

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI**

Ciclo XXXII°

Settore Concorsuale: 06/G1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/38

**RUOLO DELL'ECOGRAFIA POLMONARE NELLA GESTIONE
DELLA BRONCHIOLITE ACUTA**

Presentata da: Dott.ssa Carlotta Biagi

Coordinatore Dottorato

Prof. Fabio Piscaglia

Supervisore

Prof. Giacomo Faldella

Esame finale anno 2020

INDICE

1. INTRODUZIONE	2
1.1 Bronchiolite acuta	2
1.2 Radiografia toracica	3
1.2.1 La Radiografia toracica nella bronchiolite	3
1.2.2 La Radiografia toracica nella polmonite.....	4
1.3 Ecografia polmonare.....	7
1.3.1 Generalità.....	7
1.3.2 Ecografia polmonare in pediatria.....	11
2. SCOPO DEL PROGETTO DI RICERCA	14
3. MATERIALI E METODI	15
3.1 Casistica	15
3.2 Dati raccolti.....	16
3.3 Esami radiologici	18
3.4 Analisi statistica	21
4. RISULTATI	24
4.1 Caratteristiche dei soggetti arruolati	24
4.2 Concordanza ecografica inter-operatore	29
4.3 Radiografia toracica ed Ecografia polmonare a confronto	31
4.4 Correlazione tra anomalie ecografiche e decorso clinico	34
5. DISCUSSIONE	38
6. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE	45
7. BIBLIOGRAFIA	46

1. INTRODUZIONE

1.1 BRONCHIOLITE ACUTA

La bronchiolite è la principale causa di infezione acuta delle vie aeree inferiori e conseguente ospedalizzazione nei bambini di età inferiore all'anno (1, 2). L'eziologia è virale e il patogeno più frequentemente coinvolto è il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), responsabile del 50-80% dei casi, con picco epidemico in inverno e inizio primavera (3). Altri possibili patogeni comprendono Rhinovirus, Metapneumovirus, Adenovirus, Influenza, Parainfluenza e Coronavirus, che nel 10-40% dei casi possono concorrere allo sviluppo della bronchiolite (4).

Le linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) (5), quelle inglesi del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (6) e il documento di Consensus della Società Italiana di Pediatria (SIP) (1) sono concordi nell'affermare che la diagnosi di bronchiolite è anamnestica e clinica. I criteri clinici che orientano la diagnosi comprendono la combinazione variabile di tosse secca, tachipnea con impegno dei muscoli respiratori e il riscontro all'auscultazione toracica di rumori umidi crepitanti e/o wheezing; può associarsi iperpiressia in oltre il 50% dei casi (2). La diagnosi è supportata da criteri anamnestici, ovvero dalla comparsa di sintomi di infezione delle alte vie respiratorie nei 2-3 giorni precedenti, durante un periodo epidemico e spesso in concomitanza con un quadro di flogosi delle alte vie aeree di un parente, di solito un fratello. Il trattamento è rappresentato dalla terapia di supporto che prevede il mantenimento di una corretta idratazione e alimentazione per via enterale o parenterale e la somministrazione di ossigeno in casi selezionati (1, 5). L'impiego di broncodilatatori, adrenalina inalatoria e corticosteroidi sistemici si è rivelato sostanzialmente inefficace, per cui non viene raccomandato per il trattamento della bronchiolite acuta (1, 5). La somministrazione routinaria di antibiotici è una pratica errata che non fornisce alcun beneficio (7) e anche l'effetto antiinfiammatorio dei macrolidi emerso da studi preliminari non è stato successivamente confermato (8,9).

1.2 RADIOGRAFIA TORACICA

1.2.1 LA RADIOGRAFIA TORACICA NELLA BRONCHIOLITE

In accordo con le linee guida internazionali (1,5,6) la radiografia (Rx) del torace andrebbe riservata ai casi severi di bronchiolite che richiedono il ricovero in rianimazione, presentano segni di complicanze respiratorie - quali insufficienza respiratoria o pneumotorace - o che hanno importanti comorbidità (es. tracheomalacia, malattie neuromuscolari, displasia broncopolmonare) che rendono difficile la clearance polmonare delle secrezioni e facilitano l'insorgenza di complicazioni (1,5). Nonostante ciò, la Rx del torace continua ad essere effettuata in oltre il 50% dei pazienti pediatrici ospedalizzati, con una grande variabilità tra i diversi ospedali (24-77%) (10,11). Ciò determina l'esposizione non giustificata a radiazioni ionizzanti in soggetti di età pediatrica, con conseguente lieve ma reale incremento del rischio di sviluppare neoplasie (12,13). Infatti i bambini e gli adolescenti sono particolarmente vulnerabili al danno causato dalle radiazioni ionizzanti a causa del maggior numero di divisioni cellulari che deriva dall'esponenziale crescita dell'organismo dei bambini (14,15). Considerando inoltre l'aspettativa di vita più lunga e il maggiore tempo a disposizione per l'accumulo di mutazioni indotte, è chiaro che in bambini così piccoli anche la minima esposizione non può essere trascurata (16). Il rischio di sviluppare una neoplasia a seguito dell'esposizione alla stessa dose di radiazioni è 10-15 volte maggiore in un bimbo di un anno rispetto ad un adulto di 50 anni. Per tali motivi in età pediatrica è necessario valutare metodi diagnostici alternativi che non richiedano l'uso di radiazioni ionizzanti (15).

L'elevato ricorso all'RX del torace nei pazienti con bronchiolite acuta deriva perlopiù dalla compresenza di febbre e distress respiratorio, che induce nel clinico il sospetto di sovra-infezione batterica polmonare. Tale evenienza viene indicata nella pratica clinica con il termine di bronchiolite acuta complicata. La sua incidenza in letteratura varia dal 9.7% (17) fino al 42% nei casi severi che richiedono il trasferimento in terapia intensiva (18). Tale variabilità può dipendere da numerosi fattori, quali l'età dei soggetti, la severità della bronchiolite, il setting ospedaliero considerato (Pronto soccorso pediatrico, Reparto di Pediatria o Terapia Intensiva), la percentuale di soggetti sottoposti a Rx torace e i criteri diagnostici utilizzati per la definizione di polmonite batterica.

Il ruolo della Rx del torace, considerato fino a pochi anni fa il gold standard per la diagnosi di polmonite, è stato notevolmente ridimensionato nelle ultime linee guida internazionali, perché non ritenuto strettamente necessario in presenza di una chiara diagnosi clinica (19).

La radiografia resta comunque indicata nei bambini con sospetta polmonite e quadro clinico moderato-severo che necessitano di ricovero, ovvero in presenza di: saturazione di ossigeno inferiore o uguale al 92%, rifiuto dell'alimentazione o segni di disidratazione, tachicardia, tempo di refill capillare maggiore di 2 secondi, distress respiratorio moderato-severo, episodi di apnea o presenza di cianosi (19, 20). Tali reperti clinici si possono riscontrare in corso di bronchiolite acuta e da ciò deriva il frequente ricorso alla RX del torace in questi pazienti.

Tuttavia numerosi studi hanno documentato una significativa variabilità inter-operatore nella diagnosi radiografica di polmonite (21-24), insieme alla scarsa sensibilità della radiografia nel distinguere tra eziologia virale e batterica (25-27). Ciò risulta particolarmente importante in corso di bronchiolite, dove la radiografia del torace può evidenziare infiltrati parailari peribronchiali multipli e aree atelettasiche, che possono essere scambiati per addensamenti batterici (1, 28). Una recente meta-analisi condotta da *Chao et al.* (29) riporta che la percentuale di reperti radiografici anomali riscontrati in pazienti con bronchiolite semplice è del 7-23%, sottolineando che il tasso di falsi positivi in cui si incorre mediante questa tecnica radiografica non è trascurabile. Questo spiega come mai nei pazienti con bronchiolite sottoposti a radiografia del torace sia stata osservata una maggiore tendenza alla somministrazione di antibiotici, in assenza di una variazione significativa dell'outcome (28,7). Ne consegue un aumentato rischio di eventi avversi e di sviluppo di antibiotico-resistenza, oltre all'aumento della spesa sanitaria (13).

1.2.2. LA RADIOGRAFIA TORACICA NELLA POLMONITE

Nel 2005 il gruppo di lavoro della World Health Organization (WHO) chiamato "WHO Standardization of Interpretation of Chest Radiographs" (WHO-SICR) ha elaborato una definizione radiografica standardizzata di polmonite acquisita in comunità (CAP), allo scopo di superare i limiti dell'interpretazione della radiografia toracica, soggetta a grande variabilità inter-operatore (30).

Secondo la WHO-SICR, per "polmonite confermata radiologicamente" (*radiologically confirmed pneumonia*) o *primary end-point pneumonia* (RX WHO-CAP) si intende il riscontro radiografico di polmonite alveolare, definita dalla presenza di un consolidamento lobare, sub-lobare oppure interessante l'intero polmone, che può contenere broncogrammi

aerei e può essere associato a effusione pleurica (30). Tale entità radiologica è quella che più frequentemente si associa ad eziologia batterica (27).

In base a quanto esposto, la presenza di polmonite alveolare classica è stata utilizzata come parametro di riferimento per valutare la presenza di infezione batterica; gli infiltrati interstiziali, infatti, possono essere caratteristici anche di eziologia virale.

Il fine pratico di tale definizione è quello di individuare le polmoniti batteriche prevenibili mediante vaccinazione, in particolar modo quelle causate da *Haemophilus Influenzae* di tipo B e *Pneumococco* (30).

La definizione WHO è stata però messa in discussione per la sua verosimile sottostima dei casi di polmonite batterica (31-33). Allo scopo di aumentare l'accuratezza diagnostica della Rx del torace nella diagnosi di polmonite, negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi volti ad indagare l'utilità dei parametri laboratoristici nel differenziare i processi virali da quelli batterici. Una meta-analisi condotta da *Flood et al.* sulla distinzione dell'eziologia della CAP pediatrica, ha evidenziato come i livelli di PCR superiori a 4 – 6 mg/dL associati al riscontro di consolidamento alla radiografia siano suggestivi di polmonite batterica (34). Altri studi hanno in seguito analizzato l'associazione fra reperti radiografici e PCR al fine di stimare l'efficacia dei vaccini contro *Haemophilus Influenzae* e *Pneumococco* nella prevenzione dell'epidemia di polmonite (35-37). Il gruppo di lavoro di *Madhi et al.* ha indagato se i livelli di PCR (messi a confronto con i reperti radiografici indicativi di polmonite alveolare) potessero rappresentare un'utile misura dell'efficacia vaccinale del vaccino anti-pneumococcico coniugato 9-valente (PCV)(35). Nell'analisi, sono stati considerati come polmoniti non solo i reperti radiografici di polmonite alveolare, ma anche i reperti con infiltrati non alveolari associati a una $PCR \geq 4$ mg/dl. Utilizzando questo nuovo end-point, l'efficacia vaccinale aumentava dal 21% al 64% nei pazienti HIV negativi e dal 9 al 52% in quelli sieropositivi. Gli autori concludono affermando che i livelli di $PCR \geq 4$ mg/dl considerati insieme al reperto radiografico permettono una stima migliore dell'efficacia del PCV nel prevenire la polmonite, rispetto a quella ottenuta mediante la sola definizione radiografica. Il lavoro si conclude pertanto con l'auspicio che la PCR venga utilizzata come marker di polmonite pneumococcica nei futuri studi condotti per indagare l'efficacia vaccinale (35). Tale proposta è stata accolta con favore da due successive sperimentazioni condotte in Paesi in via di sviluppo, dove la polmonite rappresenta la prima causa di mortalità infantile (36, 37). La prima sperimentazione è un trial clinico sull'efficacia del vaccino coniugato alla proteina D contro l'*Haemophilus Influenzae* (PHiD-

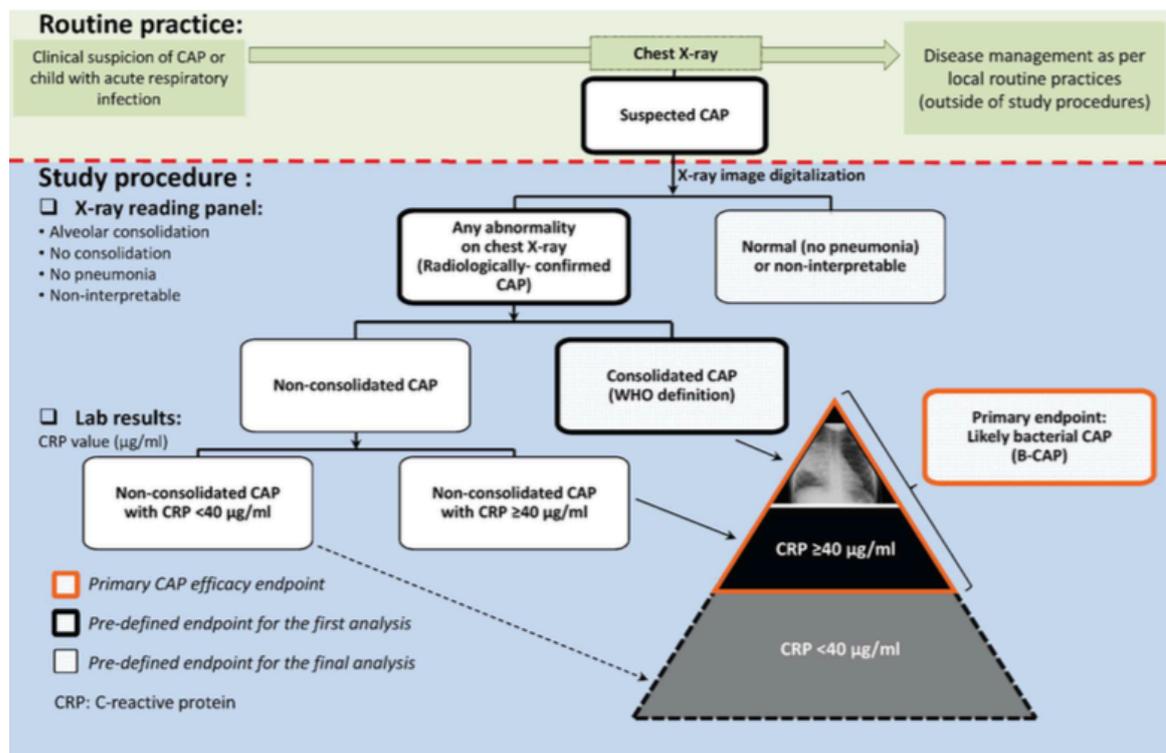
CV) condotto in America del Sud. In tale studio è stata coniata e applicata la nuova definizione di polmonite *likely bacterial CAP (B-CAP)* (36).

