

## Introduzione



### Punti chiave

- I maggiori fattori di rischio per la patologia respiratoria nelle fasi precoci della vita comprendono lo sviluppo anormale del polmone prima della nascita, il basso peso alla nascita, la prematurità e la displasia broncopolmonare, l'esposizione al fumo passivo e alle infezioni virali.
- Lo sviluppo anormale del polmone prima della nascita è una condizione comune, gravata da un alto rischio di mortalità.
- Il basso peso alla nascita e la prematurità sono fattori di rischio chiave per la patologia respiratoria.
- L'esposizione a fumo di tabacco, durante la gravidanza e dopo la nascita, può avere ripercussioni respiratorie durante l'infanzia, ed è un fattore di rischio per l'asma e le malattie infettive.
- Le infezioni respiratorie di natura virale molto precoci possono avere un impatto a lungo termine sulla funzione respiratoria nell'infanzia e su asma o episodi di respiro sibilante.

I prematuri, nati molto pretermine, possono richiedere la supplementazione di ossigeno per diversi mesi. Il ricovero ospedaliero è frequente nei primi due anni di vita, nella maggior parte dei casi per problemi respiratori. La riospedalizzazione è particolarmente aumentata sia nei bimbi con displasia broncopolmonare (BPD), che richiedano la somministrazione di ossigeno per oltre 28 giorni dopo la nascita, sia nel caso di infezione delle vie aeree inferiori (LRTI) da virus respiratorio sinciziale (RSV) - vedi capitolo 16. I sintomi respiratori continuano a essere comuni nei bambini di età scolastica che sono stati prematuri; quelli maggiormente interessati dalla patologia rimangono sintomatici in età adulta; è un evento avverso che può essere più comune nelle femmine. I prematuri, in particolare quelli che manifestano un reperto obiettivo di sibili ai controlli successivi, hanno evidenza di ostruzione delle vie aeree (aumento della resistenza delle vie aeree e "air trapping") nei primi due anni di vita. La loro funzionalità respiratoria migliora con l'età, ma anche nell'adolescenza rimane presente una limitazione di flusso in coloro che hanno BPD, particolarmente in coloro che manifestano sintomi respiratori ricorrenti. Sono state descritte sia anomalie nello scambio dei gas che iperreattività delle vie aeree; l'ostruzione delle vie aeree può essere riscontrata in giovani adulti che hanno avuto una grave BPD.

Da più di 20 anni è stato verificato che la funzionalità delle vie aeree è diminuita in adulti nati sotto peso ed è stato postulato che lo stato di nutrizione prenatale possa programmare lo sviluppo del polmone fetale. Tuttavia il basso peso alla nascita è solo uno dei fattori che si pensa influenzino la patologia respiratoria in bambini nel primo

“

*I sintomi respiratori continuano a essere comuni nei bambini in età scolare nati prematuri; quelli che ne sono affetti in modo più serio rimangono sintomatici nell'età adulta”*

periodo della vita e in adulti; altri fattori potenziali sono l'allattamento al seno, complicazioni ostetriche materne, e la qualità dell'aria interna ed esterna. Questo capitolo si focalizzerà sui fattori di rischio maggiori.

## *Sviluppo anormale del polmone*

Lo sviluppo anormale del polmone, che può determinare un'ipoplasia polmonare (sviluppo incompleto del polmone), è comune: è stato riportato essere presente nel 15-20% dei decessi neonatali precoci. La quota di mortalità è elevata, particolarmente se la crescita anomala si sia verificata come conseguenza di oligoidramnios con rottura delle membrane tra le 14 e le 19 settimane di gestazione, o in associazione con l'ernia diaframmatica congenita (CDH). Questa può essere primitiva, ma più usualmente si verifica come conseguenza di una varietà di problemi, che possono essere divisi in quelle condizioni che riducono lo spazio intratoracico, i movimenti respiratori fetali o il volume del fluido amniotico. Ne è stata trovata un'associazione con la trisomia 18 e 21. La ipoplasia polmonare può avere origine su base genetica e può verificarsi in gemelli e in famiglie. La malnutrizione, sia pre che postnatale, può influenzare negativamente lo sviluppo del polmone. La vitamina A è essenziale per lo sviluppo normale degli alveoli e il deficit di vitamina A diminuisce lo sviluppo dei setti alveolari.

