

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze della Salute

Corso di Dottorato in Medicina Clinica e Sperimentale



L'ECOGRAFIA IN MEDICINA RESPIRATORIA:

REALTÀ ITALIANA, UTILIZZO CLINICO E NUOVE INDICAZIONI

Relatore:

Chiar.mo Prof. Fabiano DI MARCO

Tesi di Dottorato del:

Dr. Giuseppe Francesco SFERRAZZA PAPA

Matricola n. R10819

Anno Accademico 2016/2017

a Giulia e Stefano

INDICE

1	Riassunto	4
2	<i>Abstract</i>	5
3	Capitolo I: L'ecografia in medicina respiratoria: realtà cliniche e criticità	6
	I.I L'esperienza dell'Ospedale San Paolo: un <i>audit</i> clinico	6
	I.II Censimento nazionale: l'utilizzo dell'ecografia nella pneumologia italiana	17
4	Capitolo II: L'ecografia nella valutazione della funzione diaframmatica	24
5	Capitolo III: L'ecografia polmonare nella polmonite comunitaria nel bambino?	38
6	Capitolo IV: Qual è il significato clinico del pattern ecografico "interstiziale"?	47
7	Capitolo V: L'ecografia permette di ottimizzare lo score di Wells nel sospetto di embolia polmonare?	51
8	Capitolo VI: L'ecografia è accurata nel diagnosticare le cause di dolore toracico pleurítico?	70
9	Bibliografia	82

L'ECOGRAFIA IN MEDICINA RESPIRATORIA: REALTÀ ITALIANA, UTILIZZO CLINICO E NUOVE INDICAZIONI

Riassunto

Negli ultimi due decenni l'ecografia toracica ha conosciuto una crescente attenzione particolarmente nel campo della medicina d'urgenza/terapia intensiva e respiratoria. Nel contesto di quest'ultima, i dati della letteratura suggeriscono che la metodica abbia infatti la capacità di identificare e monitorare numerose condizioni morbose del polmone e della pleura anche nel paziente allettato con costi relativamente contenuti ed in assenza di radiazioni ionizzanti.

Il programma di dottorato del dr. Giuseppe Francesco Sferrazza Papa è stato concepito con lo scopo di espandere la conoscenza su aspetti ancora poco noti della metodica circa la sua applicabilità nella pratica quotidiana in medicina respiratoria e che sono riportati nella presente tesi.

Come primo approccio sono state condotte due indagini conoscitive sull'utilizzo della metodica ecografica nella pratica clinica: un *audit* longitudinale di due anni in una realtà ospedaliera ed uno *cross-sectional* sul territorio italiano. I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato che l'ecografia toracica ha un ampio utilizzo e grande impatto clinico nell'attività specialistica italiana attuale, fatto che avvalorava e supporta la necessità di esplorarne tutte le sue potenzialità nel campo delle malattie respiratorie.

In una seconda fase del dottorato sono stati investigati quattro aspetti clinici ancora poco noti della tecnica ma di indubbia importanza clinica. Essi si riferiscono alla possibilità di diagnosticare la polmonite comunitaria nel bambino con l'ecografia, al significato clinico del *pattern* ecografico chiamato "interstiziale", al valore dell'ecografia aggiunto allo *score* di Wells nel sospetto di embolia polmonare ed infine all'accuratezza della tecnica nella diagnosi delle cause di dolore toracico pleurítico.

In tutti questi quattro studi presentati in dettaglio nel testo, i risultati avvalorano e supportano l'uso dello strumento nella pratica clinica quotidiana dimostrandone la capacità di portare informazioni clinicamente rilevanti nella valutazione delle condizioni cliniche analizzate in medicina respiratoria.

ULTRASOUND IN RESPIRATORY MEDICINE:

AN ITALIAN EXPERIENCE AND CURRENT AND NOVEL CLINICAL APPLICATIONS

Over the last couple of decades, thoracic ultrasound witnessed a growing attention especially in the emergency medicine/intensive care units and respiratory medicine. This is presumably due to its *point-of-care* ability to detect and monitor a wide spectrum of lung and pleural diseases at relatively low costs and with no ionizing radiation.

On this ground, dr. Giuseppe Francesco Sferrazza Papa's PhD program was conceived to expand current knowledge on clinical applications of ultrasound in respiratory medicine that are reported in details in the present thesis.

As a first step of the project, a two-year longitudinal study in a hospital setting and a cross-sectional survey have been conducted with the aim to examine the practical interest and application of ultrasound within the pulmonary medical Italian community. Both studies showed a widespread interest and use in Italy, a fact that provides a strong rationale to further explore the potentials of ultrasound in this field.

Subsequently, four clinical studies were performed with the aim to best examine the accuracy of ultrasound to diagnose community-acquired pneumonia in children, to clarify the clinical meaning of the ultrasound interstitial pattern, to evaluate the effects of adding ultrasound to the Wells score for suspected pulmonary embolism, and finally to check the accuracy of the technique in detecting the pathogenesis of pleuritic thoracic pain. All these studies achieved the expected targets, thus providing solid evidence that ultrasound is important in clinical practice and has a large potential that respiratory medicine has yet to exploit.

CAPITOLO I

L'ECOGRAFIA IN MEDICINA RESPIRATORIA: REALTÀ CLINICHE E CRITICITÀ

I.1 L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE SAN PAOLO DI MILANO: UN *AUDIT* CLINICO

Riassunto

L'ecografia polmonare al letto del paziente ha una potenziale utilità in numerose patologie. Tuttavia, le applicazioni cliniche e l'impatto di questa tecnica non sono state estesamente studiate. Scopo di questo studio è stato analizzare l'uso clinico dell'ecografia polmonare. Abbiamo eseguito uno studio prospettico della durata di due anni con gli pneumologi di un ospedale universitario (S. Paolo, Milano). Sono state analizzate tecniche, indicazioni, conseguenze e ostacoli all'esame. Sono stati eseguiti complessivamente 1150 esami ecografici in 951 pazienti. Le indicazioni più comuni sono state la diagnosi e il *follow up* del versamento pleurico (31%), il consolidamento polmonare (28%), lo scompenso cardio-circolatorio (17%), la guida a procedure pleuriche (10%), lo pneumotorace (5%) e la riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (3%). La durata media dell'esame è stata di 6 ± 4 minuti (media \pm deviazione standard). I trasduttori più frequentemente usati sono stati la sonda *convex* (65%), lineare (14%), e l'associazione di entrambe (18%). Secondo il giudizio del medico Curante, il 51% degli esami sono risultati significativi dal punto di vista clinico. L'ecografia polmonare al letto del paziente eseguita dallo pneumologo è rapida e fattibile in una molteplicità di differenti indicazioni cliniche con un elevato potenziale di impatto clinico in differenti indicazioni.

INTRODUZIONE

Negli ultimi due decenni l'ecografia ha conosciuto un'attenzione crescente, particolarmente nella medicina d'urgenza ed in terapia intensiva¹. In tali contesti, la metodica ha mostrato di avere un'importanza primaria nella valutazione anatomica e spesso funzionale di vari organi, dall'apparato cardiovascolare agli organi parenchimatosi addominali²⁻⁴. Fra i vantaggi dell'impiego dell'ecografia vi sono l'essere priva di radiazioni ionizzanti, la facilità di ripetizione nel monitoraggio e i costi relativamente contenuti. Inoltre, l'ecografia è spesso eseguita nel *point-of-care*, ovvero al letto del paziente, dal medico che ha in cura il paziente. Tale medico, se adeguatamente formato all'utilizzo della metodica ecografica, è nella posizione migliore per rispondere a quesiti diagnostici ed instaurare precocemente trattamenti in quanto conosce in modo approfondito la complessità del paziente⁵. In molte patologie respiratorie acute, una risposta rapida a un quesito diagnostico ha potenzialmente impatto anche sull'*outcome* clinico. In tale contesto, un'applicazione classica dell'ecografia sono la diagnosi ed il *management* del versamento pleurico⁶. Tuttavia, l'ecografia può essere impiegata anche nella diagnosi e monitoraggio dello pneumotorace⁷⁻¹⁰, nella polmonite comunitaria o associata all'impiego del ventilatore¹¹⁻¹³, nelle atelettasie^{14,15}, e può inoltre essere utile nella diagnosi differenziale fra scompenso cardiocircolatorio e BPCO¹⁶ e nella toracosopia medica^{17,18}. Questi differenti impieghi della metodica sono stati recentemente inclusi in raccomandazioni internazionali finalizzate ad uniformarne l'utilizzo¹⁹. Tuttavia vi è carenza di dati riguardo l'impiego clinico di questa tecnica in medicina respiratoria²⁰. Si noti inoltre che, nonostante la potenziale utilità, vi potrebbero essere ostacoli all'esecuzione del test, e l'accuratezza diagnostica potrebbe essere differente rispetto a quanto riportato nei protocolli di ricerca condotti da esperti.

Obiettivi dello studio

Scopo primario di questo studio è stato analizzare l'utilizzo clinico dell'ecografia *point-of-care* in una realtà ospedaliera universitaria italiana. Obiettivi secondari sono stati valutarne l'impatto clinico, gli ostacoli, e l'accuratezza diagnostica.

MATERIALI E METODI

Setting e timing

Questo studio prospettico è stato condotto in un ospedale italiano di circa 600 letti (Ospedale S. Paolo, Milano) da maggio 2012 ad aprile 2014. I pazienti sono stati consecutivamente arruolati nei differenti contesti clinici nei quali gli pneumologi svolgevano la propria attività quotidianamente o su chiamata per consulenza. I *setting* dello studio sono stati il reparto e l'ambulatorio di pneumologia, il pronto soccorso con i letti di osservazione breve, i reparti di pediatria, ginecologia, medicina interna e le chirurgie. Lo studio è stato approvato dal comitato etico ospedaliero (protocollo numero 0006368).

Ecografi

Sono stati utilizzati cinque ecografi: tre sistemi carrellati (Mylab 50; Esaote SpA, Genova, Italia; Logiq P5 Pro, GE Healthcare, Wauwatosa, WI; e Aloka IPC 1231V, 6-22-1, Mure; Mitakashi, Tokyo, Giappone) e due portatili (Mylab 25 e 30; Esaote SpA, Genova, Italia). Su tutti i sistemi erano a disposizione le modalità *B-mode*, *M-Mode*, *color Doppler* pulsato (PW), e le sonde *convex* e lineare.

Protocollo di studio

Le ecografie polmonare sono state eseguite al letto del paziente sia su pazienti ospedalizzati che inviati per valutazione ambulatoriale a seconda dei protocolli ospedalieri vigenti e di tempi e modalità aderenti alla pratica clinica. Gli operatori sono stati pneumologi o specializzandi in pneumologia supervisionati da un *tutor*. Tutti gli operatori hanno osservato le raccomandazioni internazionali¹⁹ e avevano provata esperienza in ecografia toracica eseguendo una media di circa 100 test annui¹³. Sulla base della qualità di immagine e della cooperazione del paziente, l'operatore valutava la qualità dell'esame come adeguata, sufficiente o scadente similmente a quanto pubblicato da Schacherer *et al.*²¹. Dopo aver eseguito l'esame, l'operatore registrava l'indicazione principale, i risultati più rilevanti secondo *pattern* standardizzati¹⁹, le sonde utilizzate, le modalità di *imaging* utilizzate (*B-mode*, *M-mode*, *color Doppler*), la durata di esecuzione, e le conseguenze cliniche dell'esame. L'operatore segnalava l'eventuale presenza di ostacoli all'esecuzione dell'esame. I dati sono stati registrati su un *web database*. La diagnosi finale è stata formulata dal medico curante alla fine dell'iter diagnostico e del percorso terapeutico (alla dimissione per i pazienti ospedalizzati). È

stata preventivamente stesa una lista di applicazioni cliniche dell'esame ecografico. Queste includevano: polmonite, versamento pleurico, riacutizzazione di BPCO, scompenso cardiocircolatorio acuto, pneumotorace, tumore polmonare o pleurico, embolia polmonare, guida per procedure al cavo pleurico, e valutazione della dispnea di origine indifferenziata e della funzione diaframmatica^{19,22}.

Analisi dell'accuratezza diagnostica

L'accuratezza diagnostica riguardante la diagnosi di consolidamento polmonare, sindrome interstiziale, e pneumotorace è stata valutata confrontando il *pattern* ecografico dominante con la diagnosi finale (formulata dal Curante come discusso nel paragrafo precedente). Quest'ultima è stata inoltre verificata da un comitato indipendente di due pneumologi. Gli esami eseguiti per *follow up* sono stati esclusi dall'analisi di accuratezza diagnostica.

Analisi dell'impatto clinico

Dopo aver eseguito l'esame ecografico, all'operatore è stato chiesto di valutare se l'esame fosse stato decisivo ai fini di una decisione clinica, avesse posto indicazione per ulteriori esami di *imaging* (ad es. tomografia computerizzata), o non avesse avuto conseguenze cliniche. Similmente a Medford ed Entwisle²³, l'impatto clinico dell'ecografia è stato considerato sostanziale se almeno uno dei seguenti criteri fosse stato soddisfatto:

- 1) risoluzione di reperti equivoci alla radiografia toracica (ad esempio: versamento pleurico, consolidamenti polmonari, segni di imbibizione polmonare, pneumotorace);
- 2) riscontro di versamento pleurico, imbibizione polmonare, consolidamenti polmonari, infarti subpleurici, o pneumotorace non visibili alla radiografia toracica;
- 3) individuazione di un sito ottimale per eseguire procedure al cavo pleurico;
- 4) riscontro di significativi versamenti complicati o risoluzione di dubbi diagnostici riguardo la natura solida o fluida di opacità polmonari riscontrate alla radiografia toracica;
- 5) risoluzione di reperti equivoci all'esame obiettivo
- 6) conclusione del processo diagnostico senza necessità di esecuzione di radiografia toracica o di tomografia computerizzata.

Analisi statistica

I dati demografici e i risultati degli esami sono stati riportati come media \pm DS se normalmente distribuiti. Le variabili ordinali e discrete sono state riportate come conta e percentuale. Gli intervalli di confidenza sono stati utilizzati quando appropriato. L'analisi statistica descrittiva è stata eseguita con programmi dedicati (SPSS versione 21.0 per Windows, IBM Corporation, Armonk, NY).

RISULTATI

Sono state eseguite 1150 ecografie polmonari in 951 pazienti (tabella 1). Sedici medici hanno eseguito gli esami: 7 pneumologi e 9 specializzandi sotto supervisione di un *tutor*. L'eterogeneità dei *setting* dello studio è riportata in figura 1. Sono stati riscontrati ostacoli all'esecuzione dell'esame in 12 casi (1%) principalmente legati a difficoltà di accesso alle regioni toraciche posteriori. Tali difficoltà erano legate a pazienti in ventilazione meccanica (4 casi) o di difficile mobilizzazione (2 casi), in pazienti con grave obesità (3 casi), in un caso di grave deficit cognitivo, in un caso di agitazione in paziente con intenso dolore toracico, e in un paziente di due anni non compliant all'esame.

Le applicazioni cliniche principali per l'ecografia sono riportate in figura 2. Nel sospetto di consolidamento polmonare, la diagnosi finale è stata di polmonite in 205 casi (63.4%), neoplasia polmonare o pleurica in 15 casi (4.7%), bronchiolite in 10 pazienti (3.1%), pleurite in 9 casi (2.8%), bronchite acuta in 7 casi (2.2%), empiema in 3 casi (0.9%), e fibrosi polmonare in 2 (0.6%). Inoltre in 68 casi (21.1%), non è stata riscontrata evidenza di patologia polmonare.

I *pattern* ecografici riscontrati sono stati: versamento pleurico semplice in 375 casi (32.6%), normali reperti in 217 casi (18.8%), consolidamenti parenchimali in 163 (14.3%), consolidamenti con versamento pleurico in 98 esami (8.5%), scompenso cardiocircolatorio acuto con o senza versamento pleurico in 123 (10.7%), versamento pleurico complicato in 66 casi (5.7%), atelettasia in 51 (4.5%), fibrosi polmonare in 46 casi (4.0%), e pneumotorace in 11 (1.0%).

L'analisi dell'accuratezza diagnostica è stata limitata ai casi in cui l'ecografia è stata eseguita alla prima valutazione (574 esami). In questa popolazione, il *pattern* ecografico riscontrato è stato in accordo con la diagnosi finale in 564 casi (98.3%, intervallo di confidenza 95%, 96.6%-99.1%). Vi sono stati 4 falsi positivi: 3 casi di piccoli consolidamenti parenchimali, 2 in pazienti pediatrici con bronchiolite e 1 in un paziente con esacerbazione di asma bronchiale con reperti radiografici negativi

alla lastra toracica; in un altro caso, tessuto adiposo pericardico è stato interpretato come consolidamento polmonare. Sono stati riportati 6 falsi negativi: quattro lesioni centrali (tre consolidamenti polmonari e un'opacità a vetro smerigliato) che non raggiungevano il piano pleurico e due casi di infarti subpleurici non evidenziabili alla radiografia toracica, ma diagnosticati alla TC torace. L'ecografia polmonare ha avuto un impatto diretto sulle decisioni cliniche in 584 casi (51%), orientato l'iter diagnostico nell'eseguire ulteriori esami di *imaging* in 134 casi (12%), mentre non ha avuto conseguenze in 432 casi (38%).

DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo analizzato un elevato numero di ecografia polmonari eseguite durante la pratica clinica da un cospicuo numero di operatori con differente esperienza clinica ed ecografica. A nostra conoscenza, nessuno studio ha precedentemente valutato un numero così elevato di esami ecografici polmonari eseguiti per applicazioni eterogenee. Abbiamo osservato che l'utilizzo dell'ecografia polmonare ha avuto impatto clinico sostanziale in circa la metà dei casi studiati. Linee guida recenti affermano che l'ecografia dovrebbe essere parte dello *standard of care* nella presa in carico del paziente con versamento pleurico⁶. Rahman e coautori²⁴ hanno riportato l'utilizzo di ecografia polmonare in una casistica di 960 esami eseguiti da pneumologi lungo un periodo di tre anni. Similmente al nostro studio, gli autori hanno riportato un'accuratezza diagnostica del 99.6% e concludono che l'ecografia polmonare eseguita dai clinici sia sicura ed efficace nella gestione del versamento pleurico. Inoltre, Qureshi e coautori²⁵ hanno riportato l'impiego dell'ecografia nel differenziare il versamento pleurico di natura maligna da quello benigno, ipotizzando che la tecnica potrebbe essere applicata anche per obiettivi diagnostici più fini. Riguardo le altre indicazioni per l'ecografia toracica, vi sono alcuni studi che provino l'accuratezza della metodica per la polmonite comunitaria e associata a ventilatore, per lo pneumotorace, e nella diagnostica dell'insufficienza respiratoria acuta. Tuttavia, l'utilizzo al di fuori di contesti di ricerca e dell'indicazione classica dello studio del versamento pleurico rimane da valutare. Medford ed Entwisle²³ hanno prospetticamente valutato le applicazioni cliniche e l'impatto dell'ecografia polmonare in 80 pazienti. In tale studio, il versamento pleurico è stata l'indicazione principale (75%), ma l'ecografia è stata impiegata anche nello studio della funzione diaframmatica, dell'ispessimento pleurico o della presenza di masse nel torace. Analogamente, anche i nostri dati riflettono la pratica clinica. Inoltre, abbiamo incluso applicazioni recenti come lo studio del parenchima polmonare per consolidamenti e alterazioni interstiziali, la diagnosi di scompenso cardiocircolatorio, fibrosi polmonare, esacerbazione di BPCO e pneumotorace. Nonostante la nostra analisi includesse un vasto numero di applicazioni cliniche,

riflettendo l'eterogeneità dell'utilizzo clinico, abbiamo riscontrato un'elevata accuratezza, similmente a Rahman *et al.*²⁴.

L'elemento caratterizzante l'ecografia *point-of-care* è la possibilità di fornire risposte rapide a domande cliniche che insorgono al letto del paziente¹. Per tale motivo, essa è particolarmente impiegata nel contesto della medicina di area critica come la rianimazione e la medicina d'urgenza^{4,21}. L'immediatezza della tecnica ecografica impiegata nel nostro studio ha permesso di eseguire gli esami in media in tempi brevi. Similmente a Medford e Entwisle²³ che hanno riportato un impatto clinico sul trattamento nel 65% dei casi, abbiamo riscontrato un impatto diretto nel 51% dei casi. In uno studio di Lichtenstein e Axler⁴, l'utilizzo sistematico dell'ecografia polmonare ha cambiato l'*iter* terapeutico nel 22% dei pazienti in terapia intensiva. Tale discrepanza, a nostro parere, è attribuibile alla complessità dei pazienti che accedono in terapia intensiva e dall'utilizzo di un numero maggiore di test diagnostici.

Limiti e punti di forza dello studio

Un limite rilevante del nostro studio è la natura monocentrica. Per far fronte a tale limite è stato disegnato e condotto lo studio riportato al capitolo I.II finalizzato ad esplorare l'intero territorio italiano. Inoltre, nel presente studio, abbiamo analizzato un elevato numero di pazienti in differenti contesti clinici e studiati da un numero elevato di operatori con differente esperienza. Questa vasta eterogeneità è probabile che riduca il limite suddetto. Nel nostro studio, gli operatori hanno riscontrato ostacoli in una percentuale molto ridotta di esami. È da notare come nel nostro centro non vi fossero problemi di accesso all'ecografo e di formazione del personale, fattori che potrebbero invece rendere difficile l'esecuzione dell'esame in altre realtà (vedasi capitolo I.II).

Un secondo limite è legato al combinare un *audit* di pratica clinica con la valutazione dell'accuratezza diagnostica dell'ecografia polmonare. Questo approccio potrebbe in parte aver influenzato i risultati in quanto l'operatore non era in cieco rispetto alla storia clinica del paziente, tuttavia questo modo di procedere riflette la pratica clinica. Inoltre, il nostro obiettivo primario è stato rappresentare la pratica dell'ecografia polmonare in un ospedale universitario. Un ulteriore limite è stato non aver misurato la variabilità interoperatore nel determinare l'accuratezza diagnostica. Tuttavia, l'ecografia polmonare è basata su segni relativamente semplici che in studi precedenti hanno mostrato scarsa variabilità interoperatore per numerose indicazioni¹⁹. Da ultimo, nonostante abbiamo mostrato che l'ecografia polmonare abbia avuto un impatto clinico in oltre la metà dei casi, lo studio

non è stato disegnato per valutare l'impatto su *outcome* clinici. Tale quesito richiede infatti studi dedicati.

Conclusione

L'ecografia polmonare è un esame fattibile, di rapida esecuzione, ed accurato in differenti modelli di patologia con un rilevante impatto clinico. Ulteriori studi sono necessari per meglio definire il ruolo dell'ecografia toracica e per valutarne l'impatto su *outcome* clinici.

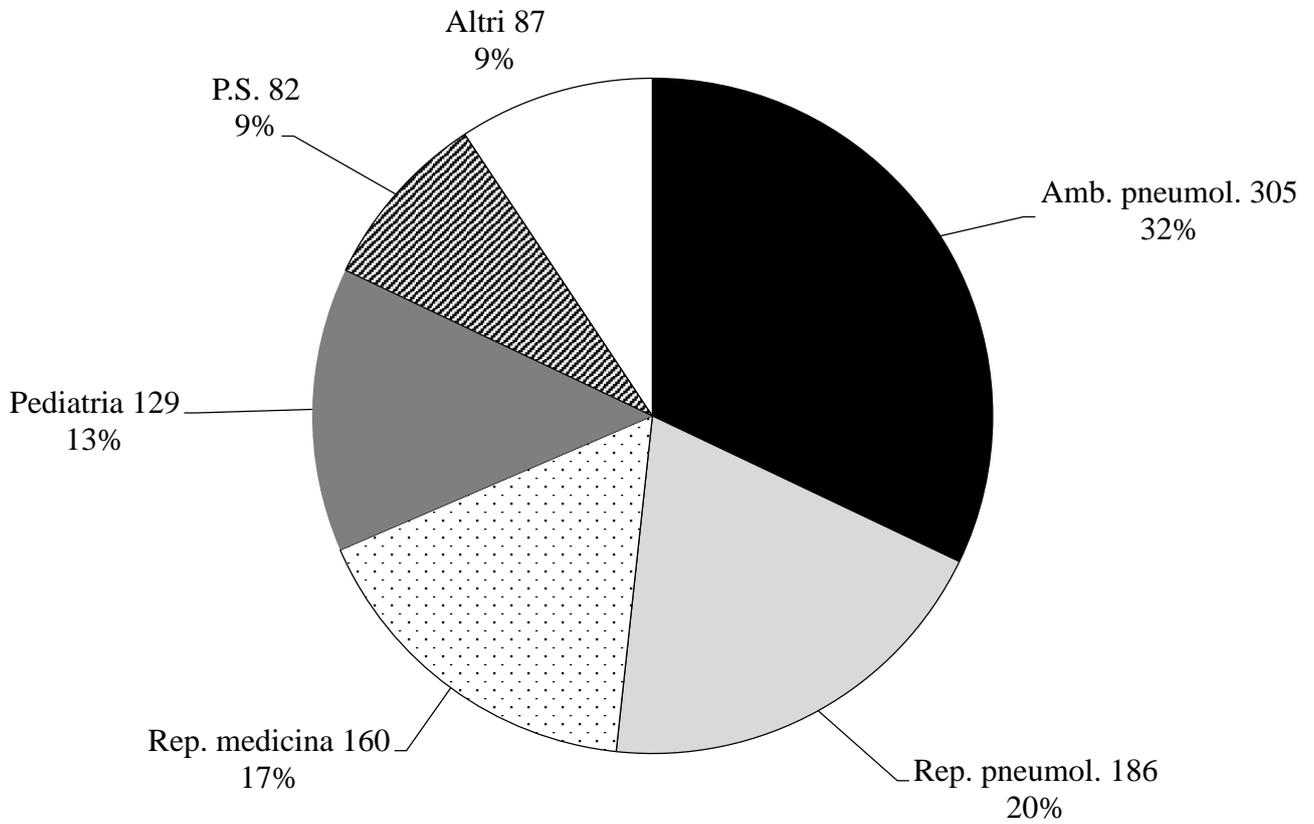
Tabella. Caratteristiche di pazienti ed ecografie polmonari eseguite

Caratteristiche	N. (%)
Pazienti	951
Maschi	504 (53)
Età, anni	60 ± 28
Pazienti pediatrici	161 (17)
Ecografie polmonari	1150
Qualità dell'esame (adeguata, sufficiente, scadente)	(89, 10, <1)
Durata, min. (media ± DS)	6 ± 4
Unica sonda (<i>convex</i> , lineare, settoriale)	914, 80% (65%, 14%, 1%)
Due sonde (<i>convex</i> e lineare, settoriale e lineare, settoriale e <i>convex</i>)	226, 20% (18%, 2%, <1%)
<i>B-mode</i>	1065 (93%)
Altre modalità*	85 (7%)

* Altre modalità include l'utilizzo di *M-mode* e *color-Doppler*, sia come modalità singole che in associazione tra loro e/o con la modalità *B-mode*.