La *B-CAP* è una “polmonite batterica presunta” sulla base di:

- Presenza di una polmonite confermata radiologicamente secondo la definizione classica WHO di primary end-point pneumonia;
- oppure
- Presenza di infiltrati non alveolari associati a $PCR \geq 4$ mg/dl.

L’algoritmo diagnostico utilizzato in tale per la diagnosi di *B-CAP* è riportato in Figura 1.

Figura 1. Algoritmo diagnostico utilizzato per la diagnosi di “*likely bacterial CAP*” nello studio di *Tregnagli et al.* (36).



La stessa definizione è stata utilizzata anche in uno studio successivo condotto in Sud Africa con lo scopo di stimare l’efficacia del vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente nella prevenzione della polmonite (37). Grazie alla nuova definizione di *B-CAP*, l’efficacia vaccinale del vaccino PHiD-CV è risultata del 22% (36) e quella del vaccino anti-pneumococcico del 39% (37).

In conclusione, dai trial clinici riportati emerge come l'utilizzo della definizione B-CAP abbia portato ad un aumento della sensibilità nell'identificazione dell'incidenza di polmoniti prevenute tramite vaccinazione, senza alterarne la specificità, confermandosi uno strumento utile nell'individuazione della polmonite a eziologia batterica (31, 35, 38).

Studi futuri sono necessari per supportare tale ipotesi e per valutare se i valori di PCR possano essere uno strumento utile anche nei pazienti con bronchiolite acuta e sospetta concomitante infezione batterica polmonare.

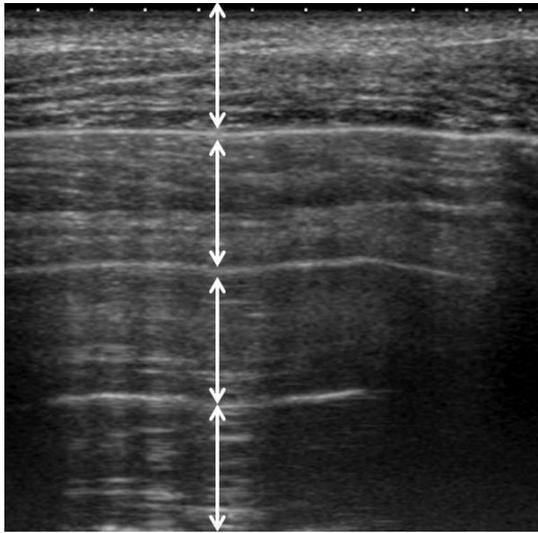
1.3 ECOGRAFIA POLMONARE

1.3.1 GENERALITÀ

L'utilizzo dell'ecografia per lo studio del polmone è una tecnica di recente applicazione. Nella XVIII edizione del "Trattato di medicina Interna di Harrison" pubblicato nel 2009 si afferma che l'ecografia non è utile per la valutazione del parenchima polmonare, poiché l'energia degli ultrasuoni viene rapidamente dissipata nell'aria. In effetti nel polmone normale costituito in massima parte di aria, gli ultrasuoni vengono interamente riflessi e l'esame dei campi polmonari si riduce allo studio della pleura (39). In particolare i due foglietti pleurici appaiono come un'unica immagine iper-riflettente, detta linea pleurica. In condizioni fisiologiche la linea pleurica si muove in maniera sincrona con il respiro (*sliding sign*), in seguito allo scivolamento del foglietto pleurico viscerale su quello parietale. L'assenza di *sliding* può indicare l'interposizione di aria tra i due foglietti pleurici (pneumotorace) o la mancata espansione del polmone (atelettasia, assenza di ventilazione), oltre che l'assenza di attività respiratoria (apnea, arresto respiratorio). In assenza di patologia polmonare, al di sotto della linea pleurica si apprezzano le cosiddette *linee A*: artefatti da riverberazione orizzontali che si ripetono ad intervalli costanti e costituiscono una rappresentazione speculare della linea pleurica. La presenza di linee A associate a *sliding sign* identificano una condizione di normalità (39) (Figura 2).

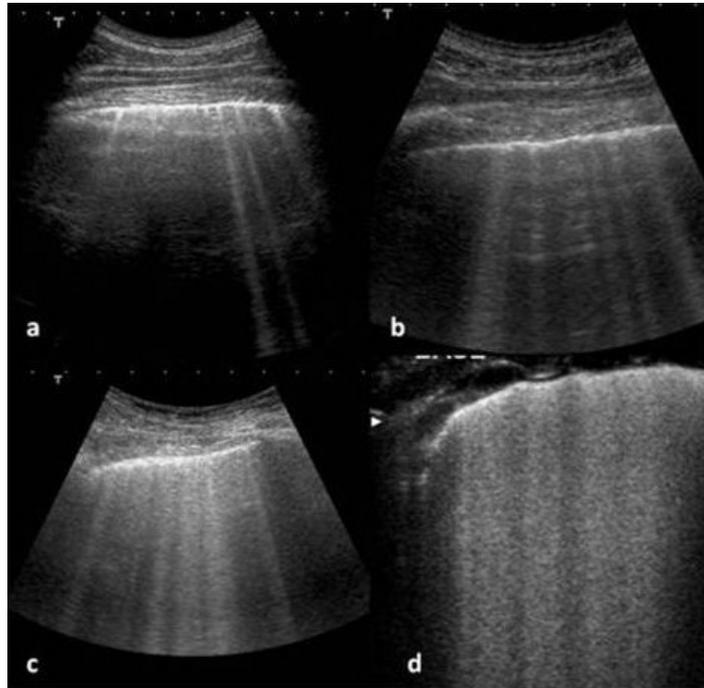
Figura 2. Polmone normale. Si apprezzano le linee A, equidistanti una dall'altra, espressione del riverbero tra sonda e piano pleurico (da Soldati G., Copetti R., *La fisica*

dell'ecografia del torace, *Ecografia toracica*, 2/ed, Edizioni Medico Scientifiche, 2012 [39]).



In presenza di processi patologici che comportano un ispessimento dell'interstizio polmonare, sia esso di natura infiammatoria o congestizia, le linee A vengono sostituite da artefatti perpendicolari alla linea pleurica, detti *linee B*. La presenza di più di 3 o più linee B in due spazi intercostali adiacenti identifica una regione toracica positiva per sindrome interstiziale (Figura 3). La sindrome interstiziale diffusa può essere indice di edema polmonare, fibrosi polmonare, sindrome da distress respiratorio o polmonite interstiziale diffusa; linee B focali inoltre possono riscontrarsi anche in presenza di broncopolmonite e contusione polmonare. Pertanto le linee B devono essere interpretate in relazione al contesto clinico del paziente (40).

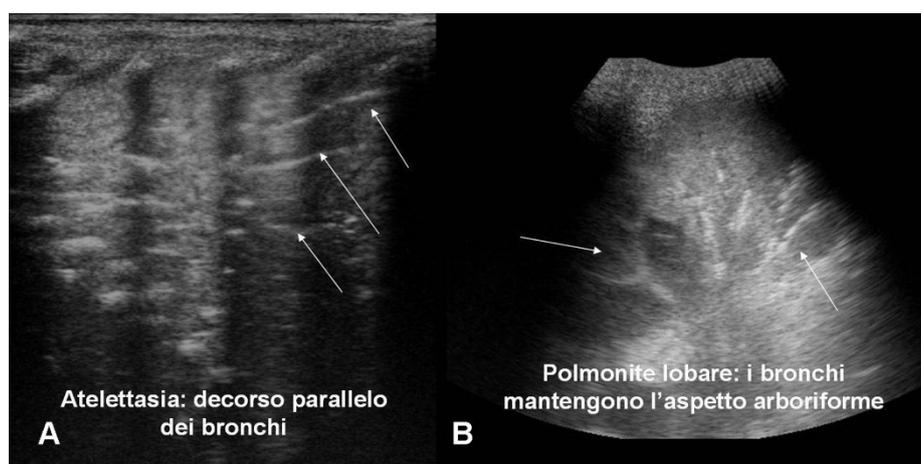
Figura 3. Linee B multiple e confluenti in corso di sindrome interstiziale. **a:** Linee B separate (settali); **b:** Linee B dense; **c:** Linee B confluenti; **d:** White lung. (da Soldati G., Copetti R., *La Semeiotica ecografica del torace, Ecografia toracica, 2/ed, Edizioni Medico Scientifiche, 2012 [39]*)



Quando l'aria negli alveoli è sostituita da essudato, trasudato o sangue, il parenchima polmonare non areato a contatto con la pleura diviene visibile agli ultrasuoni. In presenza di polmonite, l'addensamento parenchimale si presenta come un'immagine ipoecogena a limiti irregolari, con sliding ridotto, spesso circondata da linee B e con rinforzo ecogeno posteriore. L'interessamento della superficie pleurica produce una tipica interruzione della stessa (alveologramma di superficie). Le aree di consolidamento contengono bande trasversali ecogene all'interno delle quali si può osservare aria in movimento sincrono con gli atti del respiro ('broncogrammi aerei dinamici'), aria immobile ('broncogrammi aerei statici') o liquido anecogeno ('broncogrammi aerei fluidi', perlopiù indicativi di polmonite post-ostruttiva). L'assenza di broncogramma in un'area polmonare ad ecostruttura parenchimatosa (epatizzata) identifica la possibile presenza di un'atelettasia da ostruzione bronchiale. Nel contesto delle atelettasie può comunque apprezzarsi la presenza di broncogramma aereo, che in tal caso appare sempre statico e a decorso parallelo. Ciò può essere utile per distinguere le atelettasie lobari dalle polmoniti, in cui il broncogramma aereo

mantiene il normale aspetto arboriforme (Figura 4). In presenza di atelettasia completa vi sarà anche assenza dello *sliding sign*, mentre potrà apprezzarsi il *lung pulse*, ovvero la pulsazione della linea pleurica sincrona con l'attività cardiaca (39).

Figura 4. Polmonite e atelettasia a confronto. **A:** Presenza di atelettasia con broncogrammi aerei statici a decorso parallelo. **B:** Consolidamento flogistico batterico con broncogrammi aerei ad aspetto arboriforme (da Soldati G., Copetti R., *Patologia del parenchima polmonare, Ecografia toracica, 2/ed, Edizioni Medico Scientifiche, 2012[39]*).



Un riepilogo della semeiotica ecografica polmonare e dei segni fisiologici e patologici di comune riscontro è riportato in Tabella 1.

Tabella 1. Semeiotica ecografica polmonare: segni ecografici fisiologici e patologici.

(da Soldati G., Copetti R., *La Semeiotica ecografica del torace, Ecografia toracica, 2/ed, Edizioni Medico Scientifiche, 2012 [39]*)

Reperto ecografico fisiologico	Definizione
Lung sliding	L'evidenza del movimento respiratorio pleurico indica una regione polmonare a contatto con la parete toracica
Lung pulse	Minimo <i>sliding</i> sincrono con le sistoli cardiache, specialmente a livello del polmone paracardiaco. Esclude lo pneumotorace. In assenza di <i>sliding</i> respiratorio indica diminuzione della compliance polmonare e, associato ad addensamento del polmone, atelettasia

Linee A	Riverberi orizzontali che riproducono profondamente la linea pleurica. Reperto normale
Reperto ecografico patologico	Definizione
Lung point	Indica il punto in cui un polmone parzialmente collassato contatta la parete toracica. Nell'immagine ecografica è presente lo <i>sliding</i> solo a livello di una parte della linea pleurica
Linee B	Riverberazioni (<i>ring down</i>) verticali a partenza pleurica, estese fino al margine inferiore dello schermo, che mascherano le Linee A. Sindrome interstiziale (edema, interstiziopatie)
Sindrome interstiziale	Variazione del pattern polmonare da quadro artefattuale orizzontale (Linee A) a verticale (Linee B), settoriale o diffuso
Sindrome alveolare	Organizzazione (epatizzazione) di un campo polmonare. Addensamento polmonare alveolare
Broncogrammi	Evidenza ecografica dei bronchi aerati (broncogramma aereo) o ripieni di liquido (broncogramma fluido). Indica addensamento o sindrome alveolare. Contribuiscono a definire una eziologia ostruttiva o meno dell'addensamento
Broncogramma aereo dinamico	Bronchi ad aspetto arboriforme in cui è visibile il passaggio di aria contestualmente agli atti respiratori. L'evidenza di broncogramma aereo dinamico esclude l'atelettasia ostruttiva
Broncogramma statico	Broncogramma immobile con bronchi a decorso parallelo, caratteristico di atelettasia

1.3.2 ECOGRAFIA POLMONARE IN PEDIATRIA

Rispetto alla radiografia, l'ecografia polmonare presenta innumerevoli vantaggi quali basso costo, rapidità di esecuzione, non invasività e sicurezza, dato il mancato utilizzo di radiazioni ionizzanti. Tale tecnica appare molto promettente in età pediatrica, poiché bambini sono particolarmente vulnerabili al danno causato dalle radiazioni ionizzanti (12-14).

Numerosi studi hanno dimostrato che i reperti ecografici indicativi di patologia polmonare e pleurica descritti negli adulti sono gli stessi che si trovano anche in età pediatrica (41-45). A conferma di ciò, recenti pubblicazioni hanno evidenziato la validità di tale metodica in vari ambiti pediatrici, dalla tachipnea respiratoria del neonato (46) alla sindrome del distress respiratorio (47); dalle complicanze polmonari nei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico (48) alle atelettasie in corso di anestesia generale (49).

