

La bronchite batterica protratta nel 2019

The protracted bacterial bronchitis in 2019

Federica Zallocco, Vittorio Romagnoli, Alessandro Volpini, Salvatore Cazzato

SOD Pediatria ad indirizzo Pneumo-Endocrino-Immuno-Infettivologico, Dipartimento Materno-Infantile, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione “G. Salesi”, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona

Corrispondenza: Salvatore Cazzato **e-mail:** salvatore.cazzato@ospedaliriuniti.marche.it

Riassunto: La bronchite batterica protratta (BBP) è stata descritta come una delle principali cause di tosse cronica del bambino, particolarmente in età prescolare. I bambini affetti da BBP appaiono tipicamente sani e proprio questo apparente benessere potrebbe ritardare la diagnosi e il trattamento. La diagnosi clinica di BBP si fonda sulla presenza di tosse catarrale da almeno quattro settimane, in assenza di segni e sintomi correlabili ad una causa specifica sottostante, che si risolve dopo un adeguato trattamento antibiotico. L'introduzione delle tecniche broncoscopiche ha permesso negli ultimi anni una migliore definizione diagnostica e caratterizzazione biologica. Gli agenti microbiologici più comunemente isolati sono l'*Haemophilus influenzae* e lo *Streptococcus pneumoniae*, sebbene una crescita polimicrobica sia di frequente riscontro. Nonostante non esistano attualmente evidenze certe sulla tipologia e sulla durata ottimale del trattamento, è raccomandabile effettuare una terapia adeguata per almeno due settimane, anche al fine di ridurre il rischio di sviluppo di antibiotico-resistenze. La BBP ricorrente appare correlata allo sviluppo di un possibile danno polmonare, come le bronchiectasie, con le quali, peraltro, sembra esserci una continuità clinica e patogenetica. Pertanto, il ritardo diagnostico e/o terapeutico potrebbe condurre ad una prognosi sfavorevole ed in caso di ricorrenza o persistenza della sintomatologia dovrebbe essere considerata una presa in carico di tipo specialistico.

Parole chiave: Bronchite batterica protratta, bronchiectasie, tosse cronica, bambino.

Summary: Protracted bacterial bronchitis (PBB) is one of the leading causes of chronic cough in children, especially in the preschool age. Patients with PBB present cough, but otherwise generally look well in themselves. This could account for the gap between disease onset and diagnosis. The diagnosis of PBB is based on the presence of cough lasting for at least 4 weeks, the absence of symptoms or signs of other causes and the resolution after an appropriate oral antibiotic therapy. The introduction of bronchoscopy techniques has led to a better understanding of diagnostic definition and biological characteristics. *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* are the commonest organisms isolated, but polymicrobial growth is common. There is a lack of evidence regarding the optimal type and duration of antibiotic therapy. Nevertheless, it is recommended that children with PBB receive at least two weeks of an appropriate oral antibiotic therapy to avoid the growth of bacterial biofilm. Recurrent PBB episodes seem to represent a risk factor for the development of lung and airways irreversible lesions, as bronchiectasis. Therefore, the misdiagnosis and therapeutical delay could lead to a poor prognosis, and, in case of failure of treatment or recurrent episodes, referral to a specialist should be considered.

Keywords: Protracted bacterial bronchitis, bronchiectasis, chronic cough, child.

CENNI STORICI E DEFINIZIONE

Il concetto di bronchite batterica protratta (BBP) non è nuovo, sebbene negli anni abbia assunto diverse definizioni e terminologie. Negli anni '40 già alcuni medici consideravano la “bronchite cronica” del bambino come una possibile causa predisponente a danni polmonari irreversibili, quali le bronchiectasie (1). Negli anni successivi varie definizioni si sono succedute: da una tosse catarrale della durata maggiore di 3 mesi all'anno a episodi ricorrenti di tosse della durata di almeno 2 settimane, associata o meno a *wheezing* (2). Negli anni '80, nonostante ci fosse la percezione del problema, non erano ancora stati condotti studi clinici di qualità, tanto che la maggior parte dei testi scientifici pediatrici non menzionavano o accennavano minimamente all'esistenza della “bronchite cronica”. Una *survey* condotta in Arizona su un centinaio di medici di famiglia e pediatri mostra come non vi fosse uniformità nel diagnosticare la “bronchite cronica” nei bambini (2). Spesso la diagnosi si sovrapponeva a quella di asma, non si riteneva utile l'analisi dell'espettorato per la diagnosi e nella maggior parte dei casi il trattamento era inadeguato, pri-