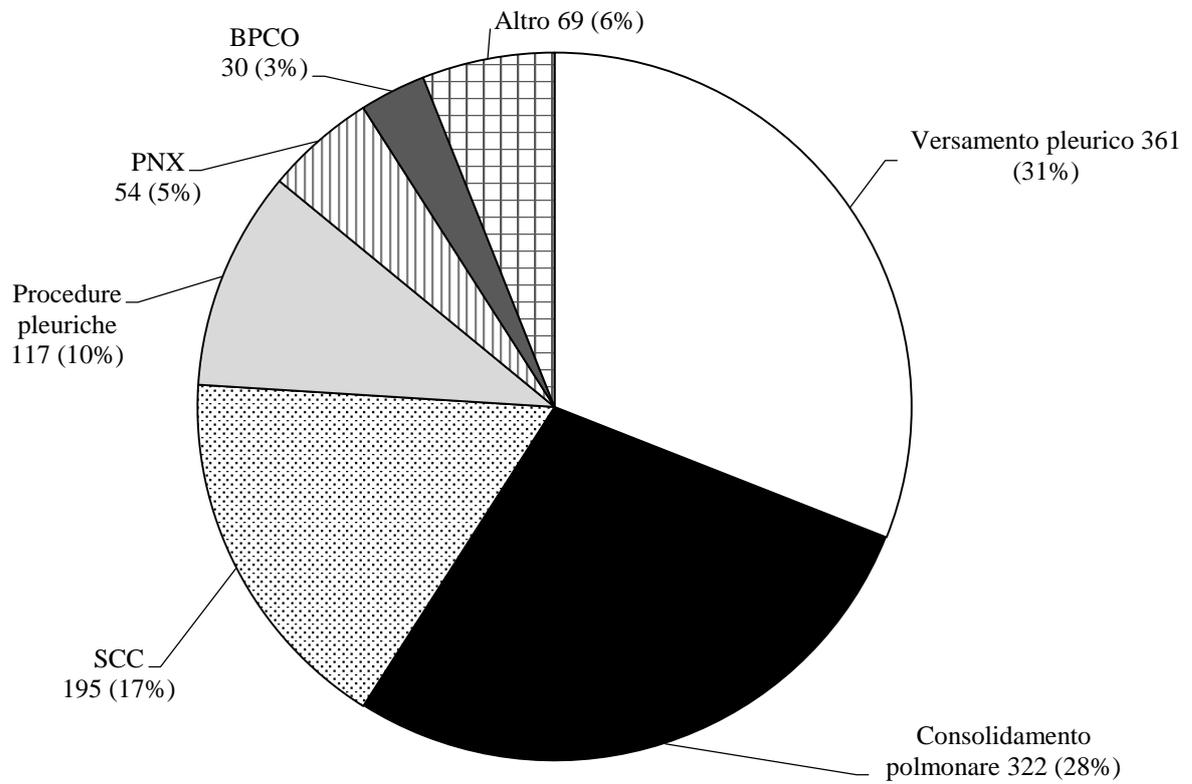
FIGURE

Figura 1. Setting dello studio



La figura mostra i setting nei quali l'ecografia polmonare è stata eseguita nel nostro istituto. I dati sono espressi come numero assoluto e percentuale. Amb. pneumol. = ambulatorio di pneumologia, rep. pneumol. = reparto di pneumologia, rep. medicina. = reparto di medicina, P.S. = pronto soccorso, altri = altri reparti medici e chirurgici.

Figura 2. Principali applicazioni dell'ecografia polmonare



SCC = scompenso cardio-circolatorio acuto, PNX = pneumotorace, BPCO = riacutizzazione di bronco pneumopatia cronico ostruttiva, altri include embolia polmonare e valutazione della disfunzione diaframmatica.

I.II CENSIMENTO NAZIONALE: L'UTILIZZO DELL'ECOGRAFIA NELLA PNEUMOLOGIA ITALIANA

Riassunto

L'ecografia toracica è accurata nella diagnosi di un ampio numero di patologie respiratorie e suggerita come guida per le procedure pleuriche. Tuttavia, l'utilizzo dell'ecografia toracica in ambito pneumologico non è noto. Obiettivo dello studio è esplorare la pratica clinica e le barriere alla diffusione dell'ecografia toracica fra gli pneumologi in Italia. A tal fine abbiamo disegnato una *survey*, sviluppata nel *board* di esperti dell'Accademia di Ecografia Toracica (AdET), che è stata inoltrata via *email* tramite le due principali società scientifiche pneumologiche e tre *network* pneumologici.

Cinquecentoquattordici medici hanno risposto fra i 2010 invitati a partecipare (26%). Secondo il 99% dei *responder* la metodica ha impatto clinico rilevante. Il 79% dei medici utilizza l'ecografia toracica almeno una volta al mese (*pneumologi ecografisti*). Gli ambiti nei quali gli pneumologi ecografisti lavorano prevalentemente sono: 53% in reparto di pneumologia, 15% in ambulatorio 15%, 10% in pneumologia interventistica/endoscopia, 10% reparti di medicina interna/generale, 4% in terapia intensiva/semiintensiva respiratoria, 3% in riabilitazione, 3% in pronto soccorso/medicina d'urgenza, 3% in altri reparti. In questi contesti, l'ecografia è utilizzata primariamente sia per fini diagnostici sia per procedure al cavo pleurico (72%), solo per fini diagnostici (17%), solo come guida per procedure pleuriche (11%). Le applicazioni cliniche più diffuse sono: 1) diagnosi e gestione del versamento pleurico; 2) pneumotorace; 3) polmonite; 4) scompenso cardiocircolatorio; 5) dispnea acuta.

Il 21% dei medici intervistati riporta di non eseguire l'ecografia toracica. In questa popolazione, gli ostacoli/barriere riportate sono: 1) la mancanza di un ecografo (52%); 2) la mancanza di tempo per la formazione specifica o per applicare la metodica (22%); 3) l'impiego della metodica da parte di altre figure professionali (15%); 4) l'incompatibilità dell'attività svolta con l'utilizzo dell'ecografia (10%); 5) possibili conseguenze medico-legali (1%).

In conclusione, l'ecografia toracica è una metodica ritenuta clinicamente utile dagli pneumologi e ampiamente utilizzata per numerose applicazioni a livello nazionale. Il principale ostacolo/barriera all'ulteriore diffusione della metodica in pneumologia è l'assenza di un ecografo dedicato. I risultati del presente studio avvalorano e supportano la necessità di esplorare le potenzialità dell'ecografia toracica nel campo delle malattie respiratorie.

INTRODUZIONE

Negli ultimi due decenni è stato dimostrato come differenti patologie modifichino le proprietà acustiche del polmone rendendolo accessibile all'esplorazione ecografica^{1,26-28}. Nel capitolo precedente si è osservato come l'ecografia sia già utilizzata non solo nella gestione del versamento pleurico, ma anche nell'individuazione della polmonite comunitaria, dello pneumotorace, e nel distinguere lo scompenso cardiocircolatorio e la riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Inoltre, l'assenza di radiazioni, la portabilità dello strumento e i costi contenuti rendono questa tecnica di grande interesse clinico nel campo della medicina respiratoria.

Su queste basi, in questo capitolo, è riportato uno studio nel quale abbiamo studiato l'utilizzo della metodica nella vita reale a livello nazionale. Nello specifico, obiettivo primario è stato esplorare la pratica clinica e le barriere alla diffusione dell'ecografia toracica fra gli pneumologi in Italia.

MATERIALI E METODI

Abbiamo disegnato una *survey* che è stata diffusa tramite le due principali società scientifiche, Società Italiana di Pneumologia (SIP) e Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO), e tre *network* pneumologici: *Pleural-Hub*, *Chest Italia* e *Pneumolab*. La *survey* è stata sviluppata e pre-testata nell'ambito degli esperti dell'Accademia di Ecografia Toracica (AdET) un'organizzazione indipendente finalizzata alla ricerca e alla formazione in ecografia toracica. Il questionario è stato somministrato tramite invito via email inoltrato nel periodo da maggio a giugno 2017 da SIP e AIPO e dai *network* sopra elencati. Il questionario è stato sviluppato tramite processo di formulazione e rivalutazione continua dei quesiti al fine di rispondere all'obiettivo primario²⁹ fra i membri di AdET. Sono stati inviate tre *email* di sollecito per incoraggiare i *non-responder* a partecipare. L'analisi statistica è stata eseguita con programma dedicato (SPSS, versione 21, Chicago, IL). I dati sono espressi come conta e percentuali.

RISULTATI

Caratteristiche dei responder

Vi sono stati 514 *responder* tra i 2010 invitati a partecipare (25.6%). Le caratteristiche dei *responder* sono descritte nella tabella. Secondo 511 (99.4%) medici l'ecografia toracica ha impatto sull'attività clinica.

Pneumologi ecografisti

Quattrocentosei (79.0%) medici che hanno risposto utilizzano l'ecografia toracica almeno una volta al mese. Gli ambiti nei quali gli pneumologi ecografisti lavorano prevalentemente sono: 271 in reparto di pneumologia (52.7%), 75 in ambulatorio (14.6%), 54 in pneumologia interventistica/endoscopia (10.5%), reparti di medicina interna/generale 50 (9.7%), 20 (3.9%) in terapia intensiva/semiintensiva respiratoria, 15 (2.9%) in riabilitazione, 15 (2.9%) in pronto soccorso/medicina d'urgenza, 14 (2.7%) in altri reparti.

L'ecografia è utilizzata primariamente per fini diagnostici e procedure al cavo pleurico in 279 casi (72.5%), per soli fini diagnostici in 17 (6.5%) o solo come guida per procedure al cavo pleurico in 41 (10.6%).

Trecentoottantacinque medici (74.9%) hanno risposto riguardo la disponibilità di almeno un ecografo: 325 (84.4%) dispone di un ecografo dedicato al reparto/servizio; 33 (8.6%) dispone di un ecografo su richiesta (es. in altro reparto); 25 (6.5%) può disporre di un ecografo, ma con alcune difficoltà (es. ecografo situato in altro reparto di difficile accesso e/o utilizzabile solo in alcune fasce orarie). Fra gli ecografi utilizzati vi sono: in 323 casi (83.9%) un portatile, in 55 casi (14.3%) un ecografo fisso, in 7 casi (1.8%) un ecografo palmare.

La figura 1 mostra le applicazioni cliniche più utilizzate.

Pneumologi non ecografisti

Centosei medici (20.6%) riportano di non eseguire l'ecografia toracica. Gli ostacoli/barriere riportate sono riportate in figura 2.

DISCUSSIONE

Questo studio è a nostra conoscenza la prima indagine *cross-sectional* sull'utilizzo dell'ecografia toracica nella realtà italiana. Esso evidenzia che la metodica è ampiamente utilizzata in pneumologia e che lo pneumologo la ritenga clinicamente utile. Le applicazioni sono in corso di espansione e includono prevalentemente: pneumotorace, polmonite, scompenso cardiocircolatorio e dispnea acuta, oltre al tradizionale impiego nella gestione del versamento pleurico. L'utilizzo dell'ecografia è primariamente in ambito ospedaliero (sia comunitario che universitario) e, all'interno di questo, nell'ambito del reparto di Pneumologia. Il principale ostacolo attuale all'utilizzo dell'ecografia in pneumologia è l'assenza di un ecografo.

LIMITI DELLO STUDIO

Trattandosi di uno studio condotto con una *survey*, vi sono importanti limiti concernenti l'interpretazione dei dati. In primo luogo, è verosimile che i *responder* familiari o appassionati all'utilizzo dell'ecografia toracica siano stati più motivati a rispondere. Per ovviare almeno in parte questo limite, l'indagine è stata condotta tramite le società di pneumologia e non tramite società di ecografia toracica. Inoltre, nonostante molti *responder* abbiano preso parte allo studio il tasso di risposta complessivo è relativamente basso (25%). Tuttavia, i risultati ottenuti superano il tasso di risposta di *survey* simili (10-15%)³⁰ mostrando il forte interesse clinico degli pneumologi a livello nazionale per questa metodica.

CONCLUSIONI

L'ecografia toracica è una metodica ritenuta utile dagli pneumologi e ampiamente utilizzata per numerose applicazioni cliniche. L'utilizzo è soprattutto ospedaliero, in particolare nel reparto di Pneumologia al letto del paziente. La principale barriera all'utilizzo dell'ecografia toracica è l'assenza di un ecografo. I risultati del presente studio sull'ecografia toracica avvalorano e supportano la necessità di esplorarne tutte le sue potenzialità nel campo delle malattie respiratorie.

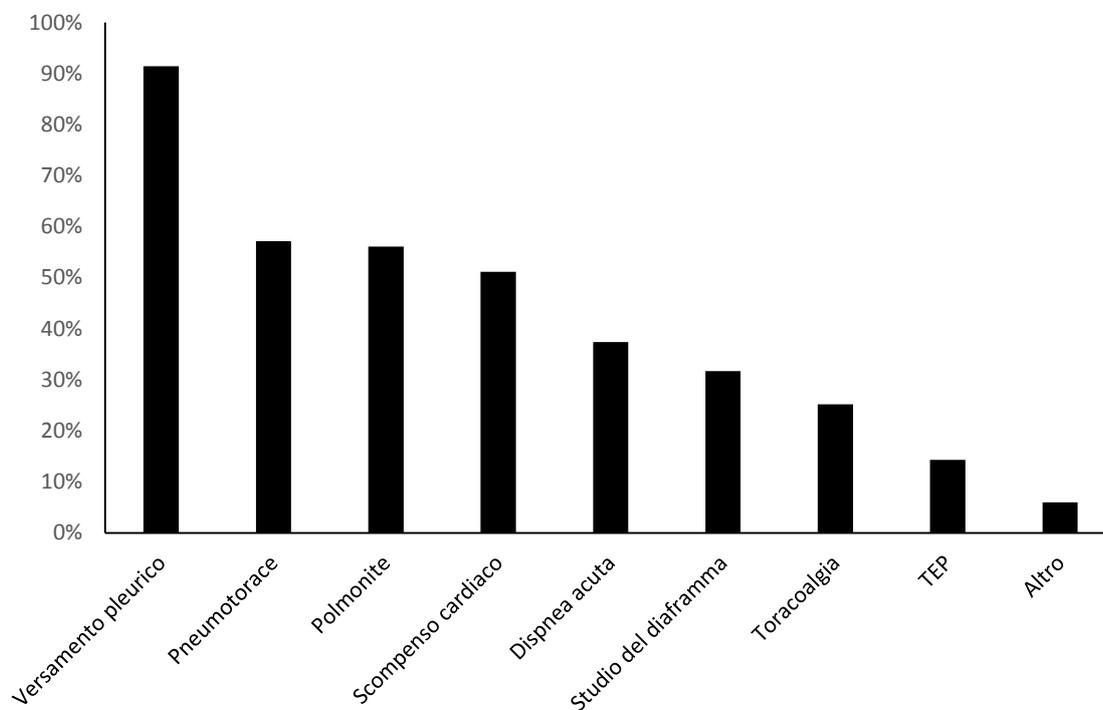
Tabella. Caratteristiche dei responder

<i>Caratteristiche</i>	<i>N. (%)</i>
<i>Responder</i>	514 (100%)
Femmine	206 (40.1%)
Specializzandi	112 (21.8%)
Ambiti lavorativi	
Ospedale comunitario	225 (43.8%)
Ospedale universitario	210 (40.8%)
Ambulatorio [#]	40 (7.8%)
Riabilitazione	20 (3.9%)
Altro	19 (3.7%)

Ambulatorio[#] = ambulatorio o altro servizio sul territorio; altro = ad es. medici pneumologici attivi come medici di medicina generale, medici in pensione.

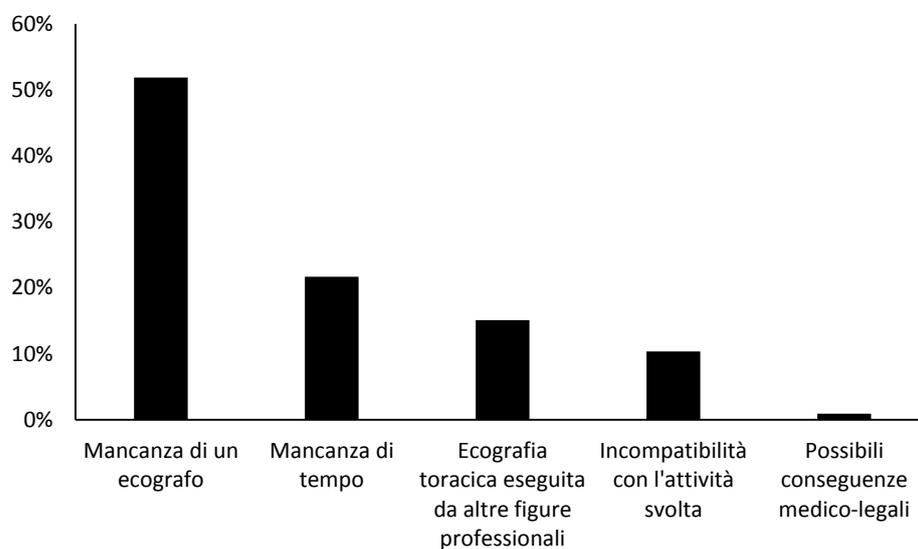
Figure

Figura 1. Applicazioni cliniche dell'ecografia toracica secondo gli pneumologi che eseguono ecografie toraciche (n. 385, 75% dei responder)*



*Il quesito prevedeva di fornire più di una risposta. Le applicazioni cliniche più utilizzate sono state: 1) 352 (91.4%) diagnosi e gestione del versamento pleurico; 2) 220 (57.1%) pneumotorace; 3) 216 (56.1%) polmonite; 4) 197 (51.2%) scompenso cardiocircolatorio; 5) 144 (37.4%) dispnea acuta; 6) 122 (31.7%) studio del diaframma; 7) 97 (25.2%) toracoalgia; 8) 55 (14.3%) sospetta tromboembolia polmonare; 9) 23 (6.0%) altre applicazioni. TEP= tromboembolia polmonare.

Figura 2. Ostacoli all'esecuzione dell'ecografia toraciche fra gli pneumologi in Italia (n. responder 106, 21%)



Gli ostacoli/barriere riportate sono state: 1) la mancanza di un ecografo (55, pari al 51.9%); 2) mancanza di tempo per la formazione specifica o per applicare la metodica (23, 21.7%); 3) impiego della metodica da parte di altre figure professionali quali chirurgo toracico o radiologo (16, 15.1%); 4) incompatibilità dell'attività svolta con l'utilizzo dell'ecografia (11, 10.4%); 5) possibili conseguenze medico-legali (1, 0.9%).

CAPITOLO II

L'ECOGRAFIA NELLA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE DIAFRAMMATICA

Riassunto

L'ecografia è l'unica metodica di *imaging* non-invasiva e non ionizzante che permetta di valutare la funzione diaframmatica. Due differenti approcci ecografici permettono la quantificazione dell'ispessimento nella zona di apposizione e dell'escursione della cupola diaframmatica. Grazie ai nuovi ecografi portatili, la morfologia e la funzione diaframmatica possono essere valutati in differenti ambiti, dall'ambulatorio, al laboratorio di fisiopatologia respiratoria, alla terapia intensiva. Nonostante l'esistenza di differenti finestre acustiche e differenti approcci codificati, l'esame ecografico non è ancora standardizzato per fini clinici. In questo capitolo sono sintetizzate le applicazioni cliniche, le metodiche e le prospettive future dell'ecografia diaframmatica.

INTRODUZIONE

Il diaframma è il muscolo scheletrico che separa il torace dalla cavità addominale. È il più importante muscolo respiratorio avendo un ruolo cardine in ventilazione. La disfunzione diaframmatica può avvenire nel corso di svariate condizioni patologiche, come miopatie e neuropatie, durante la ventilazione meccanica (VM), a causa di chirurgia e traumi, tumori, disordini metabolici, o per malattie croniche³¹⁻³⁴. La disfunzione è definita come perdita della forza muscolare massimale che comporti una ridotta capacità inspiratoria e una riduzione dell'*endurance* muscolare.^{35,36} Secondo le conoscenze attuali, la disfunzione diaframmatica è sottodiagnosticata nella pratica clinica³⁷.

Vi sono differenti tecniche per esaminare la funzione diaframmatica. Il *gold standard* per la diagnosi della paralisi diaframmatica bilaterale è la misurazione della pressione transdiaframmatica (Pdi)^{36,38}, ovvero la differenza fra la pressione addominale e quella gastrica durante una massima contrazione volontaria o tramite stimolazione elettrica o magnetica (*twitchPdi*)³⁹. Per la natura invasiva del *test* e le difficoltà tecniche implicate nel raccogliere dati adeguati⁴⁰ questa tecnica è ristretta ad un limitato numero di cliniche e laboratori e ha raggiunto solo una limitata applicazione nella pratica clinica³⁹.

Vari *test* non-invasivi sono stati impiegati per lo studio della funzione diaframmatica nella pratica clinica. Ad esempio, la forza muscolare può essere stimata dalla misurazione della pressione inspiratoria statica massimale (MIP)⁴¹. Studi condotti in pazienti affetti da paralisi emidiaframmatica o bilaterale hanno mostrato che la MIP si riduca a circa 60 e 30% dei valori predittivi, rispettivamente^{32,41}. Alternativamente, la pressione nasale generata durante manovre di *sniff* (rapida inspirazione nasale tramite una narice non occlusa mentre si misura la pressione nell'altra narice) rappresenta un'altra tecnica attendibile per misurare la forza dei muscoli inspiratori⁴². Come per la MIP, la pressione inspiratoria durante *sniff* (SNIP) è un test volitivo che dipende dall'attivazione neuromuscolare e non unicamente dalla forza diaframmatica⁴³. Tuttavia, si ritiene che rifletta la contrazione diaframmatica, e alcuni pazienti e operatori la ritengono più semplice rispetto alla misura della MIP.

I *test* di funzionalità ventilatoria sono alterati da disfunzione diaframmatica, come documentato da una riduzione della capacità polmonare totale (CPT) e della capacità vitale. A causa della relazione non lineare fra volumi polmonari e forza muscolare, la caduta nei volumi polmonari avviene relativamente tardi in seguito alla disfunzione muscolare. L'elettromiografia con elettrodi di superficie può valutare i meccanismi di disfunzione diaframmatica durante il respiro corrente e con stimolazione del nervo frenico, ed è utilizzata per la diagnosi di paralisi diaframmatica e per differenziare la disfunzione neuropatica da quella miopatica³⁷. L'esame è di complessa esecuzione e i potenziali artefatti ne limitano un ampio impiego nella pratica clinica³⁹.

Una radiografia del torace può mostrare una riduzione dell'escursione diaframmatica inspiratoria durante manovre respiratorie massimali. Tuttavia l'assenza di valori di riferimento e la bassa specificità nella paralisi unilaterale ne limitano l'applicazione clinica⁴⁴.

La fluoroscopia è comunemente utilizzata per diagnosticare paralisi diaframmatica, ma questa metodica manca di specificità⁴⁵. Sono infatti stati riportati casi di falsi positivi in pazienti sani con rapido rilassamento dei muscoli addominali durante l'inspirazione che seguiva una contrazione attiva dei muscoli addominali in espirio, che potrebbe essere confusa con una contrazione del diaframma⁴².

Studi recenti hanno mostrato che l'ecografia, metodica non invasiva né ionizzante, permette la valutazione quantitativa del movimento e della funzione del diaframma⁴⁶ (22-25). Differenti tecniche ecografiche sono state validate^{46,47}, tuttavia ad oggi non vi è la standardizzazione di un esame complessivo. In questo capitolo, sarà analizzata la letteratura concernente le applicazioni cliniche, la metodologia e l'interpretazione dell'ecografia diaframmatica.