Di particolare interesse per l'età pediatrica è il ricorso all'ecografia per la diagnosi di polmonite. Il limite dell'ecografia risiede nel fatto che un focolaio pneumonico che non raggiunge la pleura non può essere identificato. Tuttavia è riportato in letteratura che nell'adulto i consolidamenti alveolari raggiungono la pleura nel 92% dei soggetti ricoverati affetti da polmonite (50) e fino al 98.5% dei pazienti critici (51). Le caratteristiche anatomiche dei bambini, quali la parete toracica più sottile e il volume polmonare più piccolo, suggeriscono la possibilità di ottenere risultati persino superiori nell'età pediatrica, in accordo con i recenti dati della letteratura. Nei pazienti pediatrici infatti l'ecografia polmonare si è dimostrata particolarmente utile per la diagnosi di polmonite, con una sensibilità persino superiore rispetto alla Rx del torace (41, 43, 52). In una recente metanalisi che ha valutato il ruolo dell'ecografia per la diagnosi di polmonite in età pediatrica, sensibilità e specificità dell'ecografia polmonare sono risultate rispettivamente del 96% (95% CI: 94-97%) e del 93% (95% CI: 90%-95,7%) (53). Degli 8 studi compresi nella metanalisi, 5 consideravano come gold standard la diagnosi clinica di un pediatra esperto, i restanti 3 la sola diagnosi radiografica di polmonite. Quando la sola Rx toracica veniva considerata il gold standard diagnostico, la sensibilità dell'ecografia rimaneva la medesima mentre la specificità scendeva fino a 84% (95% CI: 80-88%), ad indicare che la radiografia da sola non è adeguata per la diagnosi di polmonite (53).

Nel 2012 sono state pubblicate le prime raccomandazioni internazionali per l'utilizzo dell'ecografia polmonare "*point-of-care*", ovvero l'ecografia eseguita ed interpretata al letto del paziente dallo stesso clinico che lo ha in cura, in cui una sezione specifica è stata dedicata all'età pediatrica (40). In tale sezione viene specificato che l'accuratezza dell'ecografia polmonare per la diagnosi di polmonite è sovrapponibile a quella della Rx toracica in età pediatrica. Ne consegue che, in presenza di sospetto clinico di polmonite, l'ecografia positiva potrebbe rendere superflua l'esecuzione della radiografia (40).

Un recente studio randomizzato controllato eseguito su 191 bambini giunti in Pronto Soccorso per sospetta polmonite (54), ha evidenziato che il ricorso all'ecografia polmonare in sostituzione alla radiografia è fattibile e sicuro, senza alcuna misdiagnosi né aumento del rischio di eventi avversi. Inoltre l'ecografia polmonare sembrerebbe in grado di discriminare tra eziologia virale e batterica della polmonite, la prima caratterizzata da linee B multiple/confluenti e consolidamenti subpleurici privi di broncogramma, la seconda da consolidamenti con broncogramma (aereo o fluido)(55).

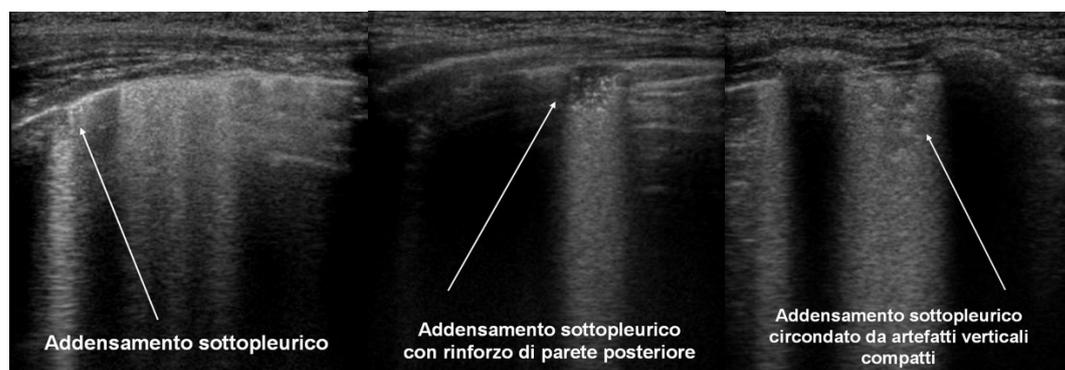
In base a quanto esposto, è evidente che l'ecografia polmonare rappresenta una tecnica eccellente nella diagnosi di polmonite e – di conseguenza – potenzialmente utile a

diagnosticare i casi di bronchiolite complicata. Tuttavia fino ad oggi non sono ancora stati effettuati studi specifici circa il ruolo dell'ecografia polmonare nella diagnosi di polmonite batterica in bambini affetti da bronchiolite acuta.

Per quanto riguarda il quadro ecografico della bronchiolite acuta, patologia esclusivamente di interesse pediatrico, esso è caratterizzato dall'alternanza di aree polmonari normali e patologiche che interessano i polmoni bilateralmente. È possibile osservare linee B, più o meno dense, frammiste ad addensamenti subpleurici di natura atelettasica (56). Gli addensamenti subpleurici spesso presentano un rinforzo di parete posteriore secondario alla presenza di essudato negli alveoli, talvolta associato ad attenuazione dell'ecogenicità della linea pleurica (57) (Figura 5).

Diversi studi in letteratura hanno indagato l'esistenza di correlazione tra l'entità delle anomalie rilevabili mediante ecografia polmonare e la severità del quadro clinico della bronchiolite (56, 58-62). Si tratta di studi monocentrici con un esiguo numero di soggetti arruolati e con risultati contrastanti. Ad oggi lo studio più numeroso è quello condotto da Basile e colleghi, che ha valutato i reperti ecografici di 106 pazienti ricoverati per bronchiolite acuta. Da tale studio è emersa l'esistenza di correlazione tra la presenza di addensamenti subpleurici superiori a 1 cm nelle aree polmonari posteriori e la necessità di ricorrere ad ossigenoterapia (58). Ulteriori studi sono necessari per confermare tali dati e valutare la reale esistenza di reperti ecografici predittivi di severità del decorso clinico della bronchiolite acuta.

Figura 5. Bronchiolite: presenza di piccoli addensamenti subpleurici, alcuni con linee B più o meno compatte e rinforzo di parete posteriore (da *Soldati G., Copetti R., L'ecografia polmonare in epoca neonatale e nell'età pediatrica, Ecografia toracica, 2/ed, Edizioni Medico Scientifiche, 2012 [57]*)



2. SCOPO DEL PROGETTO DI RICERCA

Lo scopo del Progetto è stato quello di indagare il ruolo dell'ecografia polmonare nella gestione dei lattanti affetti da bronchiolite acuta.

Presso il nostro Centro, tra Ottobre 2015 e Marzo 2016 sono stati ricoverati 175 bambini con diagnosi di bronchiolite acuta, di cui 117 (66.9%) sono stati sottoposti a radiografia toracica nel sospetto di concomitante infezione batterica polmonare. Questi dati sono in linea con quelli della letteratura, che riportano il ricorso alla radiografia in oltre il 50% dei casi di bronchiolite, con una grande variabilità inter-ospedaliera (24-77%) (10,11), nonostante l'esistenza di linee guida che scoraggiano l'uso routinario di tale tecnica diagnostica (1,5,6). In tale contesto è stato disegnato il Progetto di ricerca del dottorato, volto a valutare il potenziale ruolo dell'ecografia polmonare nel work-up diagnostico della bronchiolite: essa potrebbe ridurre il ricorso alla radiografia del torace, limitando l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e diminuendo indirettamente l'utilizzo della terapia antibiotica e la spesa sanitaria.

L'obiettivo primario dello studio è stato valutare la sensibilità e specificità dell'ecografia nella diagnosi di concomitante polmonite batterica nei pazienti affetti da bronchiolite acuta e calcolare la concordanza tra ecografia e radiografia toracica nell'identificare tale complicanza.

Obiettivi secondari sono stati:

- valutare la concordanza inter-operatore (pediatra versus radiologo) nella diagnosi ecografica di bronchiolite complicata da polmonite batterica;
- valutare l'esistenza di indicatori ecografici predittivi di severità del decorso clinico della bronchiolite.

3. MATERIALI E METODI

3.1 CASISTICA

E' stato condotto uno studio prospettico monocentrico presso il reparto di Pediatria d'Urgenza del Policlinico S.Orsola-Malpighi tra Novembre 2016 ed Aprile 2019.

Lo studio, con codice BroLUS15 e Protocollo n° 13/2016/O/Sper, è stato approvato dal Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna nella seduta del 19/01/2016.

La sperimentazione è stata condotta in accordo ai principi della Good Clinical Practice, alla dichiarazione di Helsinki e alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Per tutti i pazienti arruolati nello studio è stato raccolto il consenso informato scritto da parte dei genitori.

Lo studio è stato inoltre registrato online sulla piattaforma *ClinicalTrials.gov*, numero identificativo NCT03280732 (link: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280732>).

Sono stati arruolati i bambini ricoverati presso il Reparto di Pediatria d'Urgenza del Policlinico S. Orsola-Malpighi che presentavano i seguenti criteri di eleggibilità:

Criteri di inclusione:

- Diagnosi clinica di bronchiolite acuta;
- Età ≤ 12 mesi (in accordo con la definizione di bronchiolite delle linee guida italiane (1));
- Rx del torace eseguita - nell'ambito del normale percorso assistenziale - nel sospetto di concomitante infezione batterica polmonare, sulla base del riscontro di almeno uno dei seguenti criteri:
 - TC $>38,5^{\circ}\text{C}$ ad almeno una rilevazione o TC $>38^{\circ}\text{C}$ ad almeno due rilevazioni;
 - SatO₂ $\leq 92\%$ in aria ambiente;
 - Reperto asimmetrico all'auscultazione del torace;
 - Aspetto settico;

- Alterazione dei seguenti esami di laboratorio: Proteina C Reattiva (PCR) ≥ 4 mg/dl e/o Globuli Bianchi (GB) ≥ 15000 /mmc.

Criteri di esclusione:

- Pneumopatia cronica (fibrosi cistica, displasia broncopolmonare);
- Cardiopatia congenita;
- Immunodeficienza congenita o acquisita;
- Patologia neurologica o muscolare severa.

3.2 DATI RACCOLTI

I dati clinici, laboratoristici e radiologici dei pazienti arruolati sono stati registrati tramite un'apposita scheda di raccolta dati.

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

All'arruolamento:

- Dati anamnestici di base: sesso, etnia, età gestazionale, alimentazione con latte materno o artificiale, vaccinazioni, frequenza di comunità infantili, durata dei prodromi;
- Dati clinici all'ingresso: età anagrafica, peso, frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), temperatura corporea (TC), saturazione di ossigeno (SatO₂) in aria ambiente, grado di severità della bronchiolite (Tabella 2)
- Esami laboratoristici al momento dell'arruolamento: conta e formula leucocitaria, PCR;
- Esami microbiologici: ricerca su aspirato faringo-nasale degli antigeni virali dei seguenti virus: Adenovirus, Influenza A, Influenza B, Parainfluenza 1-2-3, Virus Respiratorio Sinciziale e Metapneumovirus;
- Esami strumentali: referto della Rx del torace e dell'ecografia polmonare.

Tabella 2. Gradi di severità della bronchiolite. Modificato da *Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. Ital J Pediatr 2014;40:65 (1).*

	<i>Lieve</i>	<i>Moderata</i>	<i>Severa</i>
<i>Frequenza respiratoria</i>	0-2 mesi: <60/min 2-12 mesi:<50/min	0-2 mesi: \geq 60 e <70/min 2-12 mesi: \geq 50 e <60/min	0-2 mesi: \geq 70/min 2-12 mesi: \geq 60/min
<i>Distress respiratorio</i>	Rientramenti diaframmatici/intercostali di lieve entità	Rientramenti diaframmatici/intercostali moderati Alitamento pinne nasali Rientramenti al giugulo	Rientramenti diaframmatici/intercostali severi Alitamento pinne nasali Rientramenti al giugulo Gemito
<i>SatO2 in aria ambiente</i>	>95%	90-95%	<90%
<i>Alimentazione</i>	>75% del normale apporto alimentare	50-75% del normale apporto alimentare	<50% del normale apporto alimentare
<i>Apnea</i>	Assente	Possibili brevi episodi	Possibili episodi ingravescenti

Alla dimissione:

- Durata della degenza;
- Ricorso ad ossigenoterapia e sua durata;
- Modalità di somministrazione dell'ossigeno;
- Eventuale antibioticoterapia;
- Diagnosi clinica finale (bronchiolite semplice versus bronchiolite complicata da polmonite)

Inoltre **in concomitanza con l'esame ecografico** è stato calcolato il Clinical Score del paziente (range 0-12) sulla base di frequenza respiratoria, distress respiratorio, segni indiretti di distress e reperti auscultatori (Tabella 3). Alla luce del Clinical Score, la bronchiolite è stata classificata in lieve (score 1-4), moderata (score 5-8) o severa (score 9-12).

Tabella 3. Clinical Score della bronchiolite. Modificato da *Basile V et al. Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis. BMC Pediatr. 2015. 21;15:63 (58)*

Clinical Score	0	1	2	3
Frequenza respiratoria (atti/minuto)	< 50	50-60	61-69	≥ 70
Segni di distress respiratorio	Distress Assente	Rientramenti sottocostali o intercostali	Due dei seguenti: rientramenti sottocostali, intercostali, sottosternali o alitamento pinne nasali	Tre o più dei seguenti: rientramenti sottocostali, intercostali, sottosternali, al giugulo o alitamento pinne nasali
Segni indiretti di distress	Alimentazione regolare	Difficoltà all'alimentazione	Due dei seguenti: difficoltà all'alimentazione, pallore, cianosi periorale o agitazione	Due dei seguenti: cianosi, rifiuto all'alimentazione, iporeattività
Auscultazione	normale	sibili tele-espironatori o rantoli crepitanti	sibili espironatori e/o rantoli crepitanti	sibili inspironatori ed espironatori e/o riduzione dell'ingresso aereo

La diagnosi clinica finale di bronchiolite acuta semplice o complicata da polmonite batterica è stata formulata da un pediatra esperto dell'U.O. di Pediatria d'Urgenza del Policlinico S. Orsola, sulla base dei dati clinici, laboratoristici e radiografici e all'oscuro dei reperti ecografici.