## *Interventi prenatali*

Determinare se un feto abbia un'anormalità cromosomica importante è la chiave essenziale per concordare con i genitori eventuali interventi ante nascita per favorire lo sviluppo del polmone. Comunque, sia l'amniocentesi che l'analisi dei villi del corion nel primo trimestre sono stati associati con la presenza di sintomi respiratori nell'infanzia e anormalità della funzionalità polmonare ai controlli programmati.

Gli interventi ante nascita per la prevenzione sono: amnio-infusione, che può facilitare l'esame ultrasonico, ma che non è stata dimostrata migliorare lo sviluppo polmonare; comunicazione toraco-amniotica, che può risultare efficace nel drenaggio del versamento pleurico, facilitando la rianimazione, ma che è di solito eseguita troppo tardi in gravidanza per influenzare lo sviluppo del polmone. È stata tentata la correzione chirurgica intrauterina di CDH, ma una tecnica più promettente è rappresentata dal piazzamento di un palloncino in trachea per ostruire la normale uscita di fluido fetale.

“  
*Ci sono fattori di rischio della patologia respiratoria modificabili nei bambini nati sotto peso: per esempio si è verificato che l'abitudine al fumo ha maggiore prevalenza negli adulti che sono nati sottopeso*  
”

Si potrebbe ritenere che la supplementazione prenatale di antiossidanti influenzi la crescita e lo sviluppo del polmone fetale e riduca lo stress ossidativo implicato nello sviluppo di BPD. Tuttavia il follow-up di bambini le cui madri erano state supplementate con alte dosi di vitamina C ed E in uno studio randomizzato non ha dimostrato alcun miglioramento della loro condizione respiratoria.

### *Basso peso alla nascita*

È stato riportato che bambini e adulti nati sottopeso abbiano un rischio aumentato di respiro sibilante, infezioni respiratorie e anomalie della funzionalità polmonare. Questo è vero sia nel caso che l'essere sotto peso sia stato la conseguenza di un ritardo di crescita intra uterina o di una nascita prematura. Nonostante la profilassi prima e dopo la nascita, i bambini sotto peso per la loro età gestazionale hanno manifestato una prognosi peggiore in età neonatale e infantile, rispetto a coloro che hanno un peso adeguato. Da rilevare come vi siano fattori di rischio modificabili di patologia respiratoria: per esempio si è rilevato che il fumo sia più comune negli adulti nati sotto peso.

### *Prematurità e BPD*

Durante il periodo infantile i prematuri hanno un aumentato rischio di malattia respiratoria cronica, in particolare coloro che sono affetti da BPD. Questa viene diagnosticata in neonati che siano dipendenti dall'ossigeno per più di 28 giorni dopo la nascita. I prematuri sono classificati come affetti da BPD lieve, moderata o grave, sull'entità del supporto respiratorio necessario all'età gestazionale di 36 settimane. Nel passato, i bambini che sviluppavano BPD frequentemente erano quelli che avevano avuto la necessità di essere curati con alte pressioni di insufflazione ed elevate concentrazioni di ossigeno, a causa di insufficienza respiratoria grave. Attualmente la BPD si può verificare in neonati molto prematuri con segni iniziali di malattia polmonare lievi o anche assenti: sono i cosiddetti "nuovi" BPD. In costoro, rispetto ai "vecchi" BPD, vi è meno fibrosi interstiziale, ma si verifica l'arresto dello sviluppo degli acini polmonari, il che si traduce in alveoli meno numerosi e più ampi; c'è anche la riduzione del numero di arterie. È stato suggerito che lo sviluppo vascolare anormale possa condurre ad anomalie nella crescita del polmone e che quindi la "nuova" BPD rappresenti l'esito di una sequenza di alterato sviluppo; questo potrebbe risultare tale a causa di fenomeni di interferenza e/o di interruzione dei meccanismi, che indirizzano la maturazione finale e la formazione degli alveoli nei bambini gravemente prematuri.

