Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

Data de Submissão: 10/08/2021
Data de Aprovação: 30/11/2021

ARTIGO ORIGINAL

Aspectos clínicos e tomográficos de crianças com bronquiectasias não fibrocísticas em um serviço de pneumologia pediátrica

Clinical and tomographic findings of children with nonfibrocystic bronchiectasis in a pediatric pneumology service

Danilo Santos Guerreiro[1], Vivianne Calheiros Chaves Gomes[1], Alexssandra Maia Alves[1], Claudia de Castro e Silva[1], Ana Julia Velozo Ribeiro[1]

Palavras-chave:
Bronquiectasia,
Tosse,
Tomografia.

Resumo

Bronquiectasias são dilatações brônquicas, geralmente diagnosticadas pela tomografia de tó-rax. Dentre as principais causas estão a fibrose cística, doenças infecciosas e imunodeficiências. Na faixa etária pediátrica, existe uma escassez de trabalhos sobre bronquiectasias não fibrocís-ticas. Buscamos descrever características epidemiológicas, clínicas e etiológicas de crianças e adolescentes com bronquiectasias não fibrocísticas acompanhados em um serviço de pneumo-logia pediátrica. Trata-se de um estudo transversal, descritivo de uma amostra de 72 pacientes menores de 18 anos, acompanhados no serviço de pneumologia pediátrica de um hospital terciário vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), referência em pediatria para pacientes da capital e do interior do estado do Ceará. O diagnóstico foi baseado em achados tomográficos. Houve predomínio do sexo masculino (57%). Apesar da vasta maioria (90%) ter iniciado os sin-tomas antes dos 5 anos de idade, menos da metade (45%) foi diagnosticada com bronquiecta-sias antes dessa faixa etária. A quase totalidade dos pacientes (97%) referiu tosse, 90% tinham expectoração e 80% referiram dispneia. Todos os pacientes apresentaram crepitações na aus-culta. Os lobos mais frequentemente acometidos foram os inferiores (23%) e a classificação predominante foi a cilíndrica (65%). Dentre as etiologias, 39% foram de causa não identificada seguidas por pós-infecciosas (28%) imunodeficiência (21%), provável discinesia ciliar primária (8%) e síndrome aspirativa (4%). Concluímos que apesar do início precoce dos sintomas, houve retardo no diagnóstico das bronquiectasias. Foi elevada a proporção de causas não identifica-das e pós-infecciosas. Faz-se necessário maior investimento destinado à ampliação de recursos diagnósticos nos centros de referência.

[1] Hospital Infantil Albert Sabin, Pneumologia - fortaleza - Ceará - Brasil.

Endereço para correspondência:
Danilo Santos Guerreiro.
Hospital Infantil Albert Sabin. Rua Tertuliano Sales, 544, Vila União, Fortaleza, CE, Brasil. CEP: 60410-794. E-mail: danilosg@hotmail.com

Residência Pediátrica; 2023: Ahead of Print.
DOI: 10.25060/residpediatr-2023.v13n2-707

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Keywords:
Bronchiectasis,
Cough,
Tomography.

Abstract

Bronchiectasis is bronchial dilatation, usually diagnosed by chest tomography. Among the main causes are cystic fibrosis, infectious diseases and immunodeficiencies. In the pediatric age group there is a shortage of studies on non-cystic fibrosis bronchiectasis. We seek to describe epidemiological, clinical and etiological characteristics of children and adolescents with non-cystic fibrosis bronchiectasis accompanied in a pediatric Pneumology service. This is a cross-sectional, descriptive study of a sample of 72 patients under 18 years of age, followed up in the pediatric Pneumology service of a tertiary hospital linked to the Unified Health Sys-tem, reference in pediatrics for patients in the capital and in the interior of the state of Ceará The diagnosis was based on tomographic findings. There was a predominance of males (57%). Although the vast majority (90%) started symptoms before the age of 5, less than half (45%) were diagnosed with bronchiectasis before this age group. Almost all patients (97%) reported cough, 90% had expectoration and 80% reported dyspnea. All patients presented crepitations in the auscultation. The most frequently affected lobes were the lowest (23%) and the predominant classification was cylindrical (65%). Among the etiologies, 39% were of unidentified cause followed by post-infectious (28%) immunodeficiency (21%), probable primary ciliary dyskinesia (8%) and aspiration syndrome (4%). We concluded that despite the early onset of symptoms, there was a delay in the diagnosis of bronchiectasis. The proportion of unidentified and post-infectious causes was high. Greater investment is needed to expand diagnostic resources in reference centres.

