



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

Bruna Eduarda Madureira Carvalho

**“Implicações do tratamento de Bronquiectasias infetadas por  
*Mycobacterium kansasii*” – Caso Clínico**

Caso Clínico

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Prof. Dr. Tiago Alfaro

Dr. Paulo Cravo Roxo

Novembro de 2022

***“Implicações do tratamento de Bronquiectasias infetadas por  
Mycobacterium kansasii” – Caso Clínico***

**Autores:**

**B. Carvalho<sup>1</sup>.**

**P. Cravo Roxo<sup>2</sup>.**

**T. Alfaro<sup>3</sup>.**

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

<sup>2</sup> Centro de Diagnóstico Pneumológico de Coimbra, Portugal.

<sup>3</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

A correspondência deverá ser endereçada a Bruna Madureira Carvalho.

Morada institucional: Faculdade de Medicina-Universidade de Coimbra, Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra, Portugal.

Endereço eletrónico: uc2017265191@student.uc.pt

## LISTA DE ABREVIATURAS

***M. kansasii*** - *Mycobacterium kansasii*;

***P. aeruginosa*** - *Pseudomonas aeruginosa*;

**ECD**- Exames complementares de diagnóstico

**TC** - Tomografia computadorizada;

**LBA** - Lavado bronco alveolar;

***MNT*** - *Micobactérias não tuberculosas*;

***A. fumigatus*** - *Aspergillus fumigatus*;

**BTS** - British thoracic society;

**PCR** - Polymerase chain reaction;

**TGO** - Transaminase glutâmico-oxalacética;

**TGP** - Transaminase glutâmico-pirúvica;

**BSI** - *Bronchiectasis Severity Index*;

**R**- Rifampicina;

**H**- Isoniazida;

**E**- Etambutol;

## Resumo

As bronquiectasias são uma doença pulmonar crônica heterogênea, caracterizada por uma dilatação permanente dos brônquios, que provoca suscetibilidade à inflamação e infecção recorrentes. Esta doença propicia a colonização por diversos tipos de microrganismos. O *Mycobacterium kansasii* é uma importante causa de infecção pulmonar, sendo uma das seis micobactérias não tuberculosas mais vezes isolada.

Descrevo o caso de uma doente de 64 anos, do sexo feminino, médica, com bronquiectasias diagnosticadas em 2020. Após um episódio de hemoptises, é submetida a uma broncofibroscopia. A cultura do lavado bronco-alveolar isolou *Aspergillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Mycobacterium kansasii*. Iniciou terapêutica recomendada com isoniazida, rifampicina e etambutol, que suspendeu dois meses depois, por elevação das transaminases. Foram posteriormente reintroduzidas a isoniazida e depois a rifampicina. Uma vez que as transaminases aumentaram uma semana após o início da toma de rifampicina, esta foi suspensa. Iniciou-se então terapêutica com a associação de isoniazida, etambutol, levofloxacina e claritromicina. A doente mantém atualmente o tratamento, sem intercorrências significativas.

Discute-se que a doente terá de ser monitorizada até ao fim do tratamento para averiguar o sucesso do mesmo. A vigilância terá de ser mantida em consultas especializadas, para avaliar a evolução da doença de base. É também discutida a hipótese de tratar a infecção por *Pseudomonas aeruginosa* por esta se encontrar associada a um pior prognóstico.

Destaca-se a atitude vigilante que a equipa deve demonstrar, no sentido de evitar consequências de grande impacto na qualidade de vida dos doentes afetados. As exacerbações devem ser detetadas atempadamente e tratadas, vigiando possíveis intercorrências do tratamento instituído e atuando quando necessário.

**Palavras-chave:** Bronquiectasias; *Mycobacterium kansasii*; efeitos secundários.

## Abstract

Bronchiectasis are a heterogeneous chronic lung disease characterized by a permanent dilation of the bronchi, which causes susceptibility to recurrent inflammation and infection. This disease promotes colonization by various types of microorganisms. *Mycobacterium kansasii* is an important cause of lung infection, being one of the six nontuberculous mycobacteria most often isolated.

