

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## LE MALATTIE POLMONARI PEDIATRICHE RARE 2.0

Le malformazioni polmonari  
congenite

La Discinesia Ciliare Primaria

Le bronchiectasie non correlate alla  
fibrosi cistica in età pediatrica

Le sindromi congenite  
da ipo-ventilazione centrale

CFTR patie

Il Network Europeo per le  
malattie polmonari rare (ERN-LUNG)



# INDICE

## Editoriale

---

Francesca Santamaria

## Le malformazioni polmonari congenite

---

Federica Annunziata, Francesco Borgia, Francesco Raimondi, Silvia Montella, Marco Poeta, Francesca Santamaria

## La Discinesia Ciliare Primaria

---

Nicola Ullmann, Lucia Lo Scalzo, Renato Cutrera

## Le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica in età pediatrica

---

Vittorio Romagnoli, Federica Zallocco, Alessandro Volpini, Salvatore Cazzato

## Le sindromi congenite da ipo-ventilazione centrale

---

Valeria Caldarelli

## CFTR patie

---

Elisabetta Bignamini, Federico Cresta, Barbara Messori, Irene Esposito, Antonella Lezo, Sara De Michelis, Elena Nave, Carlo Castellani

## Il Network Europeo per le malattie polmonari rare (ERN-LUNG)

---

Marco Poeta, Francesca Santamaria

# Pneumologia Pediatria

Volume 19, n. 73 - marzo 2019

## Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

## Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)  
Nicola Ullmann (Roma)

## Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

## Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)  
Filippo Bernardi (Bologna)  
Alfredo Boccaccino (Misurina)  
Attilio L. Boner (Verona)  
Mario Canciani (Udine)  
Carlo Capristo (Napoli)  
Fabio Cardinale (Bari)  
Salvatore Cazzato (Bologna)  
Renato Cutrera (Roma)  
Fernando M. de Benedictis (Ancona)  
Fulvio Esposito (Napoli)  
Mario La Rosa (Catania)  
Massimo Landi (Torino)  
Gianluigi Marseglia (Pavia)  
Fabio Midulla (Roma)  
Luigi Nespoli (Varese)  
Giorgio L. Piacentini (Verona)  
Giovanni A. Rossi (Genova)  
Giancarlo Tancredi (Roma)  
Marcello Verini (Chieti)

## Editore

Giannini Editore  
Via Cisterna dell' Olio 6b  
80134 Napoli  
e-mail: editore@gianninisp.it  
www.giannineditore.it

## Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl  
e-mail: info@centercongressi.com  
Napoli

## Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA  
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI  
Finito di stampare nel mese di gennaio 2019

# Le sindromi congenite da ipo-ventilazione centrale

*Congenital central hypoventilation syndromes*

---

**Valeria Caldarelli**

*UOC Pediatria, Azienda USL – IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova Reggio Emilia*

**Riassunto:** Tra le malattie polmonari pediatriche rare ci sono alcune sindromi congenite che determinano ipoventilazione centrale e quindi disturbi precoci del respiro. Tra queste la più nota è la sindrome congenita da ipoventilazione centrale o *central hypoventilation congenital syndrome*. I pazienti affetti non sono in grado di respirare autonomamente durante il sonno e per sopravvivere necessitano di ventilazione meccanica. Questa sindrome è comunque multisistemica per cui le alterazioni coinvolgono anche il sistema gastroenterico, cardiaco e nervoso. Tra le sindromi centrali, forse la più rara e meno conosciuta è la sindrome *rapid-onset obesity, hypoventilation, hypothalamic and autonomic dysfunction*, anche detta ROHHAD, che comporta obesità ad esordio rapido con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione e disregolazione autonoma. I bambini, infatti, mostrano un improvviso aumento di peso e successivamente una grave ipo-ventilazione alveolare, con rischio di arresto cardiorespiratorio.