MATERIALI E METODI

Ricerca bibliografica e scopi dello studio

È stata analizzata la letteratura in lingua inglese dalla prima descrizione dell'ecografia del diaframma (1969) al 22 luglio 2015 utilizzando *Pubmed*⁴⁸. Sono state utilizzate le seguenti parole chiave: “*diaphragm dysfunction*”, “*diaphragm ultrasonography*”, “*diaphragm sonography*”, “*ultrasound diaphragm*”, cercando sistematicamente fra i titoli, gli *abstract* e i termini *MeSH*. Sono stati inclusi studi originali, editoriali, lettere pubblicate e revisioni. In molti studi, la funzione diaframmatica è stata stimata dalla visualizzazione diretta delle escursioni del muscolo con il respiro (*tecniche dirette*), mentre in minor numero la funzione è stata valutata tramite escursione di strutture vicine come il fegato o la milza (*tecniche indirette*). Sebbene una comparazione diretta delle due tecniche non sia stata mai eseguita, le tecniche dirette sono preferibili per la valutazione della funzione diaframmatica^{37,43}.

RISULTATI DELLA REVIEW

Applicazioni cliniche

Vi sono differenti indicazioni per lo studio della funzione diaframmatica con ecografia nella pratica clinica⁴⁹. Il *test* può essere impiegato nell'ambito medico, chirurgico o in terapia intensiva come elencato in tabella 1. In genere, è eseguito per fini diagnostici, ma può essere impiegato anche come guida a procedure, quali l'inserimento di elettrodi all'elettromiografia al fine di minimizzare il rischio di pneumotorace⁵⁰. Nella pratica clinica, un diaframma sopraelevato alla radiografia toracica, in assenza di artefatti, dovrebbe portare all'esecuzione di test di funzionalità diaframmatica. L'ecografia può aiutare a discriminare se la sopraelevazione origini da una paralisi intrinseca, da organomegalia, o da masse che spingano il muscolo cefalicamente⁵¹. Studi recenti sottolineano il ruolo della tecnica nel valutare modelli di patologie croniche, quali condizioni neurologiche, neuromuscolari e respiratorie. Dati recenti sostengono che l'ecografia possa fornire importanti informazioni sulla disfunzione ventilatoria nella sclerosi laterale amiotrofica e del paziente con *ictus* emiplegico⁵². Studi preliminari suggeriscono, inoltre, che l'ecografia possa avere un ruolo nella diagnosi di patologie infettive (es. ascesso subfrenico) e neoplastiche che interessino il diaframma⁵³. La disfunzione diaframmatica risultante dalla paralisi del nervo frenico causata da trauma, chirurgica cardiotoracica o del collo può essere evidenziata tramite ecografia⁵⁴. L'ecografia diaframmatica può essere utilizzata anche per determinare se la disfunzione diaframmatica contribuisca allo svezzamento difficile dalla VM²².

Inoltre, in quanto tecnica non invasiva, l'ecografia permette al clinico di monitorare nel tempo il decorso clinico e la progressione delle suddette patologie interessanti il diaframma⁵⁵.

Tecniche dirette

Da una prospettiva anatomico-funzionale, il diaframma è suddivisibile in due aree principali (fig. 1): la zona di apposizione, in contatto diretto con la parete toracica, e la cupola diaframmatica, composta essenzialmente dalla porzione centrale del diaframma, che è grossolanamente orizzontale e separa il polmone dall'addome⁵⁶. Entrambe le aree sono avvolte dalla pleura parietale che permette lo scorrimento del muscolo⁵⁷. Nell'uomo in posizione ortostatica a capacità funzionale residua (CFR), la zona di apposizione rappresenta il 55% dell'intera superficie muscolare. Durante la contrazione tale area si accorcia e ispessisce⁵⁷. Lo spessore della zona di apposizione, la configurazione ed il movimento della cupola diaframmatica possono essere quantificate ecograficamente come riportato da diversi autori^{46,58} (figura 1, tabella 2). Le porzioni costali e crurali del diaframma originano separatamente ed esercitano differenti effetti sull'espansione della gabbia toracica durante l'inspirazione⁵⁹, tuttavia la sola porzione costale è stata studiata ecograficamente. I valori di riferimento oggi accettati come *marker* funzionali di grave disfunzione diaframmatica sono riportati in tabella 3.

Misurare la variazione dello spessore diaframmatico durante inspirazione permette anche di stimare il lavoro respiratorio⁶⁰. In 12 pazienti in corso di ventilazione non-invasiva post-estubazione, la frazione di accorciamento del diaframma a respiro corrente eseguita con tre livelli di pressione di supporto inspiratoria correla significativamente con il prodotto pressione-tempo (*pressure time product* o PTPdi) diaframmatico misurato tramite catetere esofago-gastrico. Una correlazione simile fra ispessimento diaframmatico e capacità di generare forza del diaframma è stata dimostrata in soggetti sani e pazienti intubati in vari livelli di ventilazione in *pressure support*⁶¹. Tali risultati sono di aiuto nella stima della funzione diaframmatica in condizioni critiche⁶².

Tecniche indirette

Il movimento del diaframma può essere studiato anche tramite l'escursione degli organi addominali in contatto con il muscolo⁶³. Il rationale è che durante il respiro fegato e milza sono sottoposti a un movimento di traslazione con minimi cambiamenti di forma⁶³. Differenti approcci sono stati paragonati a metodiche dirette. Ad esempio, lo spostamento del diaframma stimato

dall'escursione cranio-caudale dell'ilo splenico correla linearmente con misure radiografiche dell'emidiaframma sinistro, sebbene i valori assoluti ottenuti tramite le due metodiche siano statisticamente differenti⁶⁴. Risultati simili sono stati riportati in altri studi esaminando l'escursione cranio-caudale di fegato, pancreas e rene a respiro corrente⁶⁵. Infine, in 55 pazienti che eseguivano un test di svezzamento in respiro spontaneo, un'escursione di fegato o milza maggiore di 11 mm prediceva l'estubazione⁶³. Complessivamente, tali risultati suggeriscono che da un punto di vista clinico, studiare l'escursione degli organi addominali durante inspirio possa fornire rilevanti informazioni sulla funzione diaframmatica. Tuttavia, va riconosciuto che queste tecniche indirette sono intrinsecamente limitate dai rapporti dinamici durante gli atti respiratori fra diaframma e organi ipocondriaci e dal cambiamento di forma, seppur modesto, di quest'ultimi. Inoltre, tale rilevazione richiede all'operatore di avere conoscenze avanzate di ecografia addominale.

Strumentazione e setting

La strumentazione consiste in un ecografo per *imaging* generale. L'ecografo necessita di una sonda multifrequenza *convex* o settoriale (a frequenze fra 2.5 e 5 MHz) e una sonda lineare di almeno 7.5-10 MHz (mentre frequenze più elevate, ad es. 13-15 MHz sono da preferirsi in quanto permettono di ottenere immagini di migliore qualità). I laboratori di funzionalità respiratoria sono il *setting* ideale per il test in quanto permettono di integrare i risultati in congiunzione con spirometria, MIP, ed emogasanalisi arteriosa. Tuttavia, grazie alle caratteristiche di portabilità dei nuovi sistemi ecografici, il test può essere eseguito anche in terapia intensiva, nel dipartimento d'urgenza⁴⁹ o nei laboratori di neurofisiologia come guida per l'elettromiografia invasiva⁶⁶.

Valutazione della zona di apposizione

L'esame è preferenzialmente condotto in posizione ortostatica o semi-ortostatica. Si posiziona la sonda lineare fra ottavo e nono spazio intercostale fra la linea ascellare anteriore e media. La zona di apposizione destra può essere visualizzata 0.5-2 cm caudalmente al seno costofrenico (figura 2a). Il diaframma è identificabile come una struttura trilaminare in profondità rispetto alla parete toracica. Esso consiste in una strato muscolare ipoecogeno delimitato dalle sierose peritoneo e pleura (figura 2A)⁶⁷. Il diaframma è la struttura più superficiale che viene nascosta dalla base polmonare durante l'inspirio. In *M-mode*, lo spessore diaframmatico si misura dal centro della linea pleurica al centro della linea peritoneale a CFR e CPT. La frazione di ispessimento è calcolata come incremento percentuale durante l'inspirio con i valori di riferimento riportati in tabella 3. Essa rappresenta un

indice di contrattilità muscolare, pertanto un'assenza di ispessimento durante respiro forzato definisce ecograficamente la paralisi diaframmatica⁶⁸. Per completare l'esame, la stessa metodologia è applicabile all'emidiaframma sinistro, sebbene le misure in questo lato siano di più difficile ottenimento⁶⁸.

Valutazione della cupola diaframmatica

La cupola del diaframma è meglio esplorabile con una sonda *convex* o settoriale⁴⁶. Sul lato destro, la sonda va posizionata fra le linee claveare media e ascellare anteriore in zona sottocostale (figura 2B) e quindi diretta medialmente, cefalicamente e dorsalmente così che il fascio ultrasonoro raggiunga la cupola diaframmatica destra perpendicolarmente. Una volta ottenuta una buona qualità e stabilità d'immagine, l'escursione inspiratoria può essere misurata in *M-mode*⁶⁰. Il paziente respirerà inizialmente a volume corrente, e successivamente eseguirà inspiro forzati e massimali⁴⁶. L'escursione lineare andrà calcolata dalla base della *slope* inspiratoria sulla linea ecogena diaframmatica all'apice della *slope*. A sinistra, la scansione sottocostale deve essere eseguita posizionando la sonda fra le linee ascellare anteriore e media utilizzando la milza come finestra acustica⁴⁶.

La prossima sezione riporta due esempi nei quali l'ecografia può aiutare a rispondere a quesiti fisiologici e clinici concernenti il ruolo della funzione diaframmatica nel paziente con BPCO o in corso di VM.

Ecografia del diaframma nella BPCO

La funzione diaframmatica è spesso alterata nella BPCO⁶⁹. Tuttavia, l'impatto clinico di tale disfunzione rimane da definire in considerazione delle complesse alterazioni nella meccanica respiratoria associata alla condizione patologica e alle difficoltà tecniche nel valutare il muscolo⁷⁰. Nel 1983, Macklem *et al.*⁷¹ hanno descritto gli effetti negativi dell'iperinflazione polmonare sulla riduzione della zona di apposizione e nella relazione fra la componente costale e crurale del muscolo. Tuttavia, in questa condizione cronica, fenomeni di adattamento possono compensare la riduzione della relazione forza-lunghezza dovuta a incremento dei volumi polmonari o al carico resistivo⁷². Questo può spiegare i risultati eterogenei che spaziano da reperti di normalità a quadri di alterata funzione riportati in studi con l'ecografia⁷². Ad esempio, Baria *et al.*⁷⁰ non riporta una differenza significativa nello spessore diaframmatico fra controlli sani e soggetti affetti da BPCO, ad eccezione

che nel gruppo con marcato *air trapping*. Al contrario, uno studio ha mostrato una riduzione nell'escursione diaframmatica nella BPCO in parte legata all'*air trapping*⁷³. In un altro lavoro, l'ispessimento diaframmatico correlava negativamente con gli indici di *air trapping*⁷⁴. Nel complesso, questi risultati supporterebbero un possibile ruolo dell'ecografia nell'esaminare la funzione diaframmatica nella BPCO nella pratica clinica. Tuttavia, vi è necessità di ulteriori studi per standardizzare la tecnica e identificare i parametri che meglio caratterizzino il livello di disfunzione in relazione alla gravità di malattia. Presumibilmente, ciò potrà essere effettuato integrando l'ecografia con le nuove tecniche elencate nelle note conclusive del capitolo.⁷⁵

Ecografia del diaframma in terapia intensiva

La VM è di frequente complicata da infezioni, danno polmonare indotto da ventilazione e disfunzione diaframmatica⁷⁶. L'ultima condizione, spesso denominata *ventilator-induced diaphragmatic dysfunction* (VIDD), si ritiene sia causata da disuso del muscolo che comporta fenomeni di atrofia e alterata contrattilità muscolare. Lo *stress* ossidativo e l'incrementata attività proteolitica hanno un ruolo di rilievo nella genesi di questi fenomeni.⁷⁷ La VIDD è stata riportata nel 1988⁷⁸ e solo recentemente nell'uomo⁷⁹. Studi successivi hanno confermato questi risultati e documentato che sia nel modello sperimentale animale che nell'uomo, cambiamenti nella struttura diaframmatica avvengono rapidamente dopo aver iniziato la VM invasiva⁸⁰. In uno studio multicentrico recente, è stato mostrato che lo spessore diaframmatico si riduce rapidamente durante le prime fasi di VM in circa il 40% dei pazienti⁴¹. Poiché la funzione diaframmatica riveste un ruolo primario nello svezzamento da VM, la valutazione della disfunzione diaframmatica può fornire informazioni rilevanti riguardo il *timing* di estubazione del paziente. Ciò può essere effettuato al letto del paziente⁶², sebbene quale sia la migliore tecnica ecografica per individuare e monitorare la disfunzione diaframmatica sia dibattuta.

Alcuni studi hanno focalizzato l'attenzione sull'escursione del diaframma nel paziente ventilato meccanicamente. Jiang *et al.*⁶³ hanno riportato che un'escursione di fegato o milza >11mm misurata durante un tentativo di svezzamento ha una sensibilità del 84% e specificità del 83% per il successo dell'estubazione. In 28 pazienti che hanno necessitato di più di 7 giorni di VM dopo chirurgia cardiaca e 20 pazienti con decorso postoperatorio non complicato, Lerolle *et al.*⁸¹ hanno paragonato la massima escursione diaframmatica all'ecografia durante inspirio massimale in trial con tubo a T all'indice di Gilbert (rapporto fra l'escursione della pressione gastrica inspiratoria e quella transdiaframmatica), una misura validata di funzione diaframmatica. L'escursione diaframmatica all'ecografia è risultata correlata con l'indice di Gilbert e un'escursione <25mm ha mostrato una

sensibilità del 100% e una specificità di 85% per disfunzione diaframmatica (definita come indice di Gilbert <0). In una terapia intensiva medica, Kim *et al.*⁸² hanno misurato l'escursione diaframmatica in 82 paziente in VM all'inizio di un trial con tubo a T. Gli autori hanno riscontrato che il 29% dei soggetti risultava affetto da disfunzione diaframmatica definita da un valore soglia di escursione diaframmatica <10 mm durante respiro a volume corrente⁴⁶. È da sottolineare che i pazienti con disfunzione diaframmatica hanno mostrato tassi elevati di fallimento dello svezzamento da VM (83 vs 59%, P<0.1, entro 48 ore di respiro spontaneo, e 50 vs 22%, p = 0.01 dopo 48 ore di respiro spontaneo)⁸².

La funzione diaframmatica è stata anche valutata nel paziente ventilato meccanicamente misurando la frazione di ispessimento diaframmatica. Tale indice misurato durante respiro a volume corrente in un trial di respiro spontaneo ha recentemente dimostrato di predire il successo dell'estubazione. Un valore soglia di frazione di ispessimento diaframmatica del 30% ha mostrato sensibilità e specificità ottimali per l'estubazione⁵⁸. Uno studio indipendente ha evidenziato che la frazione di ispessimento diaframmatica misurata durante inspirio da volume residuo a CPT predice anch'essa il successo di un trial di svezzamento da VM (con un *cut-off* ottimale del 36%)²².

Presi assieme, questi risultati suggeriscono che l'ecografia può fornire informazioni molto utili nella gestione di pazienti critici^{83,84}. Rimane da definire se l'uso abituale dell'ecografia possa avere un impatto sull'*outcome* clinico dell'insufficienza respiratoria acuta.

Prospettive future e conclusione

Sebbene l'ecografia sia stata ampiamente impiegata per diagnosticare la disfunzione diaframmatica marcata nel paziente in VM, non vi è stato lo stesso numero di studi riguardanti la disfunzione di grado lieve e moderato. Identificare all'ecografia i segni iniziali di tale alterazione potrebbe portare ad azioni importanti al fine di evitare la progressione della patologie (ad esempio persuadere i pazienti a smettere di fumare od offrire programmi riabilitativi). È stato recentemente suggerito che un approccio esteso che includa la valutazione fisiopatologica e *l'imaging* potrebbe essere di rilievo in tal senso⁸⁵. Ad esempio, lo studio ecografico potrebbe essere implementato dai recente sviluppi tecnologici come *l'imaging* tri- o quadridimensionale già impiegati attualmente in ambito ostetrico e cardiologico. Similmente, l'adozione di nuove tecniche ecografiche per studiare organi in movimento, come il doppler tissutale (*TDI*) o lo *speckle tracking* potrebbero fornire nuove informazioni nel differenziare il movimento attivo da quello passivo^{85,86}.

In conclusione, l'ecografia del diaframma è un test non-invasivo che permette lo studio in tempo reale della funzione diaframmatica. L'ecografia ha attualmente un grande potenziale clinico nello studio della disfunzione diaframmatica grave. Lo sviluppo tecnologico potrebbe aprire nuovi campi di studio nella valutazione della disfunzione diaframmatica negli stadi iniziali di malattia.

Tabelle

Tabella 1. Indicazioni cliniche all'ecografia diaframmatica nell'adulto in differenti ambiti clinici

<i>Setting</i>	<i>Indicazione</i>	<i>Riferimento</i>
Tutti	Diagnosi e monitoraggio paralisi diaframmatica	Gottesman, AJRCCM 1997
	Sopraelevazione diaframmatica all'RX	Chetta, Resp Med 2005
	Dispnea di genesi imprecisata	Mc Cool, New Eng J Med 2012
Medico	<i>Ictus</i> con interessamento respiratorio	Jung, Ann Rehabil Med 2014
	Patologia neuromuscolare	Sarwal, Muscle Nerve 2013
	Guida all'elettromiografia	Boon, Muscle Nerve 2008
	Patologie croniche (es. COPD)	Zanforlin, Ultrasound Med Biol, 2014
Chirurgico	Rottura diaframmatica traumatica	Blaivas, Am J Emer Med 2004
	Individuazione complicanze post-operatorie	Lerolle, CHEST, 2009
Terapia intensiva	Svezamento difficile	Kim, Crit Care Med 2011
	Stima del lavoro respiratorio	Vivier, Crit Care Med, 2012
	Valutazione <i>VIDD</i>	Grosu, CHEST 2012
	Titolazione del supporto ventilatorio	Goligher, AJRCCM 2014

RX, radiografia toracica; VIDD, ventilator-induced diaphragm dysfunction; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Tabella 2. Studi selezionati che riportino la visualizzazione diretta del diaframma tramite ecografia

<i>Autore</i>		<i>Soggetti</i>	<i>Approccio</i>	<i>Sonda (MHz)</i>	<i>Posizione</i>
Wait ⁶⁷	RU	10, sani	intercostale	lineare (15)	seduta
Ueki ⁸⁷	RU	13, sani	intercostale	lineare (7.5)	seduta
Gottesman ⁶⁸	DM	15 pazienti, 15 sani	intercostale	lineare (7.5-10)	ortostatismo
Summerhill ⁵⁵	RU	21 pazienti	intercostale	lineare (7.5-10)	ortostatismo
Lerolle ⁸¹	ICU	28 pazienti	intercostale	convex (7.5)	semi-seduta
Boussuges ⁴⁶	DP	210 sani	abdominal	cardiaca (2.5-3.5)	ortostatismo
Kim ⁸⁸	DA	35 pazienti	abdominal	cardiaca (3.5)	semi-seduta
Baldwin ⁸⁹	ICU	13 sani	intercostale	lineare (10)	semi-seduta e supina
Kim ⁸²	ICU	88 pazienti	abdominal	convex (3.5)	supina
Testa ⁹⁰	ED	40, sani	abdominal	convex (4)	supina
Voyvoda ⁹¹	DR	23, pazienti 20, sani	abdominal	convex (multifrequenza)	supina
Vivier ⁶⁰	ICU	12, pazienti	intercostale	lineare (12)	semi-seduta
Dinino ⁵⁸	ICU	63, pazienti	intercostale	lineare (12)	semi-seduta
Boon ⁵⁰	DN	46, pazienti	intercostale	lineare (7-13)	supina
Ferrari ²²	ICU	66, pazienti	intercostale	lineare (10)	semi-seduta
Zanforlin ⁹²	RU	127, pazienti	abdominal	sector (1-5), convex (3.5-5)	semi-seduta
Goligher ⁸³	ICU	107, pazienti	intercostale	lineare (13)	semi-seduta

ED, Dipartimento d'Emergenza. RU, Pneumologia. DM, dipartimento di Medicina. DP, dipartimento di Fisiologia. ICU, terapia intensiva. DA, dipartimento di anestesia. DR, dipartimento di radiologia.

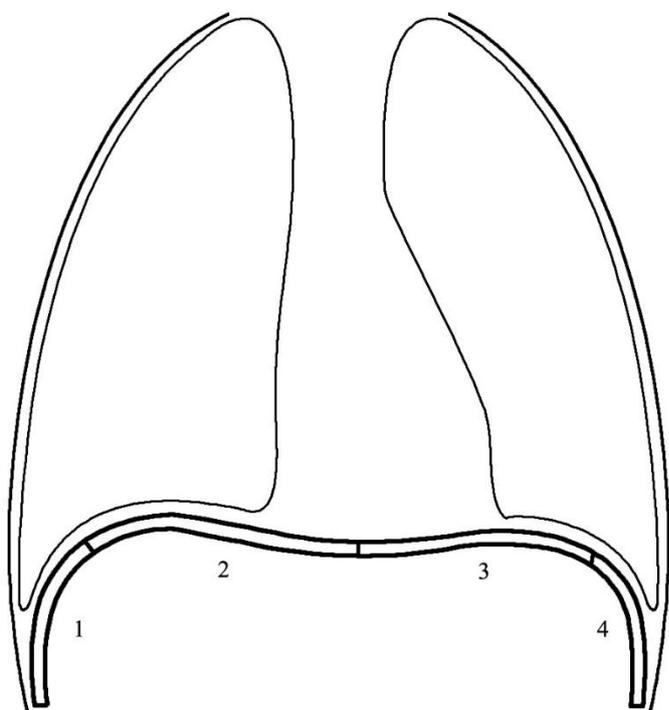
Tabella 3. Valori di riferimento in ecografia diaframmatica

Area del diaframma	Parametri e test	Valori di normalità (media \pm DS)	Valori patologici (mm)	Bibliografia
Zona di app.	Spessore (diametro)	2.7 \pm 0.5	<2	Gottesman ⁶⁸
	Frazione di ispessimento*	37 \pm 9%	<20%	
Cupola	escursione a VC	donne: 16 \pm 3	donne: <9	Boussuges ⁴⁶
		uomini: 18 \pm 3	uomini: <10	
	<i>sniff</i> test	donne: 26 \pm 5	donne: <16	
		uomini: 29 \pm 6	uomini: <18	
	inspirio forzato	donne: 57 \pm 10	donne: <37	
		uomini: 70 \pm 11	uomini: <47	

Lo spessore diaframmatico è misurato a capacità funzionale residua (CFR). App., apposizione. DS, deviazione standard. VC, volume corrente. Frazione di ispessimento*, rapporto in percentuale avente a numeratore la differenza tra lo spessore diaframmatico a capacità polmonare totale e a CFR diviso lo spessore diaframmatico a CFR.

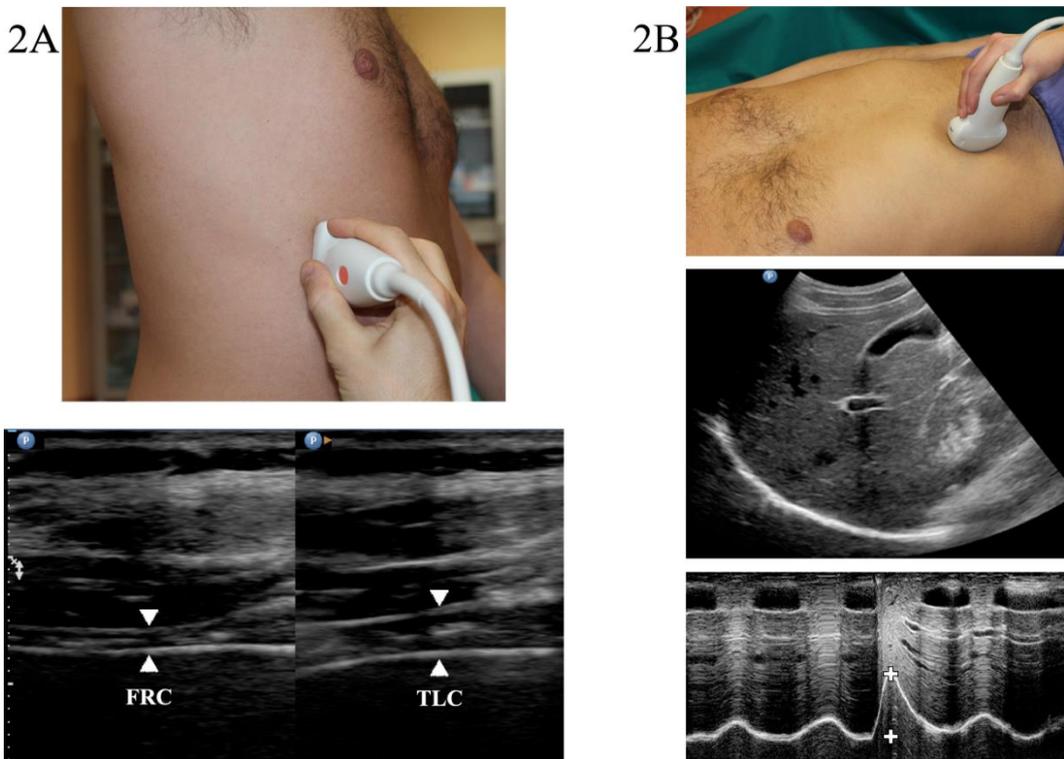
Figure

Figura 1. Le quattro zone funzionali del diaframma



Zona di apposizione destra (1) e sinistra (4). Emicupola destra (2) e sinistra (3). Tratta da Sferrazza Papa et al.⁹³

Figura 2.



