}. Etiologia idiopatică a fost răspunzătoare de mai multe cazuri (56,0%) decât într-un studiu recent (34,6%)⁹. Totuși, s-au observat aceleași tendințe globale, cauzele idiopatică și post-infecțioasă fiind etiologiile cele mai frecvente. Majoritatea pacienților din actualul studiu nu au fumat niciodată (76,9%) iar proporția de emfizem pe CT cu rezoluție înaltă era redusă (scor mediu < 4%). S-a observat o varietate de scoruri de severitate (tabel I), sugerând că populația prezentului studiu acoperea un spectru larg de activitate a bolii. Totuși, în linii mari, cohorta descria o populație cu bronșiectazii moderate și severe. Bronșiectaziile afectau un total de 304 (56,8%) din cei 535 posibili lobi examinați la CT. Spirometria a arătat că obstrucția fluxului de aer era trăsătura predominantă la acest grup de pacienți cu bronșiectazii, cu o medie a volumului expirat într-o secundă (VEMS) de 1,85 L/min (65,8% din prezis) iar capacitate vitală forțată a fost de 3,05 L (88,7% din prezis), concordant cu alte studii¹⁵⁻¹⁷.

Tabel II.
Analiza univariată Cox
a hazardului proporțional

Parametri	RR (95% CI)#	P
Sex masculin	1.96 (0.92–4.20)	0.082
Vârsta	1.06 (1.02–1.09)	0.001
Statut de fumător	1.78 (0.87–3.63)	0.120
PSA	2.33 (1.04–5.18)	0.039
Criterii CT		
Extensia Bx	1.04 (1.02–1.05)	<0.0005
Severitatea dilatațiilor	1.03 (1.01–1.04)	<0.0005
Grosimea pereților	1.07 (1.04–1.10)	<0.0005
Dopuri de mucus în bronhiole		0.506
Dopuri de mucus în bronhiile mari	1.04 (1.02–1.07)	0.002
Aspect mozaicat	1.03 (1.00–1.06)	0.049
Emfizem	1.05 (1.02–1.08)	0.001
Criterii TFP, % pred		
VEMS	0.97 (0.95–0.98)	<0.0005
CVF	0.98 (0.96–0.99)	0.003
VEMS/CVF		0.209
VR		0.176
CPT	0.98 (0.96–1.01)	0.192
VR/CPT	1.01 (1.00–1.02)	0.021
TL,CO	0.95 (0.93–0.97)	<0.0005
KCO	0.98 (0.97–0.99)	0.007
Scorurile chestionarelor de calitatea vieții legată de sănătate		
Oboseală	1.14 (0.97–1.35)	0.122
MRC wheezing	1.26 (0.92–1.71)	0.147
MRC dispnee	2.89 (1.84–4.54)	<0.0005
SGRQ total	1.04 (1.01–1.06)	0.002
SGRQ simptome	1.02 (1.00–1.04)	0.121
SGRQ activitate	1.04 (1.02–1.06)	<0.0005
SGRQ impact	1.02 (1.00–1.04)	0.035

RR: rata relativă; CI: intervalul de confidență; PSA: Pseudomonas aeruginosa; CT: Tomografie computerizată; Bx: bronșiectazii; TFP: teste funcționale pulmonare; % pred: % din valoarea prezisă; VEMS: volumul expirator maxim în 1 sec; CVF: capacitatea vitală forțată; VR: volumul rezidual; CPT: capacitatea pulmonară totală; TL,CO: factorul de transfer pulmonar pentru monoxid de carbon; KCO: coeficientul de transfer pulmonar pentru monoxid de carbon; MRC: Medical Research Council; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire. #: RR >1 descrie o corelație pozitivă între parametru și mortalitate, în timp ce RR <1 sugerează o corelație negativă. Cifrele îngroșate sunt statistic semnificative.