**Parole chiave:** sindromi congenite, apnee centrali, ipo-ventilazione

**Summary:** Among rare pediatric lung diseases there are some congenital syndromes that cause central hypoventilation and early breathing disorders as a consequence. Among these syndromes the best known is the central hypoventilation congenital syndrome. Affected patients are unable to breathe independently during sleep and require mechanical ventilation to survive. This syndrome is however multisystemic so that its alterations also involve the gastrointestinal, cardiac and nervous system. Among central hypoventilation syndromes there is also the rapid-onset obesity, hypoventilation, hypothalamic and autonomic dysfunction (ROHHAD), characterized by obesity with rapid onset, hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation.

**Key words:** congenital syndromes, central apneas, hypoventilation

---

## PREMESSE

I disturbi precoci del respiro sono uno spettro molto ampio di alterazioni del centro nervoso che controlla il respiro. Alcuni di questi sono dovuti ad un complesso e non completamente spiegato sistema eziopatogenetico che comprende fattori fra loro correlabili, quali la prematurità, il basso peso alla nascita e fattori stressanti post-natali. I fenotipi più noti sono le apnee della prematurità, la sindrome della morte improvvisa del lattante e gli eventi che appaiono rischiosi per la vita o *apparent life-threatening events*. Tra i disturbi del centro del respiro vi sono altre patologie meno note e più rare, definite sindromi congenite da ipo-ventilazione centrale (CCHS) (1). Le CCHS sono state descritte per la prima volta nel 1970 come una disfunzione del sistema nervoso autonomo (SNA) con conseguente alterazione del controllo del respiro, che può risultare alterato o assente, con conseguente ipo-ventilazione episodica o prolungata nei primi mesi di vita, in assenza di evidente malattia metabolica, cardiopolmonare, neuromuscolare o cerebrale (2-4). Il termine CCHS ha sostituito la vecchia definizione coniata nel 1962 da Severinghaus di “sindrome di Ondine”, che origina da una leggenda. Nella tradizione germanica Ondine era una ninfa che s’innamorò di un uomo mortale. Quando l’uomo la tradì, il re delle ninfe lo punì con una maledizione che gli fece “dimenticare” di respirare una volta addormentato. Analogamente, i pazienti affetti da CCHS non sono in grado di respirare autonomamente durante il sonno e per sopravvivere hanno bisogno di ricorrere a dispositivi di ventilazione meccanica (1). I bambini con CCHS ipoventilano durante il sonno, con conseguente progressiva ipercapnia e ipossiemia.

La CCHS è associata a disfunzione generalizzata del SNA, compresa la regolazione cardiovascolare ed oftalmica. La malattia di Hirschsprung (HSCR) è associata nel 20% dei casi di CCHS e i tumori di origine neurale sono associati nel 5-10% dei casi (2, 3).

## EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

La CCHS è considerata una malattia molto rara, la cui prevalenza stimata in America è di 1 caso ogni 200,000 nati vivi (1), anche se si pensa che questo dato sia sottostimato. L'etiologia genetica della CCHS è supportata da varie evidenze. Essa è generalmente una patologia sporadica, ma casi familiari sono stati descritti in gemelli monozigoti (2,3). Circa il 20% dei casi di CCHS sono associati a HSCR (2,3).

I genitori dei pazienti affetti presentano sintomi disautonomici, suggerendo che le CCHS siano la manifestazione più grave di una patologia genetica eterogenea (8). Nel 2003, infatti, è stato scoperto il gene causante la CCHS, il *PHOX2B*, situato nell'esone 3 sul cromosoma 4 e che regola la respirazione autonoma (1). È stato recentemente stimato che dal 93% al 100% dei casi di CCHS sono dovuti ad una qualche mutazione del gene *PHOX2B* e che la trasmissione avviene come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta (8). Questo gene normalmente contiene una regione di ripetizione codificante 20-alanina (20/20) (1). Siccome la maggior parte delle mutazioni è di tipo duplicativo (PARM), gli studi hanno dimostrato una stretta correlazione tra la lunghezza del tratto espanso di alanine e la severità del fenotipo respiratorio. In particolare, i pazienti con duplicazioni più lunghe di alanine (+11 e +13) richiedono un supporto ventilatorio sia di giorno sia di notte. Al contrario, i pazienti con espansioni più corte (+5) mostrano un fenotipo assai meno grave, che talvolta può insorgere tardivamente (casi *late-onset*) o mostrare penetranza incompleta. Gli individui con mutazioni non duplicative (NPARM) hanno un fenotipo più grave, necessitano di un supporto ventilatorio continuo ed presentano un elevato rischio di sviluppare HSCR e tumori della cresta neurale (1, 8).