A: In alto: sonda lineare posizionata nella zona di apposizione destra. In basso: immagine in B-mode; le punte di frecce indicano pleura e peritoneo (linee bianche iperecogene) e delimitano la zona di apposizione destra del diaframma normale a capacità funzionale residua (FRC) a sinistra e a capacità polmonare totale a destra (TLC); B: In alto: sonda convex posizionata sull'addome per esplorare la cupola diaframmatica destra. In mezzo: la cupola diaframmatica destra è vista come linea iperecogena posteriormente al fegato. In basso: scansione in M-mode dell'escursione della cupola a respiro a volume corrente (primi due cicli sulla sinistra) e durante un inspirio massimale (terzo ciclo, delimitato dai marcatori). Tratta da Sferrazza Papa et al.⁹³

CAPITOLO III

L'ECOGRAFIA POLMONARE NELLA POLMONITE COMUNITARIA NEL BAMBINO

Riassunto

L'ecografia è un'alternativa alla radiografia nella diagnosi di polmonite comunitaria (CAP) nell'adulto. Scopo dello studio è stato definire l'accuratezza diagnostica dell'ecografia nella CAP in età pediatrica. Centosette bambini consecutivamente reclutati per sospetta CAP hanno eseguito valutazione clinica, esami ematochimici, radiografia ed ecografia polmonare all'ammissione nel Pronto Soccorso pediatrico dell'Ospedale S. Paolo di Milano. La diagnosi è stata posta da un comitato indipendente di medici sulla base dei dati clinici, laboratoristici e radiografici. La diagnosi di CAP è stata confermata in 81 pazienti (76%). Radiografia ed ecografia sono state eseguite in tutti i pazienti. L'ecografia ha mostrato una sensibilità del 94% e specificità del 96% vs, rispettivamente 82% e 94% della radiografia. Nel paziente con CAP, l'ecografia ha mostrato consolidamenti subpleurici con broncogramma aereo in 70 casi e linee B-focali in 6. È stata individuata la presenza di versamento parapneumonico in 17 pazienti mediante ecografia, in 11 tramite radiografia.

Nella nostra casistica, l'ecografia polmonare è risultata accurata per la diagnosi di CAP nel bambino ospedalizzato. Tali risultati forniscono il razionale per uno studio multicentrico in età pediatrica.

INTRODUZIONE

La CAP è una delle cause maggiori di mortalità nel bambino. In ambito ospedaliero, nel bambino con sospetto di polmonite la diagnosi è confermata dalla radiografia toracica (CXR) eseguita in singola proiezione per ridurre la radioesposizione del paziente⁹⁴. È da sottolineare come sia di rilievo a fini preventivi il problema della radioesposizione nel bambino (2). L'elevata radioesposizione per indagini di *imaging* sul torace si riferisce soprattutto all'utilizzo della tomografia computerizzata (TC), tuttavia una dose di radiazioni totalmente sicura nell'infanzia è difficile da stimare anche a causa della latenza degli effetti legati all'esposizione. Altri limiti dell'impiego della radiografia nel bambino sono la scarsa cooperazione e riproducibilità⁹⁵. L'ecografia polmonare, essendo basata sull'impiego di ultrasuoni, non impiega radiazioni ionizzanti. È stato dimostrato che questa metodica permetta di individuare i consolidamenti subpleurici nella polmonite⁹⁶ anche in uno studio

multicentrico nel paziente adulto¹³. Aspetti tecnici quali una parete toracica più sottile, una migliore finestra acustica, ed un minor volume polmonare rendono questa metodica teoricamente applicabile anche nel bambino nell'individuazione di consolidamenti parenchimali. Al momento della stesura di questo protocollo esisteva un solo studio eseguito da medici esperti in ecografia toracica⁹⁷. È stato quindi disegnato uno studio finalizzato a definire l'accuratezza dell'ecografia toracica nella diagnosi della CAP nel bambino ospedalizzato. Secondariamente è stato studiato il ruolo potenziale dell'ecografia nello studio del versamento parapneumonico nel bambino.

MATERIALI E METODI

Disegno e ambientazione dello studio

Il presente è uno studio prospettico di accuratezza diagnostica condotto nel Dipartimento di Pediatria dell'Ospedale universitario S. Paolo di Milano. I criteri di inclusione sono stati: febbre e/o segni clinici suggestivi per polmonite in un paziente di età inferiore a 16 anni precedentemente sano. Lo studio è stato condotto fra il 1 aprile e il 31 dicembre 2011 previa approvazione dal comitato etico locale (Ospedale S. Paolo).

Protocollo di studio

In ogni paziente sono stati eseguiti: esame obiettivo, radiografia toracica, ecografia polmonare, esami ematochimici con indici di flogosi nelle prime 24 ore dall'accesso in ospedale (sia che avvenisse in pronto soccorso che direttamente in reparto). La radiografia toracica è stata eseguita con strumentazione standard. Come da raccomandazioni della *British Thoracic Society* la proiezione laterale non veniva abitualmente eseguita, ma riservata a casi dubbi⁹⁴. L'ecografia polmonare veniva eseguita da un membro del team di ricerca composto da uno pneumologo e due specializzandi con un background di almeno 100 esami eseguiti¹³. L'ecografia è stata eseguita con il paziente in ortostatismo, seduto, o tenuto fra le braccia di un genitore a seconda della *compliance* del bambino. È stato utilizzato un ecografo standard (Esaote, Mylab25, Genova, Italia) in modalità *B-mode* connesso ad una sonda lineare (7.5-10 MHz). Le scansioni toraciche sono state eseguite anteriormente, lateralmente e posteriormente, similmente a quanto riportato da Caiulo *et al.*⁹⁸ Gli spazi intercostali anteriori sono stati studiati lungo tutti i tratti esplorabili del loro decorso dallo sterno all'ascella con scansioni longitudinali e trasversali. Posteriormente gli spazi intercostali sono stati studiati agli spazi paravertebrali, lateralmente, fino alla linea ascellare posteriore, con scansioni

longitudinali e trasversali. Gli arti superiori del paziente sono stati mobilizzati per scoprire parte dei territori sottoscapolari. Il *preset* ecografico è stato impostato sull'applicazione per tessuti molli mentre il *focus* veniva posto a livello della linea pleurica. I pattern ecografici sono stati standardizzati come:

- 1) normale, definito dalla presenza di *lung sliding*, cioè normale scorrimento dei foglietti pleurici durante respiro spontaneo, e linee A (artefatti tecnici dovuti a riverberi dell'interfaccia pleurica);
- 2) consolidamento, in presenza di strutture subpleuriche di tipo ecogeno con aspetto simil parenchimale (“epatizzato”);
- 3) “*white lung*” o polmone bianco e linee B focali, dato dalla presenza di artefatti verticali (linee B) che si propagano dal piano pleurico, coalescenti a determinare un quadro di polmone di aspetto iperecogeno (biancastro), più o meno omogeneo, o più diradate (focali);
- 4) irregolarità pleuriche, definite dall'aspetto irregolare del piano pleurico;
- 5) versamento pleurico, definito dalla presenza di uno spazio anecogeno, ma in alcuni casi anche ecogeno, di natura fluida, contenuto fra la pleura parietale e quella viscerale, in genere mobile con il cambio posturale del paziente.

L'ecografista ed il radiologo erano a conoscenza del sospetto clinico di polmonite. Mentre, l'ecografista era in cieco rispetto ai risultati della radiografia, similmente al radiologo nei confronti dell'ecografia.

La diagnosi finale è stata eseguita da una commissione indipendente composta da uno pneumologo ed un pediatra similmente a Caiulo *et al.*⁹⁹. Tale commissione valutava: storia ed evoluzione clinica, radiografia toracica ed esami ematochimici per formulare la diagnosi di CAP in accordo alle raccomandazioni della *British Thoracic Society*⁹⁴.

Analisi dei dati

I dati demografici sono stati riportati come media e DS per i dati con distribuzione continua e normale. Le variabili ordinali e discreti sono state descritte come valori assoluti e proporzioni. È stata eseguita statistica descrittiva e calcolata la *performance* di ecografia e radiografia espresse come sensibilità e specificità. L'analisi dei dati è stata condotta con programmi statistici disponibili commercialmente (SPSS versione 16.0 per Windows, SPSS Inc.).

RISULTATI

Dei 107 pazienti consecutivamente reclutati (di età di 4 ± 3 anni, media \pm deviazione standard, 46 femmine), 81 (76%) presentavano una diagnosi di CAP. I patogeni individuati sono stati: *Streptococcus pneumoniae* 16%, *Mycoplasma pneumoniae* 16%, *Chlamydia pneumoniae* 10% e virus nel 20%. In ogni paziente sono state eseguite sia la radiografia che l'ecografia. Il 42% dei pazienti ha eseguito l'esame seduto, il 38% supino, il 20% sorretto da un genitore. La durata media dell'esame è stata di 10 minuti. La CXR è stata eseguita nel 52% in ortostatismo. La radiografia è risultata positiva per CAP in 66 bambini (82% dei casi). L'ecografia è risultata positiva per polmonite in 76 casi (94%, vedasi tabella 1). Nel gruppo di pazienti affetti da polmonite, vi sono stati 15 falsi negativi alla CXR e 5 all'ecografia con una specificità di 92 versus 96% rispettivamente per CXR ed ecografia. Nei pazienti con diagnosi finale di polmonite, i risultati ecografici sono stati: consolidamenti subpleurici con broncogramma aereo in 70 pazienti (figura 1) e pattern a linee B focali in 6 casi (figura 2). La CXR ha individuato 11 casi di versamento pleurico parapneumonico dei 17 (21%) con una sensibilità del 65% rispetto all'ecografia utilizzata come *gold standard* nella diagnostica del versamento pleurico. L'unico falso positivo per diagnosi di polmonite all'ecografia è stato un bambino affetto da bronchiolite da virus respiratorio sinciziale nel quale l'ecografia ha individuato un piccolo consolidamento parenchimale. Sono stati riscontrati due casi falsamente positivi alla radiografia toracica. Un consolidamento parenchimale basale sinistro è stato segnalato ad una radiografia in unica proiezione all'ingresso. In considerazione del dubbio diagnostico in quanto il paziente non presentava febbre né sintomi respiratori, la radiografia è stata ripetuta in due proiezioni e risultava negativa per consolidamenti e la commissione ha giudicato il primo riscontro radiografico dovuto ad immagine compositiva artefattuale. Il secondo falso positivo radiografico è stato un paziente con versamento pleurico, confermato all'ecografia, che alla CXR era stato interpretato come consolidamento parenchimale. Il paziente ha presentato un episodio di febbre in assenza di altri sintomi in corso di recente polmonite.

La TC torace è stata eseguita in 4 pazienti con polmonite grave per fini clinici (complicanze legate alla presenza di insufficienza respiratoria o versamento parapneumonico). In tutti questi pazienti, sia CXR che ecografia sono risultate positive.

DISCUSSIONE

Alla pubblicazione questo studio ha rappresentato la più ampia coorte di pazienti ospedalizzati per CAP studiati con ecografia ed ha confermato la non inferiorità dell'ecografia polmonare nella diagnosi di polmonite comunitaria nei confronti dell'RX torace. I nostri dati hanno confermato la letteratura recente. Copetti e Cattarossi per primi hanno intuito che l'ecografia possa essere utile nelle polmoniti pediatriche riportando l'affidabilità della metodica in 79 bambini con sospetto di polmonite⁹⁷. Una possibile critica allo studio pionieristico citato è la mancanza del raffronto con un *gold standard* per tutta la casistica. Tuttavia, è da sottolineare che la TC torace sia stata eseguita nei pazienti con ecografia positiva e radiografia negativa. Caiulo *et al.*^{98,99} hanno inoltre descritto le caratteristiche ecografiche della CAP e della bronchiolite nel paziente ospedalizzato. L'ecografia polmonare è risultata positiva nella diagnosi di polmonite in 88 su 89 pazienti affetti da polmonite. Nel studio sulla bronchiolite di Caiulo *et al.*⁹⁸, l'ecografia ha riscontrato consolidamenti parenchimali in 44 su 52 pazienti affetti dalla patologia. Nella nostra casistica, l'unico falso positivo ecografico è stato un paziente affetto da bronchiolite con piccolo consolidamento parenchimale. Nonostante lo studio sia stato concepito come di non inferiorità, la sensibilità sembra essere maggiore per l'ecografia rispetto alla radiografia (94% vs. 82%). Ciò può conseguire alla differenza fra la metodica radiografica che fornisce un'unica immagine dovuta alla sovrapposizione di differenti tessuti e quella ecografica che permette un'analisi dinamica dei singoli spazi intercostali. In cinque pazienti con polmonite non sono state riscontrate alterazioni ecografiche (falsi negativi). Due di questi pazienti presentavano consolidamenti in area paracardiaca, due altri pazienti in area scapolare (non accessibile all'esplorazione ecografica in quanto coperta dall'osso), una lesione era situata nel lobo medio senza tuttavia raggiungere il piano pleurico. Questi risultati sono in linea con la letteratura recente. In uno studio multicentrico nel paziente adulto con CAP, Reissig *et al.* riportano che l'8% delle CAP non sono state individuate ecograficamente essenzialmente per la localizzazione centrale¹³. È quindi verosimile che i dati di sensibilità e specificità riportati rappresentino i limiti tecnici attuali della tecnica. È anche ipotizzabile che un approccio con scansioni con finestra addominale e cardiaca possano ampliare la porzione di parenchima polmonare esplorabile con gli ultrasuoni rispetto al classico approccio intercostale.

Recentemente Shah *et al.* hanno pubblicato uno studio diagnostico sull'ecografia *point-of-care* nella diagnosi delle polmoniti nel paziente pediatrico e nel giovane adulto. Un limite rilevante dello studio è stato la bassa incidenza di CAP nella popolazione studiata (18%)¹⁰⁰.

Un limite del nostro studio è la natura monocentrica. Tuttavia, come discusso, i risultati sono in sintonia con la letteratura recente in popolazioni simili nel bambino. Inoltre, in uno studio

multicentrico, Reissig, Copetti *et al.* hanno riportato una sensibilità e specificità simili nella diagnosi di CAP (rispettivamente 93% e 98%)¹³.

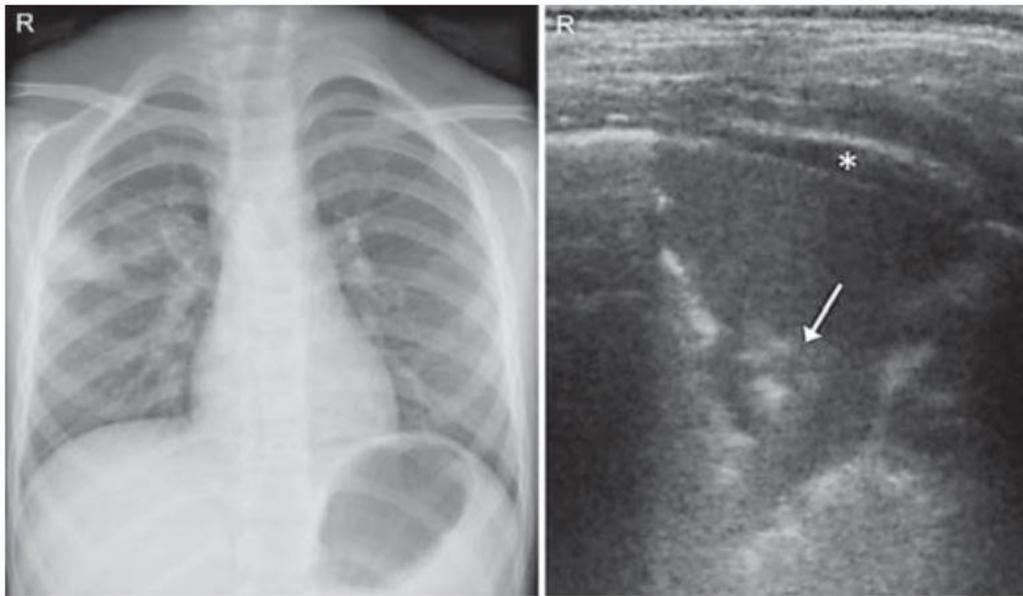
In conclusione, il nostro studio conferma l'elevata accuratezza diagnostica dell'ecografia polmonare nella diagnosi di CAP nel bambino ospedalizzato.

Tabella. Performance diagnostiche di radiografia ed ecografia alla valutazione basale nella diagnosi di polmonite comunitaria

<i>Performance</i>	<i>Radiografia</i>	<i>Ecografia</i>
<i>Sensibilità (%)</i>	81.5 (IC, 71.3 - 89.3)	93.8 (IC, 86.18 - 97.97)
<i>Specificità (%)</i>	92.3 (IC, 74.9 - 99.1)	96.1 (IC, 80.4 - 99.9)
<i>VPP (%)</i>	97.1 (IC, 89.8 - 99.6)	98.7 (IC 93.0 -100.0)
<i>VPN (%)</i>	61.5 (IC, 44.6 - 76.6)	83.3 (IC, 65.3 - 94.4)
<i>LR +</i>	10.59 (IC, 2.79 - 40.27)	24.39 (IC, 3.57 - 166.85)
<i>LR -</i>	0.02 (IC, 0.13 - 0.32)	0.06 (IC, 0.03-0.15)

La diagnosi di polmonite è stata confermata da una commissione indipendente composta da uno pneumologo ed un pediatra sulla base della storia anamnestico-clinica, radiografia ed esami ematochimici. VPP= valore predittivo positivo; VPN= valore predittivo negativo; LR+: likelihood ratio, o rapporto di verosimiglianza, positivo; LR-: likelihood ratio, o rapporto di verosimiglianza, negativo; IC, intervallo di confidenza al 95%.

Figura 1.



Paziente di 5 anni con febbre, tosse e dolore toracico. A sinistra, la radiografia è stata eseguita in proiezione posteroanteriore. A destra, l'ecografia eseguita in ortostatismo con sonda lineare in B-mode. Radiografia ed ecografia hanno confermato la diagnosi di polmonite comunitaria mostrando un consolidamento polmonare. Nella scansione ecografica si evidenzia inoltre il segno del broncogramma areo nel consolidamento parenchimale (spot ipercogeni indicati dalla freccia) e un minimo versamento pleurico (asterisco). Tratto da Reali F, Sferrazza Papa GF et al. ¹¹.

Figura 2.



La figura si riferisce al caso di un paziente di 13 anni con febbre e tosse produttiva. Una scansione sagittale, eseguita con sonda lineare in B-mode mostra linee B focali evidenziate dalle frecce (pattern interstiziale focale). In questo contesto clinico, tale segno rappresenta l'aspetto ecografico dell'area edematosa perilesionale. Tratto da Reali F, Sferrazza Papa GF et al.¹¹.

CAPITOLO IV

QUAL È IL SIGNIFICATO CLINICO DEL PATTERN ECOGRAFICO “INTERSTIZIALE”?

Riassunto

Il *pattern* ecografico interstiziale è definito dalla presenza di artefatti verticali iperecogeni. In questo studio ci siamo posti il quesito di quali siano le diagnosi cliniche associate a tale *pattern* e quale sia la loro evoluzione con l'età del soggetto. È stata eseguita un'analisi secondaria di un *audit* delle ecografie toraciche eseguite all'Ospedale S. Paolo (capitolo I.I)¹⁰¹. Sono state incluse nell'analisi tutte le ecografie toraciche che hanno mostrato un *pattern* interstiziale in almeno una regione toracica. Le diagnosi finali sono state attribuite dal medico di riferimento alla dimissione del paziente o al termine dell'*iter* diagnostico nel caso di pazienti ambulatoriali. È stata riportata la presenza di un *pattern* interstiziale in 397 esami (34.5%) dei 1150 eseguiti. Di questi, 54 sono stati ottenuti in pazienti pediatrici (18 femmine con età di 4 ± 3 anni, media \pm deviazione standard), 69 in adulti di età compresa fra 19 e 64 anni (29 femmine), 178 pazienti di età maggiore di 64 anni e inferiore a 80 (68 femmine) e 96 di in pazienti di età maggiore o uguale a 80 anni (50 femmine). La polmonite comunitaria rappresenta la causa principale di *pattern* interstiziale nel bambino (89%) e nell'adulto di media età (51%), mentre lo scompenso cardiocircolatorio prevale nell'anziano (37% fra i 64 e i 79 anni e 50% nei pazienti con più di 80 anni). Tuttavia, le eziologie del *pattern* interstiziale sono eterogenee e includono interstiziopatie, tumori o atelettasie e questo *pattern* può essere presente anche nel polmone sano di pazienti allettati. Pertanto, quando si consideri un'ampia popolazione e un gruppo eterogeneo di patologie, è presumibile aspettarsi che circa un terzo dei pazienti presenti il *pattern* interstiziale in almeno una regione toracica. Le eziologie legate a tale *pattern* evolvono con l'epidemiologia della varie patologie con prevalenza di patologie infettive nell'età pediatrica e nel giovane adulto e di scompenso cardiocircolatorio nell'anziano. Poiché questo *pattern* è quindi aspecifico, la sua interpretazione non può prescindere dal contesto clinico.

INTRODUZIONE

Il *pattern* ecografico interstiziale è definito dalla presenza di “linee B”, precedentemente note come “*comet tail*”, “code di comete” nella dizione italiana (vedasi figura 2 pag. 46). Queste sono artefatti verticali iperecogeni (che appaiono quindi bianchi o in tonalità chiare di grigio) che sembrano muoversi in sincronia con il polmone. Il loro interesse è dato dal fatto che rappresentano elementi diagnostici di rilievo nella semeiologia dell’ecografia polmonare^{19,102}. Le basi fisiologiche delle linee B si reputa siano legate ad una aspecifica riduzione del grado di areazione del polmone¹⁰³. In questo studio ci siamo posti il quesito di quali siano le diagnosi cliniche associate con il pattern a linee B e quale sia la loro evoluzione con l’età del soggetto.

MATERIALI E METODI

È stata eseguita un’analisi secondaria di un *audit* delle ecografie toraciche eseguite dagli pneumologi dell’Ospedale S. Paolo nel corso di due anni¹⁰¹ (studio discusso in questa tesi al capitolo I.I). Sono state incluse nell’analisi tutte le ecografie toraciche, i cui risultati sono stati standardizzati secondo le raccomandazioni internazionali¹⁹, che hanno mostrato un pattern a linee B (definito come multiple linee B adiacenti in una scansione toracica) in almeno una regione toracica. Le diagnosi finali sono state stabilite dal medico di riferimento alla dimissione del paziente o al termine dell’*iter* diagnostico nel caso di pazienti ambulatoriali.