3.3 ESAMI RADIOLOGICI

Criterio necessario per l'inclusione nello studio è stata l'esecuzione - nell'ambito del normale percorso assistenziale - di una Rx toracica nel sospetto di concomitante infezione batterica polmonare.

In accordo con le linee guida inglesi della British Thoracic Society (20), allo scopo di ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni ionizzanti dei piccoli pazienti, la radiografia è stata eseguita esclusivamente in proiezione postero-anteriore.

Per la diagnosi radiografica di polmonite batterica è stata utilizzata la definizione WHO di “polmonite confermata radiologicamente” (30), considerata l’entità radiologica più frequentemente associata ad eziologia batterica. Secondo la WHO per “polmonite confermata radiologicamente” (RX WHO-CAP) si intende il riscontro radiografico di polmonite alveolare, definita dalla presenza di un consolidamento lobare, sub-lobare oppure interessante l’intero polmone, che spesso contiene broncogrammi aerei e può essere associato a effusione pleurica.

Entro 12 ore dall’esecuzione della radiografia, ciascun paziente arruolato è stato sottoposto ad ecografia polmonare.

L’ecografia è stata eseguita al letto del paziente, utilizzando l’ecografo Mindray DC-T6 con sonda lineare di 7.5-12 MHz. E’ stata utilizzata la tecnica ecografica descritta in letteratura da Copetti e Catarossi (41). Ciascun emitorace è stato suddiviso in tre regioni:

- anteriore: delimitata da linea parasternale e ascellare anteriore;
- laterale: tra la linea ascellare anteriore e la linea ascellare posteriore;
- posteriore: delimitata da linea ascellare posteriore e linea paravertebrale.

Per ciascuna regione sono state eseguite scansioni longitudinali e trasversali. Le regioni anteriori e laterali sono state valutate a paziente in decubito supino, mentre per le aree posteriori il paziente si trovava in decubito prono o laterale.

Tutte le ecografie sono state eseguite dalla dottoranda - medico pediatra con conoscenze ecografiche di base, acquisite in seguito a un corso di formazione teorico-pratica della durata di 8 ore - all’oscuro delle immagini e del referto dell’indagine radiografica.

I primi 30 pazienti arruolati sono stati inoltre sottoposti ad una seconda ecografia eseguita in cieco da un radiologo esperto in radiologia pediatrica, allo scopo di valutare la concordanza inter-operatore tra radiologo e pediatra. In caso di discordanza tra i due operatori, è stato chiesto il parere di un terzo ecografista, un radiologo esperto in radiologia pediatrica.

Alla luce dell’ottima concordanza inter-operatore emersa all’analisi ad interim, si è passati – per i successivi pazienti arruolati – alla valutazione ecografica da parte del solo medico pediatra.

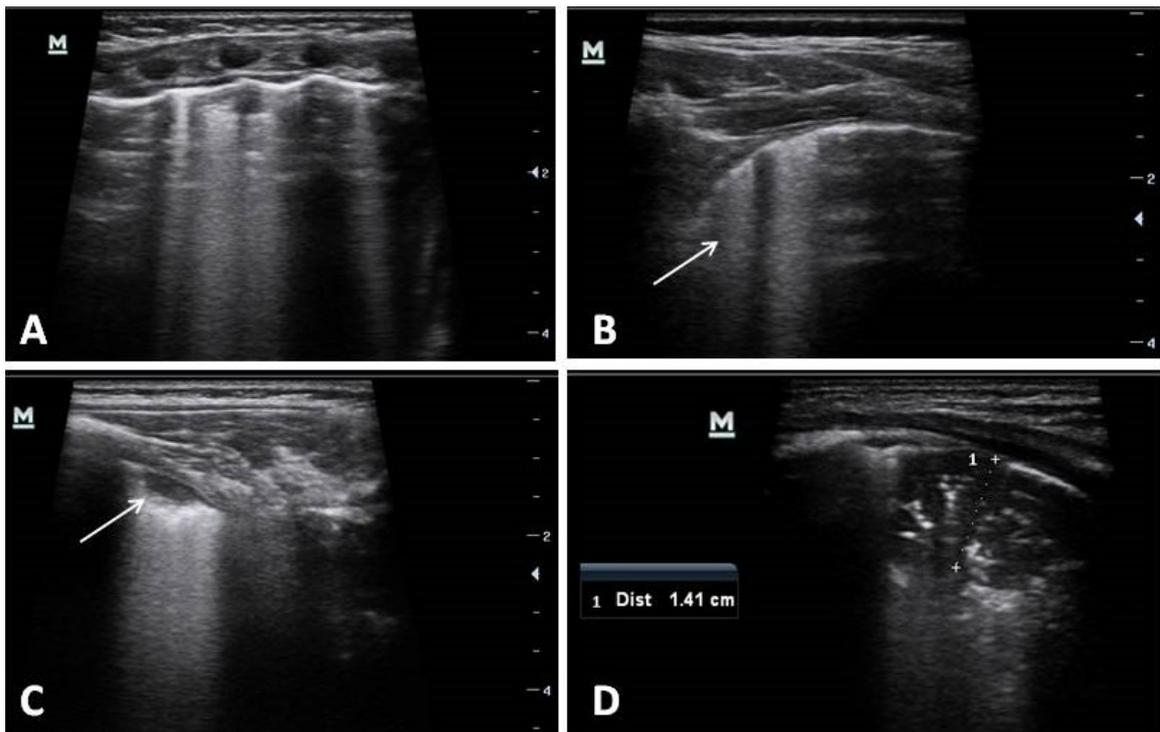
In accordo con la recente letteratura (53-55), il riscontro ecografico di aree ipoecogene a limiti irregolari – circondate o meno da linee B – ed associate a presenza di broncogramma aereo è stato considerato indicativo di polmonite batterica. I reperti ecografici di

consolidamenti sub-pleurici privi di broncogramma e di linee B multiple e/o confluenti sono invece stati considerati compatibili con bronchiolite virale (Figura 6).

Figura 6. Ecografia polmonare in paziente affetto da bronchiolite acuta complicata da polmonite batterica.

- A. Riconcontro di linee B multiple alla scansione trasversale del torace anteriormente.
- B. Linee B confluenti (freccia) e linea pleurica irregolare in scansione longitudinale.
- C. In emitorace sinistro posteriormente riscontro di consolidamento sub-pleurico privo di broncogramma (freccia) con parete di rinforzo posteriore, tipico reperto della bronchiolite acuta.
- D. In regione posteriore destra si apprezza consolidamento ipoecogeno > 1 cm con broncogramma aereo suggestivo per polmonite batterica.

(Da Biagi C, Pierantoni L, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children with acute bronchiolitis. BMC Pulm Med. 2018 Dec 7;18(1):191 (63)).



Pertanto le immagini radiologiche sono state interpretate come riportato in seguito:

- **Radiografia toracica:**

- 1) bronchiolite semplice: assenza di consolidamento o presenza di infiltrati multipli/bilaterali non alveolari (con o senza ispessimento interstiziale);

2) bronchiolite complicata da polmonite batterica: presenza di consolidamento polmonare alveolare secondo la definizione WHO (RX WHO-CAP).

• **Ecografia polmonare:**

1) bronchiolite semplice: presenza di linee B multiple e/o confluenti e/o consolidamenti subpleurici privi di broncogramma aereo;

2) bronchiolite complicata da polmonite batterica: presenza di consolidamento associato a broncogramma aereo.

Successivamente è stata effettuata una sotto-analisi considerando positive per polmonite solo le ecografie caratterizzate da consolidamenti con broncogramma di dimensioni superiori a 1 cm, in accordo con il dubbio significato patologico del riscontro ecografico di polmonite sub-centimetrica emerso in letteratura (52,54,64).

I referti di entrambe le metodiche - radiografica ed ecografica - sono poi stati confrontati considerando non solo il reperto strumentale, bensì l'associazione tra reperto strumentale e rilievo laboratoristico di valori di PCR ≥ 4 mg/dl. In accordo con i dati di letteratura, infatti, tali valori di PCR sono considerati suggestivi di infezione batterica (34, 65).

Per quanto riguarda la Rx toracica, è stata utilizzata la recente definizione di “likely bacterial CAP” (RX B-CAP) riportata in letteratura (35-37). Secondo tale definizione, sono positivi per “presunta polmonite batterica” (RX B-CAP) sia i soggetti che presentano una polmonite confermata radiologicamente secondo la definizione classica WHO sia coloro che presentano addensamenti sfumati o disomogenei associati a PCR ≥ 4 mg/dl.

Per quanto riguarda l'ecografia polmonare, è stata coniata una nuova definizione ecografica di “presunta polmonite batterica” (ECO B-CAP) corrispondente a quella radiografica della RX B-CAP. Tale definizione considera suggestive per polmonite batterica sia le ecografie positive per consolidamento con broncogramma > 1 cm sia quelle positive per qualsiasi consolidamento (di qualsiasi dimensione, con o senza broncogramma aereo) purché associato a PCR ≥ 4 mg/dl.

3.4 ANALISI STATISTICA

Nell'analisi statistica dei dati, le variabili parametriche sono state riportate come media e deviazione standard (DS), mentre quelle non parametriche come mediana con relativo intervallo (range). Sono stati esclusi dall'analisi statistica tutti i soggetti che durante la degenza hanno presentato patologie infettive concomitanti extra-polmonari - quali otite media acuta o infezione delle vie urinarie - in grado di alterare gli esami di laboratorio (quali PCR e conta leucocitaria) e per le quali è stata effettuata terapia antibiotica.

I soggetti con diagnosi di bronchiolite semplice sono stati confrontati con quelli con bronchiolite complicata utilizzando il T-test di Student per le variabili parametriche, il test di Mann-Whitney per le variabili non parametriche continue e i test di Chi-quadrato e di Fisher per le variabili non parametriche categoriche.

L'analisi primaria ha previsto il calcolo di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN) dell'ecografia polmonare e della radiografia toracica per la diagnosi di polmonite batterica nei soggetti con bronchiolite acuta (66). A tale scopo è stata considerato come gold standard la diagnosi clinica finale emessa da un pediatra esperto, sulla base dei dati clinici, laboratoristici e radiografici ma all'oscuro del referto ecografico.

La concordanza tra ecografia polmonare e Rx torace nella diagnosi di polmonite batterica è stata valutata utilizzando l'analisi di correlazione non parametrica di *Spearman*, tramite il calcolo del coefficiente *Rho* di Spearman. Secondo tale analisi, se *Rho* è tra 0.0-0.19 la concordanza è molto debole, se è tra 0.20-0.39 la concordanza è debole, tra 0.40-0.59 è moderata, tra 0.60-0.79 è forte, mentre se *Rho* è compreso tra 0.8 e 1 la concordanza è molto forte.

L'inter-observer agreement per la diagnosi ecografica di polmonite batterica nei primi 30 pazienti arruolati è stato valutato attraverso il calcolo del *Kappa di Cohen*, utilizzando la griglia di giudizio proposta da Richard Landis e Gary G. Koch del 1977 (67) secondo la quale: se $k < 0$ non c'è concordanza; se k tra 0.0-0.2 la concordanza è scarsa; se k è tra 0.2-0.4 è debole; se è tra 0.4-0.6 la concordanza è moderata; se k tra 0,6-0,8 la concordanza è buona; se k tra 0.8-1.0 la concordanza è ottima.

L'associazione tra anomalie ecografiche e gravità del decorso clinico è stata valutata attraverso analisi di regressione logistica monovariata.

Le variabili dipendenti considerate sono state i reperti ecografici indicativi di bronchiolite acuta, ovvero:

- linee B multiple e/o confluenti;
- consolidamento/i privo/i di broncogramma, di qualsiasi dimensione

Come variabili indipendenti sono stati considerati i seguenti fattori:

- Clinical score (calcolato secondo la Tabella 3);
- Necessità di ossigenoterapia durata della degenza;
- Durata della degenza.

Successivamente a questa prima analisi statistica è stata eseguita una seconda analisi di regressione logistica multivariata per eliminare eventuali fattori confondenti. In questa analisi venivano prese in considerazione solamente le variabili risultate significative nella analisi monovariata.

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando SPSS 13.0 per Windows (Statistical Package for Social Sciences, SPSS, Chicago, Illinois). Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

4. RISULTATI

I risultati preliminari del Progetto di Ricerca relativi al ruolo dell'ecografia polmonare nella diagnosi di bronchiolite complicata da polmonite batterica e alla concordanza ecografica inter-operatore (pediatria versus radiologo) sono stati oggetto di pubblicazione scientifica (63). In aggiunta, i dati riguardanti il valore predittivo dei reperti ecografici sul decorso clinico della bronchiolite sono stati presentati al 75° Congresso nazionale della Società Italiana di Pediatria (SIP) (68).

4.1 CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI ARRUOLATI

Il numero totale dei pazienti arruolati è stato di 121, dei quali solo 115 sono stati presi in considerazione per l'analisi statistica dei dati.

È stato infatti necessario escludere 6 pazienti che durante la degenza hanno presentato concomitante infezione batterica extra-polmonare – otite media acuta in 3 casi e infezione delle vie urinarie in altri 3 casi – per evitare bias legati al ricorso ad antibioticoterapia e all'alterazione degli esami di laboratorio non correlati al quadro di bronchiolite.

Il campione preso in analisi si compone quindi di 115 pazienti, 65 maschi (57%) e 50 femmine (43%), con età media di 4.2 mesi.