La patogenesi più accreditata di questa rara sindrome, così eterogenea dal punto di vista genetico, è quella che ne imputa la causa ad un deficit di funzionamento dei meccanismi che integrano gli *imput* dei chemocettori ai centri del respiro (6, 7). Bisogna però precisare che le CCHS sono una patologia multi-sistemica. Alcuni pazienti hanno un funzionamento alterato di vari centri del SNA, incluso quello cardiaco, esofageo, oculare e della sudorazione. Nei casi in cui CCHS si associa a HSCR, vi è anche un'alterazione della cresta neurale (2, 3).

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Dal punto di vista clinico, la CCHS può manifestarsi fin dalla nascita o comunque nei primi giorni di vita. Esiste tuttavia una forma tardiva, denominata *late-onset* (cioè ad insorgenza ritardata), che si può manifestare anche dopo l'anno di vita. La sintomatologia di esordio della CCHS può essere estremamente variabile, potendo coinvolgere non solo l'apparato respiratorio, come avviene nella grande maggioranza dei casi, ma anche il sistema gastroenterico, cardiaco e nervoso. Nonostante la difficoltà respiratoria neonatale sia la manifestazione clinica più frequente, gli episodi di cianosi ed apnea nei primi mesi di vita possono essere il sintomo d'esordio (3, 4). L'incapacità di mantenere una corretta ventilazione autonoma durante il sonno è la caratteristica fondamentale della sindrome ed è comune a tutti i pazienti. Indipendentemente dalla severità dell'ipoventilazione, infatti, chi è affetto da CCHS presenta una disfunzione dei chemocettori del centro del respiro, con conseguente assenza della risposta ventilatoria all'ipercapnia (2, 3, 5) ed all'ipossia sostenuta (2, 3). Inoltre, al quadro di ipoventilazione si possono associare altre patologie del SNA, come alterazione della pressione arteriosa sistemica, della frequenza respiratoria e del sistema nervoso enterico. In circa il 15-20% dei pazienti la CCHS si associa infatti al morbo di Hirschsprung e nel 5% dei pazienti ai tumori della cresta neurale, come il neuroblastoma.

In base al tipo di mutazione genetica, il fenotipo clinico dell'ipoventilazione può essere più o meno severo. Generalmente l'ipoventilazione può presentarsi unicamente durante il sonno profondo, con una respirazione normale durante la veglia; nei casi più gravi di ipoventilazione la respirazione si arresta completamente durante il sonno, con una grave ipoventilazione anche durante la veglia. La malattia si presenta quindi nei seguenti modi:

- necessità di ventilazione meccanica assistita dalla nascita;
- episodi di cianosi;
- eventi di rischio per la vita;
- infezioni polmonari gravi;
- scarso aumento di peso o crescita ridotta;
- sviluppo lento;
- insufficienza cardiaca;
- epilessia (crisi o convulsioni).

CCHS è una diagnosi di esclusione. Ciò significa che i disturbi cardiaci, neurologici, polmonari e generalizzati devono essere esclusi prima che venga ipotizzata la diagnosi di CCHS.

Nei bambini, la CCHS dovrebbe essere esclusa anche in presenza di uno dei suddetti sintomi e di uno dei seguenti:

- grave apnea durante il sonno;
- reazioni avverse all'anestesia;
- infezioni polmonari gravi che richiedano una ventilazione prolungata (1-3).