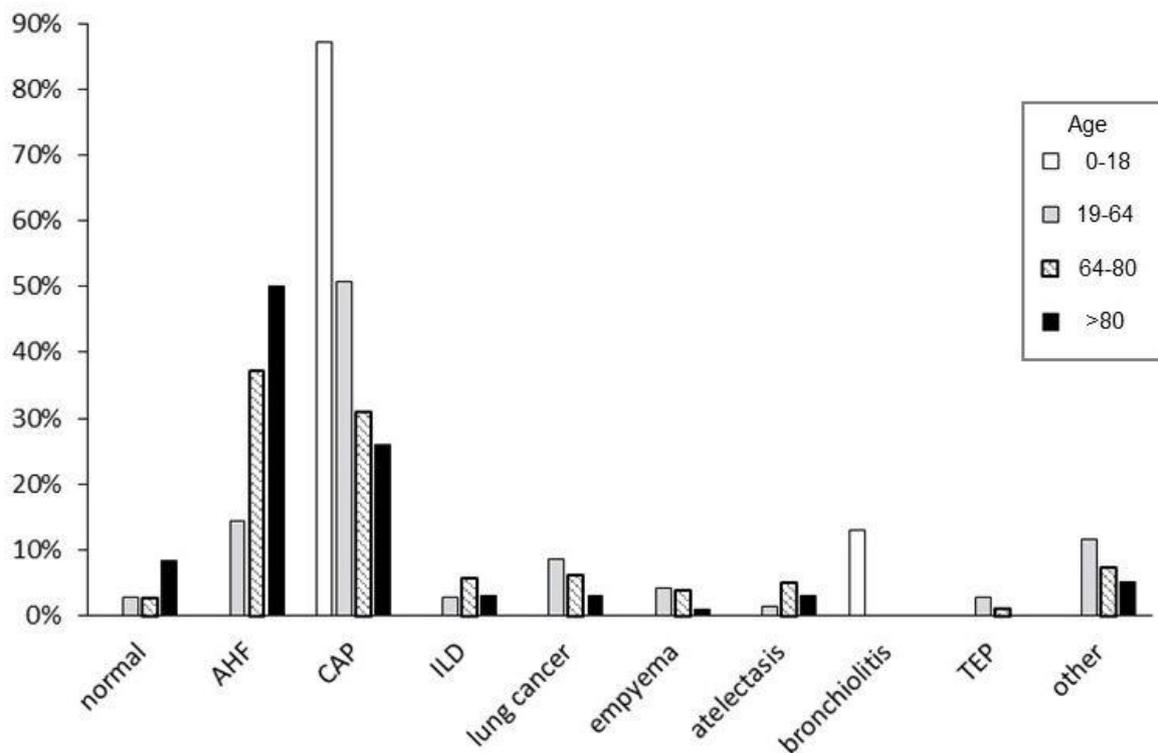
RISULTATI E DISCUSSIONE

Complessivamente è stato riportato la presenza di un *pattern* interstiziale in 397 esami (34.5%) dei 1150 eseguiti. Di questi, 54 sono stati ottenuti in pazienti pediatrici (18 femmine con età di 4 ± 3 anni, media \pm deviazione standard), 69 in adulti di età compresa fra 19 e 64 anni (29 femmine), 178 pazienti di età maggiore di 64 anni e inferiore a 80 (68 femmine) e 96 di in pazienti di età maggiore o uguale a 80 anni (50 di femmine). La figura mostra che la polmonite comunitaria rappresenta la causa principale di *pattern* interstiziale nel bambino (89%) e nell’adulto di media età (51%), mentre lo scompenso cardiocircolatorio prevale nell’anziano (37% fra i 64 e i 79 anni e 50% nei pazienti con più di 80 anni). Tuttavia, le eziologie sono eterogenee in quanto le interstiziopatie, il tumore polmonare, l’empiema, l’atelettasia, l’infarto polmonare, e anche il polmone sano possono mostrare aree con un pattern a linee B in circa la metà della popolazione adulta sottoposta all’esame.

CONCLUSIONI

Quando si consideri un'ampia popolazione e un gruppo eterogeneo di patologie, è presumibile aspettarsi che circa un terzo dei pazienti presenti il pattern interstiziale in almeno una regione toracica. Le eziologie legate a tale *pattern* evolvono con l'epidemiologia della varie patologie e sono quindi correlate all'età con prevalenza di patologie infettive nell'età pediatrica e nel giovane adulto e di scompenso cardiocircolatorio nell'anziano. Poiché questo *pattern* è quindi aspecifico, la sua interpretazione non può prescindere dall'analisi della distribuzione ed estensione dei risultati ecografici integrati con il contesto clinico.

Figura. Pattern a linee B e diagnosi ecografiche raggruppate per età dei pazienti



Age, età del paziente; AHF (acute heart failure), scompenso cardiocircolatorio; CAP (community-acquired pneumonia), polmonite acquisita in comunità; ILD (interstitial lung disease), interstiziopatie polmonari; TEP (pulmonary thromboembolism with pulmonary infarction), malattia tromboembolica polmonare con infarto polmonare. Tratta da Sferrazza Papa GF et al.¹⁰⁴.

CAPITOLO V

L'ECOGRAFIA PERMETTE DI OTTIMIZZARE LO SCORE DI WELLS NEL SOSPETTO DI EMBOLIA POLMONARE?

Riassunto

L'ecografia polmonare e delle vene degli arti inferiori sono strumenti diagnostici utilizzabile al letto del paziente di crescente utilizzo nell'approccio diagnostico iniziale alla sospetta embolia polmonare (EP). Tuttavia, la possibilità di implementare le strategie predittive di EP integrando l'ecografia non sono mai state studiate. In questo studio, abbiamo eseguito ecografie polmonari e venose in pazienti consecutivi con sospetto di EP in quattro dipartimenti di medicina d'urgenza. Lo *score* di Wells è stato conteggiato dal medico di turno, mentre l'ecografia è stata eseguita da uno fra un gruppo di 20 ricercatori. Sono stati considerati segni di trombosi venosa profonda (TVP) e segni di infarto polmonare all'ecografia ricalcolando due quesiti dello *score* di Wells (*“score di Wells ecografico”*): “segni e sintomi di TVP” e “diagnosi alternativa meno probabile rispetto a EP”. Le *performance* diagnostiche dello *score* ecografico di Wells e dello *score* di Wells sono state confrontate dopo conferma diagnostica.

Sono stati studiati 446 pazienti. La diagnosi di EP è stata confermata in 125 (28%). Lo *score* di Wells ecografico ha mostrato una resa diagnostica migliore dello *score* tradizionale, con una sensibilità del 69,6% vs. 57,6% e una specificità del 88,2% vs. 68,2%. In combinazione con il d-dimero, lo *score* di Wells ecografico ha mostrato un tasso di fallimento ottimale (0,8%) e un'efficienza superiore rispetto allo *score* di Wells (32,3% vs. 27,2%). Una strategia basata sull'ecografia polmonare e venosa combinata con il dosaggio del d-dimero permetterebbe di ridurre l'angiografia polmonare con tomografia computerizzata nel 50% dei pazienti con sospetto di EP, paragonata al 27% secondo l'impiego dello *score* tradizionale. Una stratificazione pre-test potenziata da ecografia polmonare e venosa (*score di Wells ecografico*) è più efficiente rispetto allo *score* di Wells nelle fasi diagnostiche iniziali di EP.

INTRODUZIONE

Le *clinical prediction rules* sono strategie finalizzate ad ottimizzare l'iter diagnostico di numerose patologie acute, come la sindrome coronarica, lo scompenso cardiocircolatorio, e la malattia trombo-embolica venosa. Nel sospetto di EP le raccomandazioni internazionali consigliano l'utilizzo combinato del d-dimero con *score* clinici, fra i quali è largamente impiegato lo *score* di Wells, per ottimizzare il processo diagnostico, e l'uso dell'angiografia polmonare con tomografia computerizzata (*computed tomography pulmonary angiography*, CTPA) per conferma diagnostica^{105,106}.

L'ecografia è uno strumento diagnostico sicuro, di rapido impiego e facile integrazione con gli *score* clinici. Pertanto l'impiego dell'ecografia al letto del paziente (*point-of-care*) è in crescita nella valutazione del paziente acuto¹⁰¹. Inoltre, con l'arrivo di sistemi portatili, l'ecografia è di sempre maggior impiego dai clinici nella valutazione precoce di pazienti che si presentino con dispnea, dolore toracico, sincope e shock, condizioni nelle quali l'EP rientra nella diagnostica differenziale (vedasi capitolo I.II). Alcuni autori hanno riportato la performance diagnostica dell'ecografia nel paziente con sospetto di EP¹⁰⁷. Tuttavia, oltre il potere diagnostico intrinseco nello stabilire una diagnosi definitiva di uno spettro di patologia complesso e dinamico, ad oggi non è stata studiata la possibilità di ottimizzare le strategie predittive per l'EP tramite integrazione di dati clinici con l'ecografia polmonare e venosa.

Scopo di questo studio è stato confrontare la performance diagnostica dello *score* di Wells con quella di uno *score* di Wells integrato con l'ecografia polmonare e venosa. Inoltre, obiettivo secondario dello studio è stato valutare se una strategia diagnostica basata su dati clinici ed ecografici possa ridurre in modo sicuro l'utilizzo della CTPA.

MATERIALI E METODI

Disegno e setting dello studio

Questo è uno studio osservazionale di coorte multicentrico di accuratezza diagnostica. I pazienti inclusi sono stati reclutati dal luglio 2014 all'aprile 2015 nei Dipartimento di Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso (PS) di quattro ospedali italiani universitari (Ospedale di Perugia, Perugia Ospedale S. Paolo, Milano; Ospedale S. Luigi Gonzaga, Orbassano; Ospedale Careggi, Firenze;) dotati di 14, 20, 22 e 45 letti. I quattro PS presentavano un numero di accesso di 50000, 50000, 80000 e 100000 visite annue con un tasso di ricovero pari a 10%, 15%, 13% e 12% rispettivamente. I comitati etici

locali hanno approvato lo studio. Il consenso informato scritto è stato ottenuto dai pazienti per l'inclusione nello studio. Lo studio è stato registrato su *ClinicalTrials.gov* (No.: NCT02190110).

Protocollo di studio e criteri di reclutamento

Pazienti di oltre 18 anni, presentatisi consecutivamente con dispnea, dolore toracico, sincope e palpitazione con sospetto di EP sono stati considerati eleggibili per lo studio. Il sospetto di EP è stato soggettivamente stabilito dal medico Curante dopo la valutazione iniziale *standard* inclusiva di anamnesi, esame obiettivo ed elettrocardiogramma in tutti i pazienti e di emogasanalisi arteriosa e radiografia toracica se richiesta per motivi clinici. Il Curante calcolava lo score di Wells (tabella 1) e informava il ricercatore ecografista. I pazienti non studiati con ecografia entro tre ore dal reclutamento sono stati esclusi. Il Curante, in cieco rispetto ai risultati dello studio, richiedeva una CTPA, o alternativamente la scintigrafia polmonare, indipendentemente dal reclutamento del paziente e in accordo con le raccomandazioni suggerite dalla linee guida internazionali^{105,106}. Il d-dimero ad alta sensibilità è stato parte della valutazione di routine del paziente con sospetta EP ed è stato considerato negativo sulla base del valore di *cut-off* di ogni centro.

Protocollo ecografico

L'ecografia polmonare e venosa è stata eseguita da uno di 20 ricercatori ecografisti. Fra questi vi erano 8 medici specialisti (sette in medicina interna e uno pneumologo) e 12 specializzandi in medicina interna, medicina d'urgenza o pneumologia con almeno sei mesi di esperienza in ecografia polmonare e venosa. Questa esperienza è stata preceduta da un corso in ecografia d'urgenza supportato da un periodo di training con un esperto inclusivo di un minimo di 30 ecografia polmonari e 30 ecografia venose. I ricercatori erano in cieco rispetto ai risultati dei test diagnostici e alla informazioni cliniche ad eccezione dei sintomi di presentazione e dei segni clinici visibili. Le ecografie sono state eseguite utilizzando i seguenti sistemi: tre MyLab40 Gold, un MyLab40, un Mylab50 e un MylabAlpha (Esaote SpA), un Logiq3 e un Logiq5Pro (General Electric) e un HD7 (Koninklijke Philips N.V.). Lo studio di polmoni e vene è stata eseguito seguendo protocolli ecografici predefiniti. La durata dell'esame è stata registrata senza considerare il posizionamento dell'ecografo e le procedure di accensione. Il polmone è stato studiato con scansioni longitudinali ed oblique nelle aree antero-laterali e posteriori con sonda *convex* o lineare a scelta dell'operatore. Lo studio delle aree antero-laterali è stato eseguito a paziente supino o semi-supino. Quando possibile, le aree dorsali sono state studiate in posizione seduta o in decubito laterale da entrambi i lati in caso

di impossibilità al mantenimento della posizione seduta. L'esame polmonare è stato finalizzato all'individuazione di infarti polmonari. Tale reperto è stato definito come consolidamento triangolare od ovalari a base pleurica, nettamente demarcato, scarsamente ecogeno e con diametro minimo di 5 mm nell'asse maggiore¹⁰⁸. Altri reperti predefiniti, potenzialmente associati a diagnosi differenziale, sono stati: consolidamenti polmonari suggestivi di polmonite, versamento pleurico e sindrome interstiziale diffusa. I risultati ecografici menzionati sono stati definiti e diagnosticati in accordo con le raccomandazioni internazionali sull'ecografia *point-of-care*¹⁹. Il versamento pleurico, se non associato a infarti polmonari, non è stato considerato diagnostico in quanto reperto aspecifico. Tuttavia, un riscontro di versamento pleurico massivo isolato in un paziente dispnoico o un versamento combinato con consolidamento e un *pattern* ecografico di tipo “*complex*” tipico di episodi infettivi è stato considerato suggestivo di diagnosi alternative. L'ecografia venosa è stata eseguita con sonda lineare. Le vene femorali e poplitee sono state visualizzate in asse corto e compresse. La trombosi venosa profonda (TVP) è stata definita dall'assenza del collabimento completo delle vene alla compressione. Dopo il completamento dell'indagine ecografica i ricercatori hanno completato una scheda raccolta dati standardizzata.

Score di Wells e score di Wells ecografico

Sulla base di segni ecografici individuati dall'ecografista, due punteggi dello *score* di Wells sono stati ricalcolati: il quesito “segni e sintomi di DVT” è stato sostituito da “ecografia venosa positiva per DVT”. Il quesito “diagnosi alternativa meno probabile di EP” è stato sostituito da “diagnosi alternativa meno probabile di EP dopo esecuzione di ecografia polmonare” (vedasi tabella 1). A quest'ultimo quesito è stata attribuita risposta positiva e quindi sono stati assegnati 3 punti in caso di visualizzazione di almeno un infarto polmonare all'ecografia, mentre è stato assegnato punteggio “0” in assenza di infarti e qualora l'ecografia polmonare fosse risultata compatibile con una diagnosi alternativa. In caso di ecografia normale, il punteggio assegnato eguagliava quello attribuito con lo *score* di Wells tradizionale. La diagnosi di EP è stata considerata “poco probabile” per $\text{score} \leq 4$, per entrambi gli *score*. In un sottogruppo di pazienti, abbiamo calcolato la concordanza inter-operatore dei due quesiti descritti sopra nei due *score*. A questo fine, il sottogruppo è stato selezionato sulla base della possibilità che due operatori potessero eseguire l'esame ecografico nello stesso paziente nella finestra temporale stabilita dal protocollo. Ogni paziente di questo sottogruppo è stato pertanto valutato da due ecografisti, in cieco fra loro, che hanno compilato lo *score* di Wells ecografico mentre lo *score* di Wells tradizionale è stato eseguito indipendentemente da due differenti medici strutturati.

Gold standard diagnostico per l'embolia polmonare

La CTPA multidetettore (≥ 64 *row-detectors*) è stata impiegata come test di conferma diagnostica primario in tutti i centri di reclutamento. Nel caso di controindicazioni alla CTPA quali allergia a mezzo di contrasto o grave insufficienza renale, è stata eseguita scintigrafia polmonare. Dopo conclusione del processo diagnostico iniziale, i pazienti sono stati seguiti con un *follow up* di 3 mesi. Ad ogni paziente incluso è stato chiesto di contattare il Pronto Soccorso in caso di nuovi sintomi o di aggravamento degli stessi dopo la dimissione.

La diagnosi di EP è stata formulata solo dopo conferma con CTPA o scintigrafia eseguita sia in pronto soccorso che durante il *follow up*. Quest'ultimo è stato definito come: 1) valutazione *post-hoc* della documentazione clinica nei pazienti ricoverati al termine dei 3 mesi di *follow up*; 2) visita di controllo al termine del *follow up*; 3) contatto telefonico al termine del *follow up* per indagare qualsiasi cambiamento diagnostico e l'evoluzione clinica nel tempo. Nei pazienti deceduti prima del completamento dell'*iter* diagnostico, l'EP è stata considerata causa di decesso solo se confermato all'autopsia o se la causa rimanesse inesplicita e l'EP non fosse stata esclusa con elevata certezza diagnostica. In ogni centro, la diagnosi finale è stata eseguita da un medico esperto nella diagnosi di EP il quale, in cieco rispetto ai risultati dello studio, ha revisionato la documentazione clinica e l'*imaging* ottenuta in Pronto Soccorso, durante l'ospedalizzazione ed il *follow-up*.

Analisi dei dati

I dati sono espressi come medie \pm deviazione standard. Il calcolo della numerosità del campione è basato su un *test* di McNemar a una coda assumendo una sensibilità del 60% per lo *score* di Wells¹⁰⁹, una prevalenza di EP acuta del 25%, e un errore alfa di 1%. Sulla base di queste assunzioni, il numero minimo di pazienti necessario per individuare un incremento del 10% nella sensibilità dello *score* di Wells ecografico con una potenza del 80% è 392. Il *test* di Student per dati non appaiati è stato usato per confrontare dati normalmente distribuiti. Il *test* esatto di Fisher è stato usato per confronto di variabili non continue espresse come proporzioni. Valori di $P < 0.05$ sono stati utilizzati per definire la significatività statistica. I valori di P considerati sono tutti a due code. Il *test* di McNemar è stato usato per valutare se vi fosse una differenza significativa in sensibilità e specificità fra gli *score* di Wells e Wells ecografico¹¹⁰. Il contributo di ogni quesito definito con l'ecografia è stato studiato tramite analisi delle curve ROC (*receiver operating characteristic*) dello *score* di Wells, dello *score* di Wells più ecografia venosa, dello *score* di Wells più ecografia polmonare, e dello *score*

di Wells più entrambe le ecografie (15). La concordanza inter-osservatore è stata calcolata tramite *test K-statistic*¹¹¹.

Per individuare una strategia diagnostica finalizzata ad escludere la diagnosi di EP, sono stati calcolati il tasso di fallimento e l'efficienza del d-dimero nei pazienti con *score* di Wells e *score* di Wells ecografico con esito di "bassa probabilità di EP". Il tasso di fallimento (proporzione di falsi negativi) è stato calcolato come totale di pazienti con d-dimero negativo e diagnosi finale di EP diviso il totale di pazienti con d-dimero negativo nelle categorie "bassa probabilità di EP". L'efficacia è stata definita come proporzione di pazienti con d-dimero negativo e "bassa probabilità" allo *score* di Wells o allo *score* ecografico di Wells fra il totale dei pazienti studiati. I test statistici sono stati calcolati con il *software* statistico SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, versione 17.0). Lo studio non ha previsto stanziamento di fondi.

RISULTATI

Popolazione in studio

Dei 491 pazienti eleggibili per lo studio, 446 sono stati inclusi nell'analisi finale (figura 1). La CTPA è stata eseguita in 297 (66.6%), mentre la scintigrafia polmonare in 9 pazienti (2%). L'EP è stata confermata in 125 (28%) pazienti (tabella 2). La diagnosi di EP è stata stabilita in 119 pazienti con CTPA, in 5 con scintigrafia polmonare e in un paziente tramite autopsia. Le caratteristiche dei pazienti, suddivisi in base alla diagnosi di EP sono mostrate in tabella 3.

Score di Wells ecografico vs. score di Wells

Lo *score* di Wells ecografico ha mostrato un incremento del 12% nella sensibilità e del 22% in specificità nel confronto con lo *score* di Wells ($p < 0.01$ per entrambi i confronti) (tabella 4). Il numero di pazienti classificato nel gruppo "embolia polmonare poco probabile" con lo *score* di Wells è stato 272 (61%) vs. 321 (72%) con lo *score* di Wells ecografico ($p < 0.01$). In tali gruppi "a basso rischio per EP", vi sono stati 53 (19.5%) falsi negativi con lo *score* di Wells e 38 (11.8%) con lo *score* di Wells ecografico ($p < 0.01$). L'analisi delle curve ROC ha mostrato che l'*area under the curve* (AUC) dello *score* di Wells combinato con ecografia venosa (76.4%, 95% IC 71.1-81.7%) o *score* di Wells combinato con ecografia polmonare (77.5%, 95% IC 72.5-82.5%) è risultata significativamente migliore rispetto al AUC dello *score* di Wells (65.3%, 95% IC 59.4-71.2%) ($p < 0.01$ per entrambi i confronti). L'AUC dello *score* di Wells ecografico (86.2%, 95% IC 82.1-90.3%) è risultata superiore

a tutte le altre combinazioni ($p < 0.01$) (figura 3). L'accuratezza globale dello *score* di Wells ecografico è risultata 85% (95% IC 80.7-89.3%) quando l'ecografia era effettuata da un medico esperto dell'80% (95% IC 74.2-85.8%) quando effettuato da specializzandi. La concordanza inter-operatore è stata studiata in un sottogruppo di 36 pazienti. In tale gruppo la proporzione di pazienti con diagnosi finale di EP non è risultata statisticamente differente rispetto al totale dei pazienti inclusi. I valori di k per "segni e sintomi di TVP" e "diagnosi alternativa meno probabile rispetto a EP" sono stati 0.65 e 0.51 rispettivamente, meno i valori di k per i rispettivi quesiti ottenuti con utilizzo dell'ecografia sono stati 0.94 e 0.79 rispettivamente.

Ecografia polmonare e venosa

Le ecografie polmonari e venose sono state eseguite in tutti i pazienti inclusi. La durata dell'esame ecografico è stata di 7 ± 3 minuti (media \pm deviazione standard). In 40 casi (9%) il polmone è stato studiato esclusivamente nelle aree antero-laterali per scarsa *compliance* del paziente o impossibilità a mobilizzarlo. In settantacinque pazienti (16.8%) è stato riscontrato almeno un infarto polmonare all'ecografia, con una media di 1.6 lesioni a paziente. In 57 (76%) di tali pazienti è stata confermata la diagnosi di EP. La figura 2 mostra un infarto polmonare circondato da area di versamento pleurico. In 18 (24% dei 75 pazienti) pazienti con infarto polmonare riscontrato ecograficamente senza EP, la diagnosi finale è stata di polmonite in 7 casi, scompenso cardiocircolatorio e tachiaritmia in 4 casi, BPCO e interstiziopatie in 2 casi, tumore polmonare in 2 casi, precedente TEP in 2 casi e dolore muscoloscheletrico in 1 caso. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo per EP del riscontro ecografico di infarto polmonare sono risultati rispettivamente 45.6%, 94.4%, 76.0% e 81.7%. Nei 371 pazienti senza riscontro ecografico di infarto polmonare (83.2%), è stata individuata almeno una diagnosi alternativa all'ecografia in 176 casi (47.4%). Diagnosi alternative sono state il versamento pleurico in 105 casi, polmonite in 87 casi, sindrome interstiziale diffusa in 66 casi. Degli 85 (19.1%) casi di DVT all'ecografia venosa, l'EP è stata confermata in 74 (87.1%), valore corrispondente a 59.2% del totale di casi di EP. La performance diagnostica dell'ecografia venosa è riportata in tabella 3.

Strategie diagnostiche per escludere l'EP su base ecografica, sullo score clinico e sul d-dimero

La tabella 5 mostra le performance diagnostiche di differenti strategie per escludere l'EP tramite quattro approcci: *score* di Wells, *score* di Wells e d-dimero, *score* di Wells ecografico e d-dimero, ecografia venosa e polmonare. Dei 167 pazienti con segni all'ecografia polmonare di possibile

diagnosi alternativa, senza infarti ed evidenza di DVT all'ecografia venosa, l'EP è stata diagnostica in 12 casi (7,2%). L'EP è stata inoltre diagnosticata in 7 (5,9%) di 119 pazienti con *score* di Wells ecografico pari a zero.

Il d-dimero è risultato disponibile per analisi statistica in 396 (88%) pazienti, dei quali 248 con *score* di Wells risultato "a basso rischio per EP" e 288 con *score* ecografico di Wells risultato "a basso rischio per EP". Il tasso d'insuccesso (0,8%) di *score* ecografico ≤ 4 e d-dimero negativo è risultato circa la metà del tasso d'insuccesso dello *score* ecografico associato a d-dimero negativo (1,9%) ($p=0.33$). L'efficienza dello *score* ecografico associato al d-dimero (32,3%) è risultata significativamente superiore (+5,1%) all'efficienza dello *score* di Wells associato al d-dimero (27,2%) ($p<0.01$).

DISCUSSIONE

Questo studio multicentrico dimostra come l'integrazione della valutazione ecografica del polmone e delle vene degli arti inferiori migliori l'accuratezza della probabilità pre-test nel processo diagnostico dell'EP al letto del paziente. L'accuratezza dello *score* di Wells è stata incrementata significativamente quando il quesito "segni e sintomi di DVT" è stato sostituito da "ecografia venosa positiva per DVT" e il quesito "diagnosi alternativa meno probabile rispetto a EP" è stato modificato in "diagnosi alternativa meno probabile rispetto a EP dopo esecuzione di ecografia polmonare". La migliore accuratezza diagnostica è stata ottenuta quando i risultati di entrambe le ecografie (venosa e polmonare) sono stati inclusi nell'analisi. Nel nostro studio abbiamo utilizzato una tecnica eseguibile al letto del paziente semplice da apprendere per gli operatori, a basso costo e non invasiva. Tutte queste caratteristiche rendono potenzialmente questa tecnica applicabile per un ampio uso come estensione dell'esame obiettivo nel *setting* acuto di cure. Da sottolineare è come l'ecografia venosa e polmonare sono risultate di rapida esecuzione in quasi tutti i pazienti da parte di un ampio gruppo di operatori dotati di varie competenze ed esperienza.

Due quesiti dello *score* di Wells, la probabilità di EP e la presenza di segni clinici di DVT, sono basate su considerazioni soggettive dotate pertanto di rischio di alta variabilità quando a rispondere sono medici di differente esperienza e competenze¹¹². Nello *score* proposto, i due quesiti sostitutivi ai quali è possibile rispondere tramite esame ecografico polmonare e venoso rappresentano la trasposizione obiettiva della probabilità di EP (diretta visualizzazione di infarti polmonari o segni di diagnosi alternative) e DVT (conferma definitiva di diagnosi). Inoltre, nella nostra casistica la

concordanza inter-operatore dei segni ecografici è stata significativamente superiore alla valutazione clinica e nel confronto con uno studio precedente¹¹³.