Il test rapido per VRS è risultato positivo in 86 casi (75%). La ricerca virale su aspirato faringo-nasale ha permesso l'isolamento di Metapneumovirus in 7 dei restanti casi, Influenza di tipo A in 1 caso e Parainfluenza di tipo 3 in 2 casi, uno dei quali con concomitante infezione da Adenovirus. Nei restanti 19 casi di bronchiolite non è stato possibile isolare nessun agente patogeno. L'apparente assenza del Rhinovirus tra gli agenti patogeni isolati è da attribuire verosimilmente alla mancata ricerca routinaria di tale antigene virale da parte del laboratorio di microbiologia del nostro Centro.

Il grado di severità della bronchiolite calcolato all'arruolamento in accordo con i criteri dell'Inter-society Consensus italiano (Tabella 2) è risultato essere lieve in 26 (23%) pazienti, moderato in 56 casi (49%) e severo nei restanti 33 (29%).

Sulla base del Clinical Score registrato al momento dell'ecografia (Tabella 3), i pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi ulteriori: 57 casi (50%) presentavano un clinical score lieve (0-4 punti), 50 pazienti (43%) presentavano uno score moderato (5-8 punti) mentre 8 (7%) avevano un punteggio definito severo (9-12 punti).

In totale, 62 pazienti (54%) sono stati sottoposti ad ossigenoterapia, per una durata media di 54 ore e 69 (60%) hanno effettuato terapia antibiotica. La durata media della degenza è stata di 6 giorni (range 1-17).

Dei 115 pazienti considerati, 33 (28.7%) hanno ricevuto la diagnosi finale di bronchiolite complicata da polmonite batterica da parte di un pediatra esperto dell'U.O. Pediatria d'Urgenza del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi sulla base dei dati clinici, laboratoristici e radiografici.

I dati relativi ai pazienti oggetto di studio sono riportati nel dettaglio in Tabella 4.

Tabella 4. Caratteristiche dei soggetti arruolati nello studio (n = 115).

Caratteristiche pazienti	
Sesso (%)	
Maschi	65 (56.5)
Femmine	50 (43.5)
Età media (DS) [mesi]	4.20 (3,2)
N° pz di etnia (%)	
caucasica	84 (73.0)
asiatica	18 (15.7)
africana	13 (11.3)
N° pz prematuri (%)	18 (15.7)
N° pz vaccinati (%)	69 (60)
N° pz che frequentano comunità infantili (%)	12 (10.4)
N° pz alimentati con latte materno (%)	86 (74.8)
Temperatura corporea media (DS) [°C]	38.03 (1.01)
Saturazione di Ossigeno media (DS) [%]	94.05 (3.88)
Conta leucocitaria media (DS) [10^3/mmc]	12.3 (4.9)
Percentuale media di neutrofili (DS) [%]	43,94 (17,26)
Percentuale media di linfociti (DS) [%]	44,22 (15,84)

PCR media (DS) [mg/dl]	2,18 (2,86)
N° pz con PCR \geq4 mg/dl (%)	21 (18.3)
N° pz VRS positivi (%)	86 (74.8)
N° pz Metapneumovirus positivi (%)	7 (6.1)
N° pz con bronchiolite di grado (%)	
Lieve	26 (22.6)
Moderato	56 (48.7)
Severo	33 (28.7)
N° pz con Clinical Score di grado (%)	
Lieve	57 (49,6)
Moderato	50 (43.5)
Severo	8 (7.0)
Mediana del Clinical Score (range)	5 (1-11)
N° pz sottoposti ad antibiotico (%)	69 (60.0)
N° pz sottoposti a O2terapia (%)	62 (53.9)
Durata media dell'O2terapia (DS) [ore]	54 (64.4)
Durata media dei prodromi intercorsi fra la comparsa dei sintomi e la data di arruolamento (DS) [giorni]	5.4 (3.01)
Durata media della degenza (DS) [giorni]	5.99 (3.3)
Diagnosi finale (%)	
Bronchiolite semplice	82 (71.3)
Bronchiolite complicata da polmonite	33 (28.7)

In seguito sono state confrontate le caratteristiche dei pazienti con diagnosi di bronchiolite semplice rispetto a quelle dei soggetti con bronchiolite complicata.

Tra tutte le variabili analizzate (riportate in Tabella 5), le seguenti sono risultate differire in modo statisticamente significativo tra i due gruppi:

- **Percentuale dei soggetti vaccinati:** il 45% dei pazienti con bronchiolite complicata era vaccinato rispetto al 66% dei soggetti con bronchiolite semplice (p 0.043).

Tuttavia non sono disponibili dati relativi al tipo specifico di vaccinazione (i.e. anti-pneumococcica);

- **Valori di PCR:** la PCR media è risultata significativamente superiore nei bambini con bronchiolite complicata (p 0.000), che nel 45% dei casi presentavano valori di PCR ≥ 4 mg/dl contro il solo 7% dei casi di bronchiolite semplice (p 0.000);
- **Clinical Score:** nei soggetti con bronchiolite semplice il grado e la mediana del Clinical score sono risultati significativamente più lievi rispetto ai pazienti con bronchiolite complicata (rispettivamente p 0.004 e p 0.011);
- **Ossigenoterapia:** 25/33 (76%) soggetti con bronchiolite complicata hanno necessitato di ossigenoterapia rispetto ai 37/82 (45%) soggetti con bronchiolite semplice (p 0.003); anche la durata media dell'ossigenoterapia è risultata superiore nei soggetti con bronchiolite complicata (p 0.001);
- **Antibioticoterapia:** il 100% dei pazienti con bronchiolite complicata hanno ricevuto terapia antibiotica rispetto al 44% dei soggetti con bronchiolite semplice (p 0.000);
- **Durata della degenza:** 6.9 giorni di degenza media per i pz con bronchiolite complicata rispetto a 5.6 giorni per i pz con bronchiolite semplice (p 0.044).

Tabella 5. Confronto fra i pazienti con bronchiolite semplice e complicata.

Dati pazienti	Bronchiolite semplice	Bronchiolite complicata	<i>p-value</i>
Numero (%)	82 (71.3)	33 (28.7)	-
Sesso (%)			
Maschi	50 (61.0)	12 (45.5)	0.129
Femmine	32 (39.0)	15 (54.5)	
N° pz di etnia (%)			
caucasica	59 (72.0)	25 (75.8)	0.880
asiatica	13 (15.9)	5 (15.2)	
africana	10 (12.2)	3 (9.1)	
Età media (DS) [mesi]	4.21 (3.11)	4.18 (3.52)	0.970
N° pazienti prematuri (%)	16 (19.5)	2 (6.1)	0.073
N° pz vaccinati (%)	54 (65.9)	15 (45.5)	0.043

N° pz alimentati con latte materno (%)	61 (74.4)	25 (75.8)	0.879
N° pz che frequentano comunità infantili (%)	9 (11.0)	3 (9.1)	0.776
TC °C media (DS)	37.94 (1.00)	38.28 (1.00)	0.107
Conta leucocitaria media (DS) [10^3 /mmc]	12.04 (4.78)	13.01 (5.28)	0.342
Percentuale media di neutrofili (DS) [%]	43.07 (17.44)	46.09 (16.90)	0.399
Percentuale media di linfociti (DS) [%]	45.18 (16.568)	41.83 (13.82)	0.308
PCR media (DS) [mg/dl]	1.36 (1.98)	4.24 (3.609)	0.000
N° pz con PCR\geq4 mg/dl (%)	6 (7.3)	15 (45.5)	0.000
AFN-virus (%)			
VRS +	59 (72.0)	27 (81.8)	
Metapneumovirus +	6 (7.3)	1 (3.0)	0.662
Altro +	2 (2.4)	1 (3.0)	
Negativo	15 (18.3)	4 (12.1)	
Grado CS (%)			
Lieve	46 (56.1)	11 (33.3)	0.004
Moderato	34 (41.5)	16 (48.5)	
Severo	2 (2.4)	6 (18.2)	
Mediana del Clinical Score (range)	4 (1-10)	5 (2-11)	0.008
N° pz con bronchiolite di grado (%)			
Lieve	25 (30.5)	5 (15.2)	
Moderato	38 (46.3)	17 (51.6)	0.070
Severo	19 (23.1)	11 (33.3)	
N° pz sottoposti ad antibiotico (%)	36 (43.9)	33 (100)	0.000
N° pz sottoposti a O₂terapia (%)	37 (45.1)	25 (75.8)	0.003

Durata media dell'O2terapia (DS) [ore]	41.66 (53.27)	84.48 (78.90)	0.001
Durata media dei prodromi intercorsi fra la comparsa dei sintomi e la data di arruolamento (DS) [giorni]	5.45 (3.26)	5.27 (2.32)	0.775
Durata media della degenza (DS) [giorni]	5.60 (3.08)	6.97 (3.70)	0.044

4.2 CONCORDANZA ECOGRAFICA INTER-OPERATORE

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti ad ecografia da parte di un pediatra (dottoranda) con conoscenze ecografiche di base, all'oscuro delle immagini e del referto dell'indagine radiografica. Inoltre i primi 30 pazienti sono stati sottoposti a seconda ecografia eseguita in cieco da un radiologo esperto in radiologia pediatrica. La concordanza inter-operatore è stata calcolata tramite il test di *Cohen*.

In Tabella 6 sono rappresentati i reperti ecografici dei due operatori e la relativa concordanza. Quest'ultima è risultata ottima per quanto riguarda il riscontro di consolidamento con broncogramma aereo ($K=0.930$), buona in merito al riscontro di consolidamenti privi di broncogramma ($K=0.724$) e di linee B ($K=0.764$).

Tabella 6. Reperti ecografici dei pazienti sottoposti ad ecografia polmonare da parte di due operatori in cieco ($n = 30$). $K=Kappa$ di Cohen.

Ecografia polmonare	Pediatra	Radiologo	K
N° pz con consolidamento con broncogramma aereo (%)	11 (36.7)	12 (40)	0.930
N° pz con consolidamento privo di broncogramma aereo (%)	20 (66.7)	17 (56.7)	0.724
N° pz con Linee B multiple/confluenti (%)	23 (76.7)	22 (73.3)	0.764

In un solo caso su 30 è emersa una discordanza tra i due operatori riguardo alla diagnosi ecografica di polmonite, ovvero al riscontro di consolidamento con broncogramma. In tale occasione è stato chiesto il parere di un terzo ecografista - un radiologo esperto in radiologia pediatrica - che ha escluso la presenza del consolidamento.

Alla luce dell'ottima concordanza inter-operatore emersa per la diagnosi ecografica di polmonite (obiettivo primario dello studio), si è passati - per i successivi pazienti arruolati - alla valutazione ecografica da parte del solo medico pediatra.

In merito alle caratteristiche dei 30 pazienti considerati, 7/30 (23%) hanno ricevuto la diagnosi definitiva di bronchiolite complicata da polmonite. In tutti questi pazienti l'ecografia è risultata positiva per consolidamento > 1 cm associato a broncogramma. Per quanto riguarda i 23 pazienti con diagnosi finale di bronchiolite semplice, in 4 casi (17%) l'ecografia è risultata falsamente positiva per consolidamento sub-centimetrico associato a broncogramma.

I reperti ecografici dei primi 30 pazienti sono stati confrontati con quelli dei 115 soggetti totali arruolati nello studio per valutare se il campione considerato fosse rappresentativo dell'intera popolazione. Dall'analisi non sono emerse differenze statisticamente significative (Tabella 7), a sostegno della rappresentatività del campione analizzato.

Tabella 7. Confronto tra i reperti ecografici dei primi 30 pazienti arruolati rispetto all'intera popolazione in studio.

Reperti ecografici	Campione esplorativo (30 pz)	Intera popolazione (115 pz)	P value
N° pz con consolidamento di qualsiasi dimensione con broncogramma aereo (%)	11 (36.7)	35 (40.2)	0.730
N° pz con consolidamento > 1 cm con broncogramma aereo (%)	7 (23.3)	21 (24.1)	0.929
N° pz con consolidamento privo di broncogramma aereo (%)	19 (63.3)	66 (75.9)	0.184

4.3 RADIOGRAFIA TORACICA ED ECOGRAFIA POLMONARE A CONFRONTO

In primo luogo è stata valutata la concordanza tra ecografia e radiografia toracica nella diagnosi di polmonite batterica in corso di bronchiolite tramite il test di *Spearman*.

L'analisi iniziale ha visto il confronto tra radiografia positiva per polmonite secondo la definizione WHO (RX WHO-CAP) ed ecografia positiva per consolidamento di qualsiasi dimensione associato a broncogramma. Da questa analisi è emersa una correlazione moderata tra le due metodiche (*Rho di Spearman* pari a 0.461).

La correlazione è risultata forte (*Rho* 0.667) quando è stato effettuato un confronto considerando la definizione di RX B-CAP e quella di ECO B-CAP descritte nella sezione "Materiali e Metodi".

I reperti radiografici ed ecografici sono quindi stati confrontati per valutare il grado di affidabilità delle due metodiche nel riconoscere le forme di bronchiolite complicate da polmonite batterica.

L'affidabilità diagnostica della radiografia e della ecografia sono state valutate utilizzando come gold standard la diagnosi finale di bronchiolite complicata da polmonite batterica emessa da un pediatra esperto sulla base dei dati clinici, laboratoristici e radiografici ma all'oscuro del referto ecografico.

In Tabella 8 sono riportati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN) di radiografia ed ecografia polmonare secondo le diverse definizioni considerate.

Tabella 8. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) dell'ecografia e della radiografia nella diagnosi di bronchiolite acuta complicata da polmonite batterica.