INTRODUÇÃO

O termo bronquiectasia se refere à evidência de dilatação brônquica irreversível notada geralmente em uma tomografia de tórax[1,2]. Caracteriza-se clinicamente pela presença de tosse recorrente ou persistente, seca ou produtiva associada à infecção e inflamação das vias aéreas[3]. Existe uma grande variação na prevalência global (0,2-735 casos para cada 100.000 crianças). Foi observado que, nos últimos anos, houve um declínio nessas taxas nos países desenvolvidos e um aumento nos países em desenvolvimento[1,4].

Bronquiectasias estão entre as causas de doenças respiratórias crônicas que cursam com elevada morbimortalidade nos países de baixa e média renda[5]. Nesses países, podem ocorrer principalmente como complicações de doenças infecciosas como pneumonia e tuberculose, relacionadas a baixas condições socioeconômicas da população.

No âmbito individual, estão associadas a maior comprometimento da qualidade de vida tanto para os pacientes quanto para os seus cuidadores, além de maiores gastos em saúde[6].

A patogênese da bronquiectasia é multifatorial. A principal hipótese aceita é a de que existe um "círculo vicioso" onde a agressão inicial (infecção viral e/ou bacteriana) em pulmões susceptíveis (resposta imune inata e/ou adaptativa deficiente) leva à inflamação das vias aéreas, proteólise e oxidação com consequente hipersecreção de muco e/ou hiper-reatividade, o que acarreta prejuízo no aparato mucociliar com maior suscetibilidade a infecções e/ou outras injúrias, com desenvolvimento ou piora das bronquiectasias e assim sucessivamente[7].

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax é o padrão-ouro para o diagnóstico de bronquiectasias, que podem apresentar sinais diretos como bronquiloectasias, e sinais indiretos como o padrão de atenuação em mosaico[2]. A literatura varia nos padrões de normalidade para o índice artéria/brônquio, sendo descrito índice >1 a 1,5, reduzido para 0,8 na faixa etária pediátrica[1].

As principais causas de bronquiectasias ligadas ao hospedeiro são a fibrose cística[8], imunodeficiências, discinesia ciliar, síndromes aspirativas, congênitas, obstrutivas[9].

Em relação à microbiologia, a infecção é frequentemente polimicrobiana com predomínio de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxalla catarrhalis.* Outros agentes como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus* e *Mycobacterias não tuberculosa* são raramente encontradas em crianças, diferentemente da fibrose cística[1].

O tratamento das bronquiectasias deve ser realizado de forma multidisciplinar com profissional fisioterapeuta, nutricionista, enfermeiro e médico. O principal tratamento farmacológico consiste no uso de antibióticos como macrolídeos, quinolonas e beta-lactâmicos. Vacinas contra influenza e pneumococo também devem ser prescritas. Os pais devem ser orientados também a evitar tabagismo passivo[1,3,9].

Dada a heterogeneidade da etiologia e das características do hospedeiro, o prognóstico varia desde casos leves à doença fatal, ocasionada por obstrução da via aérea, infecção e falência respiratória com hipercapnia. Existem casos em que as bronquiectasias são reversíveis com o tratamento, mas essas crianças permanecem com maior risco de desenvolverem novas bronquiectasias, devendo ser regularmente acompanhadas[9].

Observa-se que as bronquiectasias não fibrocísticas ainda são pouco estudadas em crianças e o seu manejo é baseado em dados extrapolados de adultos e de pacientes com fibrose cística[10].

Diante da relevância do tema para nossa realidade, buscamos, através deste estudo, descrever características clínicas e achados tomográficos de crianças e adolescentes com bronquiectasias não fibrocísticas, acompanhadas no serviço de referência em pneumologia pediátrica de um hospital terciário vinculado ao Sistema Único de Saúde.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, conduzido através da análise de dados de prontuários de uma amostra de pacientes acompanhados no Serviço de Pneumologia Pediátrica do maior hospital de referência em pediatria do Ceará, vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), que atende crianças e adolescentes provenientes da capital e do interior do estado.