Secondo studi precedentemente pubblicati, al fine di validare la sicurezza di una strategia diagnostica che escluda l'EP, il limite superiore dell'IC al 95% del tasso di fallimento non dovrebbe essere superiore del 3%¹¹⁴. Su questa base, abbiamo studiato differenti strategie per escludere l'EP e se quest'ultime potessero ridurre in modo sicuro il numero di CTPA eseguite in urgenza (tabella 5). Le strategie basate sull'ecografia senza dosaggio di d-dimero non hanno mostrato di essere sufficientemente sicure. Tuttavia, il nostro studio ha mostrato che nel gruppo a basso rischio per EP, un d-dimero negativo può escludere l'EP con un limite superiore dell'intervallo di confidenza al di sotto del valore soglia di 3% (2.3%). Tali risultati mostrano che il dosaggio del d-dimero è ancora necessario anche con il nuovo *score* ecografico al fine di migliorare la *clinical prediction rule*. Nei pazienti con *score* di Wells nell'intervallo "bassa probabilità per EP", un d-dimero negativo ha mostrato un limite superiore dell'intervallo di confidenza di 4.5%. Una strategia diagnostica basata sullo *score* ecografico combinato al d-dimero ha ottenuto una riduzione non significativa nel tasso di fallimento se paragonata all'uso combinato dello *score* di Wells associato a d-dimero (0.8% vs. 1.9%).

Nel processo diagnostico abbiamo inoltre analizzato il potenziale di ecografia polmonare e venosa nell'escludere la diagnosi di EP. Il nostro studio ha confermato l'elevata specificità dell'ecografia polmonare nella diagnosi di infarti polmonari come riportato in una recente meta-analisi¹¹⁵. Tuttavia, il valore predittivo positivo è risultato inadeguato ad escludere l'EP senza l'uso di un test di secondo livello, in quanto abbiamo riscontrato 18 falsi positivi ecografici. Pertanto, per una corretta diagnosi dovrebbe essere considerata la combinazione con altri dati e inclusivi di *imaging*. Considerando l'ecografia venosa, la mancata comprimibilità venosa dell'arto inferiore ha mostrato elevato valore predittivo per EP. Sottolineiamo che la diagnosi ecografica di DVT prossimale nel paziente con sospetto di EP è già considerata sufficiente per la conferma in emergenza dalle raccomandazioni di società scientifiche e pone indicazione alla terapia anticoagulante senza ulteriori approfondimenti¹⁰⁵. Salaun *et al.* hanno studiato l'applicazione dell'ecografia venosa nel sospetto di EP eseguita esclusivamente da specialisti in ecografia vascolare¹¹⁶. In tale studio il 13% di pazienti con DVT, corrispondenti al 44% della casistica delle EP, ha concluso il processo diagnostico senza esecuzione di CTPA. L'innovazione del nostro approccio consiste nell'includere l'ecografia venosa come parte dell'esame *point-of-care* eseguito da medici con differente esperienza indipendentemente da consulti di specialisti in chirurgia vascolare o radiologi. Nonostante la conferma ecografica di DVT nel nostro *score* ecografico non sia stata considerata sufficiente per

attribuire alta probabilità per TEP (sono stati attribuiti 3 punti), questa rimane un criterio per concludere il processo diagnostico e iniziare il trattamento secondo le raccomandazioni societarie. Tale considerazione consegue al fatto che la diagnosi di DVT non necessariamente implica la presenza di EP tuttavia impone di iniziare la terapia anticoagulante.

In figura 4 proponiamo una strategia diagnostica che integri lo score ecografico e il d-dimero da validare in studi specificamente dedicati. L'integrazione proposta con l'ecografia permetterebbe di ridurre il numero di CTPA in modo considerevole rispetto all'approccio convenzionale (50% vs 27%). Tale differenza è basata sulla migliore *performance* dello score ecografico combinato al dosaggio del d-dimero e sulla possibilità di evitare la CTPA quanto l'ecografia diagnostichi una trombosi venosa profonda.

Limiti dello studio

Nel nostro studio non sono state considerati altri *score* predittivi. Tuttavia, una recente meta-analisi che ha confrontato lo *score* di Wells con la versione rivista dello *score* di Ginevra ha dimostrato una maggiore efficacia nel primo¹¹⁷. Nella meta-analisi di Lucassen *et al.*¹⁰⁹, la sensibilità della versione dicotomizzata dello *score* di Wells è risultata simile rispetto a quella ottenuta nel nostro studio, mentre la specificità è risultata superiore. L'alta variabilità inter-operatore dei due quesiti dello *score* di Wells, confermata anche dal nostro studio, può avere un ruolo nelle divergenze riscontrate fra i differenti studi. Obiettivo del nostro studio è stato validare una tecnica ecografica di base per la prima valutazione del paziente con sospetto di EP. È stato necessario garantire una grande diffusibilità basata sulla facilità di utilizzo e di implementazione fra i medici con differente esperienza e abilità. Per questi motivi, abbiamo scelto di escludere esami più complessi quali l'ecocardiografia e includere un elevato numero di operatori. Tali scelte hanno tuttavia dei limiti. In primo luogo, l'inclusione dell'ecocardiografia potrebbe ulteriormente migliorare l'accuratezza del nostro approccio ecografico. Inoltre, un approccio multiorgano che includa la valutazione ecografica del cuore ha mostrato di essere utile in studi precedenti¹⁰⁸. Tuttavia, l'ecocardiografia non è fattibile in tutti i pazienti per limiti tecnici (es. finestra acustica scadente), oltre ad essere esame che necessita di tempo per la formazione degli operatori e l'esecuzione dell'esame rispetto allo studio di vene e polmoni. Pertanto un approccio ecografico limitato allo studio di questi ultimi organi è più pratico come strategia di primo livello. Secondariamente, non è possibile escludere che l'accuratezza del nostro approccio ecografico ottenuto nel nostro studio potesse essere incrementato dall'inclusione di pochi operatori particolarmente esperti. Tuttavia, includere un elevato numero di medici con differente esperienza riflette meglio la realtà del Pronto Soccorso. Inoltre, sebbene le tecniche impiegate siano di semplice

acquisizione e applicabilità, persistono incertezze associate a una rapida curva di *learning* e differenze in termini di accuratezza in differenti istituti e gruppi.

Il tasso di EP in questo studio è stato alto (28%) e non è noto quale sarebbe stata la *performance* dello *score* in una popolazione a più bassa prevalenza di EP. La radiografia toracica è uno strumento economico e rapido di impiego routinario in PS. Nella nostra casistica in circa due terzi dei pazienti reclutati è stata eseguita la lastra del torace. Mentre il curante rispondeva al quesito “diagnosi alternativa di EP meno probabile” era a conoscenza dei risultati radiografici, tuttavia una valutazione specifica dell’accuratezza diagnostica dello *score* di Wells implementato dall’impiego della radiografia non è stato effettuato. Da ultimo, sottolineiamo che l’obiettivo del nostro studio è stato confrontare la performance diagnostica dello *score* di Wells ecografico vs. lo *score* di Wells e come studio non sia sufficientemente potente per valutare una possibile strategia consistente nell’uso combinato dello *score* di Wells ecografico associato al d-dimero. Pertanto, a tale fine, il nostro studio può essere solo considerato come generante ipotesi.

Conclusion

Nei pazienti con sospetta EP, l’ecografia *point-of-care* polmonare e venosa è fattibile, rapida, e incrementa l’accuratezza dello *score* di Wells. Una strategia diagnostica che integri informazioni cliniche, ecografia venosa e polmonare e dosaggio di d-dimero, potrebbe incrementare le strategie di stratificazione del rischio e ridurre l’uso della CTPA nell’approccio diagnostico all’EP mantenendo un profilo di sicurezza adeguato.

Tabelle

Tabella 1. Item dello score di Wells e dello score ecografico di Wells

<i>Score di Wells</i>	<i>Score ecografico di Wells</i>	<i>Punteggio</i>
Segni e sintomi di TVP	<i>Ecografia venosa positiva per TVP</i>	+ 3
Diagnosi alterativa meno probabile di EP	<i>Diagnosi alterative meno probabile di EP dopo ecografia polmonare</i>	+ 3
Frequenza cardiaca >100 bpm		+ 1.5
Immobilizzazione > 3 giorni, o chirurgia nelle precedenti 4 settimane		+ 1.5
Precedente EP o TVP		+ 1.5
Emottisi		+ 1
Neoplasia in terapia, trattata entro 6 mesi, o in palliazione		+ 1

TVP = trombosi venosa profonda, EP = Embolia polmonare.

Tabella 2. Diagnosi finali

<i>Diagnosi</i>	<i>n. (%)</i>
Embolia polmonare	125 (28%)
Polmonite	73(16.4%)
Scompenso cardiocircolatorio	52 (11.7%)
Dolore muscolo-scheletrico	47 (10.5%)
BPCO e interstiziopatie	46 (10.3%)
Versamento pleurico	20 (4.5%)
Sincope	16 (3.6%)
Tachiaritmia	15 (3.4%)
Sindrome coronarica acuta	13 (2.9%)
Tumore polmonare	11 (2.5%)
Dispnea psicogena	10 (2.2%)
Altre patologie	18 (4%)

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Tabella 3. Caratteristiche della popolazione secondo la diagnosi finale

Caratteristiche	Popolazione senza EP (n=321)	Popolazione con EP (n=125)	Valore di p
Èta media \pm DS (anni)	69.5 \pm 16.7	68.9 \pm 18.5	0.778
Femmine	167 (52%)	70 (56%)	0.462
<i>Sintomi</i>			
Dispnea	187 (58.3%)	91 (72.8%)	0.005
Toracoalgia	137 (42.7%)	38 (30.4%)	0.018
Dolore pleuritico	105 (32.7%)	29 (23.3%)	0.011
Sincope	33 (10.3%)	15 (12%)	0.612
<i>Item dello Score di Wells</i>			
Segni e sintomi di TVP	53 (16.5%)	44 (35.2%)	<0.001
Diagnosi alterativa uominio probabile di EP	127 (39.6%)	68 (54.4%)	0.006
FC > 100	84 (26.2%)	38 (30.4%)	0.408
Immobilizzazione o chirurgia	65 (20.2%)	29 (23.3%)	0.519
Precedente TVP o EP	32 (10%)	33 (26.4%)	<0.001
Emottisi	12 (3.8%)	4 (3.2%)	0.153
Neoplasia	45 (14%)	30 (24%)	0.016
D-dimero positivo*	148 (46.1%)	105 (84%)	<0.001

DS, deviazione standard; FC, frequenza cardiaca; EP, embolia polmonare; TVP, trombosi venosa profonda;

*Dosaggio eseguito in 396 pazienti, dei quali 111 risultati affetti da EP.

Tabella 4. Accuratezza dello score di Wells, dello score ecografico di Wells e dei primi due item dei suddetti score per la diagnosi di embolia polmonare

<i>Score e item</i>	<i>Sens. %</i>	<i>Spec. %</i>	<i>VPP %</i>	<i>VPN %</i>	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>
	<i>(IC 95%)</i>					
<i>Score di Wells > 4</i>	57.6%	68.2%	41.4%	80.5%	1.81	0.62
	(48.4-66.4)	(62.8-73.3)	(34-49.1)	(75.3-85.1)	(1.46-2.26)	(0.50-0.77)
<i>Segni e sintomi</i>	35.2%	83.5%	45.4%	76.8%	2.13	0.78
<i>di TVP</i>	(26.9-44.3)	(79-87.4)	(35.2-55.8)	(72-81.1)	(1.51-3.00)	(0.68-0.89)
<i>Diagnosi alterativa</i>	54.4%	60.4%	34.9%	77.3%	1.37	0.75
<i>meno probabile di EP</i>	(45.3-63.3)	(54.9-65.8)	(28.2-42)	(71.6-82.3)	(1.11-1.7)	(0.61-0.93)
<i>Score ecografico</i>	69.6%	88.2%	69.6%	88.2%	5.88	0.34
<i>di Wells > 4</i>	(60.7-77.5)	(84.1-91.5)	(60.7-77.5)	(84.1-91.5)	(4.27-8.1)	(0.26-0.45)
<i>Ecografia venosa + per</i>	59.2%	96.6%	87.1%	85.9%	17.3	0.42
<i>TVP</i>	(50.1-67.9)	(94-98.3)	(78-93.4)	(81.9-89.3)	(9.49-31.44)	(0.34-0.52)
<i>Diagnosi alterativa</i>						
<i>meno probabile di EP</i>	62.4%	86.6%	64.5%	85.6%	4.66	0.43
<i>dopo ecografia</i>	(53.3-70.9)	(82.4-90.1)	(55.3-73)	(81.2-89.2)	(3.42-6.35)	(0.34-0.55)
<i>polmonare</i>						

Sens., sensibilità; spec. Specificità; VPP, valore predittivo positivo; VPN, valore predittivo negativo; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; IC, intervallo di confidenza; score ecografico di Wells, calcolato con i risultati di ecografia venosa e polmonare; +, positiva; EP, embolia polmonare; TVP, trombosi venosa profonda.

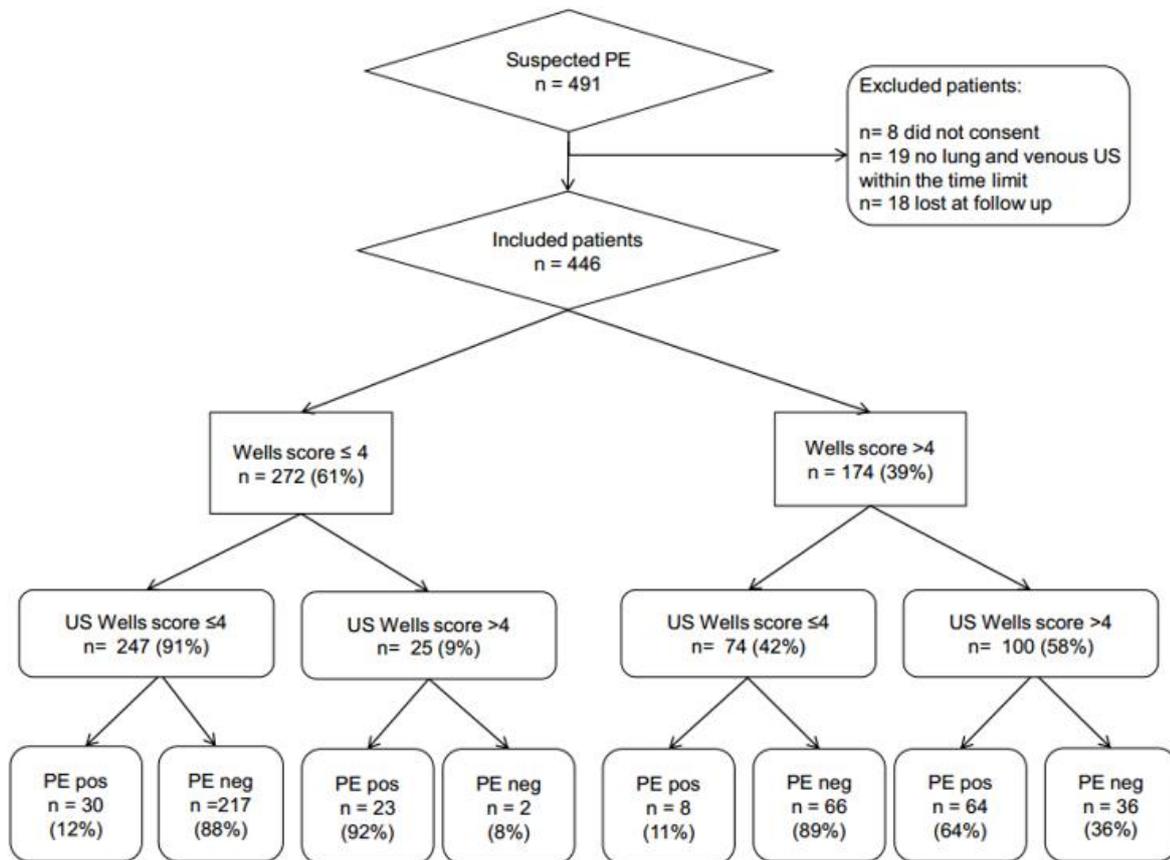
Tabella 5. Performance diagnostiche di quattro strategie per escludere l'embolia polmonare

	<i>Score ecografico = 0</i>	<i>Ecografia polmonare e venosa*</i>	<i>Score di Wells ≤ 4 e d-dimero negativo†</i>	<i>Score ecografico ≤ 4 e d-dimero negativo †</i>
<i>Tasso fallimento[^]</i>	5.9 (1.7-10.1)	7.2 (3.3-11.1)	1.9 (0-4.5)	0.8 (0.7-2.3)
<i>Efficienza[§]</i>	26.7 (22.6-30.8)	37.4 (32.9-41.9)	27.2 (22.8-31.6)	32.3 (27.7-37)
<i>Sensibilità</i>	94.4 (88.8-97.7)	90.4 (83.8-94.9)	98.2 (93.2-99.8)	99.1 (95.1-100)
<i>Specificità</i>	34.9 (29.7-40.4)	48.3 (42.7-53.9)	36.8 (31.2-42.7)	44.6 (38.7-50.5)
<i>VPP</i>	36.1 (30.9-41.6)	40.5 (34.7-46.5)	37.7 (32.1-43.6)	41 (35.1-47.2)
<i>VPN</i>	94.1 (88.3-97.6)	92.8 (87.8-96.2)	98.1 (93.4-99.8)	99.2 (95.7-100)

Dati presentati come percentuale e intervallo di confidenza al 95%. VPP, valore predittivo positivo; VPN, valore predittivo negative. Assenza di infarti polmonari e riscontro di diagnosi alterativa all'ecografia polmonare oltre ad assenza di trombosi venosa profonda all'ecografia. † Calcolato in 396 pazienti nei quali il dosaggio del d-dimero era valutabile. ^ Calcolato come numero di pazienti nel gruppo con diagnosi finale di embolia polmonare diviso il numero di tutti i pazienti dello stesso gruppo. § Calcolato come numero di pazienti nel gruppo diviso il numero complessivo di pazienti inclusi.*

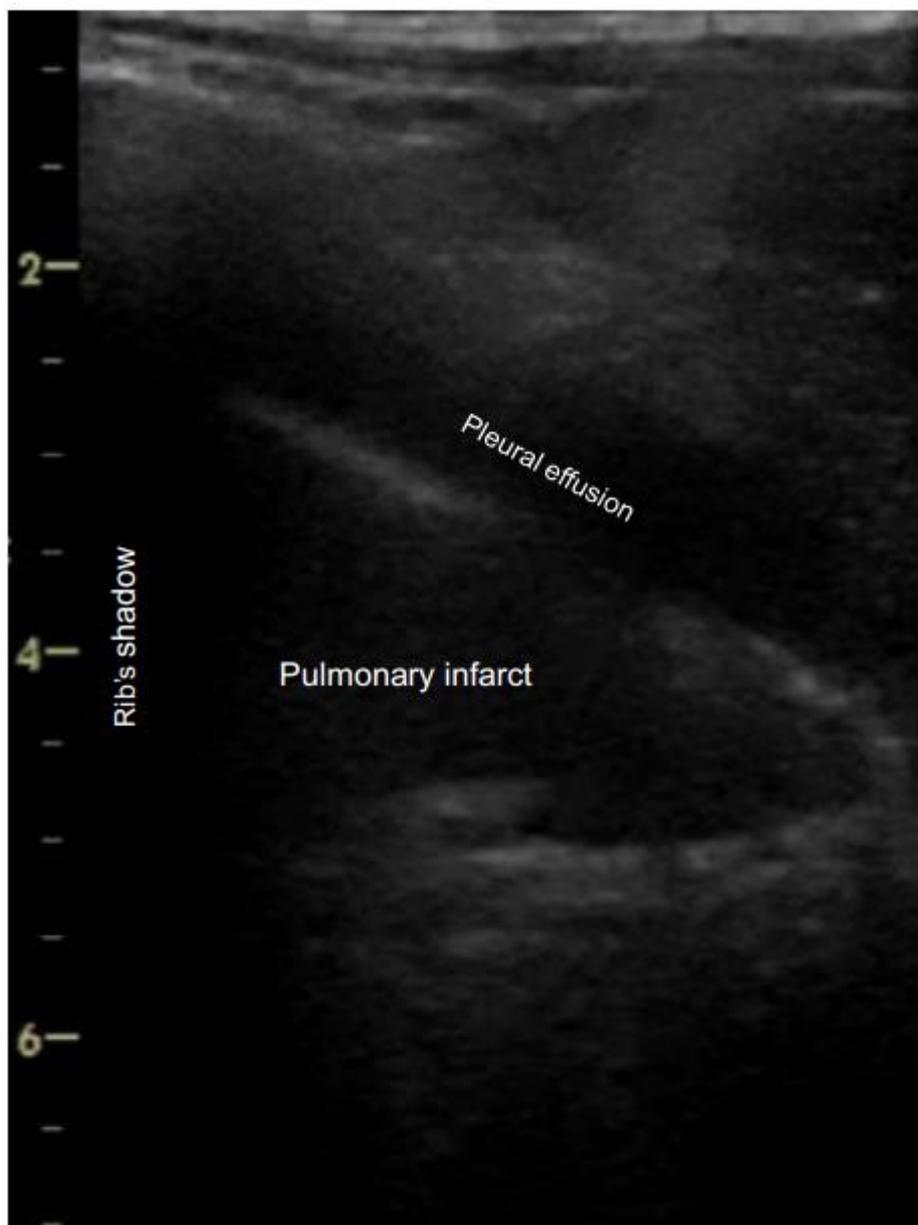
Figure

Figura 1. Diagramma di flusso dello studio e risultati principali



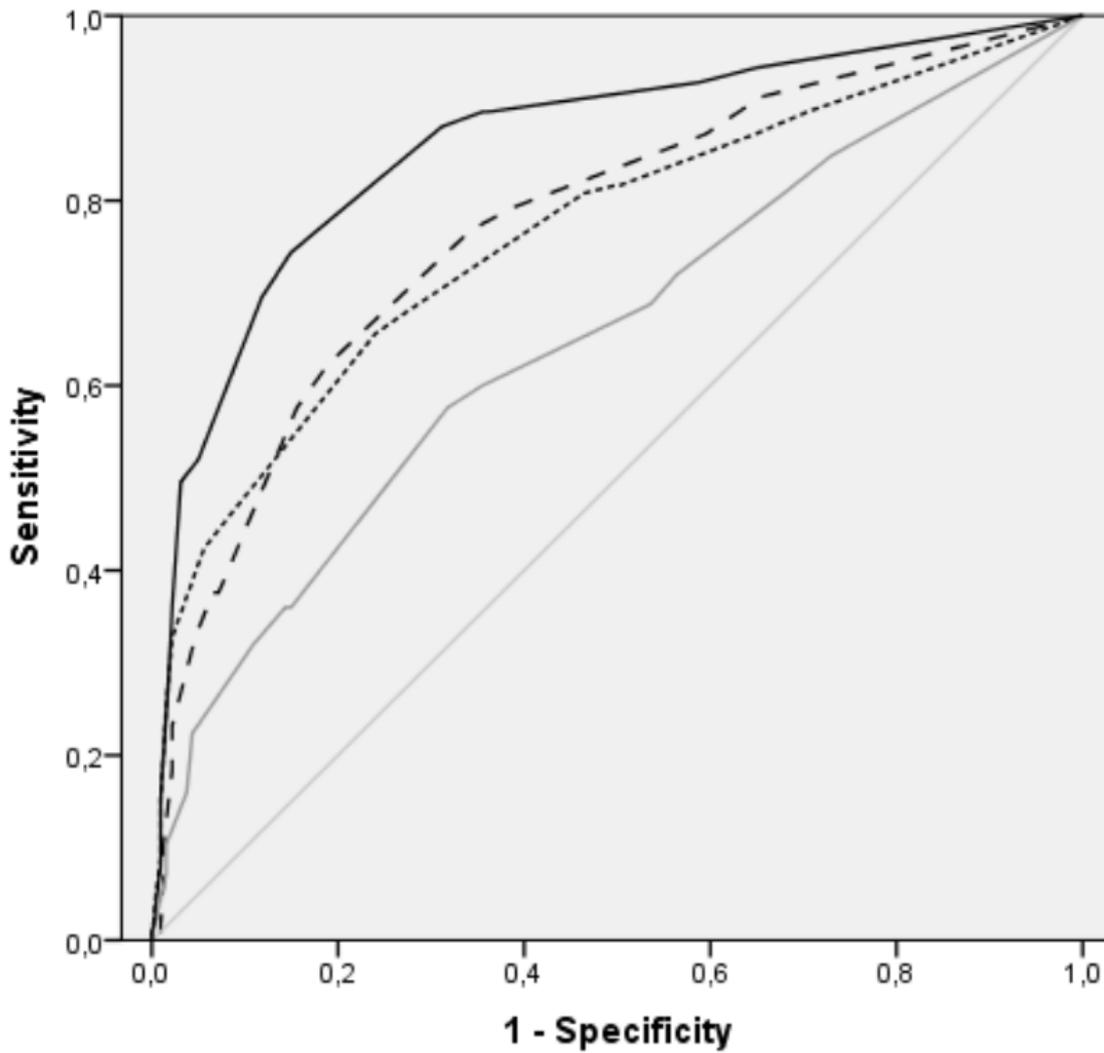
US Wells score, score ecografico di Wells; PE, embolia polmonare; US, ecografia; pos, positivo; neg, negativo; %, percentuali calcolate sul totale pazienti inclusi nel riquadro sovrastante.