La BPD ha un'eziologia multifattoriale (figura 1). Può verificarsi in neonati a termine che abbiano un episodio di insufficienza respiratoria grave, ma è comune soprattutto nei gravi prematuri. Si riteneva originariamente che la BPD fosse causata dalla tossicità dell'ossigeno: i bambini prematuri hanno un deficit dei sistemi enzimatici antiossidanti alla nascita; possono quindi avere bassi livelli di agenti antiossidanti, il che li rende maggiormente vulnerabili nei confronti della tossicità da ossigeno. L'applicazione di pressioni elevate nelle vie aeree è stata associata con lo sviluppo della BPD, con una relazione inversa tra bassi livelli di biossido di carbonio e manifestarsi della BPD. Il trauma volumetrico nei primi minuti dopo la nascita può essere dannoso per il polmone. La BPD è più comune nei neonati che sviluppano un dotto arterioso pervio, specialmente se questo sia correlato in sequenza a un episodio infettivo. La corionamniosite può aumentare il rischio di BPD, ma solo se associata con "altri insulti", come un'infezione dopo la nascita e la necessità di essere sottoposti a ventilazione meccanica per oltre 7 giorni. Alcuni bambini hanno una storia familiare di BPD; inoltre certi polimorfismi genetici sono stati associati con lo sviluppo di questa patologia.

## Esposizione al fumo di tabacco

L'esposizione al fumo prima della nascita è un fattore di rischio importante per l'aumento dei sintomi respiratori e per l'alterazione della funzionalità respiratoria in neonati e bambini. È stato verificato che bambini di età inferiore ai due anni hanno un rischio di malattia delle vie aeree inferiori aumentato del 72%, se la madre fuma. Anche se l'aumento di questo rischio è di entità minore nei bambini più grandi, il fumo può tuttavia essere ritenuto responsabile di circa il 20% di tutte le forme asmatiche in età pediatrica. L'esposizione ambientale della madre al fumo di tabacco (ETS) durante il terzo trimestre di gravidanza si associa all'asma e ai sintomi dell'allergia in età prescolare. Certi bambini in età infantile hanno una suscettibilità genetica agli effetti negativi dell'esposizione ambientale al fumo,



**Figura 1** – L'eziologia multifattoriale della displasia broncopulmonare. Riprodotto e modificato da: Rennie et al., 2005, autorizzazione concessa dall'editore.



---

Bimbi di età < 6 mesi

Prematuri

Malattia cronica

Displasia broncopolmonare

Altra patologia cronica respiratoria

Patologia congenita del cuore

Patologia neurologica

Immunodeficienza

Fattori materni

Asma

Fumo durante la gravidanza

Fattori ambientali

Povertà

Sovraffollamento

Fumo passivo

---

**Tabella 1** – Fattori di rischio per infezione grave da virus respiratorio sinciziale. Modificata da: Greenough e Broughton, 2005.

sia indirettamente, tramite la madre durante la gravidanza, che direttamente, dopo la nascita. L'esposizione al fumo prima della nascita in alcuni studi, anche se non in tutti, ha determinato un effetto negativo sulla funzionalità polmonare durante l'infanzia. In bambini più grandi l'esposizione al fumo prima della nascita è stata associata alla riduzione della funzionalità delle vie aeree.

Gli effetti del fumo passivo variano con i fattori genetici, il sesso, la razza e l'esposizione ad altri agenti inquinanti. L'esposizione a ETS e una abitudine successiva di fumo attivo aggrava i sintomi e ha un effetto negativo sulla funzionalità respiratoria. L'esposizione al fumo passivo nei primi tre mesi di vita aumenta anche il rischio di ricovero ospedaliero per malattie infettive. L'evidenza di questa associazione è forte soprattutto nei primi sei mesi dopo la nascita, ma in gruppi vulnerabili, come i prematuri, si mantiene fino agli 8 anni di vita. Anche la bronchiolite si verifica più di frequente nei figli di madri che fumano. L'esposizione a ETS in bambini di età superiore è associata con l'incremento dei sintomi respiratori, anche se l'effetto sembra diminuire con la crescita.