I describe a case of a 64-year-old woman, a doctor. She was diagnosed with bronchiectasis in 2020. After an episode of hemoptysis, she underwent bronchofibroscopy. The bronchial wash culture isolated *Aspergillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Mycobacterium kansasii*. She began recommended therapy with isoniazid, rifampicin and ethambutol, eventually suspending two months later, by increased transaminases. Isoniazid was later reinserted, followed by rifampicin to determine which of the drugs would be causing the liver reaction. Since transaminases increased one week after the start of rifampicin, it was discontinued. With the failure of first-line treatment, therapy was initiated with the combination of isoniazid, ethambutol, levofloxacin and clarithromycin. The patient currently maintains treatment, with no registered complications.

It is discussed that the patient will have to be monitored until the end of treatment. Monitoring will have to be maintained in specialized consultation to assess the evolution of the disease, acting when necessary. The hypothesis of treating *Pseudomonas aeruginosa infection* is also discussed because it is associated with a worse prognosis.

We highlight the vigilant attitude that the team must demonstrate, to avoid consequences of great impact on the quality of life of affected patients. Exacerbations should be detected and treated, watching for possible complications of the treatment instituted and acting when necessary.

**Keywords:** Bronchiectasis; *Mycobacterium kansasii*; side effects.

## Introdução

As bronquiectasias são uma doença pulmonar crónica heterogénea, caracterizada por uma dilatação permanente dos brônquios, que provoca suscetibilidade à inflamação e infeção recorrentes.<sup>1,2</sup>

A sua heterogeneidade é, desde logo, demonstrada pela sua etiologia, já que é uma doença que pode resultar de várias condições pulmonares ou sistémicas. São elas fibrose quística, doença pulmonar obstrutiva crónica, deficiência de  $\alpha$ 1- antitripsina, estando também associada a doenças do tecido conjuntivo, podendo até mesmo ser idiopática.<sup>2-4</sup>

A sua sintomatologia é também variável, já que além da produção crónica de expectoração, podem existir tosse, dispneia, compromisso da função respiratória e uma maior suscetibilidade a infeções.<sup>1,2</sup>

Quando, pelos sintomas e fatores de risco do doente, se suspeita de bronquiectasias, deve ser realizada uma radiografia torácica, seguida de uma tomografia computadorizada (TC) de alta resolução, que fará o diagnóstico, segundo a British Thoracic Society (BTS).<sup>3</sup> Schäfer et al<sup>2</sup> refere que a ressonância magnética pode ser ponderada no diagnóstico, já que não expõe o doente a radiação, com resultados semelhantes à TC. Nem sempre há uma correlação direta entre os achados radiológicos e a sintomatologia do doente e impacto na sua qualidade de vida<sup>2</sup>. Outros exames complementares de diagnóstico (ECD) podem ser usados para aferir a gravidade da doença e a influência desta condição no desenvolvimento de outras patologias. Pode destacar-se o estudo funcional respiratório e a broncofibroscopia, com cultura de lavado bronco-alveolar (LBA).<sup>1</sup>

Esta doença favorece a colonização por diversos tipos de microrganismos, desde vírus, como o *Rhinovirus* ou *coronavirus*, fungos, como o *Aspergillus* ou a *Candida albicans*, a bactérias, como a *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* e micobactérias não tuberculosas (MNT), como o *Complexo Mycobacterium avium* ou o *Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*).<sup>2</sup>

*M. kansasii* é uma importante causa de infecção pulmonar, sendo uma das seis MNT mais vezes isolada.<sup>5,6</sup> É considerada a mais patogénica dentro do seu género, já que é a MNT cujo isolamento se encontra mais vezes associado a clínica<sup>7</sup>. É, ao contrário das outras MNT, encontrada em água canalizada, em vez de cursos naturais de água e nos solos.<sup>5,7,8</sup> Não há casos descritos de transmissão entre humanos.<sup>7</sup>

A incidência de infecção por *M. kansasii*, bem como das outras MNT está a aumentar, o que poderá ser explicado pelo decréscimo de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. O envelhecimento da população, com o aumento da incidência de doenças pulmonares crónicas e a melhoria dos ECD, que permitem diagnósticos mais precoces, também explicam este fenómeno.<sup>9</sup>