	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPP (%)	VPN (%)
Rx torace secondo la definizione RX WHO-CAP	87.9	76.8	60.4	94.0
Rx torace secondo la definizione RX B-CAP	78.8	87.8	72.2	91.1
Ecografia polmonare (consolidamenti di qualsiasi dimensione associati a broncogramma)	97.0	82.9	69.9	98.6
Ecografia polmonare SOLO per consolidamento > 1 cm con broncogramma	75.8	98.8	96.2	91.0
Ecografia secondo la definizione ECO B-CAP	81.8	96.3	90.0	92.9

Considerando la classica definizione WHO di polmonite confermata radiologicamente (RX WHO-CAP), la radiografia è risultata positiva in 29/33 casi (87.9%) di bronchiolite complicata e falsamente negativa solo in 4/33 casi (12.1%). Tuttavia, sono risultati falsamente positivi per polmonite 19/82 pazienti (23.2%) con bronchiolite semplice, il che dimostra la scarsa specificità dell’Rx toracica.

Sulla base della nuova definizione RX B-CAP, la radiografia ha individuato 26/33 casi (78.8%) di bronchiolite complicata, mentre 7 casi di polmonite su 33 (21.2%) sono risultati falsamente negativi. In 10/82 pazienti (12.2%) con bronchiolite semplice la radiografia è risultata falsamente positiva per polmonite.

Per quanto riguarda le valutazioni ecografiche, inizialmente sono state considerate positive per polmonite tutte le ecografie con riscontro di consolidamento associato a broncogramma aereo. Sulla base di tale definizione l’ecografia ha permesso di diagnosticare 32/33 casi (97.0%) di bronchiolite complicata, risultando falsamente negativa in un solo caso (3%). In 14/82 casi (17.1%) di bronchiolite semplice l’ecografia è risultata falsamente positiva per polmonite.

Successivamente è stata eseguita una prima sotto-analisi, che ha considerato positive solo le ecografie con consolidamento > 1 cm associato a broncogramma. Secondo questa definizione sono risultati positivi all’ecografia 25/33 pazienti (75.8%) con bronchiolite

complicata, mentre 8 (24.2%) risultavano falsamente negativi. Uno solo tra gli 82 casi (1.2%) di bronchiolite semplice è risultato falsamente positivo all'ecografia.

Infine è stata eseguita un'ultima analisi basata sulla nuova definizione di ECO B-CAP. Con questa definizione è stato possibile identificare 27/33 casi (81.8%) di bronchiolite complicata; 6/33 casi (18.2%) sono risultati falsamente negativi all'ecografia, mentre 3/82 pazienti (3.7%) con bronchiolite semplice sono risultati falsamente positivi per B-CAP.

In Figura 7 e 8 sono riportate le immagini radiografiche ed ecografiche di due pazienti con bronchiolite complicata da polmonite batterica.

Figura 7. Paziente con bronchiolite acuta complicata da polmonite batterica destra. Da *Biagi C, Pierantoni L, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children with acute bronchiolitis. BMC Pulm Med. 2018 Dec 7;18(1):191 (63).*

A. L'RX torace mostra un consolidamento alveolare nel polmone destro, associato a iperinflazione ed ernia trans-mediastinica sinistra;

B. L'ecografia mostra un consolidamento ipoecogeno esteso associato a broncogramma arboriforme, compatibile con polmonite.

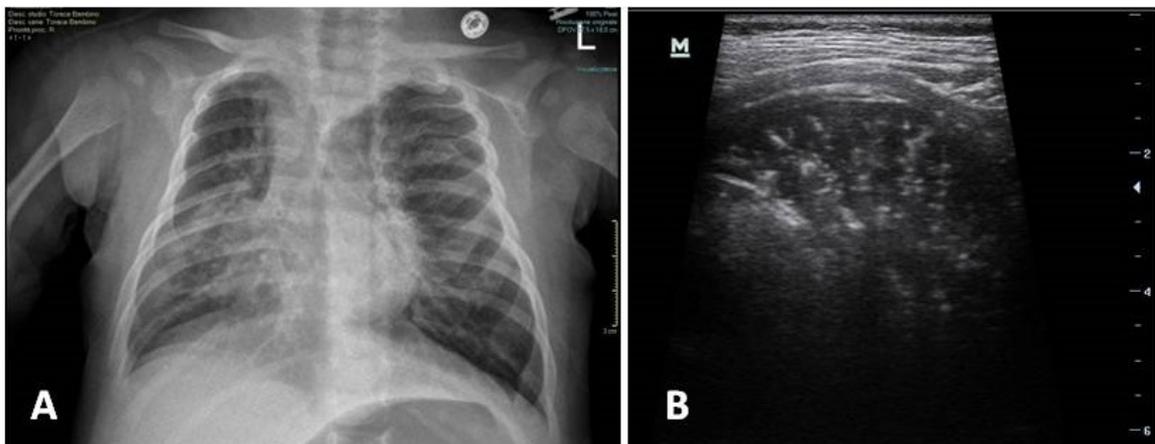
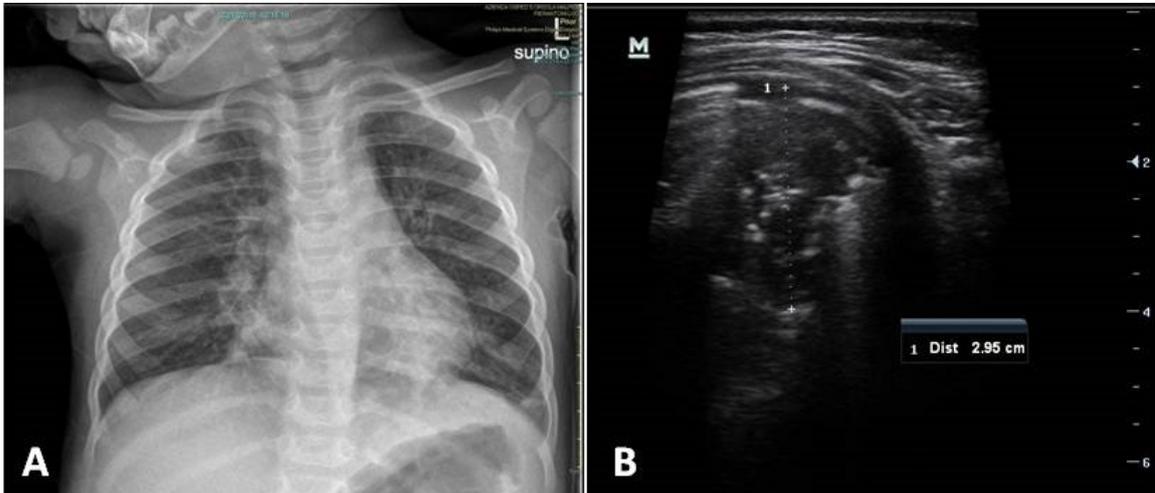


Figura 8. Paziente con bronchiolite acuta complicata da polmonite sinistra. Da *Biagi C, Pierantoni L, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children with acute bronchiolitis. BMC Pulm Med. 2018 Dec 7;18(1):191 (63).*

- A. All’Rx torace riscontro di consolidamento alveolare alla base sinistra associato ad ispessimento peri-bronchiale dell’interstizio bilateralmente;
- B. Riscontro ecografico di consolidamento associato a broncogramma aereo a livello dell’emitorace sinistro posteriormente.



4.4 CORRELAZIONE TRA ANOMALIE ECOGRAFICHE E DECORSO CLINICO

Limitatamente agli 82 pazienti con diagnosi finale di bronchiolite semplice è stata effettuata un’analisi logistica per valutare la correlazione tra i reperti ecografici (linee B multiple e/o confluenti, consolidamenti privi di broncogramma aereo) e la severità del decorso della bronchiolite (Clinical Score, ricorso all’ossigenoterapia, durata della degenza).

A tale scopo è stata eseguita un’analisi mediante regressione logistica monovariata tra gli indici di gravità clinica dei bambini (variabile indipendente) e i reperti riscontrati all’ecografia (variabile dipendente). In seguito, in caso di significatività statistica all’analisi monovariata, è stata eseguita un’analisi multivariata per escludere fattori confondenti e rilevare le reali associazioni tra quadro clinico e quadro ecografico.

I dati ottenuti dall’analisi logistica monovariata sono sintetizzati nelle Tabelle 9-10-11.

Tabella 9. Analisi monovariata, variabile dipendente: linee B multiple e/o confluenti.

Variabile indipendente	OR	IC 95%	p-value
Clinical Score	1.499	1.042-2.158	0.029
Ossigenoterapia	4.604	1.200-17.672	0.026
Durata Degenza	1.154	0.931-1.432	0.191

Tabella 10. Analisi monovariata, variabile dipendente: linee B confluenti.

Variabile indipendente	OR	IC 95%	p-value
Clinical Score	1.730	1.057-2.831	0.029
Ossigenoterapia	7.944	1.601-39.416	0.011
Durata Degenza	1.395	0.989-1.968	0.058

Tabella 11. Analisi monovariata, variabile dipendente: consolidamento privo di broncogramma.

Variabile indipendente	OR	IC 95%	p-value
Clinical Score	1.378	1.021-1.859	0.036
Ossigenoterapia	4.267	1.399-13.016	0.011
Durata Degenza	1.440	1.126-1.843	0.004

Successivamente, è stata condotta un'analisi multivariata:

- fra la variabile dipendente “linee B multiple/confluenti” e le due variabili indipendenti risultate significative (“Clinical Score” e “Ossigenoterapia”);

- fra la variabile dipendente “linee B confluenti” e le due variabili indipendenti risultate significative (“Clinical Score” e “Ossigenoterapia”);
- fra la variabile dipendente “consolidamento senza broncogramma” e le tre variabili indipendenti risultate significative (“Clinical score”, “Ossigenoterapia” e “Durata della degenza”).

I risultati sono mostrati nelle Tabelle 12-13-14.

Tabella 12. Analisi multivariata, variabile dipendente: linee B multiple e/o confluenti.

Variabile indipendente	OR	IC 95%	p-value
Clinical Score	1.366	0.942-1.982	0.100
Ossigenoterapia	3.386	0.839-13.668	0.087

Tabella 13. Analisi multivariata, variabile dipendente: linee B confluenti.

Variabile indipendente	OR	IC 95%	p-value
Clinical Score	1.819	1.038-3.189	0.037
Ossigenoterapia	9.161	1.527-54.962	0.015

Tabella 14. Analisi multivariata, variabile dipendente: consolidamento privo di broncogramma.

Variabile indipendente	OR	IC 95%	p-value
Clinical Score	1.225	0.889-1.687	0.214
Ossigenoterapia	2.074	0.599-7.175	0.249
Durata Degenza	1.349	1.037-1.756	0.026

In conclusione, la presenza di consolidamenti privi di broncogramma è risultata correlare in maniera statisticamente significativa con la durata della degenza (p 0.026), mentre linee B confluenti sono risultati correlare in maniera statisticamente significativa con il Clinical Score del paziente e il ricorso ad ossigenoterapia (p 0.037 e p 0.015 rispettivamente).

5. DISCUSSIONE

La bronchiolite acuta è un'infezione virale delle vie aeree inferiori che colpisce bambini al di sotto dell'anno di vita e rappresenta la causa principale di ospedalizzazione in questa fascia di età (1). Nonostante l'esistenza di linee guida che scoraggiano il ricorso routinario alla Rx del torace (1,5,6), essa continua ad essere effettuata in oltre il 50% dei soggetti ricoverati, perlopiù a causa del sospetto di infezione batterica polmonare (10,11). Ne consegue l'esposizione non giustificata a radiazioni ionizzanti con possibile aumento della somministrazione inappropriata di antibioticoterapia e della spesa sanitaria (7, 13, 69).

Sulla base di questi presupposti è stato disegnato uno studio volto ad indagare il ruolo dell'ecografia polmonare nella gestione dei bambini ricoverati per bronchiolite acuta. L'obiettivo primario dello studio è stato valutare l'affidabilità dell'ecografia polmonare nella diagnosi di bronchiolite complicata da polmonite batterica e calcolare la concordanza tra ecografia e Rx toracica nell'identificare tale complicanza. Obiettivi secondari sono stati valutare la concordanza ecografica inter-operatore (pediatra versus radiologo) e indagare l'esistenza di indicatori ecografici predittivi di severità del decorso clinico della bronchiolite, data l'assenza di score clinici ad oggi affidabili.

Lo studio - condotto fra Novembre 2016 e Aprile 2019 - ha previsto l'arruolamento dei pazienti ricoverati presso il reparto di Pediatria d'Urgenza del Policlinico S.Orsola-Malpighi con diagnosi clinica di bronchiolite acuta e sottoposti a Rx del torace nell'ambito del normale percorso assistenziale, per il sospetto di concomitante infezione batterica polmonare.

Di ogni paziente sono state valutate le caratteristiche anamnestiche, cliniche e laboratoristiche e sono state correlate con la diagnosi finale di bronchiolite semplice o complicata, al fine di evidenziare eventuali differenze statisticamente significative fra i due gruppi.

Il numero totale dei pazienti arruolati nello studio è 121, dei quali solo 115 sono stati presi in considerazione per l'analisi statistica dei dati. È stato infatti necessario escludere 3 pazienti con concomitante otite media acuta e 3 con infezione delle vie urinarie, in quanto i loro dati avrebbero potuto falsare i risultati statistici riguardanti somministrazione di antibioticoterapia, conta leucocitaria e valori di PCR.

Questo dato risulta in linea con la letteratura, che riporta l'otite media acuta e l'infezione delle vie urinarie tra le principali comorbidità dei pazienti con bronchiolite acuta (70,71).

Pertanto, il campione preso in esame nello studio si compone di 115 bambini, 65 maschi (56.5%) e 50 femmine (43.5%) con età media di 4.2 mesi. L'età anagrafica dei soggetti arruolati è compatibile con la letteratura, secondo cui circa due terzi delle bronchioliti interessano i lattanti nei primi 5 mesi di vita (2).

In accordo con i dati epidemiologici (2,72,73), il 75% dei casi è risultato positivo per il Virus Respiratorio Sinciziale, mentre il secondo patogeno per frequenza è risultato essere il Metapneumovirus (6% casi).