L'esposizione al fumo prima della nascita può avere un effetto più deleterio dell'esposizione successiva al fumo passivo. L'analisi della banca dei dati del Questionario British Births ha mostrato che l'incidenza dei ricoveri ospedalieri per LRTI nei primi 5 anni di vita e gli episodi di bronchite siano stati rispettivamente il 2.3% e il 14.1%, nei figli di non fumatori, il 3.1% e il 18.2% nei figli di madri fumatrici solo dopo la nascita, ma addirittura il 5.9% ed il 18.9% nei figli di donne fumatrici solo durante la gravidanza.

Il RSV (virus respiratorio sinciziale) è il patogeno respiratorio più comune nella prima infanzia, dato che la maggior parte dei bambini ha un'infezione da RSV entro i primi due anni di vita. Di solito questo comporta solo un banale raffreddore, che non richiede alcun intervento medico, ma alcuni bimbi sviluppano la bronchiolite o la polmonite da RSV, che richiedono il ricovero ospedaliero ed eventualmente anche l'accesso in terapia intensiva. Vi sono diversi fattori di rischio per l'infezione grave da RSV (tabella 1) e perciò per l'aumento della patologia respiratoria riscontrata nei controlli clinici programmati. Numerosi studi hanno dimostrato che l'infezione da RSV in bimbi altrimenti sani determina come risultato sequele respiratorie a lungo termine.

Tuttavia l'effetto sembra diminuire con la crescita: in uno studio a una coorte, statisticamente significativo, i bambini che hanno avuto episodi di RSV LRTI hanno manifestato un maggior numero di episodi di broncospasmo rispetto al gruppo di controllo fino ai 5 anni di età; tale differenza non è stata più significativa tra i 5 e i 10 anni. Altri studi riportano un aumento dell'asma negli adulti in seguito a un episodio di infezione da RSV nell'infanzia. Per altri versi, studi che hanno investigato l'iperreattività bronchiale o la sensibilizzazione allergica dopo un'infezione di RSV in bambini nati a termine, hanno avuto risultati conflittuali. In prematuri con BPD, l'ospedalizzazione a causa di RSV nei primi due anni di vita si è associata con l'aumento dell'utilizzo dell'assistenza sanitaria e con l'aumento dei costi relativi fino ai 7 anni di età. Alterazioni della funzionalità respiratoria sono state riscontrate sia nei nati a termine che nei prematuri in occasione di controlli clinici programmati dopo un episodio di LRTI da RSV.

Il 30-50% dei bambini con episodi di broncospasmo indotti da episodi virali nell'infanzia progrediscono nello sviluppo dell'asma: questo dato suggerisce che le infezioni respiratorie virali causino lesioni alle vie aeree e promuovano il rimodellamento delle vie aeree, che conducono all'asma. In base all'evidenza, comunque, bimbi affetti da forme sintomatiche di RSV LRTI in età infantile possono partire da una funzionalità polmonare diminuita preesistente, nello specifico soprattutto alterazioni delle piccole vie aeree. Comunque in uno studio i risultati non sono stati statisticamente significativi e i dati virologici sono stati disponibili solo per i due bambini in età infantile ospedalizzati. I controlli programmati di questo studio di coorte hanno sottolineato che il livello della funzionalità respiratoria a 11 anni di età era simile a quelli pre-infezione; questo suggerisce che l'infezione non aveva provocato effetti negativi. Quei prematuri, che alla 36<sup>a</sup> settimana di età gestazionale hanno avuto le resistenze del sistema respiratorio più elevate, hanno mostrato più frequentemente un quadro obiettivo di broncospasmo nei controlli programmati dopo RSV LRTI e, in uno studio di coorte più vasto, una maggiore ospedalizzazione per RSV. Alcuni polimorfismi singoli dei nucleotidi (SNPs) sono stati associati con forme più gravi di infezione da RSV, tali da richiedere il ricovero ospedaliero. Inoltre SNPs in geni che codificano per interleuchina (IL)-8, IL-19, IL-20, IL-13, lectina legante il mannosio, interferone (IFN)- $\gamma$  e la citochina RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted) sono stati associati con episodi di respiro sibilante dopo RSV LRTI in bimbi nati a termine.