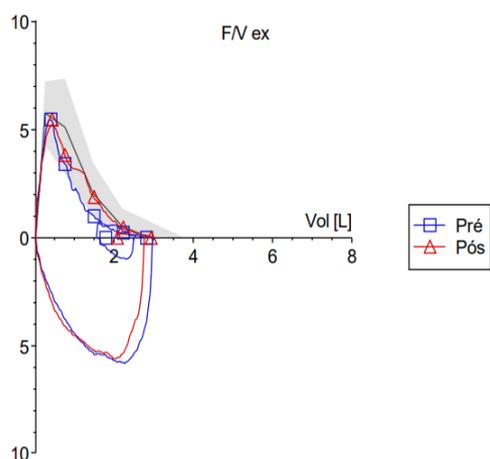
A clínica associada é maioritariamente pulmonar e similar à da tuberculose, com tosse, dispneia, dor torácica e hemoptises<sup>7</sup>. Sintomas constitucionais podem também ser descritos, desde astenia, cansaço, anorexia e perda de peso<sup>9</sup>. É frequente que estes sintomas passem despercebidos devido à sua semelhança com os das doenças de base, como as bronquiectasias, que propiciam a infecção por *M. kansasii*<sup>9</sup>. Mais raramente pode ter atingimento extrapulmonar, da pele, do sistema linfático, musculoesquelético e geniturinário.<sup>7</sup>

O diagnóstico de infecção por *M. kansasii* é obtido a partir de critérios de diagnóstico da BTS, que exigem um critério clínico e um microbiológico. O clínico refere-se a sintomas e/ou sinais radiológicos sugestivos de infecção, sem outra explicação para os mesmos.<sup>10</sup> O critério microbiológico exige uma cultura positiva para *M. kansasii* em duas expectorações colhidas em momentos diferentes ou numa recolha de LBA ou aspirado brônquico. A biópsia pode também ser usada, se se observar histopatologia coincidente.<sup>10</sup>

Com este caso clínico pretendo demonstrar o impacto que as bronquiectasias têm na qualidade de vida dos doentes, já que as infeções são frequentes e nem sempre o seu tratamento é simples. Destaco a atitude vigilante que os profissionais de saúde devem adotar relativamente a esta doença, às suas exacerbações e ao seu tratamento.

## Caso clínico

Descrevo o caso de uma doente de 64 anos, do sexo feminino, caucasiana, médica. Como antecedentes pessoais destacam-se Síndrome de Sjögren, com evolução de dez anos, à qual se associa uma inflamação crónica das vias aéreas. Foi diagnosticada com bronquiectasias a partir de uma TC realizada em 2020.



Foi também pedida uma espirometria, que revelou um padrão obstrutivo, com prova de broncodilatação positiva. A figura 1 evidencia a curva típica deste padrão, com uma altura inferior a esperada e uma concavidade superior pronunciada. Após administração de 400 µg de Salbutamol, houve uma melhoria nos parâmetros referidos (Tabela 1). Foi medicada com Spiolto (brometo de tiotrópio + Olodaterol) inalado e Acetilcisteína.

Figura 1 – Curva da espirometria realizada pela doente, evidenciando um padrão obstrutivo.

Tabela 1 – resultados da espirometria realizada pela doente, evidenciando um padrão obstrutivo, com prova de broncodilatação positiva.

	Ref.	Pré	Pré%Ref.	Pós	Pós%Ref.	(Pré/Pós)%
FVC	2,90	2,79	96,20	2,94	101,10	5,10
FEV 1	2,98	1,76	77,50	2,08	91,20	17,70
FEV1/FVC	78,88	63,12	80,00	70,73	89,40	18,10

Em outubro de 2021, numa consulta de seguimento das bronquiectasias descreve um episódio de hemoptises, motivo pelo qual é submetida a uma broncofibroscopia duas semanas depois. A cultura do LBA isolou *Aspergillus fumigatus*, *P. aeruginosa* e *M. kansasii* (Tabela 2). Foi também pedido um estudo analítico, que não revelou alterações de relevo.