Para a inclusão, foram utilizados os seguintes critérios: idade <18 anos e diagnóstico de bronquiectasias na tomografia de alta resolução (TCAR) do tórax, utilizando a razão brônquio/arterial > ou =0,8, com ou sem a presença de achados indiretos[1]. Foram considerados achados indiretos a presença de espessamento peribrônquico, nódulos de baixa densidade, atenuação em mosaico e impactação mucoide. A fibrose cística foi excluída do estudo após confirmação diagnóstica através do teste do suor com ou sem o estudo genético. O diagnóstico de bronquiolite obliterante foi baseado em critérios clínicos (história prévia de pneumonia ou bronquiolite grave) e alterações tomográficas compatíveis com doença de pequena via aérea afastados outros diagnósticos alternativos. Provável discinesia ciliar primária foi considerada através de história de sinusites/rinites/otites recorrentes, tosse produtiva crônica no primeiro ano de vida, desconforto respiratório neonatal sem causa aparente, em recém-nascido a termo ou ainda defeito de lateralidade (*situs inversus/*heterotaxia*)*. As imunodeficiências foram diagnosticadas através de investigação imunológica e as síndromes aspirativas por história de engasgos/regurgitações frequentes ou retardo neuropsicomotor. A tuberculose foi diagnosticada através de critérios clínicos e baciloscopia e/ou cultura positiva para o bacilo de Koch.

A coleta de dados foi realizada por um único pesquisador, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2018.

Foi utilizado um formulário semiestruturado contendo as seguintes variáveis: sexo, idade do diagnóstico e do início dos sintomas, aspectos clínicos, etiologia, tipo e localização das bronquiectasias, número de tomografias realizadas no seguimento. Os dados foram compilados por um banco de dados do Excel sendo utilizado o programa estatístico StataCorp.

O trabalho foi submetido e aprovado pelo comitê de ética do hospital, parecer número 2.111.257.

RESULTADOS

Características clínicas e achados tomográficos

Dos 72 pacientes estudados (Tabela 1), 57% eram do sexo masculino. Quanto ao início dos sintomas, 22 (31%) iniciaram no período neonatal, 23 (32%) durante o primeiro ano de vida; 20 (28%) entre 1 e 5 anos de idade e apenas 7 (9%) após os 5 anos. A média de idade ao diagnóstico das bronquiectasias foi de 7,4 (variação de 1-17 anos) com 32 (45%) pacientes diagnosticados antes dos 5 anos (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas.

Características	n =72
Sexo masculino - n (%)	41 (57)
Média de idade do diagnóstico de bronquiectasias (anos)	7,4
Faixa etária de idade do início dos sintomas (anos)	
Período neonatal - n (%)	22 (31)
>28 dias e menos de 1 ano- n (%)	23 (32)
1-5 anos - n (%)	20 (28)
>5 anos - n (%)	7 (9)
Idade do diagnóstico de bronquiectasias	
<1 ano – n(%)	11 (15)
1-5 anos - n (%)	21 (30)
>5 anos - n (%)	40 (55)
Características clínicas	
Crepitações- n (%)	72 (100)
Tosse – n (%)	70 (97)
Expectoração- n (%)	65 (90)
Deformidade torácica – n (%)	58 (80)
Sibilos - n (%)	50(60)
Dispneia - n (%)	17(19)
Febre intermitente - n (%)	12 (16)
Baqueteamento digital – n(%)	6 (8)
Hemoptise - n (%)	6 (8)
Cianose- n (%)	2 (2)

Quanto ao quadro clínico, os sintomas mais prevalentes foram a tosse, 70 (97%) pacientes, seguido por expectoração, 65 (90%), dispneia, 58 (80%), e febre intermitente, 12 (16%). Hemoptise foi relatada em apenas 6 (8%) casos. Ao exame físico, todos os pacientes (100%) apresentaram crepitações à ausculta pulmonar e 50 (60%) apresentaram sibilos. Deformidade torácica foi evidenciada em 17(24%) e baqueteamento digital em 6 (8%) pacientes (Tabela 1).

Em 28 (39%) pacientes da amostra, a causa das bronquiectasias não foi definida. Entre as causas identificadas, as mais frequentes foram as de natureza pós-infecciosa: 20 (28%) nas quais 13 (18%) foram diagnosticadas como bronquiolite obliterante, 5 (7%) pós-tuberculose e 2 (3%) pós-pneumonias prévias. Entre as outras causas tivemos 15 (21%) pacientes com imunodeficiência, 6 (8%) com provável discinesia ciliar primária e 3 (4%) com diagnóstico de síndrome aspirativa (Tabela 2).