vilegiando l'utilizzo di broncodilatatori e limitando l'uso di antibiotici (2). Successivamente, l'introduzione della tecnica broncoscopica ha agevolato una migliore definizione diagnostica. Nel 1985 il gruppo di Atlanta pubblicò i dati retrospettivi di 20 bambini presunti asmatici sottoposti ad esame fibrobroncoscopico per scarso controllo dei sintomi respiratori nonostante terapia anti-asmatica (3). In tutti i bambini furono constatati presenza di infiltrato infiammatorio cronico alla biopsia bronchiale, secrezioni bronchiali purulente, colture positive nella maggior parte dei casi per *Haemophilus Influenzae* e miglioramento significativo dopo terapia antibiotica (3). Tuttavia, solo nel 2006 la BBP è stata identificata per la prima volta come la principale causa di tosse catarrale cronica in uno studio prospettico condotto su 108 bambini con tosse catarrale di durata maggiore di 3 settimane ad eziologia non nota (4). Lo studio ha mostrato che le tre cosiddette "grandi cause" di tosse nell'adulto (reflusso gastroesofageo, sindrome da sgocciolamento post-nasale e asma) erano scarsamente rappresentate nei bambini, mentre la BBP, definita dal riscontro di batteri nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) e dalla risposta favorevole alla terapia antibiotica, era presente in circa il 40% della coorte studiata, essendo quattro volte più frequente rispetto alle "tre grandi cause" (4). Da allora la BBP è stata inclusa come entità nosologica in diverse linee guida e consensi internazionali riguardanti la tosse cronica del bambino (5, 6). Sono stati definiti i criteri diagnostici, con identificazione di quattro categorie: BBP-micro, BBP-clinica, BBP-estesa e BBP ricorrente (7) (Tabelle 1 e 2).

Tab.1: Criteri diagnostici per la bronchite batterica protratta (BBP) (7).

BBP – micro	
1)	Presenza di tosse cronica catarrale della durata di più di 4 settimane
2)	Infezione delle basse vie aeree definita dall'identificazione di patogeni batterici nell'escreato o nel BAL con carica batterica $\geq 10^4$ CFU/ml
3)	Tosse che si risolve dopo un ciclo di 2 settimane di appropriata terapia antibiotica orale (solitamente amoxicillina-clavulanato)
BBP-clinica	
1)	Presenza di tosse cronica catarrale della durata di più di 4 settimane
2)	Assenza di segni o sintomi relativi ad altre possibili cause di tosse secca o catarrale (Tabella 2)
3)	Tosse che si risolve dopo un ciclo di 2 settimane di appropriata terapia antibiotica orale
BBP – estesa	
BBP clinica o BBP micro, ma la tosse si risolve solo dopo 4 settimane di antibiotico terapia	
BBP – ricorrente	
Episodi ricorrenti di BBP (>3 episodi anno)	

Tab.2: Segni e sintomi associati alla tosse indicativi per causa alternativa alla BBP. Modificata da Gilchrist (23).