Tabela 2 – resultados do LBA realizado pela doente a 20 de outubro de 2021, com o isolamento de *M. kansasii*, *P. aeruginosa* e *A. fumigatus*.

Parâmetro laboratorial	Resultado
<b>Bacteriologia</b>	
Células	Células epiteliais 10 - 25 p/Campo. Neutrófilos 10 - 25 p/Campo. MBN
Flora	Muitos bacilos Gram negativo.
<b>Cultura</b>	
Bactérias aeróbias	Positivo
Fungos leveduriformes	Negativo
Isolado	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Micobactérias</b>	
Microscópico	Bacilos ácido- álcool resistentes não observados
<b>Cultura</b>	
Meio sólido (Lowenstein):	Contaminado
Meio líquido	Positivo
PCR (Isolado)	<i>Mycobacterium Kansasii</i> - positivo
	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i> - negativo
<b>Micologia</b>	
<b>Cultura</b>	Fungos filamentosos - positivo
Isolado (microscópio)	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<b>Virologia</b>	
Biologia molecular	SARS-CoV-2 – Não detetado

Iniciou-se terapêutica recomendada para *M. kansasii* em novembro, com rifampicina, isoniazida e etambutol (R+H+E). Em janeiro, com dois meses de terapêutica, é detetada uma elevação significativa das transaminases, motivo pelo qual suspende tratamento. Os valores das transaminases regressam ao normal duas semanas depois. A reintrodução progressiva dos antibacilares inicia-se um mês após suspensão, com isoniazida (H). Mantendo-se os valores normais, reinicia-se rifampicina (R+ H) um mês e duas semanas após a reintrodução de isoniazida. Uma semana após voltar a tomar rifampicina dá-se uma nova ascensão das transaminases, pelo que suspende de vez este fármaco, tendo-se confirmado a intolerância da doente ao mesmo. Em abril retoma a associação isoniazida e etambutol e inicia a toma de levofloxacina (H+E+levofloxacina). Tolerando bem esta associação, em maio é adicionada claritromicina

(H+E+levofloxacina+claritromicina). Mantém-se atualmente com esta terapêutica, com boa tolerância (Figura 2). Os testes de alergias aos fármacos iniciais foram negativos.

Entretanto, surgiram outras intercorrências durante o tratamento. A doente sofreu uma perda ponderal de 12%, com rebote marcado no seu estado geral, tendo sido descrita astenia e cansaço significativos. Esta perda de peso deve-se, em parte, à anorexia marcada da doente nos primeiros meses de tratamento, devido ao quadro depressivo que desenvolveu ao longo do processo. Associadamente, inicia parestesias nos membros inferiores, apesar da toma de piridoxina ter sido iniciada no momento da restante terapêutica, pelo que a dose foi aumentada para 80mg por dia, o dobro do habitual.

O LBA foi repetido em maio de 2022 e não foi isolado nenhum microrganismo de relevo (Tabela 3). O estudo analítico não revelou alterações.

Tabela 3- resultados do LBA realizado pela doente a 2 de maio de 2022, evidenciando a negativização das culturas.

Parâmetro laboratorial	Resultado
<b>Bacteriologia</b>	
Células	Células epiteliais 10 - 25 p/Campo. Neutrófilos < 10 p/Campo
Flora	Pobre e mista
<b>Cultura</b>	Pobre e polimicrobiana
<b>Micobactérias</b>	
Microscópico	Bacilos ácido- álcool resistentes não observados
<b>Cultura</b>	
Meio sólido (Lowenstein):	Negativo
Meio líquido	Negativo
PCR (Isolado)	Mycobacterium kansasii – negativo
	Mycobacterium tuberculosis - negativo
<b>Micologia</b>	
<b>Cultura</b>	Fungos filamentosos - negativo
<b>Virologia</b>	
Biologia molecular	Citomegalovírus - Não detetado