### APPROCCIO DIAGNOSTICO E FOLLOW-UP

Nei pazienti con i suddetti quadri clinici va innanzitutto esclusa/verificata l'ipoventilazione attraverso uno studio notturno della capnometria nel sonno, misurando l'anidride carbonica transcutanea o l'esalazione respiratoria di anidride carbonica di fine espirazione. In genere si esegue anche lo studio dell'ossimetria durante il sonno, anche se questo esame non è abbastanza sensibile per lo studio delle desaturazioni e/o apnee. A tal scopo si utilizzano quindi altri due esami: registrazione cardiorespiratoria durante il sonno. Questo studio rileva le pause apneiche, ma non fornisce informazioni sulla qualità del sonno;

poli-sonnografia. È l'esame diagnostico per le apnee e fornisce tutte le informazioni necessarie alla valutazione della respirazione durante il sonno. L'ipo-ventilazione diurna può essere diagnosticata attraverso il monitoraggio dei livelli di SpO<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> durante il giorno.

I pazienti con CCHS richiedono una valutazione semestrale e annuale per valutare i loro bisogni di ventilazione in veglia e/o sonno. Altri test che dovrebbero essere effettuati su base annuale comprendono il monitoraggio Holter pressorio di 72 ore, l'ecocardiogramma, la valutazione della disregolazione del SNA e la valutazione neuro-cognitiva. L'oftalmoplegia e altre anomalie oculari sono state a lungo riconosciute come occasionalmente presenti; pertanto, è necessaria una valutazione oftalmologica approfondita annualmente.

Secondo le linee guida dell'*American Thoracic Society*, per la diagnosi di CCHS è necessaria una mutazione nel gene *PHOX2B*. Se si sospetta una CCHS, è quindi consigliato eseguire un test per la ricerca della mutazione genetica o "Test di screening di *PHOX2B*". Se i risultati di questo test sono normali ma persiste il sospetto di CCHS, allora si dovrebbe eseguire il sequenziamento del gene (*PHOX2B Sequencing Test*) per ricercare le mutazioni rare del gene.

Oltre il 90% dei genitori non è portatore della mutazione genetica (1). Si ritiene che la mutazione genetica avvenga spontaneamente all'inizio della gravidanza, quando l'embrione è appena formato. Comunque, dato che il 5-10% dei genitori può essere portatore del gene, quando si rileva la mutazione genetica in un soggetto affetto, si raccomanda di testare anche i genitori.

### APPROCCIO TERAPEUTICO

Nonostante i grandi passi in avanti compiuti dalla ricerca, che hanno portato ad individuare il gene responsabile della CCHS, al giorno d'oggi purtroppo ancora non esiste una terapia in grado di "guarire" da questa sindrome, che comunque non si risolve spontaneamente, non risponde a stimoli farmacologici e non migliora con l'avanzare dell'età. Tutti i pazienti affetti sono costretti ad utilizzare dispositivi di ventilazione meccanica per poter garantire un adeguato scambio respiratorio durante il sonno e la gestione deve essere multidisciplinare per

scongiurare o monitorare le eventuali condizioni associate.

Non esiste una strategia ventilatoria unica nei pazienti con CCHS. La modalità di ventilazione deve essere stabilita in base all'età, alla gravità della malattia, alle preferenze dei genitori ed all'esperienza del centro specializzato che segue il paziente.

Ad oggi sono disponibili quattro tipi di supporti ventilatori:

- ventilazione tramite tracheotomia;
- ventilazione con maschera o ventilazione non invasiva (NIV);
- stimolazione diaframmatica;
- ventilazione a pressione negativa (NPV).

Gli obiettivi principali della ventilazione sono assicurare la pervietà delle vie aeree e garantire un'ottimale ventilazione ed ossigenazione. Sebbene in alcuni centri si utilizzi la NIV anche per i neonati ed i bambini affetti, le linee guida americane affermano che questa non è la modalità di ventilazione più adeguata da utilizzare (1). La ventilazione via tracheostomia è la modalità da preferire in quanto in grado di garantire ossigenazione e ventilazione ottimali, che sono fondamentali specie nei neonati e lattanti per un ottimale sviluppo neurocognitivo (1). Inoltre, è necessaria nella maggioranza dei neonati, nei pazienti dipendenti da ventilatore 24 ore su 24 ed in quelli che lo usano 12 ore o più al giorno o durante i periodi di veglia. La NIV può invece essere considerata nei bambini più grandi con età compresa tra i 6 ed 8 anni, in condizioni cliniche stabili e con necessità di supporto ventilatorio solo durante il sonno (1). I bambini più grandi richiedono la ventilazione tramite tracheotomia se hanno bisogno di ventilazione da svegli o se la ventilazione con maschera è considerata inadeguata o non sicura. Alcuni adulti affetti da CHS possono necessitare di ventilazione tramite tracheotomia anche se la NIV è la prima opzione (1). Attualmente esistono diverse tecniche, denominate di "stimolazione diaframmatica", che utilizzano dispositivi impiantati in grado di inviare stimoli elettrici al diaframma per azionarne la contrazione. Vi sono due modi in cui il diaframma può ricevere lo stimolo elettrico da un dispositivo impiantato:

- stimolazione diaframmatica diretta. Il dispositivo impiantato è collegato direttamente al diaframma, che riceve quindi direttamente gli stimoli elettrici;
- stimolazione del nervo frenico. Il dispositivo impiantato invia stimoli elettrici ai nervi frenici, che a loro volta inviano stimoli al diaframma. La stimolazione elettrica dei nervi frenici induce la contrazione diaframmatica e quindi l'inspirazione. Quando il trasmettitore smette di generare segnali, il diaframma si rilassa ed inizia l'espiazione passiva (1).

I vantaggi della stimolazione del nervo frenico sono maggiori nei pazienti che hanno bisogno del supporto ventilatorio 24 ore su 24. In questi pazienti gravemente affetti generalmente si utilizza il sistema di stimolazione (piccolo e facilmente trasportabile) durante il giorno, mentre durante la notte si utilizza la ventilazione a pressione positiva, in quanto la stimolazione per più di 12-15 ore al giorno non è raccomandata a causa del rischio di affaticamento neuromuscolare (1).

La sindrome caratterizzata da obesità ad esordio rapido con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione e disregolazione autonoma (*rapid-onset obesity, hypoventilation, hypothalamic and autonomic dysfunction*; ROHHAD)

La sindrome ROHHAD appartiene al gruppo delle ipoventilazioni centrali congenite dell'infanzia, ma tra queste è quella più rara e scoperta più di recente. Il nome è l'acronimo di obesità ad esordio rapido con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione e disregolazione autonoma. I bambini infatti mostrano segni e sintomi dopo i primi anni di vita, con rapido aumento di peso e successivamente disregolazione del SNA, ipoventilazione alveolare con rischio di arresto cardiorespiratorio e disfunzione ipotalamica. I tumori originanti dalla cresta neurale, come ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma, sono riportati nel 33% dei pazienti (11). La malattia non migliora con il tempo (11) e la sua causa non è nota. Inoltre, comporta una disfunzione dell'ipotalamo la cui esatta patogenesi è ad oggi oggetto di studio. Il registro europeo dei pazienti affetti da CCHS, compresi quelli con ROHHAD, sta cercando di raccogliere i dati sui rari casi descritti nel mondo per meglio definire questa malattia estremamente rara (11). Le per-

sono affette presentano una mobilità fisica e un intelletto normali ed hanno le stesse funzioni intellettive dei soggetti sani. Tuttavia, la malattia presenta diversi problemi associati, quali obesità, ipoventilazione, disfunzioni ormonali, alterato controllo della temperatura corporea, sudorazione e variazioni della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. I pazienti possono anche presentare variazioni del comportamento (come aggressività) o fame e sete eccessiva e disturbi oculari, come strabismo o anisocoria. L'obesità è un problema importante, che talvolta viene erroneamente ritenuta la causa dell'ipoventilazione, con conseguente mancata diagnosi di ROHHAD (11). I disturbi ormonali (diabete insipido centrale, ipotiroidismo, carenza di ormone della crescita e di corticotropina, pubertà ritardata) sono spesso congiunti. Anche la regolazione della sete e della fame, che dipende da un controllo ormonale, può essere imperfetta nella ROHHAD. Nei pazienti affetti è stato inoltre riferito lo sviluppo di tumori, motivo per cui essi devono essere sottoposti a *screening* oncologici (11).