Factorii de risc pentru mortalitate

Toate variabilele măsurate au fost incluse în analize univariate, ca în tabelul II. O rată relativă (RR) > 1 descrie o corelație pozitivă între parametru și mortalitate, în timp ce RR < 1 sugerează o corelație negativă. A existat o paletă largă a parametrilor funcției ventilatorii, CT și statusului de sănătate care aveau relații puternice cu mortalitatea în analiza de față, în special pentru extensia bronșiectaziilor, severitatea bronșiectaziei

Tabel III.
Analiza treptată multivariată Cox
a hazardului proporțional

Parametri	RR (95% CI)#	P
Vârsta	1.10 (1.06–1.15)	<0.0005
PSA	3.61 (1.35–9.62)	0.010
Sex masculin	3.42 (1.34–8.77)	0.010
Criterii TFP % pred		
VR/CPT	1.03 (1.01–1.04)	<0.0005
CPT	0.95 (0.93–0.98)	<0.0005
KCO	0.96 (0.94–0.98)	<0.0005
Scorurile chestionarelor de calitatea vieții legată de sănătate		
SGRQ activitate	1.05 (1.02–1.08)	<0.0005

RR: rata relativă; CI: intervalul de confidență; PSA: Pseudomonas aeruginosa; TFP: teste funcționale pulmonare; % pred: % din valoarea prezisă, VR: volumul rezidual, CPT: capacitatea pulmonară totală; KCO: coeficientul de transfer pulmonar pentru monoxid de carbon; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire. #: RR >1 descrie o corelație pozitivă între parametru și mortalitate, în timp ce RR <1 sugerează o corelație negativă

taziilor și grosimea pereților bronhiilor la evaluarea CT, VEMS și factorul de transfer pulmonar pentru monoxidul de carbon la testarea funcțională pulmonară, și dispneea și scorul de activitate la evaluarea statusului de sănătate. RR și CI pentru criteriile CT și de explorare funcțională apar mult mai scăzute decât, de exemplu, existența pseudomonas. Aceasta se datorează faptului că acestea sunt variabile continue, prin opoziție cu variabilele categorice. Pentru testele funcționale pulmonare, o RR reflectă o variație a riscului pentru unitatea de funcție pulmonară. Cu alte cuvinte, un risk ratio de 0,97 pentru VEMS înseamnă că pentru fiecare variație de 1% a VEMS există o variație de 3% a riscului. O diferență de 30% a VEMS conferă prin urmare o rată relativă de 2,71 (95% CI 1,65-4,45).

Mai multe astfel de variabile vor reprezenta moduri diferite de măsurare a aceluiași efect. Analiza multivariată a

Tabel IV.
Relația independentă între măsurătorile computer tomografice și măsurătorile funcționale pulmonare care se corelează cu mortalitatea

Parametri	CR (95% CI)#	P
CPT % pred		
Aspect mozaicat	0.41 (0.06–0.75)	0.02
VR/CPT % pred log[†]		
Grosimea peretelui bronșic	0.02 (0.01–0.02)	<0.0005
Aspect mozaicat	0.01 (0.01–0.02)	0.001
KCO % pred		
Emfizem	-0.85 (-1.4– -0.30)	0.003

CR: coeficient de regresie; CI: interval de confidență; CPT: capacitate pulmonară totală; % pred: % din valoarea prezisă; VR : volumul rezidual; KCO: coeficientul de transfer pulmonar pentru monoxid de carbon. #: CR >0 descrie o corelație pozitivă între măsurătorile parametrilor, în timp ce CR <0 sugerează o corelație negativă; † : log transformat (log 56.93) pentru a corecta distribuția asimetrică.

demonstrat care sunt variabilele cu efect independent asupra mortalității. Sistemele complexe de scor CT nu sunt practice pentru practica medicală curentă și nu ar fi disponibile în majoritatea centrelor, prin urmare aceste variabile au fost excluse din analiza multivariată. Vârsta înaintată, sexul masculin, colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa* și scorurile SGRQ de activitate mai mari (descriind cele mai scăzute niveluri de activitate), pe lângă raportul VR/CPT mai mare și CPT mai scăzut, precum și măsurarea K_{CO} au fost predictori independenți pentru mortalitate (tabelul III).

Deși nu au fost folosite în modelul multivariat principal, variabilele CT au fost analizate împreună în analize multivariate separate, pentru a identifica cei mai importanți factori CT cu efect puternic independent asupra mortalității. Grosimea peretelui bronșic (RR 1,06, 95% CI 1,03-1,10; $p < 0,005$) și emfizemul (RR 1,04, 95% CI 1,00-1,07; $p = 0,027$), în ciuda prevalenței reduse a acestei ultime caracteristici, au fost cei mai puternici predictori ai mortalității în bronșiectazii dintre aspectele CT.

Șapte pacienți au avut lobectomii, patru dintre ei au decedat. CPT medie \pm DS în grupul cu lobectomie a fost $4,63 \pm 0,91$ L, reprezentând $80,43 \pm 10,97\%$ din prezis, în comparație cu $6,00 \pm 1,42$ L ($105,04 \pm 15,55\%$ din prezis) la ceilalți pacienți. Totuși, parametrii funcționali pulmonari predictori ai mortalității au rămas nemodificați când cei șapte pacienți au fost excluși din analiza supraviețuirii.