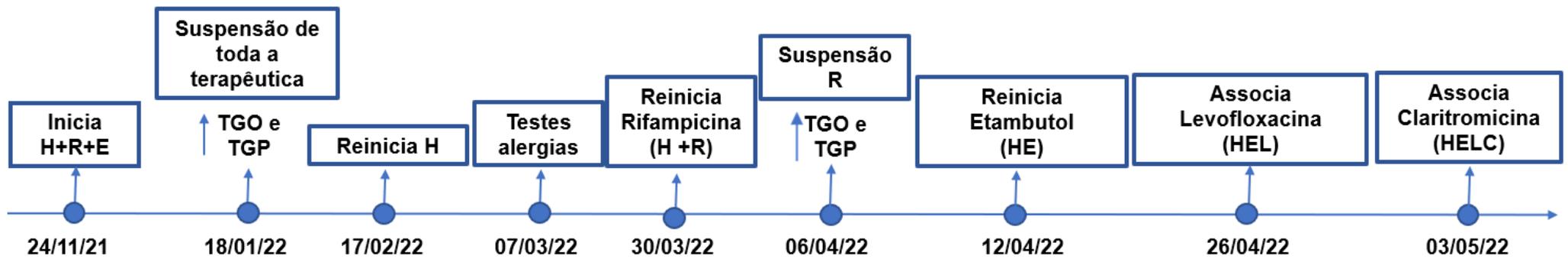


Figura 2- cronograma do tratamento da doente. Estão representados os momentos de início das reações adversas, das medidas tomadas e as datas de reintrodução e/ou início dos fármacos.

Legenda: **H-** Isoniazida; **R-** Rifampicina; **E-** Etambutol; **L-** Levofloxacina; **C-** Claritromicina

A TC de alta resolução realizada em abril de 2022 mostra bronquiectasias dispersas, algumas preenchidas, bem como múltiplas áreas de micronodulação centrolobular difusa, nalguns pontos com morfologia “tree-in-bud”, o que corresponde a um agravamento relativamente à feita em 2020 (figura 3).

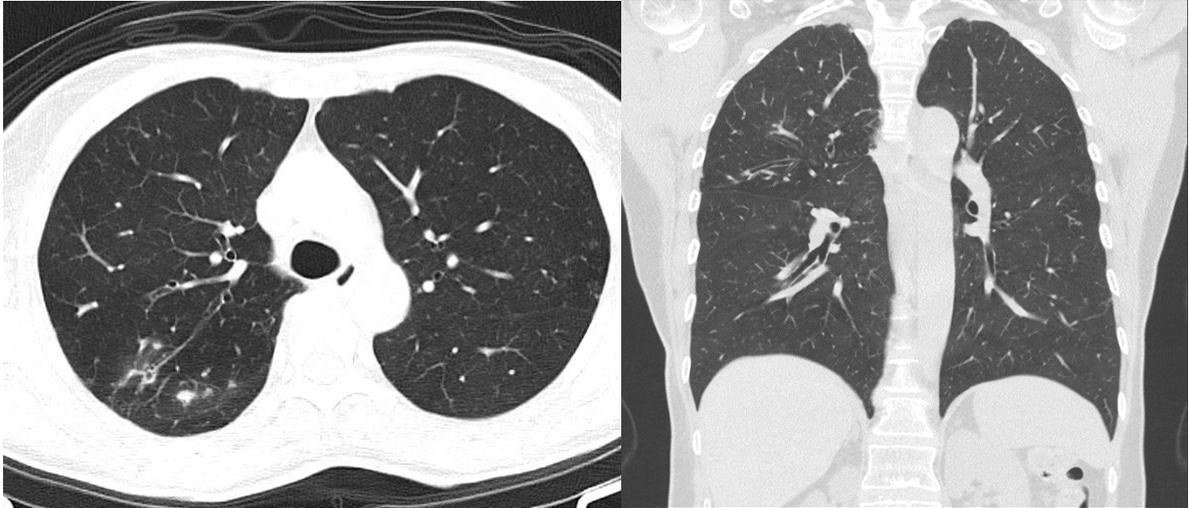


Figura 3 - TC realizada em abril. Relatório descreve bronquiectasias dispersas, algumas preenchidas, bem como múltiplas áreas de micronodulação centrolobular difusa, nalguns pontos com morfologia “tree-in-bud”, traduzindo patologia das pequenas vias aéreas.