Segni e sintomi di allarme	Possibile diagnosi
Clubbing digitale, deformità della parete toracica, repertorio ascoltorio patologico	Malattia suppurativa cronica polmonare di qualsiasi causa
Deficit di crescita staturo-ponderale, steatorrea	Fibrosi cistica
Destrocardia, sinusiti, otiti ricorrenti, infezioni ricorrenti delle basse vie respiratorie	Discinesia ciliare primitiva
Infezioni ricorrenti delle basse vie respiratorie, ipossia, rantoli, dispnea	Bronchiolite obliterante post-infettiva
Infezioni ricorrenti, atipiche o severe	Immunodeficienza
Ritardo neuropsicomotorio, infezioni ricorrenti basse vie respiratorie, episodi di apnee	Aspirazioni
Vomiti ricorrenti, dispepsia, bruciore epigastrico	Malattia da reflusso gastroesofageo
Tosse abbaiante	Tracheomalacia, broncomalacia
Storia di episodio acuto di soffocamento	Inalazione di corpo estraneo
Malattia autoimmune, uso di medicinali specifici	Interstiziopatie/connettiviti
Rischio epidemiologico di esposizione a casi di TBC bacillifera, calo ponderale, sudorazione notturna	TBC

FENOTIPO CLINICO

La BBP tipicamente coinvolge bambini in età prescolare, anche se sono stati segnalati casi in epoca adolescenziale (> 12 anni). I soggetti affetti non manifestano altri sintomi o segni oltre la tosse, ad eccezione, in alcuni casi, di una storia di *wheezing*, presentano regolare crescita staturale e non mostrano alterazioni di laboratorio o radiografiche significative, se non a volte un ispessimento peribronchiale (7,8). In uno studio condotto nel Regno Unito su una popolazione di 81 bambini con BBP, la sintomatologia è esordita prima dei 2 anni nel 60% dei casi (9). L'evento iniziale più frequentemente riscontrato era stata un'infezione acuta delle basse vie aeree (42% dei soggetti), nella maggior parte dei casi non documentata radiologicamente. Le motivazioni principali di invio presso il centro di riferimento erano tosse umida persistente (47%) e asma non rispondente alla terapia (45%). Nel 30% dei casi la radiografia del torace è stata refertata come negativa, mentre nei restanti casi è stato segnalato un ispessimento della parete bronchiale (9).

La tosse cronica peggiora la qualità della vita sia dei bambini, sia dei genitori, ed è associata a un elevato tasso di ansietà e preoccupazione genitoriale, causa di visite mediche ricorrenti (10). Nel 2016 uno studio ha indagato la qualità di vita in 130 bambini di età compresa tra gli 8 e i 12 anni con tosse cronica, di cui il 32% con BBP (11). L'indagine ha mostrato come i bambini si sentissero infastiditi, a disagio e imbarazzati a causa della propria tosse, con disturbi della qualità del sonno e limitazioni alla socializzazione.

PREVALENZA

La reale prevalenza della tosse cronica nei bambini è sconosciuta. L'uso in letteratura di definizioni differenti rende ulteriormente difficile valutare la reale prevalenza della BBP. Studi epidemiologici riportano una prevalenza generica della tosse cronica che varia dall'1% in India, al 10% circa nell'Europa dell'est e al 5-12% in Cina (12). Una recente revisione sistematica ha mostrato come le eziologie della tosse cronica variassero in base al *setting* (13); nei paesi maggiormente sviluppati dal punto di vista socio-economico le eziologie più frequenti erano l'asma e la BBP, mentre nei restanti paesi la tubercolosi era prevalente. Uno studio prospettico condotto in un centro pneumo-allergologico pediatrico di Istanbul su 563 bambini di età compresa tra 2 mesi e 17 anni con tosse cronica di durata > 4 settimane ha mostrato che nei bambini di età <6 anni la BBP era la causa principale della sintomatologia, dopo asma e atopia (14). In uno studio prospettico australiano del 2006 circa il 50% dei bambini arruolati per tosse persistente da almeno 3 settimane erano stati inviati al centro di riferimento con una diagnosi di asma (4); in seguito agli accertamenti diagnostici eseguiti, tra i quali era inclusa la broncoscopia, la BBP era tra le principali diagnosi (40% dei casi) e mostrava risoluzione spontanea dei sintomi nel corso dello studio nel 22% dei casi (4). I bambini con malacia delle vie aeree sembrerebbero maggiormente predisposti alla BBP. In uno studio nord-americano retrospettivo condotto su 70 bambini di età minore di 5 anni la malacia delle vie aeree (tracheomalacia, broncomalacia o entrambe) è stata riscontrata complessivamente nel 74% dei pazienti (8). Il disegno retrospettivo dello studio tuttavia permette solo di concludere che esiste un'associazione tra alterata struttura delle vie aeree e presenza di BBP, non consentendo di definire meglio la natura del nesso di causalità tra le due condizioni (8).