L'ipoventilazione può presentarsi improvvisamente, talvolta dopo un episodio infettivo o dopo un'anestesia, e può anche provocare un improvviso arresto respiratorio. Ciò può essere evitato eseguendo uno studio del sonno nei bambini che sviluppano un'improvvisa obesità, in quanto questa manifestazione spesso precede l'ipoventilazione. Quest'ultima può avere diversi livelli di gravità. Alcuni pazienti possono presentare un'ipoventilazione esclusivamente notturna, altri 24 ore su 24. I soggetti che necessitano di ventilazione meccanica solo durante il sonno sono spesso gestiti tramite NIV, mentre coloro che hanno bisogno della ventilazione 24 ore su 24 sono trattati con ventilazione invasiva via tracheotomia (11, 12).

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Chang AB, Bush A, Grimwood K. *Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment*. Lancet 2018; 392: 866-879.
- (2) McCallum GB, Binks MJ. *The epidemiology of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adolescents*. Front Pediatr 2017; 5: 27.
- (3) Quint JK, Millett ERC, 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: 186-193.
- (4) Barker AF. *Bronchiectasis*. N Engl J Med 2002; 346: 1383-1393.
- (5) Cazzato S, Di Palma E, Bertelli L, et al. *Bronchiectasis in chronic cough*. Pneumol Ped 2013; 50: 26-35.
- (6) Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. *The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects*. BMC Pediatr 2014; 14: 4.
- (7) Goyal V, Grimwood K, Marchant J, et al. *Pediatric Bronchiectasis: no longer an orphan disease*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 450-469.
- (8) Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, et al. *The need to redefine noncystic fibrosis bronchiectasis in childhood*. Thorax 2004; 59: 324-327.
- (9) Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, et al. *British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*. Thorax 2010; 65: 1-58.
- (10) Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis*. Eur Respir J 2017; 50: 1700629.
- (11) Kapur N, Masters IB, Chang AB. *Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: What influences lung function stability?* Chest 2010; 138: 158-164.
- (12) Grillo L, Irving S, Hansell DM, et al. *The reproducibility and responsiveness of the lung clearance index in bronchiectasis*. Eur Respir J 2015; 46: 1645-1653.
- (13) Pizzutto SJ, Grimwood K, Bauert P, et al. *Bronchoscopy contributes to the clinical management of Indigenous children newly diagnosed with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2013; 48: 67-73.
- (14) Marsh RL, Thornton RB, Smith-Vaughan HC, et al. *Detection of biofilm in bronchoalveolar lavage from children with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 284-292.
- (15) Kapur N, Grimwood K, Masters IB, et al. *Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 300-307.
- (16) Gaillard EA, Carty H, Heaf D, et al. *Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs*. Eur J Radiol 2003; 47: 215-220.
- (17) Wurzel DF, Chang AB. *An update on pediatric bronchiectasis*. Expert Rev Respir Med 2017; 11: 517-532.
- (18) Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, et al. *Long term azithromycin for Indigenous children with non-cystic fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multi-centre, double-blind, randomised controlled trial*. Lancet Respir Med 2013; 1: 610-620.
- (19) Chalmers JD, Chotirmall SH. *Bronchiectasis: new therapies and new perspectives*. Lancet Respir Med 2018; 6: 715-726.
- (20) Goyal V, Grimwood K, Byrnes CA, et al. *Amoxicillin-clavulanate versus azithromycin for respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-2): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial*. Lancet 2018; 392: 1197-1206.
- (21) Holz O, Khalilieh S, Ludwig-Sengpiel A, et al. *SCH527123, a novel CXCR2 antagonist, inhibits ozone-induced neutrophilia in healthy subjects*. Eur Respir J 2010; 35: 564-570.
- (22) De Soyza A, Pavord I, Elborn JS, et al. *Randomised, placebo-controlled study of the CXCR2 antagonist AZD5069 in bronchiectasis*. Eur Respir J 2015; 46: 1020-1032.
- (23) Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. *Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression*. J Immunol 2004; 173: 2909-2912.