A doente mantém seguimento mensal, que continuará pelo menos até 12 meses após a negativização das culturas de expetoração. O controlo analítico será realizado mensalmente. A doente encontra-se com estado geral melhorado e já recuperou o peso perdido.

## Discussão

Doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren, estão associadas ao desenvolvimento de bronquiectasias. Assim, está recomendado que doentes com doenças do tecido conjuntivo e com tosse crónica e infeções respiratórias recorrentes sejam submetidos a exames de diagnóstico para esta doença, como a radiografia torácica e a TC.<sup>3</sup>

As bronquiectasias devem ser vigiadas em consultas anuais, para monitorização e deteção de exacerbações. Exames como a TC e a cultura de expectoração devem ser repetidos rotineiramente. Scores de gravidade, como o FACED e o BSI podem ser usados para estadiar a doença.<sup>3</sup> O BSI é um melhor preditor de prognóstico, já que inclui as exacerbações do doente.<sup>3</sup>

O tratamento inclui cinesioterapia, inalação de soluções hipersalinas como o manitol para facilitar a limpeza, e broncodilatadores. A vacinação para a gripe (Influenza) e para *Streptococcus pneumoniae* (Pn23) é recomendada.<sup>3</sup> As indicações para o uso de corticosteroides e antibióticos não são consensuais, sendo estes mais reservados para exacerbações.<sup>3,11</sup> Em fases mais avançadas são aconselhados antibióticos inalados de longa duração, como os macrólidos.<sup>3</sup> Cirurgia pode ser ponderada em bronquiectasias localizadas e unilaterais. O transplante pulmonar está reservado a casos mais graves e refratários a tratamento médico.<sup>3,11</sup>

A doente referiu hemoptises em consulta, levantando a suspeita de exacerbação causada por infeção ou até mesmo carcinoma. Com estas suspeitas próximo passo é a broncofibroscopia com recolha de LBA.<sup>3,10</sup> Nesta cultura foram isolados 3 microrganismos.

A colonização por *P. aeruginosa* ocorre em cerca de 25% dos doentes com bronquiectasias, sendo a colonizadora mais comum.<sup>12</sup> Doentes com esta bactéria têm um risco acrescido de desenvolver complicações das bronquiectasias, com mais hospitalizações, aumentando mesmo a mortalidade.<sup>3,12</sup> Poderia ter sido ponderado o

tratamento com colistina inalada ou ciprofloxacina oral, melhorando o outcome da doente.<sup>3</sup>

O isolamento de *A. fumigatus* no LBA poderia levar à suspeita de aspergilose broncopulmonar alérgica, mas seria uma hipótese facilmente descartada pela ausência de história de asma e pelos valores normais de eosinófilos no hemograma. Por outro lado, a contaminação das culturas por estes fungos é comum nesta doença.<sup>3</sup>

As normas para o tratamento da *M. kansasii* foram seguidas. A terapêutica de primeira linha<sup>10</sup> foi instituída e foram tomadas medidas para a monitorização dos efeitos secundários.

Mundialmente, a prevalência de efeitos adversos dos fármacos de primeira linha vai de 69 a 96%.<sup>13</sup> O atingimento gastrointestinal é frequente e não está relacionado com nenhum fármaco em específico.<sup>9,13</sup> Já a hepatotoxicidade é mais frequentemente ligada à toma de H, embora não seja raro ser efeito adverso da R, como descrito neste caso. Pode ser evidente apenas pelo aumento assintomático das transaminases, no entanto podem ocorrer também reações mais graves, chegando mesmo a ser descritos casos de falência hepática aguda.<sup>9,13</sup> A R relaciona-se ainda com fenómenos imunes, como púrpura trombocitopénica imune, anemia hemolítica, vasculites e lesão renal, como a nefrite intersticial aguda.<sup>9,13</sup> A H está também associada a neuropatias e outras entidades neurológicas, como insónias ou depressão, pela interferência que tem com o funcionamento do sistema nervoso central.<sup>13</sup> O E pode ter atingimento ocular, sendo a nevrite ótica retro-bulbar a reação adversa mais temida.<sup>9,13</sup>