Quanto aos aspectos tomográficos, 33 (65%) das bronquiectasias foram classificadas como cilíndricas, 16 (31%) císticas e 2 (4%) saculares. Quanto à localização, os lobos inferiores esquerdo e direito foram acometidos na mesma proporção, 35 (23%). O lobo médio foi o segundo mais acometido, 34 (22%), seguido pela língula, 26 (17%), lobo superior direito, 17 (11%), e lobo superior esquerdo, 3 (2%). Na maioria (65,3%)

Tabela 2. Diagnóstico de pacientes com bronquiectasias.

Causas	n =72
Indefinida n (%)	28 (39)
Imunodeficiência n(%)	15 (21)
Bronquiolite obliterante n (%)	13 (18)
Discinesia ciliar primária* - n (%)	6 (8)
Tuberculose - n (%)	5 (7)
Pneumonia- n (%)	2 (3)
Síndrome aspirativa	
Aspiração de corpo estranho- n (%)	1 (1)
Disfagia- n (%)	1(1)
Aspiração de corpo estranho - n (%)	1(1)

*Diagnóstico provável.

dos casos, o envolvimento foi bilateral, envolvendo mais de dois lobos principalmente nas bronquiectasias secundárias à imunodeficiência (86,6%) e às de etiologia não definida (60,7%). O envolvimento do lobo médio e lobos inferiores esteve presente em todos os casos de provável DCP. Os lobos inferiores foram envolvidos em todos os casos de bronquiolite obliterante, nos casos de imunodeficiência, 13 de 15 (87%), e nas causas não definidas, 17 de 28 (61%) (Tabela 3).

Tabela 3. Classificação e localização das bronquiectasias.

Causas	n =72
Classificação	
Cilíndricas - n (%)	33 (64)
Císticas - n (%)	16 (31)
Saculares - n (%)	2 (4)
Localização	
Lobos inferiores* - n (%)	35 (23)
Lobo médio - n (%)	34 (22)
Língula - n (%)	26 (17)
Lobo superior direito	17 (11)
Lobo superior esquerdo	3 (2)
Lateralidade	
Unilateral n (%)	25(35)
Bilateral n (%)	47(65)

*Lobos inferiores esquerdo e direito foram acometidos na mesma proporção

DISCUSSÃO

Existem poucas publicações sobre bronquiectasias não fibrocísticas na faixa etária pediátrica.

O estudo busca descrever aspectos clínicos e tomográficos em uma amostra de pacientes acompanhados em um ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Infantil Albert Sabin, vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), localizado em Fortaleza, estado do Ceará. Trata-se do maior hospital de referência em pediatria do estado que atende à demanda composta por pacientes com patologias de média e alta complexidade, referenciados da capital e do interior.

Houve uma ligeira predominância do sexo masculino. Estudos similares também mostraram predomínio desse mesmo sexo[11,12].

A grande maioria dos pacientes, cerca de 90%, iniciaram os sintomas em uma idade muito precoce. Infelizmente a falta de recursos diagnósticos em nosso serviço não permitiu investigação de discinesia ciliar e nem de alguns tipos de imunodeficiência. O acesso aos métodos diagnósticos mais avançados tem permitido que tais patologias sejam cada vez mais diagnosticadas[13], sendo que, em países onde o casamento consanguíneo é elevado e onde existe centro de referência especializado em estudo ciliar, a discinesia ciliar primária tem sido apontada como a principal etiologia para as bronquiectasias não fibrocísticas em crianças[14].

A média de idade do diagnóstico das bronquiectasias no nosso estudo foi de 7 anos, comparável com a de outros trabalhos realizados em hospitais terciários de países de alta, média e baixa renda[12-16]. Acreditamos que o provável atraso no diagnóstico esteja relacionado a vários fatores, como ausência de suspeição da doença, dificuldades no acesso aos serviços de referência e escassez de exames diagnósticos de alto custo.

A tosse esteve presente em quase todos os pacientes da amostra (97%). Na literatura em geral, a tosse produtiva é o achado mais frequente de bronquiectasias[11,16-18]. Dessa forma, a presença de síndrome supurativa pulmonar caracterizada por tosse persistente e produtiva deve servir de alerta para o diagnóstico de bronquiectasia, independentemente da faixa etária, sobretudo quando associada à presença de crepitações na ausculta, achado presente também em todos os pacientes da nossa casuística.