EZIOLOGIA

Nonostante la BBP sia una delle cause più importanti di tosse cronica nei bambini, i dati riguardanti i meccanismi eziopatogenetici sono scarsi. Studi su BAL di bambini con BBP hanno rilevato la presenza di neutrofilia e livelli elevati di mediatori dell'infiammazione, come l'interleuchina-8 e la metalloproteasi 9 (15). Gli organismi batterici maggiormente coinvolti sono l'*Haemophilus influenzae*, lo *Streptococcus pneumoniae* e meno frequentemente la *Moraxella*

la *catarrhalis* (9, 15). Studi recenti suggeriscono una possibile eziologia polimicrobica ed una variabilità e disomogeneità inter-lobare. Infatti, uno studio retrospettivo su 50 bambini con sospetta BBP (età mediana, 2.9 anni) ha ottenuto un isolamento culturale su BAL nell'82% dei casi campionando tutti e 6 i lobi polmonari e nel 39% di questi pazienti sono stati isolati più di due microrganismi (16). La diagnosi microbiologica sarebbe stata raggiunta solo nel 70% dei soggetti nel caso in cui fosse stato prelevato il fluido da due lobi e nel 66% da un unico lobo. Nel 30% dei casi non si sarebbe ottenuta un'evidenza microbiologica se fosse stato campionato solo il lobo polmonare medio. Inoltre, nel 34% dei casi la terapia antibiotica è stata modificata dopo l'esito dell'esame colturale (16). Pertanto, limitare il campionamento del BAL a uno o due lobi polmonari, come attualmente suggerito dalle linee guida internazionali, potrebbe comportare una sottostima diagnostica e fornire risultati microbiologici incompleti. Attualmente, non vi sono evidenze su un possibile ruolo dei virus nell'indurre la BBP. In un recente studio retrospettivo caso-controllo in Cina, che ha incluso 68 bambini di età compresa tra 3 mesi e 5 anni con BBP e 35 con sintomi respiratori cronici senza BBP, tutti sottoposti a broncoscopia, meno del 25% dei casi affetti da BBP aveva evidenza di infezione virale al BAL, dato del tutto sovrapponibile al gruppo di controllo (24% versus 29%, $p = 0.577$) (15).

TRATTAMENTO

Il trattamento della BBP prevede una cura antibiotica prolungata, nonostante non vi siano evidenze certe su tipologia e durata ottimale della terapia. La *British Thoracic Society* raccomanda l'uso di antibiotici "appropriati" per una durata di 4-6 settimane (6), mentre le linee guida della *European Respiratory Society* propongono 2-4 settimane di antibiotico-terapia orale diretta contro i più comuni patogeni associati alla BBP (amoxicillina-clavulanato o in alternativa cefalosporina di 2° o 3° generazione, trimetoprim-sulfametossazolo o macrolide) (5,12). Un *trial* clinico randomizzato condotto in Australia su 50 bambini con BBP ha mostrato come l'amoxicillina-clavulanato (22.5 mg/kg/dose per 2 volte al giorno per 2 settimane) fosse significativamente più efficace nella risoluzione della tosse rispetto al placebo (48% versus 16%) (17). Una recente revisione Cochrane ha concluso che la terapia antibiotica nei bambini con BBP era efficace in termini di risoluzione clinica della sintomatologia (18). Tuttavia, la suddetta analisi rilevava anche l'assenza di evidenze solide in letteratura. Infatti, la revisione sistematica ha incluso solo 3 studi randomizzati, condotti con strategie terapeutiche differenti sia per scelta del principio attivo, sia per dosaggio e durata della terapia (7-14 giorni). In uno dei *trials* clinici è stato valutato l'uso di eritromicina (50mg/Kg/die), negli altri due di amoxicillina-clavulanato a dosaggio differente (20 mg/Kg/die e 45 mg/Kg/die, rispettivamente). Inoltre, nessuno degli studi ha incluso un *follow-up* a lungo termine e pertanto non è stato possibile valutare il tasso di ricorrenza della BBP (18).