Foram realizadas culturas de expectoração e LBA ao longo do tratamento, tal como estipulado nas guidelines da BTS.<sup>10</sup> A associação de piridoxina está recomendada quando a terapêutica inclui isoniazida, para redução do risco de neuropatia periférica.<sup>10</sup> O processo de descontinuação e reintrodução faseada dos fármacos decorreu conforme o esperado, tendo-se atingido bons resultados.

A orientação desta doente foi bem conseguida e foram tomadas as decisões mais acertadas, segundo as normas mais recentes. A monitorização do tratamento terá de

ser mantida até 12 meses após negativização das culturas, com TC e estudo analítico.<sup>10</sup> Deverá ser ponderada a erradicação de *P. aeruginosa*, devido à melhoria de prognóstico associada.<sup>3,10,12</sup> A doente deverá manter as consultas de seguimento especializadas, realizando exames de estadiamento como a TC, a espirometria, a cultura de expetoração e scores de gravidade entre uma a duas vezes por ano<sup>3</sup>.

## **Conclusão**

Este caso clínico é relevante porque as bronquiectasias são uma doença muito prevalente a nível mundial. Já os casos de infeção por esta bactéria descritos são raros. Deste modo, este trabalho destaca a atitude vigilante que a equipa deve demonstrar, no sentido de evitar consequências de grande impacto na qualidade de vida dos doentes afetados. As exacerbações devem ser detetadas atempadamente e tratadas, vigiando possíveis intercorrências do tratamento instituído e atuando quando necessário.

## Referências bibliográficas

1. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest*. 2017 May 1; 151(5):982–92. PubMed; PMID:27889361
2. Schäfer J, Griese M, Chandrasekaran R, Chotirmall SH, Hartl D. Pathogenesis, imaging and clinical characteristics of CF and non-CF bronchiectasis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018; 18: 2–11. PubMed; PMID:29788954
3. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, de Soyza A, Stuart Elborn J, Andres Floto R, et al. British thoracic society guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. BMJ Publishing Group. 2019; 74: 1–54.
4. Martínez-García MA, Oliveira C, Máiz L, Girón RMa. Bronchiectasis: A Complex, Heterogeneous Disease. *Arch Bronconeumol*. 2019 Aug 1; 55(8):427–33. PubMed; PMID: 31005356
5. Bakula Z, Kościuch J, Safianowska A, Proboszcz M, Bielecki J, van Ingen J, et al. Clinical, radiological and molecular features of *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease. *Respir Med*. 2018 Jun 1; 139:91–100. PubMed; PMID:29858008
6. Huang HL, Lu PL, Lee CH, Chong IW. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020; 119:51–7. PubMed; PMID:32505588
7. Johnston JC, Chiang L, Elwood K. *Mycobacterium kansasii*. *Microbiol Spectr*. 2017 Feb 24; 5(1): 1-9. PubMed; PMID: 28185617
8. Griffith DE. Management of disease due to *Mycobacterium kansasii*. *Clin Chest Med*. 2002; 23: 613-21. PubMed; PMID: 12370997.
9. Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, Lange C. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration*. 2016; 91: 386–402. PubMed; PMID:27207809
10. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. BMJ Publishing Group. 2017; 72: 1–64.
11. Rademacher J, Welte T. Bronchiectasis- Diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Dec 2;108(48): 809-15. PubMed; PMID: 22211147.
12. Kwok WC, Ho JCM, Tam TCC, Ip MSM, Lam DCL. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* colonization in non-cystic fibrosis bronchiectasis and clinical implications. *Respir Res*. 2021 Dec 1; 132: 2-8. PubMed; PMID:33910573.
13. Prasad R, Singh A, Gupta N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. *Indian Journal of Tuberculosis*. Tuberculosis Association of India; 2019; 66: 520–32.