Na última década, a etiologia das bronquiectasias tem mudado em virtude do maior acesso aos serviços de saúde, uso precoce de antimicrobianos para controle das infecções bacterianas e de uma melhoria na cobertura vacinal para doenças imunopreveníveis. Com isso, as bronquiectasias pós-infecciosas têm dado lugar a outras causas, principalmente nos países desenvolvidos, onde houve uma ampliação de recursos diagnósticos que permitiu com que as doenças de cunho genético como imunodeficiências e discinesias fossem mais diagnosticadas[13]. No nosso estudo, as causas pós-infecciosas predominaram e a bronquiolite obliterante foi a etiologia mais frequente. Possivelmente esse achado é decorrente das características da amostra, composta em sua maioria por uma população de baixa renda, de uma região com grandes disparidades sociais, em um país em desenvolvimento.

Apesar de este estudo ter sido realizado em hospital terciário de referência, em virtude da indisponibilidade de exames para a investigação de discinesia ciliar, houve uma alta proporção de bronquiectasias de causa não definida. A frequência da etiologia das bronquiectasias variam entre os estudos[18-21], bem como a frequência de causas não definidas[22-25].

Vários fatores contribuem para essas diferenças como o período, o local onde o estudo foi realizado e a disponibilidade de recursos diagnósticos. Os resultados da presente casuística apontam para a necessidade de maiores recursos para patologias raras que necessitam de tecnologias mais avançadas para o diagnóstico.

As bronquiectasias também foram classificadas de acordo com o tipo e a localização. As bronquiectasias cilíndricas predominaram nesta casuística, o que poderia implicar um prognóstico melhor no médio e longo prazo com o adequado manejo. O aspecto das bronquiectasias varia com a evolução. Inicialmente são dilatações cilíndricas de brônquios subsegmentares que podem evoluir nos estágios mais tardios para dilatações saculares. Com a evolução, os brônquios vão tornando-se tortuosos e passam a ser preenchidos por material mucopurulento e às vezes hemorrágico que, se removido, expõe uma mucosa edemaciada, necrótica e frequentemente ulcerada, podendo então evoluir para um padrão cístico[9]. Alguns estudos apontam que bronquiectasias podem ser reversíveis com medidas terapêuticas precoces[26,27], mas essas crianças devem ser regularmente acompanhadas, uma vez que permanecem com maior risco de desenvolver novas bronquiectasias[1].

Houve predominância do comprometimento em lobos inferiores. Na literatura, as lesões bronquiectásicas são também mais comumente encontradas nos lobos inferiores, principalmente o lobo inferior esquerdo, provavelmente porque a depuração mucociliar é prejudicada pela força da gravidade[12-14]. A distribuição regional das bronquiectasias estão relacionadas a determinadas patologias. Por exemplo, o comprometimento dos lobos inferiores é mais comum na discinesia ciliar primária, imunodeficiências e síndromes aspirativas. Na fibrose cística, predomina os lobos superiores, e nas infecções por micobactérias não tuberculosas ocorre mais frequentemente o comprometimento do lobo médio e língula [2,16,17].

O presente estudo teve outras limitações. Os dados foram provenientes de prontuários e, dessa forma, foram identificadas incompletudes nas informações, principalmente em relação ao perfil bacteriológico das bronquiectasias, as alterações funcionais e a qualidade de vida.

Em conclusão, apesar de uma amostra proveniente de um centro de referência, houve um atraso no diagnóstico de bronquiectasias. Ademais, foi alta a prevalência de causas não definidas e de natureza pós-infecciosa. Dessa forma, sugerimos um maior investimento destinado à ampliação de recursos diagnósticos nos centros de referência. Faz-se necessária a instituição de protocolos específicos para investigação diagnóstica, tratamento e seguimento das bronquiectasias na faixa etária pediátrica adaptados à realidade local. A identificação de fatores de risco modificáveis nos permitirá, também, instituir medidas de prevenção e manuseio terapêutico precoce e adequado para as infecções respiratórias na infância.