Vi è evidenza che altre infezioni respiratorie di tipo virale possano essere associate con una condizione di morbosità cronica nell'infanzia. Sono state frequentemente segnalate alterazioni polmonari croniche in bambini dopo infezioni da adenovirus. Analogamente l'asma è significativamente più comune nei bambini di 5 anni già ospedalizzati per infezione da metapneumovirus umano (hMPV) o per bronchiolite da RSV. In occasione di controlli programmati, i prematuri con un hMPV o un RSV LRTI hanno mostrato più frequentemente

tosse e respiro sibilante, oltre che alterazioni della funzionalità respiratoria, in particolare resistenze delle vie aeree più elevate.

Può essere che l'impatto di altri virus, come i rhinovirus (RV), sia anche maggiore del RSV. Il fattore di rischio più significativo per lo sviluppo di asma in età prescolare, tra i bimbi che hanno un rischio comunque aumentato di sviluppare allergie e asma, è stata la forma infettiva sintomatica di RV durante l'infanzia. In un altro studio, il RV, tra 14 virus respiratori, è stato associato più frequentemente a episodi ricorrenti a 12 mesi di broncospasmo in bambini ospedalizzati per un primo episodio di bronchiolite.

L'associazione tra episodi di respiro sibilante in corso di RV e lo sviluppo di asma è stata presa in considerazione con svariate ipotesi. Queste includono che la predisposizione da sensibilizzazione allergica riduca la risposta IFN in bimbi con asma. Come conseguenza dell'esposizione al fumo, all'inquinamento e/o a infezioni virali si verifica l'aumento della replicazione virale e l'alterazione della funzione di barriera, che comportano malattie e lesioni delle vie aeree più gravi. È stata proposta "un'ipotesi dei due eventi" per atopia e infezioni virali; infatti, nello studio di coorte Perth Birth, si è verificato l'aumento del rapporto di probabilità (odds ratio) di sviluppare l'asma a 6 anni in pazienti atopici con un maggior numero di infezioni respiratorie di tipo virale nel primo anno di vita.

In questo studio RV è stato il patogeno più comune a essere associato con un'infezione respiratoria acuta. Il controllo programmato prospettico di un altro studio di coorte ha rilevato che la sensibilizzazione allergica precedeva episodi di respiro sibilante causati da RV, ma non l'inverso. Quindi i ricercatori suggeriscono di prendere in considerazione la sequenza temporale degli eventi unitamente al meccanismo che permette alla sensibilizzazione allergica di favorire episodi più gravi di RV: queste considerazioni depongono a favore di un ruolo causale del virus nel percorso di sviluppo della malattia asmatica.

È stato suggerito che lo sviluppo dell'asma possa essere in relazione con una risposta immunitaria immatura ai virus respiratori e che il fattore temporale dell'infezione ne sia un predittore importante. Nello studio Tennessee Database, i bimbi nati 4 mesi prima del picco virale invernale avevano una probabilità del 30% maggiore di sviluppare l'asma, rispetto i bimbi nati 12 mesi prima. Le infezioni virali, RV in particolare, possono attivare un numero di percorsi pro-infiammatori e di rimodellamento delle vie aeree, che potrebbero avere un effetto deleterio sulle vie aeree dei bimbi, se sono in rapida fase di crescita. Può anche esservi una predisposizione funzionale a sviluppare broncospasmo in corso di RV, così come nei casi nei quali vi sia aumento delle resistenze del sistema respiratorio prima che si sia verificata l'infezione.

“  
*Il 30–50%  
dei bambini  
con episodi di  
respiro sibilante  
indotti da forme  
virali finisce  
per sviluppare  
l'asma; questo  
suggerisce  
che le infezioni  
respiratorie  
di natura  
virale causano  
danni alle  
vie aeree e ne  
promuovono il  
rimodellamento;  
fattori che  
conducono  
all'asma*  
”



## Bronchiolite con sibili

Anche se bambini che sviluppano episodi di bronchiolite con sibili raggiungono una funzionalità respiratoria normale all'inizio dell'età adulta, quando costoro vengono riesaminati intorno ai 45-50 anni, si verifica che sono andati incontro a un declino più rapido di questa funzione rispetto ai controlli. Se questo andamento persiste può favorire lo sviluppo della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) nell'età avanzata. Lo sviluppo di BPCO è favorito anche da inquinanti nell'ambiente interno ed esterno.