L'esposizione a concentrazioni subottimali di beta lattamici è in grado di promuovere la produzione di *biofilm*, favorendo l'antibiotico-resistenza e la maggior suscettibilità alle recidive post-trattamento. I batteri produttori di *biofilm* tendono ad avere un ridotto tasso di crescita ed una resistenza maggiore agli antibiotici che hanno come *target* la parete cellulare batterica. Pertanto, attualmente è consigliabile avviare un trattamento antibiotico orale, possibilmente dopo campionamento dell'espettorato per esame colturale, ad un dosaggio adeguato, della durata di due settimane, prolungabili a 4 settimane in caso di mancata risposta (5) (Figura 1).

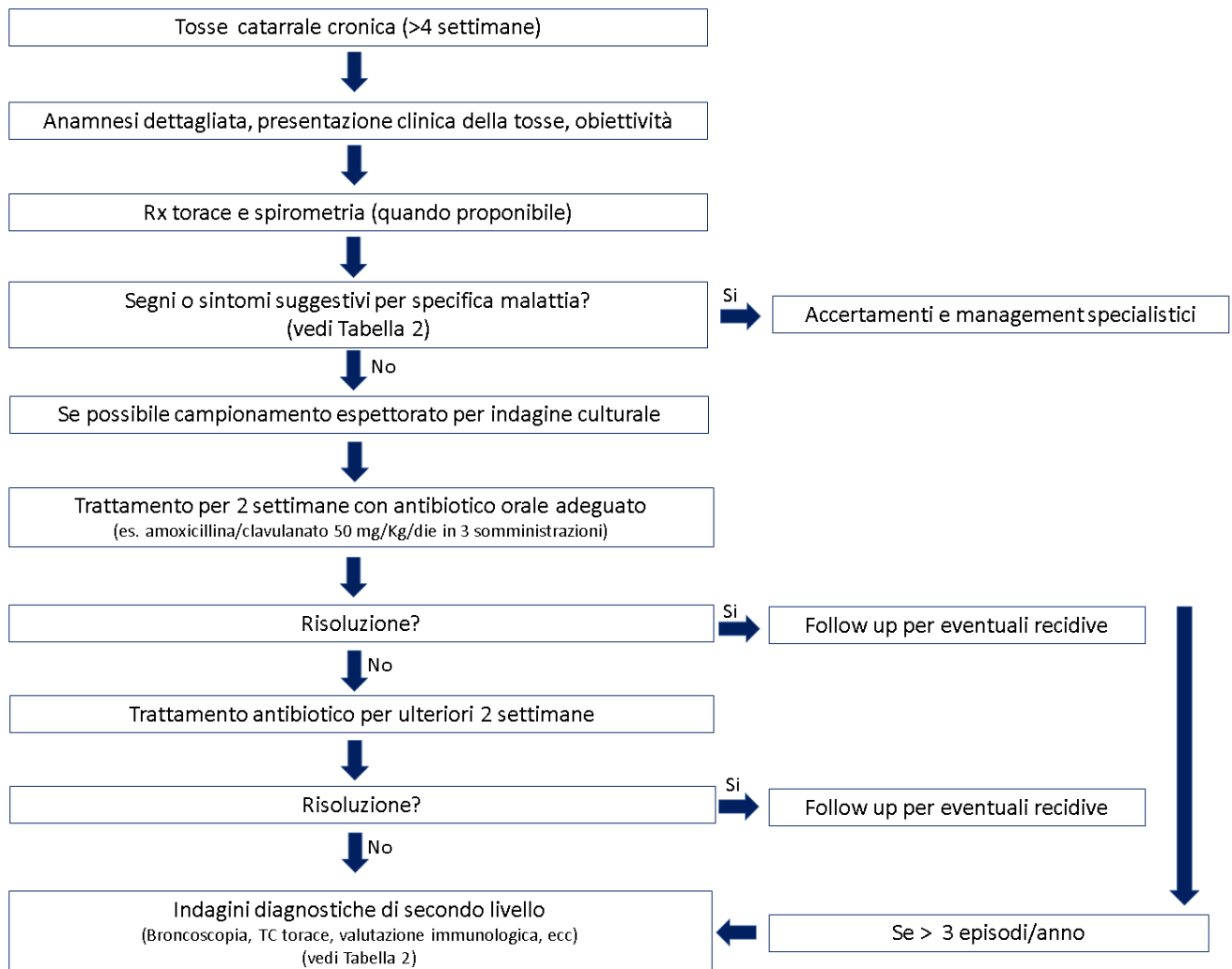


Fig. 1: Flow chart con proposta di gestione del bambino con BBP [(modificata da Morice et al (12)].

PROGNOSI

L'outcome dei bambini con BBP trattati con "adeguata" terapia antibiotica è generalmente favorevole. Uno studio retrospettivo su 81 bambini con diagnosi clinica di BBP (di cui solo una minoranza sottoposta a broncoscopia) ha documentato una risoluzione clinica dopo due cicli di antibiotico-terapia in circa la metà dei soggetti (51%) e soltanto una minoranza dei casi (13%) ha necessitato più di 6 cicli di terapia antibiotica o di una profilassi antibiotica nel periodo invernale (9). Fin dagli anni '40 è stato ipotizzato che la bronchite cronica potrebbe condurre allo sviluppo di bronchiectasie (1) e ciò ha una comprensibile plausibilità biologica. Il modello patogenetico alla base delle bronchiectasie, cioè l'ipotesi del "circolo vizioso" di Cole, prevede un insulto infettivo ricorrente o persistente con infiammazione neutrofila e danno strutturale delle vie aeree, che a sua volta compromette ulteriormente la detersione mucociliare, con conseguente danno polmonare progressivo (19). La BBP e le bronchiectasie condividono lo stesso spettro microbiologico, con *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* tra i batteri maggiormente isolati, e citologia sovrapponibile, con prevalenza di infiammazione neutrofila