REFERÊNCIAS

1. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. Lancet. 2018;392(10150):866-79.
2. Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin PTR, Figueiredo MRF, Gomes M, Freitas CG, et al. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. J Bras Pneumol. 2019;45(4):e20190122.
3. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. Task Force report: European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. Eur Respir J. 2005;26:8-14.
4. McCallum GB, Binks MJ. The epidemiology of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adolescents. Front Pediatr. 2017;5:27.
5. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, Allwood BW, Asher I, Bateman ED, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. Lancet. 2021;397(10277):928-40.
6. Nathan AM, de Bruyne JA, Eg KP, Thavagnanam S. Review: quality of life in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Front Pediatr. 2017;5:84.
7. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword – the model of bronchiecta-sis. Eur J Respir Dis Suppl. 1986;147:6-15.
8. Amaral SM. Adolescente com pneumonias recorrentes. Resid Pediatr. 2011;1(1):23-5.
9. Chang AB; Redding GJ. Bronchiectasis and Chronic Suppurative Lung Disease. In: Wilmott R, Bush A, Deterding R, Ratjen F, Sly P, Zar H, et al. Kendig and Chernick's. Disorders of the Respiratory Tract in Children. 9th ed. Amsterdã: Elsevier; 2019. p. 1645-95.
10. Poeta M, Maglione M, Borrelli M, Santamaria F. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adolescents: neglected and emerging issues. Pediatr Neonatol. 2020 Jun;61(3):255-62.
11. Kumar A, Lodha R, Kumar P, Kabra SK. Non-cystic fibrosis bronchiec--tasis in children: clinical profile, etiology and outcome. Indian Pediatr. 2015;52(1):35-7.
12. Kim HY, Kwon JW, Seo J, Song YH, Kim BJ, Yu J, et al. Bronchiectasis in children: 10-year experience at a single institution. Allergy Asthma Immunol Res. 2011;3(1):39-45.
13. Eralp EE, Gokdemir Y, Atag E, Ikizoglu NB, Ergenekon P, Yegit CY, et al. Changing clinical characteristics of non-cystic fibrosis bronchiecta-sis in children. BMC Pulm Med. 2020 Jun;20(1):172.
14. Satırer O, Mete Yesil A, Emiralioglu N, Tugcu GD, Yalcın E, Dogru D, et al. A review of the etiology and clinical presentation of non-cystic fibro-sis bronchiectasis: a tertiary care experience. Respir Med. 2018;137:35-9.
15. Goyal V, Grimwood K, Byrnes CA, Morris PS, Masters IB, Ware RS, et al. Amoxicillin-clavulanate versus azithromycin for respiratory exacerba-tions in children with bronchiectasis (BEST-2): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Oct;392(10154):1197-206.
16. Lee E, Shim JY, Kim HY, Suh DI, Choi YJ, Han MY, et al. Clinical char-acteristics and etiologies of bronchiectasis in Korean children: a multi-center retrospective study. Respir Med. 2019;150:8-14.
17. Shen-Hao L, Kin-Sun W, Sui-Ling L. Clinical analysis of Bronchiectasis in Taiwanese Children. Chang Gung Med J. 2004;27:122-8.
18. Kinghorn B, Singleton R, McCallum GB, Bulkow L, Grimwood K, Hermann L, et al. Clinical course of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in Alaska native children. Pediatr Pulmonol. 2018;53(12):1662-9.
19. Singleton R, Morris A, Redding G, Poll J, Holck P, Martinez P, et al. Bronchiectasis in Alaska native children: causes and clinical courses. Pediatr Pulmonol. 2000;29:182-7.
20. Karakoc GB, Inal A, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. Exhaled breath condensate MMP-9 levels in children with bronchiectasis. Pediatr Pul--monol. 2009;44:1010-6.

21. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. Paediatric lung disease: the need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. Thorax. 2004;59:324-7.
22. Munro KA, Reed PW, Joyce H, Perry D, Twiss J, Byrnes CA, et al. Re-view: quality of life in children with non-cystic fibrosis bronchiecta-sis. Front Pediatr. 2014;5:84.
23. Imam JS, Duarte AG. Non-CF bronchiectasis: orphan disease no long-er. Respir Med. 2020;166:105940.
24. Karadag B, Karakoc F, Ersu R, Kut A, Bakac S, Dagli E. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. Respiration. 2005;72(3):233-8.
25. Kapur N, Grimwood K, Masters IB, Morris PS, Chang AB. Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis. Pediatr Pulmonol. 2012;47(3):300-7.
26. Crowley S, Matthews I. Resolution of extensive severe bronchiectasis in an infant. Pediatr Pulmonol. 2010;45(7):717-20.
27. Gaillard EA, Carty H, Heaf D, Smyth RL. Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs. Eur J Radiol. 2003;47(3):215-20.