Il 54% dei soggetti (62/115) ha necessitato di ossigenoterapia, in linea con i dati della letteratura che riportano un ricorso all'ossigenoterapia pressoché sovrapponibile (58%) (74). La terapia antibiotica è stata somministrata a 69/115 soggetti (60%). Considerando solo i soggetti con diagnosi finale di bronchiolite semplice, 36/82 (44%) sono stati sottoposti ad antibiotico terapia. Tale percentuale è risultata superiore rispetto a quella riportata in letteratura (17-43%) (75), il che può dipendere dal tipo di pazienti arruolati nel nostro studio. È infatti noto che, tra i bambini affetti da bronchiolite, quelli sottoposti a radiografia nel sospetto di polmonite batterica hanno una probabilità maggiore di ricevere una terapia antibiotica (28).

Le caratteristiche anamnestiche, cliniche e laboratoristiche dei soggetti con diagnosi di bronchiolite semplice e complicata sono state confrontate tra loro, allo scopo di individuare l'esistenza di fattori indicativi di concomitante infezione batterica polmonare. Tra i parametri registrati all'arruolamento (età, FC, FR, SatO₂, TC, conta leucocitaria, PCR, grado di severità della bronchiolite), solo la PCR è risultata essere superiore in maniera statisticamente significativa nei soggetti con bronchiolite complicata rispetto a quelli con bronchiolite semplice (p 0.030). In particolare tali soggetti presentavano più frequentemente valori di PCR ≥ 4 mg/dL (p=0,000) rispetto a quelli con bronchiolite semplice. Questo dato è in accordo con i recenti studi pubblicati in letteratura sulla polmonite in età pediatrica, secondo cui valori di PCR superiori a 4 mg/dL sono suggestivi di eziologia batterica (34,65). Questi studi hanno portato alla formulazione di una nuova definizione di polmonite pediatrica, la "presunta polmonite batterica o likely bacterial CAP" (RX B-CAP) comprendente sia i casi di polmonite classica confermata radiologicamente sia i reperti radiografici dubbi associati a PCR ≥ 4 mg/dl (35-37).

Un altro dato che è risultato significativamente correlato alla diagnosi finale è il grado di Clinical Score (Tabella 3) calcolato al momento dell'esecuzione della ecografia polmonare, risultato più severo nei dei soggetti con bronchiolite complicata (p 0.004).

Per quanto riguarda il decorso clinico, i soggetti con bronchiolite complicata hanno presentato un maggiore ricorso (p 0.003) e durata di ossigenoterapia (p 0.001) così come una durata della degenza più lunga (0.044) rispetto ai pazienti con bronchiolite semplice. Come prevedibile, anche il ricorso alla terapia antibiotica è risultato superiore nei pazienti con bronchiolite complicata (p 0.000).

Ciascun paziente dopo la radiografia è stato sottoposto ad ecografia polmonare da parte di un pediatra (dottoranda) con limitata esperienza in campo ecografico, all'oscuro delle immagini e dei referti radiografici. I primi 30 pazienti arruolati sono stati inoltre sottoposti a seconda ecografia da parte di un radiologo pediatra per valutare il livello di concordanza inter-operatore. La concordanza in merito al riscontro di consolidamento con broncogramma aereo, considerato indicativo di polmonite batterica, è risultata ottima (K di Cohen 0.93). Ciò testimonia l'elevata riproducibilità dell'ecografia polmonare, come già segnalato in letteratura (K 0.55-0.93) (52,54,76,77).

La concordanza inter-operatore è risultata buona anche per quanto riguarda il riscontro di consolidamenti subpleurici privi di broncogramma (K 0.724) e di linee B (K 0.764), in accordo con i dati di letteratura (78). Pertanto i nostri dati confermano come la tecnica ecografica per lo studio polmonare sia di facile apprendimento anche da parte di operatori non esperti (54, 79).

Alla luce dell'ottima concordanza inter-operatore, si è passati per i successivi pazienti arruolati alla sola valutazione ecografica da parte del medico pediatra. In seguito inoltre i reperti ecografici dei primi 30 pazienti sono stati confrontati con quelli dei 115 soggetti totali dello studio, per valutare se il campione considerato fosse rappresentativo dell'intera popolazione. Dall'analisi non sono emerse differenze statisticamente significative, a sostegno della rappresentatività del campione analizzato.

Successivamente è stata indagata la concordanza tra radiografia ed ecografia polmonare nella diagnosi di bronchiolite complicata da polmonite batterica. Per la diagnosi radiografica di polmonite batterica, sono state utilizzate sia la definizione di consolidamento end-point secondo i criteri della WHO (RX WHO-CAP) (30) sia la recente definizione di B-CAP (RX B-CAP) (36).

Le indagini ecografiche sono state invece considerate indicative di polmonite batterica in caso di presenza di consolidamento associato a broncogramma aereo oppure in caso di ECO B-CAP: presenza di consolidamento con broncogramma > 1 cm oppure concomitante presenza di consolidamento (con e senza broncogramma, di qualsiasi dimensione) e PCR \geq 4 mg/dl.

La concordanza tra radiografia ed ecografia è risultata moderata quando è stata considerata la definizione classica di polmonite radiografica ed ecografica (Rho di Spearman 0.461), forte (Rho 0.667) quando è stata presa in considerazione la nuova definizione B-CAP.

Quindi sono state indagate sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN) dell'ecografia polmonare confrontandoli con quelli dell'Rx torace per la diagnosi di polmonite batterica in corso di bronchiolite. Non potendo utilizzare la TC del torace come gold standard diagnostico per motivi radioprotezionistici, in accordo con la letteratura si è ricorso alla diagnosi clinica definitiva emessa a posteriori da un medico esperto, sulla base dei dati clinici, laboratoristici e radiografici e all'oscuro del referto ecografico (53). Sulla base di ciò, è stato possibile identificare 33/115 pazienti (28.7%) con diagnosi di polmonite batterica in corso di bronchiolite.

Considerando la definizione WHO di polmonite radiologicamente confermata (RX WHO-CAP), sensibilità, specificità, VPP e VPN della radiografia sono risultati rispettivamente 87.9%, 76.8%, 60.4% e 94.0%. La sensibilità dell'Rx torace emersa dal nostro studio è sovrapponibile a quella riportata in letteratura (87.9% versus 87-92%), mentre la specificità è risultata inferiore (76.8% versus 87-94%) (30,80). La radiografia è infatti riuscita ad identificare 29/33 casi di bronchiolite complicata (87%), ma è risultata falsamente positiva in 19/82 casi (23%) di bronchiolite semplice. L'elevato tasso di falsi positivi riscontrati con la radiografia nella nostra casistica è probabilmente dovuto al fatto che tale tecnica difficilmente riesce a differenziare i processi flogistici da quelli atelettasici frequenti nella bronchiolite, il che conduce spesso ad una prescrizione antibiotica inappropriata (5,28).

È stata condotta un'analisi analoga considerando la nuova definizione di polmonite B-CAP, per vedere se questa apportasse alla tecnica radiografica un aumento in termini di accuratezza diagnostica, come riportato in letteratura (31,35,36). Sulla base della nuova definizione, la specificità della radiografia è salita all'87.8% (risultando falsamente positiva in 10/82 pazienti), con una riduzione della sensibilità al 78.8%.

Per quanto riguarda le valutazioni ecografiche, inizialmente sono state considerate positive per polmonite tutte le ecografie con riscontro di consolidamento associato a broncogramma

aereo di qualsiasi dimensione. Sulla base di tale definizione l'ecografia ha permesso di individuare 32/33 casi (97.0%) di bronchiolite complicata, risultando falsamente positiva in 14/82 casi (17.1%). L'ecografia si è mostrata superiore alla radiografia per sensibilità (97.0% vs 87.9%), specificità (82.9% vs 76.8%), VPP (69.9% vs 60.4%) e VPN (98.6% vs 94.0%). La sensibilità dell'ecografia nel diagnosticare la polmonite nella nostra casistica è risultata sovrapponibile a quella riportata in letteratura (96% [95% CI: 94-97%]), mentre la specificità è risultata minore (93% [95% CI: 90-95.7%])(53). Riteniamo che tale risultato sia dovuto al particolare setting dei nostri pazienti: bambini con bronchiolite acuta, patologia ecograficamente caratterizzata da piccoli addensamenti subpleurici riferibili ad aeree atelettasiche (57). Tali addensamenti possono presentare spot iperecogeni al loro interno, espressione di aria intrappolata nei bronchioli, che riteniamo possano essere stati scambiati – in alcuni casi – con il broncogramma aereo delle polmoniti, soprattutto in pazienti con consolidamento subcentimetrico. È stata quindi effettuata una sotto-analisi che ha considerato come ecografie positive per polmonite esclusivamente quelle con consolidamenti > 1 cm associati a broncogramma. In tal caso l'ecografia ha presentato un netto aumento di specificità, risultata pari al 98.8%, a scapito però di una riduzione della sensibilità al 75.8%. Da questa analisi si evince che il solo criterio dimensionale non è in grado di differenziare e di riconoscere tutte le bronchioliti complicate dalle forme semplici, in quanto le forme complicate possono presentarsi – in fase iniziale - anche con consolidamenti inferiori al centimetro.

In un recente studio randomizzato controllato in bambini con sospetta polmonite, Jones e colleghi raccomandano un atteggiamento di wait and see nei pazienti con addensamento subcentimetrico con broncogramma aereo, allo scopo di evitare un eccessivo ricorso alla terapia antibiotica (54). Anche la nostra casistica, suggerisce lo stretto monitoraggio ecografico di tali pazienti per individuare chi svilupperà polmonite e chi invece andrà incontro a risoluzione spontanea dei piccoli addensamenti. Da questo punto di vista l'ecografia polmonare rappresenta la metodica ideale per seguire in follow-up i pazienti, senza costi aggiuntivi sia in termini di esposizione a radiazioni ionizzanti sia in termini di spesa sanitaria.

In seguito è stata condotta un'analisi che ha considerato una nuova definizione di polmonite B-CAP anche per quanto riguarda l'ecografia (ECO B-CAP), allo scopo di aumentare l'affidabilità diagnostica dell'ecografia polmonare in caso di reperto ecografico dubbio. Tale definizione considera suggestive per polmonite batterica sia le ecografie positive per consolidamento con broncogramma > 1 cm sia quelle positive per qualsiasi consolidamento

(di qualsiasi dimensione, con o senza broncogramma aereo) purché associato a PCR \geq 4 mg/dl. Sulla base della nuova definizione, l'ecografia è risultata avere una sensibilità e specificità rispettivamente del 81.8% e del 96.3%, mentre VPP e VPN sono risultati pari a 90.0% e 92.9%. Pertanto, l'impiego della nuova definizione B-CAP ha apportato alla tecnica ecografica – in maniera analoga a quanto avvenuto con la radiografia – un aumento della specificità (96.3% vs 82.9%), a scapito di una diminuzione in termini di sensibilità (81.8% vs 97.0%). Questo evidenzia come nei casi dubbi, il riscontro di valori di PCR \geq 4 mg/dl possa essere uno strumento utile nelle mani del clinico per orientare la diagnosi verso una forma di bronchiolite complicata.

Il nostro studio ha inoltre valutato l'esistenza di fattori ecografici predittivi di severità clinica negli 82 pazienti con diagnosi finale di bronchiolite semplice.

La correlazione tra i reperti ecografici e la gravità clinica della bronchiolite è stata già descritta in letteratura. Caiulo e colleghi (56) sono stati i primi a individuare una correlazione tra il rilievo ecografico di consolidamenti subpleurici e di linee B confluenti e la severità clinica della bronchiolite in 52 bambini con bronchiolite acuta. Successivamente numerosi altri studi hanno indagato la predittività delle anomalie ecografiche sul decorso della bronchiolite (58-62). Si tratta di studi monocentrici con un esiguo numero di soggetti arruolati e con risultati contrastanti. Ad oggi lo studio più numeroso è quello condotto da Basile e colleghi (58), che ha valutato i reperti ecografici di 106 pazienti ricoverati per bronchiolite acuta. Da tale studio è emerso che il riscontro di sindrome interstiziale all'ecografia e la presenza di consolidamenti subpleurici correlano con la severità della patologia - valutata mediante il medesimo Clinical score da noi utilizzato (Tabella 3) - e con il ricorso all'ossigenoterapia.

Anche nel nostro studio il riscontro ecografico di linee B confluenti – indicative di sindrome interstiziale - è risultato correlare in maniera statisticamente significativa sia con il Clinical Score del paziente (p 0.037) che con il ricorso ad ossigenoterapia (p 0.015). Per quanto riguarda i consolidamenti subpleurici invece, in una prima analisi monovariata essi sono risultati correlati a Clinical Score, ricorso ad ossigenoterapia e durata della degenza. Dalla successiva analisi multivariata è risultata statisticamente significativa solo la correlazione con la durata della degenza (p 0.026).

Ulteriori studi su casistiche più ampie sono necessari per confermare tali dati e valutare la reale esistenza di reperti ecografici predittivi di severità del decorso clinico della bronchiolite acuta. L'ecografia potrebbe in tal caso diventare un utile strumento nelle mani

del clinico per supportarlo nella gestione della bronchiolite, discriminando i soggetti a rischio di evoluzione severa e di supporto respiratorio.

6. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

I dati raccolti hanno evidenziato una sensibilità e specificità della tecnica ecografica polmonare superiore alla radiografia del torace per quanto riguarda la diagnosi di bronchiolite complicata da polmonite batterica. L'ecografia positiva per consolidamenti con broncogramma superiori al centimetro sembra rendere superflua l'esecuzione della radiografia. I soggetti con riscontro ecografico di addensamento sub-centimetrico con broncogramma dovrebbero invece essere monitorati ecograficamente allo scopo di discernere chi andrà incontro a risoluzione spontanea da chi invece svilupperà polmonite e necessiterà di terapia antibiotica. Nei quadri ecografici dubbi, l'utilizzo della PCR come parametro complementare si è inoltre rivelato uno strumento utile per discriminare gli addensamenti indicativi di polmonite batterica da quelli virali.