## Conclusioni

Ci sono vari fattori di rischio per le malattie respiratorie dell'età infantile e adulta nelle fasi iniziali della vita; molti di queste sono prevenibili. È importante che i futuri genitori ricevano informazioni più esaustive sugli effetti negativi che il fumo potrebbe avere per i loro bimbi. Vi è la necessità di sviluppare e valutare adeguatamente agenti profilattici efficaci contro i virus respiratori, i rhinovirus in particolare. Gli interventi invasivi prima della nascita, diagnostici o terapeutici, dovrebbero essere introdotti nella pratica clinica solo dopo un'attenta valutazione del loro impatto sui bambini. Inoltre, è indispensabile sviluppare studi randomizzati che valutino la condizione respiratoria durante controlli programmati, per determinare quale sia il modo migliore di assistere i neonati molto prematuri.

## Lecture ulteriori



- Greenough A, Milner AD. Chronic lung disease. In: Rennie JM, Robertson NRC. *Textbook of Neonatology*. 4th Edn. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2005; pp. 448-467.
- Hallam M, Marttila R, Pertile R, et al. Genes and environment in common neonatal lung disease. *Neonatology* 2007; 91: 298-302.
- Narang I, Bush A. Early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 112-118.

### Sviluppo anormale del polmone prima della nascita

- Greenough A, Shaheen SO, Shennan A, et al. Respiratory outcomes in early childhood following antenatal vitamin C and E supplementation. *Thorax* 2010; 65: 998-1003.
- Greenough A, Yuksel B, Naik S, et al. First trimester invasive procedures: effects on symptom status and lung volume in very young children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 415-422.

### Basso peso alla nascita

- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-675.



## **Prematurità e displasia broncopolmonare**

- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357: 1946–1955.
- Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD Workshop Summary. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–1729.
- Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46: 641–643.
- Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Chronic lung disease of prematurity (bronchopulmonary dysplasia). *Lancet* 2006; 367: 1421–1431.
- Peacock, JL, Lo JW, D'Costa W, et al. Respiratory morbidity at follow-up of small-for-gestational age infants born very prematurely. *Pediatr Res* 2012 [In press DOI: 10.1038/pr.2012.201].
- Van Marter LJ, Ammann O, Allred EN, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002; 140: 171–176.

## **Esposizione al fumo di tabacco**

- Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of passive smoking. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax* 1998; 53: 884–893.
- Gilliland FD, Berhane K, Li YF, et al. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 917–924.
- Jones LL, Hashim A, McKeever, et al. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systemic review and meta-analysis. *Respir Res* 2011; 12: 5.
- Kwok MK, Schooling CM, Ho LM, et al. Early life second-hand smoke exposure and serious infectious morbidity during the first 8 years: evidence from Hong Kong's "Children of 1997" birth cohort. *Tob Control* 2008; 17: 263–370.
- Landau LI. Tobacco smoke exposure and tracking of lung function into adult life. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 39–44.
- Milner AD, Rao H, Greenough A. The effects of antenatal smoking on lung function and respiratory symptoms in infants and children. *Early Hum Dev* 2007; 83: 707–711.
- Taylor B, Wadsworth J. Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. *Arch Dis Child* 1987; 62: 786–791.

## **Infezioni virali nell'infanzia**

- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671–675.
- Ermers MJ, Jansen RJ, Onland-Moret NC, et al. IL10 family member genes IL19 and IL20 are associated with recurrent wheeze after respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Res* 2011; 70: 518–523.
- Gern JE. Rhinovirus and the initiation of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 73–78.
- Greenough A, Alexander J, Boit P, et al. School age outcome of hospitalisation with respiratory syncytial virus infection of prematurely born infants. *Thorax* 2009; 64: 490–495.
- Greenough A, Broughton S. Respiratory syncytial virus infection: outcome, management and prevention. *Infant* 2005; 1: 14–17.
- Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 281–285.
- Kusel M, de Klerk N, Keadze T, et al. Early life respiratory viral infections, atopic sensitization and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1105–1110.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541–545.

## **Bronchite con sibili**

- Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, et al. Wheezy bronchitis in childhood: a distinct clinical entity with lifelong significance? *Chest* 2003; 124: 18–24.