Nu au existat diferențe în rata mortalității între diferitele etiologii ale bronșiectaziilor. Cum numărul de cazuri în mai multe grupuri a fost foarte mic, i-am separat în idiopatici și de cauză cunoscută ($p = 0,57$ hazard proporțional Cox) și am ilustrat diferențele de mortalitate cu ajutorul curbelor Kaplan-Meier (figura 2).

Corelații funcționale – morfologice

Măsurătorile funcționale pulmonare care prezic independent supraviețuirea în bronșiectazii sunt CPT, VR/CPT și K_{CO} , după cum s-a arătat anterior. Corelațiile morfologice ale acestora au fost examinate prin modele separate de regresie lineară folosind acești trei parametri funcționali ca variabile dependente, iar variabilele CT drept cofactori. Un coeficient de regresie (RC) > 0 descrie o corelație pozitivă între măsurătorile parametrilor, în timp ce $RC < 0$ sugerează o corelație negativă. CPT s-a corelat pozitiv cu aspectul mozaicat la CT, VR/CPT s-a corelat pozitiv cu grosimea pereților bronșici și aspectul mozaicat, iar K_{CO} s-a corelat negativ cu emfizemul (tabelul IV).

Date longitudinale

Scopul studiului de față a fost să construiască indici prognostici pe baza datelor inițiale. Nu am repetat de rutină aceste teste de-a lungul studiului. Chiar așa, majoritatea pacienților au avut investigații repetate ale parametrilor funcționali și spu-tei în timpul urmăririi. S-a observat o scădere medie a K_{CO} de $0,03\%$ pentru fiecare an de urmărire (95% CI 0,01-0,04). Acesta a fost semnificativ mai mare la cei care au decedat decât la pacienții supraviețuitori ($0,05$ (0,005-0,9) versus $0,02$ (0,004-0,03) respectiv; $p = 0,02$, Mann-Whitney). Modificările longitudinale ale CPT ($0,02$ (-0,02-0,06)/an) și ale VR/CPT ($0,1\%$ (-0,62-0,82%/an) au fost ne semnificative, fără diferență între pacienții care au murit și cei care au supraviețuit. Au fost efectuate și culturi repetate de spută la 17 dintre cei 20 de pacienți

cu *P. aeruginosa*. Dintre aceștia, *P. aeruginosa* a fost găsit constant la 11 din cei 17 și doar în culturi intermitente la restul de șase.

Discuții

Anterior prezentului studiu, evoluția adulților cu bronșiectazii nu a fost bine descrisă și a existat o lipsă de studii prospective pe termen lung. Studiul de față este unic prin populația bine definită de pacienți cu bronșiectazii, toți având investigații extensive la momentul inițial. Mai mult, toți pacienții au fost urmăriți prospectiv până la deces sau până la sfârșitul studiului, după 13 ani. Natura extensivă a testărilor și durata lungă a urmăririi în acest studiu înseamnă că este ideal poziționat pentru a comenta asupra caracteristicilor pacienților cu bronșiectazii care influențează mortalitatea.

Vârsta medie a decesului la pacienții cu bronșiectazii a fost identificată < 55 de ani într-un studiu din anii 1960¹⁸ și majoritatea pacienților au sucombat bolii înaintea vârstei de 40 de ani într-un raport a 400 de bronșiectatici în 1940¹⁹. De atunci totuși boala, etiologiile și tratamentul s-au modificat prin apariția programelor de vaccinare și utilizarea crescută a antimicrobialelor pentru infecțiile din copilărie și tuberculoză. Studii mai recente au raportat diferite rate ale mortalității în bronșiectazii, cele mai sumbre fiind supraviețuirea la 4 ani a 58% din pacienți¹⁶, un studiu retrospectiv arătând 75% supraviețuire la 8,8 ani²⁰, cel mai bine fiind 81% supraviețuire la 14 ani¹⁷. Ratele de supraviețuire de-a lungul studiului nostru au fost în mare comparabile cu ultimele două studii, fiind 91% la 4 ani, 83,5% la 8,8 ani și 68,3% după 12,3 ani (figura 2). Cauza primară a morții la pacienții noștri a fost respiratorie, sugerând că pacienții mor din cauza, și nu doar cu, bronșiectazii.