Figura 2. Infarto polmonare all'ecografia



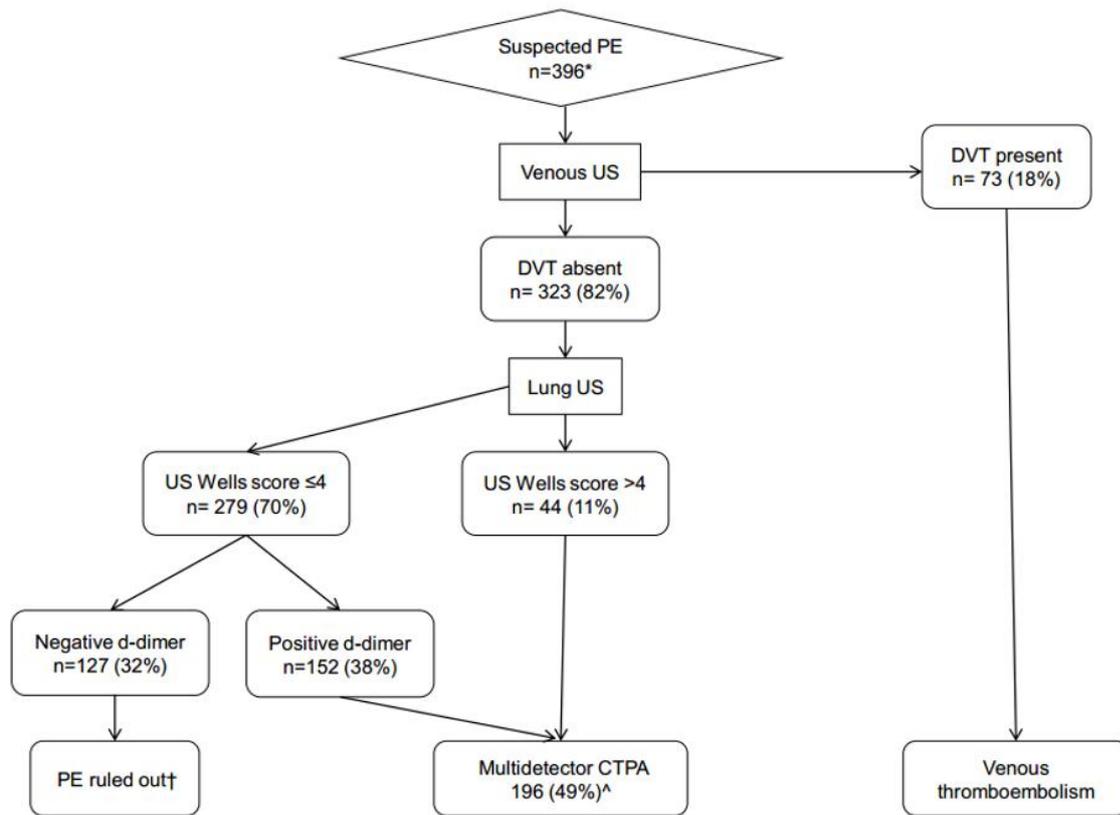
Infarto polmonare visualizzabile come area ipo-anecogena circondata da piccolo versamento pleurico visualizzato all'ecografia in sede toracica destra posteriore in un paziente di 60 anni con sintomi di presentazione di dispnea e dolore toracico pleuritico.

Figura 3. Curve ROC per lo score di Wells, score di Wells con ecografia polmonare o venosa e score di Wells ecografico



Linea: continua nera, score ecografico di Wells; punteggiata, ecografia polmonare; tratteggiata, ecografia venosa; continua, score di Wells. Sensitivity, sensibilità; specificity, specificità.

Figura 4. Algoritmo diagnostico nel sospetto di embolia polmonare basato su ecografia venosa, score ecografico e d-dimero



PE, embolia polmonare; US, ecografia; DVT, trombosi venosa profonda; CTPA, angiografia polmonare in tomografia computerizzata. * Pazienti con dosaggio di d-dimero; † Di questi pazienti 1 ha presentato diagnosi finale di embolia polmonare; ^ in questo gruppo 45 pazienti hanno presentato una diagnosi finale di embolia polmonare; %, percentuali riferite a 396 pazienti.

L'ECOGRAFIA È ACCURATA NEL DIAGNOSTICARE LE CAUSE DI DOLORE TORACICO PLEURITICO?

Riassunto

Il dolore toracico pleuritico è frequente in molte patologie polmonari e della parete toracica. Accanto alla valutazione clinica, differenti tecniche di *imaging* del torace supportano l'iter diagnostico. Fra queste vi sono la radiografia (esame di primo livello), e la tomografia computerizzata (TC), quest'ultima considerata *gold standard* nell'*imaging* toracico. Tuttavia, la diagnosi è spesso difficoltosa per patologie spesso radio-occulte alla radiografia e difficoltà all'esecuzione della TC torace a causa di elevati costi biologici (radioesposizione) ed economici. Aspetti tecnici rendono l'ecografia polmonare teoricamente molto sensibile nell'individuare lesioni localizzabili dal sintomo doloroso e situate nella periferia polmonare. La nostra ipotesi è che l'ecografia polmonare possa essere accurata nella diagnosi delle cause di dolore toracico di tipo pleuritico, rispetto alla radiografia toracica. Lo scopo del nostro studio è definire l'accuratezza diagnostica dell'ecografia polmonare per lesioni pleuro-polmonari nel paziente con dolore toracico pleuritico. È stato condotto uno studio multicentrico su 394 pazienti reclutati presso i dipartimenti d'emergenza e le pneumologie di tre ospedali universitari italiani. I pazienti sono stati esaminati in cieco con radiografia ed ecografia. Le diagnosi finali sono state stabilite tramite una commissione composta da tre medici esperti considerando tutti gli esami eseguiti, inclusa TC torace se indicata, e *follow up* a 30 giorni. Le *performance* diagnostiche di radiografia ed ecografia nell'individuare la patologia polmonare sono state determinate. In 379 pazienti su 394 (96.2%, con due falsi positivi e 13 falsi negativi) l'ecografia ha correttamente identificato la patologia causa di dolore pleuritico, mentre la radiografia ha avuto 44 casi non correttamente identificati (7 falsi positivi e 37 falsi negativi). Sensibilità e specificità dell'ecografia nell'individuare la causa di dolore pleuritico sono state 94.2% (IC 95% 89.9-96.7%) e 98.8% (IC 95% 95.4%-99.8%) rispettivamente. Il nostro studio conferma che l'ecografia polmonare ha migliore accuratezza della radiografia nel dolore toracico pleuritico acuto.

INTRODUZIONE

Il dolore toracico è uno dei sintomi che più frequentemente porta a consulto medico¹¹⁸. La diagnosi differenziale è ampia e include patologie cardiovascolari e polmonari. Oggigiorno il processo di *management* del dolore toracico di sospetta origine cardiaca è standardizzato in un percorso guidato da raccomandazioni internazionali¹¹⁹. Il dolore toracico non-cardiaco include circa metà della casistica e può essere dovuto a pneumotorace, polmonite ed embolia polmonare¹²⁰. Tuttavia, il dolore toracico non-cardiaco è meno studiato e un approccio standardizzato allo stesso non è stato indagato¹²¹. Questo tipo di dolore ha spesso origine a livello pleurico (dolore pleuritico) in quanto la pleura è riccamente innervata. Il dolore pleuritico è tipicamente acuto, intenso e aumenta con la tosse e l'inspirio¹²². L'anamnesi e l'esame obiettivo possono orientare la diagnosi che tuttavia è essenzialmente basata sull'*imaging* ed in particolare sulla radiografia toracica. Tuttavia, numerosi studi hanno mostrato i limiti della radiografia che è frequentemente inconcludente¹²³.

Un limite tecnico dell'ecografia è l'esplorazione del polmone profondo e di quelle lesioni che non raggiungano il piano pleurico. Al contrario l'esame ecografico potrebbe essere particolarmente sensibile per le lesioni situate nella periferia polmonare¹⁹. Basandoci su osservazioni cliniche personali e supportati da studi monocentrici¹²⁴, la nostra ipotesi è che l'ecografia polmonare possa essere accurata nella diagnosi delle cause di dolore toracico pleuritico rispetto alla radiografia toracica. Lo scopo del nostro studio è studiare la performance diagnostica dell'ecografia polmonare per lesioni pleuro-polmonari nel paziente con dolore toracico pleuritico acuto.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Lo studio è di accuratezza diagnostica e multicentrico. Il comitato etico locale ha approvato lo studio nelle tre sedi di reclutamento (S. Paolo Milano; Careggi, Firenze; S. Luigi Gonzaga, Orbassano). È stato ottenuto consenso informato scritto prima dell'inclusione nello studio. Lo studio è stato condotto e riportato in accordo alla versione aggiornata dello standard internazionale per gli studi di accuratezza diagnostica¹²⁵ e registrata su *ClinicalTrials.gov* con numero identificativo: NCT02107001.

Setting e timing dello studio

I pazienti sono stati reclutati da novembre 2014 ad agosto 2015 nel dipartimento di emergenza, reparti di pneumologia e medicina di tre ospedali universitari italiani di circa 400, 600 e 1300 letti con un numero di nuovi accessi anno di circa 50000, 80000 e 100000.

Popolazione in studio e protocollo

Sono stati inclusi pazienti di età maggiore o uguale a 18 anni, afferenti al pronto soccorso o ospedalizzati con dolore toracico. I criteri di esclusione sono stati: note condizioni patologiche causa di dolore toracico, traumi, patologie cardiovascolari acute (es. cardiopatia ischemica). Il protocollo di studio è stato eseguito entro le prime 6 ore dall'inclusione nello studio. Il medico di turno ha raccolto l'anamnesi, eseguito l'esame obiettivo, calcolato lo score di Wells, e richiesto: esami ematochimici (emocromo completo di formula, proteina C reattiva, d-dimero), radiografia in proiezione postero-anteriore e laterale e notificato al ricercatore (un medico del *team* di ricerca) l'inclusione del paziente affinché il ricercatore eseguisse ecografia polmonare secondo il protocollo standardizzato. La valutazione veniva completata tramite *follow up* del paziente a 30 giorni dall'inclusione. Questo includeva rivalutazione clinica con eventuali esami richiesti dal caso specifico e revisione di tutta la documentazione clinica comprensiva degli esami diagnostici eseguiti nei 30 giorni dall'inclusione.

Protocollo ecografico

L'esame veniva condotto a paziente in posizione seduta con scansioni ecografiche dell'area dolorosa indicata dal paziente con sonda ad alta frequenza (da 7.5 a 15 MHz). Si eseguivano scansioni longitudinali, con visualizzazione di due coste e dello spazio intercostale interposto, e oblique, con visualizzazione della massima superficie subpleurica al di sotto del piano costale, con il *focus* posizionato alla profondità del piano pleurico e muovendo la sonda in un *range* di circa 4 cm. Sono stati considerati i seguenti *pattern* ecografici:

a-*pattern* di normalità: linea pleurica ecogena con regolare movimento di scorrimento con il respiro (*sliding sign*) in assenza di alterazioni polmonari, con o senza artefatti verticali ecogeni (linee A);

b-*pattern* anormale: definito in base alla presenza di almeno uno fra i seguenti segni ecografici¹⁹:

1) assenza di *sliding sign*;

- 2) linea pleurica irregolare;
- 3) multipli artefatti verticali originanti dalla linea pleurica e visualizzabili fino al margine inferiore dello schermo (linee B), indicanti parziale perdita di areazione;
- 4) consolidamenti parenchimali, indicanti completa perdita di areazione;
- 5) spazio ipo-anecogeno con movimento respiratorio sinusoidale indicante versamento pleurico;

Successivamente, a paziente in posizione seduta, è stata eseguita esplorazione completa del torace su entrambi i lati, con scansioni longitudinali e oblique con sonda a bassa frequenza (2-5 MHz). In caso di necessità, la sonda lineare è stata usata dall'operatore per studiare più in dettaglio eventuali alterazioni. L'esame, condotto in B-mode, ha esplorato tutti gli spazi intercostali dai campi polmonari superiori ai laterali ed inferiori.

Definizione di condizione target, indice e test di riferimento

La condizione *target* è stata l'individuazione dell'alterazione pleuro-polmonare causa del sintomo. Una lista di possibili diagnosi (polmonite, pneumotorace, tumore, embolia polmonare) è stata predefinita in accordo con studi precedenti¹²⁴ e pratica clinica. Test indice è stato l'ecografia polmonare standardizzata ed eseguita secondo il protocollo di studio sopra riportato¹⁹. La diagnosi finale (*reference test* o test di riferimento) è stata una valutazione multidisciplinare eseguita da un comitato scientifico⁹⁹ di medici composto da uno pneumologo, un medico d'urgenza e un radiologo, i quali hanno considerato tutti gli esami eseguiti (ad eccezione del test indice) includendo la TC torace se eseguita. Il comitato ha stabilito la diagnosi finale alla fine del *workup* diagnostico inclusivo di *follow up* a 30 giorni. Il razionale di tale approccio è che un test di riferimento composito che includa non solo l'*imaging*, ma anche l'anamnesi, l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio e l'evoluzione clinica nel tempo con il trattamento possa meglio definire le diagnosi. Tale approccio è inoltre supportato dalle raccomandazioni STARD¹²⁶.

Definizione dei risultati del test indice

Il test indice è stato definito:

-negativo. Il polmone normale mostra un *pattern* fisiologico caratterizzato dallo scorrimento dei foglietti pleurici (*sliding sign*), in genere con artefatti da riverbero (linee A). Ai fini dello studio, la visualizzazione di tale *pattern* in tutti gli spazi intercostali escludeva la presenza di pneumopatia e definiva l'origine da parete toracica del sintomo.

-Positivo. Le diagnosi sono state fondate sui seguenti *pattern* predefiniti in accordo con la metodologia di precedenti studi multicentrici e con le raccomandazioni internazionali^{8,19,96,124,127-129}.

1) *Consolidamento polmonare:* definito come area sub-pleurica con ecostruttura *tissue-like* o ipoecogena. Tale *pattern* indica completa perdita di aereazione dovuta a polmonite, neoplasia, o infarto polmonare e può essere associato a versamento pleurico. La polmonite è abitualmente caratterizzata all'ecografia da broncogramma aereo o *spot* iperecogeni causati da *air trapping* nelle vie aeree periferiche^{11,19,97}. 2) L'*infarto polmonare* è stato definito come consolidamento triangolare o cuneiforme a base pleurica, con margini acuti e diametro di almeno 5 mm sul piano pleurico.¹⁰⁸ A fini di studio, consolidamenti non risoltosi al *follow up* e senza altra diagnosi sono stati considerati di origine tumorale. 3) Lo *pneumotorace* è la presenza di aria fra i due foglietti pleurici che prevengono la visualizzazione del fisiologico *sliding sign*¹⁹. La finalizzazione della diagnosi di pneumotorace è stata completata dall'osservazione dell'assenza di linee B⁸ e assenza di *lung pulse* (ritmica pulsazione dell'immagine del polmone sincrona con i battiti cardiaci che emergono, in assenza di pneumotorace, quando lo *sliding* pleurico è abolito o ridotto) e visualizzazione di un *lung point* (punto nella parete toracica nel quale, in caso di pneumotorace con assenza di *lung sliding*, il movimento respiratorio del polmone diviene visibile). Quindi, lo pneumotorace è stato definito dall'assenza di *lung sliding*, *B-lines* e *lung pulse*, e/o visualizzazione di un *lung point*.⁸

-Equivoco. In presenza di alterazioni ecografiche non incluse nei pattern sopraelencati.

Risultati del test di riferimento

Il comitato scientifico ha adottato i seguenti criteri diagnostici in accordo con raccomandazioni specifiche per patologia¹³⁰⁻¹³². Pertanto, il test di riferimento è risultato:

-negativo (dolore di parete). L'assenza di una condizione *target* è stata definita dalla negatività di tutto il *work-up* diagnostico o, ai fini dello studio, in presenza di una specifica patologia di parete (ad esempio una frattura costale).

-Positivo. In caso di riscontro di almeno una delle condizioni di seguito elencate. Polmonite acquisita in comunità (CAP): definita dalla presenza di un infiltrato radiografico alla radiografia o ad altri test di *imaging* (es. TC torace), in associazione con sintomi tipici (tosse, tachipnea, febbre) accompagnata da risoluzione delle immagini radiologiche dopo adeguato trattamento antibiotico¹³⁰. *Tumore*: consolidamento non risolto dopo adeguata terapia antibiotica e/o finalizzata da esame biotico appropriato¹³². *Embolia polmonare*: diagnosticata dopo TC con angiografia polmonare o scintigrafia polmonare¹³³. *Pneumotorace*: definite dalla presenza di aria in cavo pleurico riscontrata alla radiografia o TC torace o evacuate tramite drenaggio¹³¹.

Analisi statistica e valutazione dell'accuratezza diagnostica

L'obiettivo primario è stato definire l'accuratezza diagnostica dell'ecografia polmonare. È stata calcolata una numerosità campionaria di 363 soggetti considerando una prevalenza di patologia polmonare del 40% in pazienti con dolore pleurítico acuto^{124,134} con una precisione (IC 95%) del 4.99% e errore di tipo I del 5%. In considerazione di un *drop-out* previsto del 10% (36 soggetti) al *follow up*, la numerosità campionaria è stata incrementata a 399 soggetti. Tale numerosità campionaria è inoltre in accordo con studi affini.^{13,107} I dati continui sono stati espressi come media \pm deviazione standard. Le variabili ordinali e discrete sono state descritte come conta e proporzioni. Accuratezza diagnostica, sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo sono stati calcolati confrontando la diagnosi all'ecografia polmonare con il test di riferimento. Sono stati impiegati intervalli di confidenza quando appropriato. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando un programma di statistica dedicato (SPSS versione 21.0 per Windows; SPSS Inc.).

RISULTATI

Complessivamente sono stati reclutati 410 pazienti. Sedici sono stati esclusi (figura 1). I rimanenti 394 soggetti hanno eseguito radiografia toracica ed ecografia polmonare entro i tempi del protocollo. Non vi sono stati dati mancanti o risultati inconclusivi nel test indice o di riferimento. Le caratteristiche della popolazione sono riportate in tabella 1. Dei 394 pazienti, in 110 (27.7%) è stata eseguita TC torace. Le diagnosi finali sono elencate in tabella 2. Non sono stati eseguiti interventi di rilievo (ad es. procedure pleuriche) nel tempo intercorso fra radiografia ed ecografia (o viceversa). L'esame ecografico ha avuto durata in media di 6 minuti (± 2 min, DS) ed è stata eseguita da un medico di un gruppo di 25 ricercatori (13 strutturati e 12 specializzandi, ognuno con un *background* di almeno 100 esami eseguiti¹³).

Accuratezza dell'ecografia polmonare

L'ecografia polmonare ha permesso di identificare la causa del dolore toracico in 379 pazienti (96.2%). Sensibilità e specificità della metodica sono risultati 94.2% (IC 95%, 89.9%-96.7%) e 98.8% (IC 95%, 95.4%-99.8%) rispettivamente. Il valore predittivo positivo è stato 99.0% (IC 95%, 96.2%-99.8%) e il valore predittivo negativo è stato 92.3% (IC 95%, 88.0%-96.0%). Vi sono stati 13 falsi negativi (3.3%) e 2 (0.5%) falsi positivi. I *falsi negativi* sono stati: 3 casi di polmonite e un caso di metastasi polmonare; tali casi sono accomunati dal presentare lesioni (consolidamenti) nel polmone profondo in assenza di contatto con la pleura; 3 casi di tumore polmonare, dei quali 2 localizzati all'ilo e uno in prossimità dell'apice; 3 casi di embolia polmonare acuta, 2 dei quali con infarto polmonare individuato solo alla TC torace; 2 casi di pericardite confermata tramite ecocardiografia e successivo *follow up*; e un piccolo pneumotorace apicale spontaneo. I falsi positivi sono stati: un paziente con piccolo consolidamento del lobo polmonare inferiore destro all'ecografia e alla radiografia, ma non confermato alla TC che ha mostrato in tale sede un'area di *ground glass* ritenuta una sequela di una recente polmonite e non più visibile alla TC di controllo a 3 mesi; un paziente con diagnosi finale di frattura costale nel quale una piccola area ipoecogena è stata confusa per consolidamento sia all'ecografia che alla radiografia; in tale caso la frattura è stata confermata con studio radiografico costale. La radiografia ha identificato la causa che ha provocato il dolore pleuritico in 343 pazienti (87.1%). Poiché la radiografia è parte del *reference standard*, non è possibile calcolarne sensibilità e specificità, tuttavia la radiografia non ha individuato la causa pleuropolmonare in 44 casi (11.2%), e fornito casi di esami falsi positivi in 7 casi (1.8%).

DISCUSSIONE

A nostra conoscenza, questo è il primo studio multicentrico che ha valutato la *performance* diagnostica dell'ecografia polmonare in un'ampia popolazione di soggetti con dolore pleurítico acuto. La nostra coorte di pazienti è risultata affetta da patologie di rilievo, con oltre un terzo dei pazienti con polmonite comunitaria. È degno di nota che la radiografia, ad oggi considerata lo *standard* di cura nel *management* del dolore pleurítico, ha fornito percentuali di diagnosi errate in numero superiore all'ecografia. L'elevata *performance* diagnostica dell'ecografia può essere spiegata dal fatto che il dolore pleurítico è un indicatore clinico di patologie spesso localizzate nella periferia del polmone. Una lesione di dimensioni limitate che coinvolga la pleura e una modesta porzione di parenchima può rimanere non visualizzata da una metodica di *imaging* panoramica come la radiografia, mentre è facilmente esplorabile tramite ecografia mirata.

I risultati dei nostri studi sono in linea con la letteratura. Due studi monocentrici hanno evidenziato l'elevata *performance* diagnostica dell'ecografia polmonare nel dolore pleurítico^{124,134}. Questi studi sono stati eseguiti su popolazioni selezionate rappresentate da pazienti con radiografia negativa e in assenza di segni di insufficienza respiratoria. Un'applicazione di rilievo clinico dell'ecografia polmonare è visualizzare lesioni radiograficamente negative (radio-occulte). Sebbene una *consensus conference* sull'ecografia polmonare *point-of-care*, basata anche sugli studi citati, accenni all'ecografia polmonare nella valutazione del dolore pleurítico¹⁹, vi sono tuttavia dei limiti importanti nella letteratura. Infatti, le osservazioni sono state limitate a un numero ridotto di pazienti che rappresenta un sottogruppo di pazienti con radiografia negativa e senza sintomi respiratori reclutati in un unico centro da pochi esperti cultori della materia. Tali specificità non permettono un paragone sistematico con la radiografia nella popolazione generale.

Limiti e punti di forza dello studio

Un aspetto innovativo del nostro studio è l'approccio focalizzato sul sintomo di presentazione rispetto alla specifica diagnosi. Tale approccio riflette più realisticamente le sfide diagnostiche della pratica clinica. Fra i limiti, nel nostro studio abbiamo osservato un numero relativamente ridotto di alcune patologie quali pneumotorace, embolia polmonare o tumore. Tuttavia, a nostra conoscenza i dati presentati in questo studio rappresentano la più ampia coorte di pazienti con questo sintomo ed è verosimile che l'epidemiologia riscontrata approssimi la *real life*. Un altro limite è l'assenza di confronto sistematico con la TC, il *gold standard* nell'*imaging* toracico. Tale limite è legato a ragioni etiche di radioprotezione oltre che ai costi economici del test. Tuttavia, la TC è stata effettuata in un

sottogruppo di pazienti selezionati spesso per gravità clinica. Per valutare il ruolo dell'ecografia nel dolore pleurítico abbiamo scelto di intraprendere uno studio multicentrico in accordo con le raccomandazioni per gli studi di accuratezza diagnostici^{125,126,135}. Tale approccio è un punto di forza del presente studio che punta ad ampliare le applicazioni cliniche dell'ecografia toracica. L'ecografia è stata eseguita da un *team* di 25 operatori con grande varietà di competenze ed esperienza, contribuendo pertanto alla validità esterna dello studio e alla possibilità di estendere la tecnica a diversi istituti ottenendo risultati simili.

Implicazioni pratiche e conclusione

La diagnosi differenziale nel paziente con dolore toracico pleurítico rimane una sfida diagnostica. In tali pazienti la patologia polmonare è frequentemente radio-oculta (11% nella nostra casistica, e 37% in altre casistiche di pazienti selezionati perché con RX negativa¹²⁴). L'ecografia polmonare ha limiti tecnici nella valutazione delle lesioni centrali, al contrario questa metodica presenta grande applicabilità clinica nello studio patologie polmonari periferiche. Il dolore toracico pleurítico rappresenta un sintomo indicativo del coinvolgimento della pleura parietale (riccamente innervata) che può essere morfologicamente indagata agevolmente tramite ecografia transtoracica. Pertanto, il nostro studio conferma che il dolore pleurítico acuto sia un'indicazione clinica all'ecografia polmonare. In tale ottica l'esame guidato dalla precisa localizzazione del sintomo si inserisce in un percorso di presa in cura del paziente con strumenti diagnostici mirati e personalizzati.