documentata al BAL (20). Il fenotipo clinico della BBP e delle bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica è pressoché sovrapponibile, per lo meno nelle fasi precoci; il sintomo cardine è la tosse produttiva persistente, associata a volte a respiro sibilante ricorrente, ed in entrambe le condizioni sono spesso assenti sintomi e segni sistemici, come lo scarso accrescimento ponderale (20). La BBP e le bronchiectasie condividono anche il "core" iniziale del microbiota (21). L'ipotesi di un unico spettro clinico che collega la BBP alle bronchiectasie, oltre che dalle suddette argomentazioni, è avvalorata anche da uno studio prospettico condotto su 161 bambini

con BBP confrontati, in un *follow-up* di 2 anni, con 25 controlli, di cui 15 senza tosse cronica ma con altra sintomatologia respiratoria e 10 sani (22). Tutti i bambini, ad eccezione dei controlli sani, sono stati sottoposti a broncoscopia. Il *follow-up* e la valutazione clinica al termine dei 2 anni sono stati completati in 106 dei 161 bambini con BBP e, nell'analisi dei risultati, i 55 bambini che non hanno completato il *follow-up* sono stati considerati nel gruppo dei pazienti senza bronchiectasie. Nell'8% dei casi con BBP sottoposti a tomografia computerizzata (TC) polmonare (25 dei 161) è stata evidenziata la presenza di bronchiectasie. La ricorrenza degli episodi di BBP (> 3 episodi anno) ed il riscontro di infezione da *Haemophilus influenzae* sono risultati essere associati ad un rischio più elevato di bronchiectasie al termine dei 2 anni di follow-up [odds ratio (OR), 11.48 (intervallo di confidenza al 95%, 2.33-56.50), $p = 0.003$; OR, 7.60 (1.53-37.79), $p = 0.013$, rispettivamente]. Tuttavia, tale studio non è scevro da importanti limitazioni; ad esempio, la TC polmonare non è stata effettuata in tutti i pazienti, soprattutto all'inizio dello studio (22). Nonostante ciò, la natura prospettica ed i risultati ottenuti evidenziano la necessità di un attento approccio diagnostico e di *follow-up*, soprattutto nelle forme ricorrenti di BBP.