Prezentul studiu a căutat în mod specific factorii asociați cu rata mortalității în bronșiectazii de-a lungul unei perioade de 13 ani. Există puține studii anterioare care să se adreseze acestei probleme, dar s-a sugerat că o capacitate ventilatorie inițială scăzută¹⁷, sexul masculin²⁰ și un diagnostic secundar ca astmul sau BPOC²⁰ induc un prognostic mai prost în bronșiectazii. Un raport mai recent a urmărit prospectiv 98 de pacienți cu bronșiectazii de-a lungul a 4 ani în Turcia. În acest studiu, factorii de risc pentru mortalitate au fost cercetați doar într-o analiză univariată și au inclus vârsta, indicele de masă corporală scăzut, hipoxia, hipercapnia, extensia radiografică, scala de dispnee Medical Research Council și lipsa vaccinărilor¹⁶. Rezultatele studiului nostru au demonstrat că factorii cu impact independent asupra mortalității sunt vârsta, scorul de activitate SGRQ, colonizarea cu *P. aeruginosa* și măsurătorile parametrilor funcționali CPT, VR/CPT și K_{CO} .

Dintr-un număr mai mare de variabile examinate în legătură cu mortalitatea, cele mai multe nu erau predictive independent și au fost eliminate folosind o metodologie treptată, pentru a dezvolta un model final care conținea doar șase covariate. Dacă variabilele ne semnificative nu ar fi putut fi eliminate, s-ar fi ajuns la confuzia prin coliniaritate (de exemplu între măsurătorile funcției pulmonare din obstrucția fluxului de aer), și la un grad de redundanță a modelului. Trebuie, totuși, să remarcăm că în analiza multivariată păstrarea unei variabile coliniare (de exemplu cuantificarea obstrucției bronșice) în favoarea alteia poate fi adesea o alegere dificilă. Strategia modelării multivariate folosită permite mai degrabă concluzii mecaniciste decât să prezică rezultatele la un pacient individual. Rezultatele ar trebui interpretate ca

identificând determinanții generali de mortalitate (inclusiv severitatea obstrucției bronșice) în căutarea unor indicii patogenice. Modelul nu este prezentat ca un indice clinic multivariat de uz imediat. Cu toate acestea, relațiile univariate puternice pe care le prezentăm au relevanță clinică imediată.

Scorul CT riguros realizat în studiul nostru este nerealist în practica clinică de rutină²¹ și nu a fost inclus în modelarea multivariată finală. Această atitudine a fost mai departe validată de constatarea că trăsăturile CT nu au atins semnificația statistică a unui efect independent asupra mortalității, când au fost introduse în ecuațiile de modelare. Variabilele CT sunt oricum utile pentru a aprecia corelațiile morfologice ale indicilor funcționali. Corelațiile CT ale parametrilor funcționali cu impact independent asupra mortalității, CPT, VR/CPT și K_{CO} au fost aspectul mozaicat, îngroșarea peretelui bronșic și aspectul mozaicat, respectiv emfizemul.

Dintre variabilele dovedite a avea un efect independent asupra mortalității în bronșiectazii, s-a mai arătat anterior că *P. aeruginosa* infecta pacienți cu boală mai extinsă și cu obstrucție bronșică severă²². Două studii au arătat că infecția conduce la o accelerare a progresiei bolii²³ cu un declin mai rapid al parametrilor funcționali pulmonari²⁴. Relația cauză – efect e mai puțin clară, acest patogen putând fi mai degrabă un marker al progresiei bolii decât o cauză a progresiei²⁵. Efectul independent al infecției cu *P. aeruginosa* asupra mortalității demonstrată în studiul de față sugerează că e posibil ca aceasta să nu fie doar un marker al severității ci să influențeze supraviețuirea. Ar trebui investigate măsurile de control al infecției, cum ar fi separarea cronică pentru a evita expunerea pacientului la bacterii. Tratamentele menite să eradicăze *P. aeruginosa*, când apare pentru prima dată, au demonstrat un oarecare efect în întârzierea declinului funcției pulmonare la pacienții cu mucoviscidoză^{26, 27} și ar putea avea un impact similar asupra progresiei bronșiectaziilor⁴. Această ipoteză va trebui verificată în studii controlate randomizate.