L'ottima concordanza inter-operatore tra radiologo esperto e pediatra con esperienza ecografica limitata conferma come l'ecografia polmonare sia di facile apprendimento. In aggiunta tale metodica sembra in grado di predire la severità del decorso clinico e la necessità di ossigenoterapia nei pazienti con bronchiolite semplice.

In conclusione, il ruolo della ecografia polmonare nella valutazione e nel management dei pazienti con bronchiolite sembra estremamente promettente. Ulteriori studi su casistiche più ampie sono necessari per confermare i nostri risultati. A tale scopo, nella prossima stagione epidemica il Centro di Bologna prenderà parte ad uno studio prospettico multicentrico nazionale dal titolo "L'utilità dell'ecografia pleuro-polmonare nella gestione delle bronchioliti" (Direttore scientifico Gino Soldati, Azienda USL Toscana) con l'obiettivo di valutare la predittività dei reperti ecografici sul decorso dei pazienti con bronchiolite.

Ci auguriamo che in futuro la metodica ecografica – a basso costo, di rapida esecuzione, ripetibile ed innocua (in quanto esente da radiazioni ionizzanti) - venga inserita nel work-up diagnostico della bronchiolite acuta, riducendo il ricorso alla radiografia del torace e indirettamente il numero di prescrizioni antibiotiche inappropriate.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr* 2014;40:65.
2. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):62-72.
3. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 6;18(8).
4. Petrarca L, Nenna R, Frassanito A, Pierangeli A, Leonardi S, Scagnolari C, Antonelli G, Papoff P, Moretti C, Midulla F. Acute bronchiolitis: Influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. *J Med Virol*. 2018 Apr;90(4):631-638.
5. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):e1474-502.
6. National Institute for Health and Care Excellence: Bronchiolitis in children. NG9. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2015.
7. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 9;10:CD005189.
8. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, doubleblinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr* 2012;161(6):1104-8.
9. McCallum GB, Morris PS, Chatfield MD, et al. A single dose of azithromycin does not improve clinical outcomes of children hospitalised with bronchiolitis: a randomised, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2013;8(9):e74316.
10. Parikh K, Hall M, Mittal V, et al. Establishing benchmarks for the hospitalized care of children with asthma, bronchiolitis, and pneumonia. *Pediatrics*. 2014 Sep;134(3):555-62. doi: 10.1542/peds.2014-1052.
11. Florin TA, Byczkowski T, Ruddy RM, et al. Variation in the management of infants hospitalized for bronchiolitis persists after the 2006 American Academy of Pediatrics bronchiolitis guidelines. *J Pediatr*. 2014 Oct;165(4):786-92.
12. Mazrani W, McHugh K, Marsden PJ. The radiation burden of radiological investigations. *Arch Dis Child*. 2007 Dec;92(12):1127-31.

13. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (2006) Nuclear and Radiation Studies Board, Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies. In: Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. National Academy Press, Washington, DC.
14. Picano E. Sustainability of medical imaging. Education and debate. *BMJ* 2004;328:578-80.
15. Brenner DJ, Hall EJ. Current concepts – Computed tomography - An increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
16. BEIR 2006. Health Risks From Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Washington, DC: National Academic Press; 2006.
17. Ecochard-Dugelay E, Beliah M, Perreaux F, et al. Clinical predictors of radiographic abnormalities among infants with bronchiolitis in a paediatric emergency department. *BMC Pediatr.* 2014;14:143.
18. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax.* 2006;61(7):611–5.
19. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53(7): e25-76.
20. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011 Oct;66 Suppl 2:ii1-23.
21. Johnson J, Kline JA. Intraobserver and interobserver agreement of the interpretation of pediatric chest radiographs. *Emerg Radiol.* 2010 Jul;17(4):285-90.
22. Bloomfield FH, Teele RL, Voss M, et al. Inter- and intra-observer variability in the assessment of atelectasis and consolidation in neonatal chest radiographs. *Pediatr Radiol.* 1999 Jun;29(6):459-62.
23. Hopstaken RM, Witbraad T, van Engelshoven JM, Dinant GJ. Inter-observer variation in the interpretation of chest radiographs for pneumonia in community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Radiol.* 2004 Aug;59(8):743-52.
24. Tudor GR, Finlay D, Taub N. An assessment of inter-observer agreement and accuracy when reporting plain radiographs. *Clin Radiol.* 1997 Mar;52(3):235-8.

25. Korppi M, Don M, Valent F, et al. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008;97:943e7.
26. Toikka P, Irtala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:598e602.
27. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57:438e41.
28. Schuh S, Lalani A, Allen U, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2007;150(4):429–433.
29. Chao JH, Lin RC-J, Marneni S, Pandya S, Alhajri S, Sinert R. Predictors of Airspace Disease on Chest X-ray in Emergency Department Patients With Clinical Bronchiolitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Carpenter CR, editor. *Acad Emerg Med*. 2016 Oct;23(10):1107–18.
30. Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, Ostensen H, Amin R, Greenberg D, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ*. 2005;11.
31. Madhi SA, Klugman KP. World Health Organisation definition of “radiologically-confirmed pneumonia” may under-estimate the true public health value of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2007 Mar;25(13):2413–9.
32. Hazir T, Nisar YB, Qazi SA, Khan SF, Raza M, Zameer S, et al. Chest radiography in children aged 2-59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan. *BMJ*. 2006 Sep 23;333(7569):629.
33. Magree HC, Russell FM, Sa’aga R, Greenwood P, Tikoduadua L, Pryor J, et al. Chest X-ray-confirmed pneumonia in children in Fiji. *Bull World Health Organ*. 2005;7.
34. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The Utility of Serum C-Reactive Protein in Differentiating Bacterial from Nonbacterial Pneumonia in Children: A Meta-Analysis of 1230 Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jan;PAP.
35. Madhi SA, Kohler M, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. Usefulness of C-Reactive Protein to Define Pneumococcal Conjugate Vaccine Efficacy in the Prevention of Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jan;25(1):30–6.

36. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, et al. Efficacy of Pneumococcal Nontypable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. Miller E, editor. PLoS Med. 2014 Jun 3;11(6):e1001657.
37. Madhi SA, Groome MJ, Zar HJ, Kapongo CN, Mulligan C, Nzenze S, et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine against presumed bacterial pneumonia hospitalisation in HIV-uninfected South African children: a case-control study. Thorax. 2015 Dec;70(12):1149–55.
38. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children — a changing spectrum of disease. Pediatr Radiol. 2017 Oct;47(11):1392–8.
39. Soldati G and Copetti R. Semeiotica ecografica del torace. Ecografia toracica. 2nd ed. C.G. Edizioni Medico Scientifiche s.r.l.; 2012; 73-107.
40. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al.; International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. Intensive Care Med. 2012 Apr;38(4):577-91.
41. Copetti R, Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children. Radiol Med. 2008;113(2):190–8.
42. Coley BD. Pediatric chest ultrasound. Radiol Clin North Am 2005; 43:405–418.
43. Iuri D, De Candia A, Bazzocchi M. Evaluation of the lung in children with suspected pneumonia: usefulness of ultrasonography. Radiol Med 2009; 114:321–330.
44. Lichtenstein DA. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit. Pediatr Crit Care Med 2009; 10:693–698.
45. Riccabona M. Ultrasound of the chest in children (mediastinum excluded). Eur Radiol 2008; 18:390–399.
46. Copetti R, Cattarossi L. The “double lung point”: an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. Neonatology 2007, 91:203–209.
47. Copetti R, Cattarossi L, Macagno F, et al. Lung Ultrasound in Respiratory Distress Syndrome: A Useful Tool for Early Diagnosis. Neonatology 2008, 1–8.
48. Vitale V, Ricci Z, Cogo P. Lung ultrasonography and pediatric cardiac surgery: first experience with a new tool for postoperative lung complications. Ann Thorac Surg 2014, 97:e121–e124.

49. Acosta CM, Maidana GA, Jacovitti D, et al. Accuracy of Transthoracic Lung Ultrasound for Diagnosing Anesthesia-induced Atelectasis in Children. *Anesthesiology* 2014 Jun;120(6):1370-9.
50. Reissig A, Copetti R, Mathis G, et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest* 2012 Oct;142(4):965-72.
51. Lichtenstein D, Lascols N, Mezière G, et al. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill . *Intensive Care Med* 2004; 30:276 – 281.
52. Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and young adults. *JAMA Pediatr* 2013, 167:119–125.
53. Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):714-22.
54. Jones BP, Tay ET, Elikashvili I, et al. Feasibility and Safety of Substituting Lung Ultrasound for Chest X-ray When Diagnosing Pneumonia in Children: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2016 Jul;150(1):131-8.
55. Tsung JW, Kessler DO, Shah VP. Prospective application of clinician-performed lung ultrasonography during the 2009 H1N1 influenza A pandemic: distinguishing viral from bacterial pneumonia. *Crit Ultrasound J*. 2012 Jul 10;4(1):16.
56. Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, et al. Lung ultrasound in bronchiolitis: comparison with CXR. *Eur J Pediatr*. 2011 Nov;170(11):1427-33.
57. Soldati G and Copetti R. L'ecografia polmonare in epoca neonatale e nell'età pediatrica. *Ecografia toracica*. 2nd ed. C.G. Edizioni Medico Scientifiche s.r.l.; 2012; 355-357.
58. Basile V, Di Mauro A, Scalini E, et al. Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis. *BMC Pediatr*. 2015 May 21;15:63.
59. Cohen JS, Hughes N, Tat S, Chamberlain JM, Teach SJ, Boniface K. The Utility of Bedside Lung Ultrasound Findings in Bronchiolitis. *Pediatr Emerg Care*. 2017 Feb;33(2):97-100.
60. Zoido Garrote E. et al. Usefulness of early lung ultrasound in acute mild-moderate acute bronchiolitis. A pilot study. *An Pediatr (Barc)*. 2019 Jan;90(1):10-18.
61. Taveira M. et al. Can a simple lung ultrasound score predict length of ventilation for infants with severe acute viral bronchiolitis? *Arch Pediatr* 2018; 25 (2):112-117.

62. Supino MC, Buonsenso D, Scateni S, Scialanga B, Mesturino MA, Bock C, Chiaretti A, Giglioni E, Reale A, Musolino AM. Point-of-care lung ultrasound in infants with bronchiolitis in the pediatric emergency department: a prospective study. *Eur J Pediatr*. 2019 May;178(5):623-632.
63. Biagi C, Pierantoni L, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children with acute bronchiolitis. *BMC Pulm Med*. 2018 Dec 7;18(1):191.
64. Claes AS, Clapuyt P, Menten R, Michoux N, Dumitriu D. Performance of chest ultrasound in pediatric pneumonia. *Eur J Radiol*. 2017;88:82–7.
65. Higdon MM, Le T, O'Brien KL, Murdoch DR, Prosperi C, Baggett HC, Brooks WA, et al. PERCH Study Group . Association of C-Reactive Protein With Bacterial and Respiratory Syncytial Virus-Associated Pneumonia Among Children Aged <5 Years in the PERCH Study. *Clin Infect Dis*. 2017 Jun 15;64(suppl_3):S378-S386.
66. Wallis S. Binomial confidence intervals and contingency tests: mathematical fundamentals and the evaluation of alternative methods. *Journal of Quantitative Linguistics*. 2013;20(3):178–208.
67. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
68. Biagi C. L'ecografia polmonare nella bronchiolite. 75° Congresso nazionale della Società Italiana di Pediatria (SIP), Sessione “Pediatria Futura”, Bologna, Maggio 2019. Comunicazione orale.
69. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Mansbach JM, Camargo CA. Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. 2013 Jul 1;132(1):28–36.
70. Gomaa MA, Galal O, Mahmoud MS. Risk of acute otitis media in relation to acute bronchiolitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Jan;76(1):49–51.
71. Ralston S. Occult Serious Bacterial Infection in Infants Younger Than 60 to 90 Days With Bronchiolitis: A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Oct 1;165(10):951.
72. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory Syncytial Virus-associated Hospitalizations Among Infants and Young Children in the United States, 1997–2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jan;31(1):5–9.
73. Lanari M, Giovannini M, Giuffré L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory

tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity: RSV Infections in Italy. *Pediatr Pulmonol.* 2002 Jun;33(6):458–65.

74. Carande EJ, Galiza EP, Nickless A, Pollard AJ, Drysdale SB. Viral bronchiolitis management in hospitals in the UK. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2018;104:29-33. doi:10.1016/j.jcv.2018.04.010.
75. Macias CG, Mansbach JM, Fisher ES, et al. Variability in inpatient management of children hospitalized with bronchiolitis. *Acad Pediatr.* 2015 Jan-Feb;15(1):69-76.
76. Chavez MA, Naithani N, Gilman RH, et al. Agreement Between the World Health Organization Algorithm and Lung Consolidation Identified Using Point-of-Care Ultrasound for the Diagnosis of Childhood Pneumonia by General Practitioners. *Lung.* 2015 Aug;193(4):531-8.
77. Ambroggio L, Sucharew H, Rattan MS, O'Hara SM, Babcock DS, Clohessy C, et al. Lung ultrasonography: a viable alternative to chest radiography in children with suspected pneumonia? *J Pediatr.* 2016;176:93–8.
78. de Souza TH, Nadal JAH, Peixoto AO, Pereira RM, Giatti MP, Soub ACS, Brandão MB. Lung ultrasound in children with pneumonia: interoperator agreement on specific thoracic regions. *Eur J Pediatr.* 2019 Sep;178(9):1369-1377. doi:10.1007/s00431-019-03428-2.
79. Esposito S, Papa SS, Borzani I, et al., Performance of lung ultrasonography in children with community-acquired pneumonia. *Ital J Pediatr.* 2014 Apr 17;40:37.
80. Reali F, Sferrazza Papa GF, et al. Can lung ultrasound replace chest radiography for the diagnosis of pneumonia in hospitalized children? *Respiration.* 2014;88(2):112-5.