Sulla base dei nostri dati l'ecografia polmonare dovrebbe essere impiegata come esame di primo livello per escludere la presenza di condizioni polmonari anche radio-oculte. In caso di riscontro di alterazioni ecografiche dubbie, e in base al sospetto clinico e a condizioni e gravità del paziente, rimane indicazione ad una valutazione di secondo livello, quale la TC torace, al fine di completare la diagnosi.

Tabelle.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione in studio in accordo con la diagnosi finale

	<i>Dolore di parete</i> <i>n=169</i>	<i>CAP</i> <i>n=144</i>	<i>Neoplasia</i> <i>n=21</i>	<i>EP</i> <i>n=20</i>	<i>PNX</i> <i>n=24</i>	<i>Altro</i> <i>n=16</i>
<i>Età (anni)</i>	46±17	56±20	68±14	50±21	34±17	66±23
<i>Femmine (%)</i>	90 (53,3)	82 (56,9)	10 (47,6)	12 (60,0)	2 (8,3)	10 (62,5)
<i>BMI</i>	23,3 20,7-26,6	23,0 20,2-26,1	24,6 22,2-27,0	26,1 21,0-28,7	21,6 20,0-23,0	27,7 22,1-31,3
<i>Fumo (%)</i>						
<i>Mai fumatore</i>	111 (66,5)	74 (51,7)	3 (14,3)	14 (73,7)	17 (70,8)	10 (62,5)
<i>Fumatore</i>	43 (25,7)	37 (25,9)	6 (28,6)	0 (0,0)	6 (25,0)	4 (25,0)
<i>Ex fumatore</i>	13 (7,8)	32 (22,4)	12 (57,1)	5 (26,3)	1 (4,2)	2 (12,5)
<i>Comorbidità e FDR (%)</i>						
<i>PNX</i>	10 (6,0)	4 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (60,9)	0 (0,0)
<i>Dolore cronico</i>	5 (3,0)	7 (4,9)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Prec. EP</i>	4 (2,7)	3 (2,2)	0 (0,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	1 (6,3)
<i>Epatopatia</i>	3 (2,1)	10 (7,3)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)
<i>Cardiopatia</i>	17 (10,2)	23 (16,0)	5 (23,8)	3 (15,8)	0 (0,0)	6 (37,5)
<i>Sintomi (%)</i>						
<i>Febbre</i>	23 (13,7)	94 (65,3)	3 (14,3)	4 (20,0)	0 (0,0)	8 (50,0)
<i>Tosse</i>	46 (27,4)	101 (70,1)	16 (76,2)	6 (30,0)	6 (25,0)	8 (50,0)
<i>Dispnea</i>	20 (11,9)	68 (47,2)	12 (57,1)	13 (65,0)	12 (50,0)	8 (50,0)
<i>Emottisi</i>	0 (0,0)	18 (12,5)	1 (4,8)	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (6,3)
<i>Esame ob.</i>	27 (16,1)	95 (67,4)	14 (66,7)	7 (35,0)	19 (79,2)	8 (50,0)
<i>Durata dolore[#]</i>						
<i><1 giorno</i>	51 (30,9)	23 (16,1)	0 (0,0)	3 (15,8)	15 (62,5)	2 (12,5)
<i>1-5 giorni</i>	65 (39,4)	69 (48,3)	6 (28,6)	9 (47,4)	8 (33,3)	11 (68,8)
<i>>5 giorni</i>	49 (29,7)	51 (35,7)	15 (71,4)	7 (36,8)	1 (4,2)	3 (18,8)
<i>Esami di laboratorio</i>						
<i>GB (x10⁹/L)</i>	7855; 6260-9670	11035; 7800-14850	8300; 6940-10890	10050; 8150-10935	8480; 6800-9870	9885; 7450-14715
<i>Neutr. (%)</i>	60,5; 53,4-67,9	76,0; 68,1-82,6	67,3; 56,9-75,0	67,5; 64,0-76,1	65,0; 57,7-68,0	65,6; 57,3-78,7
<i>PCR (mg/dL)</i>	7; 2-14	92; 49-125	32; 26-58	51; 27-104	1; 1-4	92; 59-136
<i>D-dimero (ng/mL)</i>	100,00; 49,0-185,5	262,00; 151,0-446,5	458,00; 250,0-800,0	1393,50; 775,0-2486,0	49,00; 49,0-97,0	264,00; 102,0-425,0

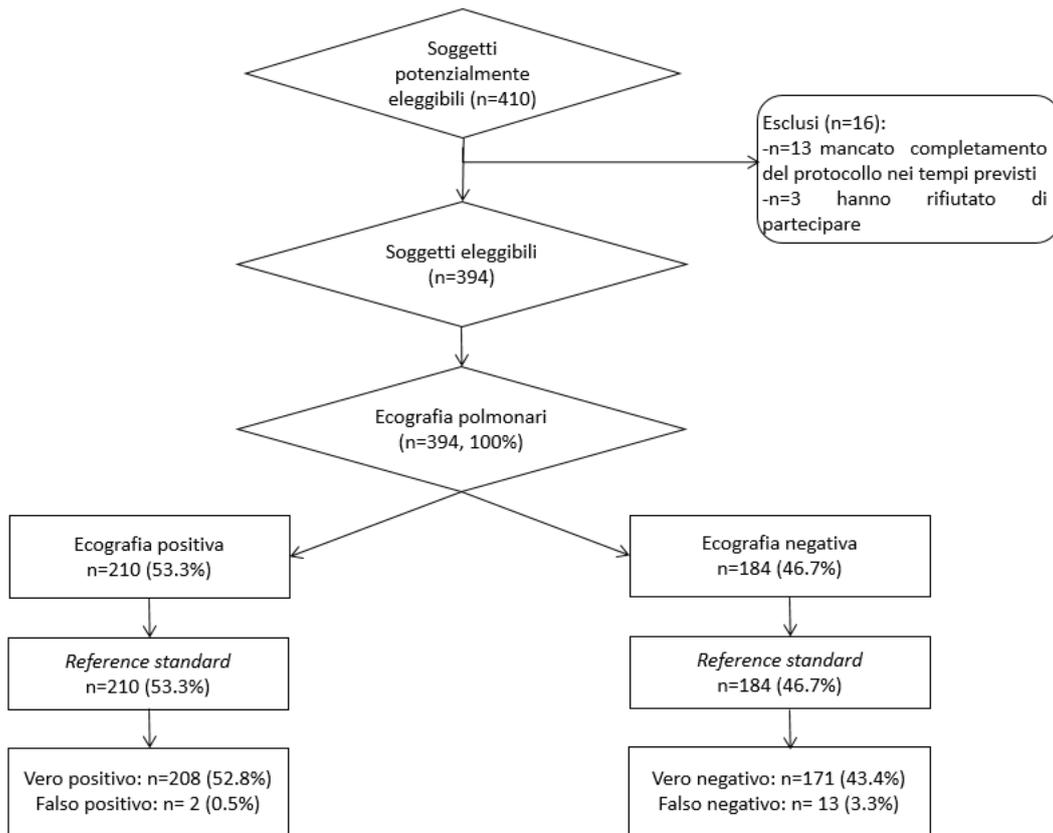
I dati sono presentati come N. (%), mediana e range interquartile (IQR); CAP= polmonite acquisita in comunità, EP= embolia polmonare; prec. EP= precedenti episodi di embolia polmonare; FDR= fattori di rischio; PNX= pneumotorace; neoplasia del polmone e della pleura e un caso di tumore ovarico con metastasi polmonare; esame ob.= reperti diagnostici all'esame obiettivo; durata dolore[#]= durata del dolore toracico prima della presentazione in ospedale; GB= globuli bianchi, Neutr.= neutrofili, PCR= Proteina C-Reattiva.

Tabella 2. Performance diagnostica dell'ecografia rispetto alla diagnosi finale

Diagnosi finale	Performance dell'ecografia				N. (%)
	V+	F+	V-	F-	
Dolore toracico di parete	0	2	167	0	169 (42.9)
CAP	140	0	0	4	144 (36.5)
Pneumotorace	23	0	0	1	24 (6.1)
Neoplasia	18	0	0	3	21 (5.3)
Embolia polmonare	17	0	0	3	20 (5.1)
Altre	10	0	4	2	16 (4.1)
Totale	208	2	171	13	394 (100)

CAP, polmonite acquisita in comunità; V+= vero positivo; V-= vero negativo; F+= falso positivo; V-= vero negativo.

Figura. Diagramma di flusso dei pazienti



La diagnosi finale (reference standard) è stata una valutazione multidisciplinare eseguita da un comitato scientifico⁹⁹ di medici composto da uno pneumologo, un medico d'urgenza e un radiologo, i quali hanno considerato tutti gli esami eseguiti (ad eccezione del test indice) includendo la TC torace se eseguita. Il comitato ha stabilito la diagnosi finale alla fine del workup diagnostico inclusivo di follow up a 30 giorni.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med* 2011; 364:749-757
- 2 Cholley BP, Vieillard-Baron A, Mebazaa A. Echocardiography in the ICU: time for widespread use! *Intensive Care Med* 2006; 32:9-10
- 3 Kaul S, Stratienko AA, Pollock SG, et al. Value of two-dimensional echocardiography for determining the basis of hemodynamic compromise in critically ill patients: a prospective study. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7:598-606
- 4 Lichtenstein D, Axler O. Intensive use of general ultrasound in the intensive care unit. Prospective study of 150 consecutive patients. *Intensive Care Med* 1993; 19:353-355
- 5 Vignon P, Dugard A, Abraham J, et al. Focused training for goal-oriented hand-held echocardiography performed by noncardiologist residents in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2007; 33:1795-1799
- 6 Hooper C, Lee YC, Maskell N, et al. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 Suppl 2:ii4-17
- 7 Lichtenstein DA, Meziere G, Lascols N, et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit Care Med* 2005; 33:1231-1238
- 8 Volpicelli G. Sonographic diagnosis of pneumothorax. *Intensive Care Med* 2011; 37:224-232
- 9 Volpicelli G, Boero E, Sverzellati N, et al. Semi-quantification of pneumothorax volume by lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2014; 40:1460-1467
- 10 Montanari G, Orso D, Guglielmo N, et al. Comparison of different methods of size classification of primary spontaneous pneumothorax. *Am J Emerg Med* 2017
- 11 Reali F, Sferrazza Papa GF, Carlucci P, et al. Can lung ultrasound replace chest radiography for the diagnosis of pneumonia in hospitalized children? *Respiration* 2014; 88:112-115
- 12 Bouhemad B, Liu ZH, Arbelot C, et al. Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary re-aeration in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2010; 38:84-92
- 13 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; 142:965-972
- 14 Agricola E, Picano E, Oppizzi M, et al. Assessment of stress-induced pulmonary interstitial edema by chest ultrasound during exercise echocardiography and its correlation with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:457-463
- 15 Liu J, Chen SW, Liu F, et al. The diagnosis of neonatal pulmonary atelectasis using lung ultrasonography. *Chest* 2015; 147:1013-1019
- 16 Liteplo AS, Marill KA, Villen T, et al. Emergency thoracic ultrasound in the differentiation of the etiology of shortness of breath (ETUDES): sonographic B-lines and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. *Acad Emerg Med* 2009; 16:201-210
- 17 Marchetti G, Valsecchi A, Indelicati D, et al. Ultrasound-guided medical thoracoscopy in the absence of pleural effusion. *Chest* 2015; 147:1008-1012
- 18 Valsecchi A, Arondi S, Marchetti G. Medical thoracoscopy: Analysis on diagnostic yield through 30 years of experience. *Ann Thorac Med* 2016; 11:177-182
- 19 Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38:577-591
- 20 Georgopoulos D, Xirouchaki N, Volpicelli G. Lung ultrasound in the intensive care unit: let's move forward. *Intensive Care Med* 2014; 40:1592-1594
- 21 Schacherer D, Klebl F, Goetz D, et al. Abdominal ultrasound in the intensive care unit: a 3-year survey on 400 patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:841-844
- 22 Ferrari G, De Filippi G, Elia F, et al. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J* 2014; 6:8
- 23 Medford AR, Entwisle JJ. Indications for thoracic ultrasound in chest medicine: an observational study. *Postgrad Med J* 2010; 86:8-11

- 24 Rahman NM, Singanayagam A, Davies HE, et al. Diagnostic accuracy, safety and utilisation of respiratory physician-delivered thoracic ultrasound. *Thorax* 2010; 65:449-453
- 25 Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009; 64:139-143
- 26 Reissig A, Copetti R. Lung ultrasound in community-acquired pneumonia and in interstitial lung diseases. *Respiration* 2014; 87:179-189
- 27 Zanforlin A, Giannuzzi R, Nardini S, et al. The role of chest ultrasonography in the management of respiratory diseases: document I. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8:54
- 28 Smargiassi A, Inchingolo R, Soldati G, et al. The role of chest ultrasonography in the management of respiratory diseases: document II. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8:55
- 29 Burns KE, Duffett M, Kho ME, et al. A guide for the design and conduct of self-administered surveys of clinicians. *CMAJ* 2008; 179:245-252
- 30 Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferrazza Papa GF, et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med* 2013; 39:1048-1056
- 31 Chan CK, Loke J, Virgulito JA, et al. Bilateral diaphragmatic paralysis: clinical spectrum, prognosis, and diagnostic approach. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69:976-979
- 32 Laroche CM, Mier AK, Moxham J, et al. Diaphragm strength in patients with recent hemidiaphragm paralysis. *Thorax* 1988; 43:170-174
- 33 Hughes PD, Polkey MI, Moxham J, et al. Long-term recovery of diaphragm strength in neuralgic amyotrophy. *Eur Respir J* 1999; 13:379-384
- 34 Gibson GJ. Diaphragmatic paresis: pathophysiology, clinical features, and investigation. *Thorax* 1989; 44:960-970
- 35 Wilcox PG, Pardy RL. Diaphragmatic weakness and paralysis. *Lung* 1989; 167:323-341
- 36 Davison A, Mulvey D. Idiopathic diaphragmatic weakness. *BMJ* 1992; 304:492-494
- 37 McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med* 2012; 366:932-942
- 38 Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, et al. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:877-883
- 39 American Thoracic Society/European Respiratory S. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:518-624
- 40 Cattapan SE, Laghi F, Tobin MJ. Can diaphragmatic contractility be assessed by airway twitch pressure in mechanically ventilated patients? *Thorax* 2003; 58:58-62
- 41 Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:696-702
- 42 Alexander C. Diaphragm movements and the diagnosis of diaphragmatic paralysis. *Clin Radiol* 1966; 17:79-83
- 43 Nava S, Ambrosino N, Crotti P, et al. Recruitment of some respiratory muscles during three maximal inspiratory manoeuvres. *Thorax* 1993; 48:702-707
- 44 Chetta A, Rehman AK, Moxham J, et al. Chest radiography cannot predict diaphragm function. *Respir Med* 2005; 99:39-44
- 45 Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:10-48
- 46 Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest* 2009; 135:391-400
- 47 Noh DK, Lee JJ, You JH. Diaphragm breathing movement measurement using ultrasound and radiographic imaging: a concurrent validity. *Biomed Mater Eng* 2014; 24:947-952
- 48 Haber K, Asher M, Freimanis AK. Echographic evaluation of diaphragmatic motion in intra-abdominal diseases. *Radiology* 1975; 114:141-144
- 49 Blaivas M, Brannam L, Hawkins M, et al. Bedside emergency ultrasonographic diagnosis of diaphragmatic rupture in blunt abdominal trauma. *Am J Emerg Med* 2004; 22:601-604
- 50 Boon AJ, Alsharif KI, Harper CM, et al. Ultrasound-guided needle EMG of the diaphragm: technique description and case report. *Muscle Nerve* 2008; 38:1623-1626
- 51 Chang CY, Chang YC, Chang SC, et al. A huge diaphragmatic schwannoma mimicking diaphragm palsy. *QJM* 2012; 105:701-703

- 52 Jung KJ, Park JY, Hwang DW, et al. Ultrasonographic diaphragmatic motion analysis and its correlation with pulmonary function in hemiplegic stroke patients. *Ann Rehabil Med* 2014; 38:29-37
- 53 Khan AN, Gould DA. The primary role of ultrasound in evaluating right-sided diaphragmatic humps and juxtadiaphragmatic masses: a review of 22 cases. *Clin Radiol* 1984; 35:413-418
- 54 Salati M, Cardillo G, Carbone L, et al. Iatrogenic phrenic nerve injury during thymectomy: the extent of the problem. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:e77-78
- 55 Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, et al. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest* 2008; 133:737-743
- 56 Cassart M, Pettiaux N, Gevenois PA, et al. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:504-508
- 57 Gauthier AP, Verbanck S, Estenne M, et al. Three-dimensional reconstruction of the in vivo human diaphragm shape at different lung volumes. *J Appl Physiol* (1985) 1994; 76:495-506
- 58 DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, et al. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax* 2014; 69:423-427
- 59 De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, et al. The diaphragm: two muscles. *Science* 1981; 213:237-238
- 60 Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 2012; 38:796-803
- 61 Umbrello M, Formenti P, Longhi D, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care* 2015; 19:161
- 62 Matamis D, Soilemezi E, Tzagourias M, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med* 2013; 39:801-810
- 63 Jiang JR, Tsai TH, Jerng JS, et al. Ultrasonographic evaluation of liver/spleen movements and extubation outcome. *Chest* 2004; 126:179-185
- 64 Toledo NS, Kodaira SK, Massarollo PC, et al. Right hemidiaphragmatic mobility: assessment with US measurement of craniocaudal displacement of left branches of portal vein. *Radiology* 2003; 228:389-394
- 65 Suramo I, Paivansalo M, Myllyla V. Cranio-caudal movements of the liver, pancreas and kidneys in respiration. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1984; 25:129-131
- 66 Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle Nerve* 2013; 47:319-329
- 67 Wait JL, Nahormek PA, Yost WT, et al. Diaphragmatic thickness-lung volume relationship in vivo. *J Appl Physiol* (1985) 1989; 67:1560-1568
- 68 Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1570-1574
- 69 Ottenheijm CA, Heunks LM, Dekhuijzen RP. Diaphragm adaptations in patients with COPD. *Respir Res* 2008; 9:12
- 70 Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest* 2014; 146:680-685
- 71 Macklem PT, Macklem DM, De Troyer A. A model of inspiratory muscle mechanics. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 55:547-557
- 72 Clanton TL, Levine S. Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? *J Appl Physiol* (1985) 2009; 107:324-335
- 73 Paulin E, Yamaguti WP, Chammas MC, et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir Med* 2007; 101:2113-2118
- 74 Smargiassi A, Inchingolo R, Tagliaboschi L, et al. Ultrasonographic assessment of the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease patients: relationships with pulmonary function and the influence of body composition - a pilot study. *Respiration* 2014; 87:364-371
- 75 Steier J, Kaul S, Seymour J, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax* 2007; 62:975-980
- 76 Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:336-341

- 77 Grosu HB, Lee YI, Lee J, et al. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest* 2012; 142:1455-1460
- 78 Knisely AS, Leal SM, Singer DB. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J Pediatr* 1988; 113:1074-1077
- 79 Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008; 358:1327-1335
- 80 Jaber S, Jung B, Matecki S, et al. Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction--human studies confirm animal model findings! *Crit Care* 2011; 15:206
- 81 Lerolle N, Guerot E, Dimassi S, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2009; 135:401-407
- 82 Kim WY, Suh HJ, Hong SB, et al. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2011; 39:2627-2630
- 83 Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med* 2015; 41:734
- 84 Lerolle N, Diehl JL. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic function. *Crit Care Med* 2011; 39:2760-2761
- 85 Schmidt GA. ICU ultrasound. The coming boom. *Chest* 2009; 135:1407-1408
- 86 Kiryu S, Loring SH, Mori Y, et al. Quantitative analysis of the velocity and synchronicity of diaphragmatic motion: dynamic MRI in different postures. *Magn Reson Imaging* 2006; 24:1325-1332
- 87 Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax* 1995; 50:1157-1161
- 88 Kim SH, Na S, Choi JS, et al. An evaluation of diaphragmatic movement by M-mode sonography as a predictor of pulmonary dysfunction after upper abdominal surgery. *Anesth Analg* 2010; 110:1349-1354
- 89 Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Diaphragm and peripheral muscle thickness on ultrasound: intra-rater reliability and variability of a methodology using non-standard recumbent positions. *Respirology* 2011; 16:1136-1143
- 90 Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, et al. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37:44-52
- 91 Voyvoda N, Yucel C, Karatas G, et al. An evaluation of diaphragmatic movements in hemiplegic patients. *Br J Radiol* 2012; 85:411-414
- 92 Zanforlin A, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Ultrasound analysis of diaphragm kinetics and the diagnosis of airway obstruction: the role of the M-mode index of obstruction. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40:1065-1071
- 93 Sferrazza Papa GF, Pellegrino GM, Di Marco F, et al. A Review of the Ultrasound Assessment of Diaphragmatic Function in Clinical Practice. *Respiration* 2016; 91:403-411
- 94 Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2:ii1-23
- 95 Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357:2277-2284
- 96 Reissig A, Kroegel C. Transthoracic ultrasound of lung and pleura in the diagnosis of pulmonary embolism: a novel non-invasive bedside approach. *Respiration* 2003; 70:441-452
- 97 Copetti R, Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children. *Radiol Med* 2008; 113:190-198
- 98 Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, et al. Lung ultrasound in bronchiolitis: comparison with chest X-ray. *Eur J Pediatr* 2011; 170:1427-1433
- 99 Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, et al. Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48:280-287
- 100 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
- 101 Sferrazza Papa GF, Mondoni M, Volpicelli G, et al. Point-of-Care Lung Sonography: An Audit of 1150 Examinations. *J Ultrasound Med* 2017; 36:1687-1692

- 102 Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1640-1646
- 103 Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Lung Ultrasonography and Vertical Artifacts: The Shape of Air. *Respiration* 2015; 90:86
- 104 Sferrazza Papa GF, Pellegrino GM, Volpicelli G, et al. Lung Ultrasound B Lines: Etiologies and Evolution with Age. *Respiration* 2017; 94:313-314
- 105 Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29:2276-2315
- 106 Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35:3033-3069, 3069a-3069k
- 107 Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2014; 145:950-957
- 108 Mathis G, Blank W, Reissig A, et al. Thoracic ultrasound for diagnosing pulmonary embolism: a prospective multicenter study of 352 patients. *Chest* 2005; 128:1531-1538
- 109 Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155:448-460
- 110 Hawass NE. Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *Br J Radiol* 1997; 70:360-366
- 111 McGinn T, Wyer PC, Newman TB, et al. Tips for learners of evidence-based medicine: 3. Measures of observer variability (kappa statistic). *CMAJ* 2004; 171:1369-1373
- 112 Kabrhel C, McAfee AT, Goldhaber SZ. The contribution of the subjective component of the Canadian Pulmonary Embolism Score to the overall score in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2005; 12:915-920
- 113 Nordenholz KE, Naviaux NW, Stegelmeier K, et al. Pulmonary embolism risk assessment screening tools: the interrater reliability of their criteria. *Am J Emerg Med* 2007; 25:285-290
- 114 Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371:1343-1352
- 115 Squizzato A, Rancan E, Dentali F, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013; 11:1269-1278
- 116 Salaun PY, Couturaud F, Le Duc-Pennec A, et al. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2011; 139:1294-1298
- 117 Shen JH, Chen HL, Chen JR, et al. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:482-492
- 118 Woodwell DA, Cherry DK. National Ambulatory Medical Care Survey: 2002 summary. *Adv Data* 2004:1-44
- 119 Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002; 23:1153-1176
- 120 Lenfant C. Chest pain of cardiac and noncardiac origin. *Metabolism* 2010; 59 Suppl 1:S41-46
- 121 Wong WM, Lam KF, Cheng C, et al. Population based study of noncardiac chest pain in southern Chinese: prevalence, psychosocial factors and health care utilization. *World J Gastroenterol* 2004; 10:707-712
- 122 Jones K, Raghuram A. Investigation and management of patients with pleuritic chest pain presenting to the accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 1999; 16:55-59
- 123 Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, et al. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med* 2013; 31:401-405
- 124 Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, et al. Diagnosis of radio-occult pulmonary conditions by real-time chest ultrasonography in patients with pleuritic pain. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34:1717-1723

- 125 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138:40-44
- 126 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138:W1-12
- 127 Volpicelli G, Melniker LA, Cardinale L, et al. Lung ultrasound in diagnosing and monitoring pulmonary interstitial fluid. *Radiol Med* 2013; 118:196-205
- 128 Nazerian P, Volpicelli G, Vanni S, et al. Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography. *Am J Emerg Med* 2015; 33:620-625
- 129 Lichtenstein DA, Lascols N, Prin S, et al. The "lung pulse": an early ultrasound sign of complete atelectasis. *Intensive Care Med* 2003; 29:2187-2192
- 130 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2:S27-72
- 131 Tschopp JM, Bintcliffe O, Astoul P, et al. ERS task force statement: diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2015; 46:321-335
- 132 Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, et al. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:7S-37S
- 133 Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35:3145-3146
- 134 Volpicelli G, Cardinale L, Berchiolla P, et al. A comparison of different diagnostic tests in the bedside evaluation of pleuritic pain in the ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30:317-324
- 135 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015; 351:h5527