S-a demonstrat anterior că valorile scăzute ale parametrilor funcționali se asociază cu mortalitatea în bronșiectazii¹⁷. Studiul nostru a arătat o mortalitate crescută la pacienții cu raport VR/CPT crescut. Aceasta sugerează importanța obstrucției în prezența restricției la această boală. În modelul multivariat, VR/CPT era mai important decât celelalte variabile care măsurau obstrucția, sugerând că obstrucția are cel mai mare efect asupra mortalității în prezența unui grad de restricție. Importanța unei componente restrictive în bronșiectazii este de asemenea confirmată de corelația dintre mortalitate și o CPT scăzută în studiul de față. Această relație era încă prezentă când pacienții care au suferit lobectomii au fost excluși. Ultimul parametru funcțional cu efect independent asupra mortalității în acest studiu este K_{CO} . Acesta demonstrează o componentă vasculară sau emfizematoasă cu impact asupra mortalității în bronșiectazii. Prevalența scăzută a emfizemului la CT sugerează că prima este mai probabilă. Se pare că există efecte separate și independente ale celor trei componente individuale ale afectării pulmonare funcționale: obstrucția, restricția și alterarea transferului gazos sunt implicate separat în mortalitate. Cel mai probabil, aceste componente reprezintă componente patogenice separate în bronșiectazii, care ne-ar putea ajuta să înțelegem impactul bolii și ar putea oferi ținte specifice pentru tratamente viitoare. Pentru a lămurii corelațiile morfologice potențiale ale acestor

determinări funcționale, ele au fost corelate cu aspectele CT.

Parametrul obstrucției, VR/CPT, a fost corelat cu aspectul mozaicat și grosimea pereților bronhiilor pe CT. Corelația obstrucției funcționale cu grosimea pereților bronhiilor nu diferențiază secrețiile și bronșiolitele ablativă drept cauze. Totuși, relația cu aspectul mozaicat favorizează pe cea de-a doua ca explicație morfologică a elementului obstructiv funcțional din bronșiectazii. Aceasta este în concordanță cu un studiu anterior care făcea corelația între modificările CT și VEMS, un alt parametru al obstrucției bronșice²⁸. Autorii au tras concluzia că obstrucția bronșică în bronșiectazii a fost inițial legată de boala intrinsecă a căilor aeriene mici și mijlocii și nu de anomalii ale bronhiilor mari, dopurilor de mucus sau emfizemului. Boala căilor aeriene mici este evidentă în studiile histologice ale bronșiectaziilor, bronșiolita obstructivă și inflamatorie conducând la obstrucție bronșică și atenuare radiologică scăzută²⁹.

Dimpotrivă, caracterele CT nu pot explica elementul restrictiv, CPT arătând doar o corelație pozitivă cu aspectul mozaicat. Elementele morfologice care s-ar putea corela cu restricția din bronșiectazii includ cicatrizarea pulmonară secundară infecțiilor anterioare, afecțiuni pleurale, fibroza peribronșiectatică și atelectazia. Fibroza peribronșiectatică a fost evidențiată în studii histologice asupra bronșiectaziilor³⁰. Aceasta împreună cu atelectazia distală a căilor aeriene obliterate pot să nu fie vizibile la examinarea CT²⁸.

Contribuția afectării transferului gazos la mortalitate poate fi secundară emfizemului sau unei componente vasculare pulmonare. K_{CO} a fost corelat pozitiv cu emfizemul și nu cu aspectul mozaicat, sugerând că emfizemul este corespondentul morfologic al factorului de transfer gazos scăzut. Totuși, măsurătorile CT arată o vascularizație săracă, iar importanța posibilă a hipertensiunii pulmonare în bronșiectazii este evidențiată de un studiu mai vechi în care cordul pulmonar era prezent la 37% din pacienții decedați cu bronșiectazii¹⁷. Din punctul de vedere al managementului, ar trebui subliniată importanța evaluării presiunii arteriale pulmonare la pacienții cu bronșiectazii și factor de transfer gazos scăzut, deoarece acești pacienți ar putea beneficia de unele din noile medicamente antihipertensive.

Pe lângă sprijinul la înțelegerea patogeniei acestei boli și identificare unor noi ținte pentru tratament, cunoașterea factorilor funcționali pulmonari asociați cu mortalitatea poate oferi corespondente ale mortalității pentru care să se testeze viitoarele tratamente și poate ajuta la definirea subgrupurilor de pacienți în categorii de prognostic. Severitatea bronșiectaziilor este definită în prezent prin extensie și gradul de dilatare a căilor aeriene mari. Aceste trăsături nu sunt asociate cu prognosticul, prin urmare o paradigmă implicând parametrii funcționali ar fi mai potrivită. Studiul de față nu a fost conceput pentru a investiga rata modificării parametrilor de-a lungul timpului și prin urmare nu s-au făcut de rutină măsurători repetate. Investigațiile longitudinale menționate au fost făcute la momente diferite și pentru diverse indicații. Cu aceste limite, a fost pusă în evidență o scădere a K_{CO} în timp, predominant la pacienții care au murit. Aceasta ar putea fi de folos pentru a oferi un fundament evaluării stabilității pacienților pe termen lung.