CONCLUSIONI

La BBP è una delle principali cause di tosse cronica nel bambino, specialmente in età prescolare. Nonostante ciò, vi sono evidenze di come essa in molti casi sia misconosciuta e non adeguatamente trattata, con possibile rischio di un progressivo danno polmonare irreversibile. Pertanto, specialmente in caso di fallimento terapeutico o recidiva della sintomatologia, sarebbe opportuno un approccio specialistico. Inoltre, sono necessari ulteriori studi di natura prospettica che possano consolidare le poche e qualitativamente insoddisfacenti evidenze disponibili, per supportare e migliorare la gestione diagnostico-terapeutica della malattia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Field CE. *Bronchiectasis in childhood; aetiology and pathogenesis, including a survey of 272 cases of doubtful irreversible bronchiectasis*. Pediatrics 1949; 4: 231-248.
- (2) Taussig LM, Smith SM, Blumenfeld R. *Chronic bronchitis in childhood: what is it?* Pediatrics 1981; 67: 1-5.
- (3) Smith TF, Ireland TA, Zaatari GS, et al. *Characteristics of children with endoscopically proved chronic bronchitis*. Am J Dis Child 1985; 139: 1039-1044.
- (4) Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. Chest 2006; 129: 1132-1141.
- (5) Kantar A, Chang AB, Shields MD, et al. *ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children*. Eur Respir J 2017; 50 pii: 1602139. doi: 10.1183/13993003.02139-2016.
- (6) Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. *Recommendations for the assessment and management of cough in children*. Thorax 2008; 63: iii1-iii15.
- (7) Chang AB, Upham JW, Masters IB, et al. *Protracted bacterial bronchitis: The last decade and the road ahead*. Pediatr pulmonol 2016; 51: 225-242.
- (8) Kompare M, Weinberger M. *Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia*. J Pediatr 2012; 160: 88-92.
- (9) Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis*. Thorax 2007; 62: 80-84.
- (10) Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, et al. *What is the burden of chronic cough for families?* Chest 2008; 134: 303-309.

- (11) Newcombe PA, Sheffield JK, Petsky HL, et al. *A child chronic cough-specific quality of life measure: development and validation*. Thorax 2016; 71: 695-700.
- (12) Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. *ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children*. Eur Resp J 2019; doi.org/10.1183/13993003.01136-2019.
- (13) Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. *Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report*. Chest 2017; 152: 607-617.
- (14) Gedik AH, Cakir E, Torun E, et al. *Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm*. Ital J Pediatr 2015; 41: 73.
- (15) Wang Y, Hao C, Ji W, et al. *Detecting respiratory viruses in children with protracted bacterial bronchitis*. Respir Med 2019; 151: 55-58.
- (16) Narang R, Bakewell K, Peach J, et al. *Bacterial distribution in the lungs of children with protracted bacterial bronchitis*. PloS One 2014; 9: e108523.
- (17) Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. *Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough*. Thorax 2012; 67: 689-693.
- (18) Marchant JM, Petsky HL, Morris PS, et al. *Antibiotics for prolonged wet cough in children*. Cochrane Database Syst Rev 2018; 7: CD004822.
- (19) Kapur N, Masters IB, Morris PS, et al. *Defining pulmonary exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 68-75.
- (20) Goyal V, Grimwood K, Marchant J, et al. *Pediatric bronchiectasis: No longer an orphan disease*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 450-469.
- (21) Van der Gast CJ, Cuthbertson L, Rogers GB, et al. *Three clinically distinct chronic pediatric airway infections share a common core microbiota*. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 1039-1048.
- (22) Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, et al. *Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis*. Chest 2016; 150: 1101-1108.
- (23) Gilchrist FJ. *Protracted bacterial bronchitis*. Paediatr Child Health 2019; 29: 158-160.