În rezumat, studiul de față a sugerat importanța testelor funcționale pulmonare pe lângă vârstă, infecția cu *P. aeruginosa* și scorurile de activitate la chestionarele de sănătate asupra

prognosticului din bronșiectazii. Este important să observăm că aceste concluzii se referă la un centru medical terțiar și sunt supuse limitărilor unei analize predominant retrospectivă. Chiar așa, cunoașterea rezultatelor actualului studiu ar trebui să schimbe protocoalele de investigație și să definească pacienții care au nevoie de planuri de management mai intense, cum ar fi antibiotice sau agenți anti-inflamatori. Rezultatele ar putea ajuta și la definirea unor subgrupuri utile pentru evaluarea regimurilor terapeutice în atât de necesarele protocoale controlate randomizate, pentru a ajuta evoluția spre tratamentul bronșiectaziilor bazat pe dovezi.

Conflicte de interes

Nici unul declarat.

Mențiuni

Autorii doresc să-i menționeze pe P. Jones (St George's Hospital Londra, UK) și C. Wilson (fost la Royal Brompton Hospital, Londra) pentru contribuția lor majoră la investigația inițială a coortei de pacienți și pentru utilele lor comentarii la prezenta lucrare.

Bibliografie

- Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1383–1393.
- Cole PJ. A new look at the pathogenesis and management of persistent bronchial sepsis: a vicious circle hypothesis and its logical therapeutic connations. In: Davies RJ, ed. *Strategies for the Management of Chronic Bronchial Sepsis*. Oxford, Medicine Publishing Foundation, 1984; pp. 1–20.
- Wilson R. Bronchiectasis. In: Brewis RAL, ed. *Respiratory Medicine*. 3rd Edn. London, WB Saunders, 2003; pp. 1445–1464.
- Loebinger MR, Wilson R. Pharmacotherapy for bronchiectasis. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 3183–3193.
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114–1121.
- Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786–796.
- Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 15, 170: 400–407.
- Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 536–541.
- Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007; 101: 1163–1170.
- Grenier P, Cordeau MP, Beigelman C. High-resolution computed tomography of the airways. *J Thorac Imaging* 1993; 8: 213–229.
- McGuinness G, Naidich DP. Bronchiectasis: CT/clinical correlations. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16: 395–419.
- Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783–788.
- Reiff DB, Wells AU, Carr DH, et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 261–267.
- Office for National Statistics. English Life Tables No.15. London, The Stationery Office, 1997. Available at www.statistics.gov.uk/downloads/theme_population/ELT15.pdf
- 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: 1277–1284.
- Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007; 101: 1390–1397.
- Ellis DA, Thornley PE, Wightman AJ, et al. Present outlook in bronchiectasis: clinical and social study and review of factors influencing prognosis. *Thorax* 1981; 36: 659–664.
- Konietzko NF, Carton RW, Leroy EP. Causes of death in patients with bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 852–858.
- Perry KMA, King DS. Bronchiectasis: a study of prognosis based on a follow-up of 400 patients. *Am Rev Tuberc* 1940; 41: 531–548.
- Keistinen T, Saynajakangas O, Tuuponen T, et al. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2784–2787.
- Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248–1254.
- Miszkiel KA, Wells AU, Rubens MB, et al. Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: a computed tomographic study. *Thorax* 1997; 52: 260–264.
- Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998; 12: 820–824.
- Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, et al. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996; 9: 1601–1604.
- Davies G, Wells AU, Doffman S, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2006; 28: 974–979.
- Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330–335.
- Taccetti G, Campana S, Festini F, et al. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005; 26: 458–461.
- Roberts HR, Wells AU, Milne DG, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax* 2000; 55: 198–204.
- Kang EY, Miller RR, Muller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology* 1995; 195: 649–654.
- Thurlbeck WM. Chronic airflow obstruction. In: Thurlbeck WM, Chung AM, eds. *Pathology of the Lung. 2nd Edn*. New York, Thieme Medical Publishers, 1995; pp. 739–825.