Vol. 25(97), 16-22, 2025

REVISIONE

Patologie respiratorie croniche ad esordio nel primo anno di vita: dal sospetto alla diagnosi

Chronic respiratory diseases with onset in the first year of life: from suspicion to diagnosis

DOI
10.63304/PneumolPediatr.2025.04

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli, Italia

Alessandro **Dorato**, Raffaele **Cerchione**, Martina **Falcone**, Emilio **Canale**, Melissa **Borrelli**, Francesca **Santamaria** *

*** CORRISPONDENZA:**
santamar@unina.it
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9375-7429

RIASSUNTO

Nei primi anni di vita, e in particolar modo nei primi 12 mesi, il polmone è un organo in fervente maturazione e alterazioni non identificate precocemente possono comprometterne lo sviluppo con esiti permanenti. Condizioni come l'asma, la displasia broncopolmonare, la discinesia ciliare primitiva, la fibrosi cistica e alcune immunodeficienze primitive, se misconosciute, possono evolvere verso un progressivo deterioramento respiratorio. L'evoluzione delle conoscenze e delle tecnologie diagnostiche consente oggi di riconoscerle nelle fasi iniziali, favorendo interventi tempestivi per modificarne il decorso naturale.

ABSTRACT

In the early years of life, particularly during the first 12 months, the lungs undergo rapid maturation, and unrecognized alterations can compromise their development with permanent consequences. Conditions such as asthma, bronchopulmonary dysplasia, primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis, and certain primary immunodeficiencies, if left undiagnosed, may progress to progressive respiratory deterioration. Advances in medical knowledge and diagnostic technologies now enable early identification of these disorders, allowing timely interventions to modify their natural course.

PAROLE CHIAVE

Diagnosi precoce; malattie respiratorie croniche; funzionalità respiratoria; primo anno.

KEY WORDS

Early diagnosis; chronic respiratory diseases; respiratory function; first year.

INTRODUZIONE

Il polmone è un organo in continua evoluzione nei primi anni di vita e qualsiasi insulto, se non riconosciuto e trattato adeguatamente, può alterarne lo sviluppo, con conseguenze potenzialmente irreversibili. Identificare tempestivamente queste condizioni consente di prevenire la progressione del danno strutturale e funzionale, favorendo un controllo più efficace della malattia.

Tra le patologie di maggiore rilevanza in età pediatrica, per incidenza e *burden disease*, l'asma infantile, la displasia broncopolmonare, la discinesia ciliare primiti-

© 2025 Pneumologia Pediatrica. Published by EDRA SpA. All rights reserved.

va, la fibrosi cistica e alcune immunodeficienze primitive condividono la necessità di un riconoscimento tempestivo per limitare il deterioramento respiratorio. Sebbene la loro presentazione iniziale possa essere sfumata o sovrapporsi a condizioni transitorie dell'infanzia, la persistenza di sintomi suggestivi e il ripetersi di episodi respiratori atipici devono indirizzare a un inquadramento più approfondito.

L'evoluzione delle conoscenze scientifiche e delle tecnologie diagnostiche permette oggi di individuare con maggiore precisione le manifestazioni precoci di queste patologie, offrendo opportunità terapeutiche mirate. Per trasmettere in maniera chiara i concetti più significativi, ciascuna di queste condizioni verrà trattata separatamente, evidenziandone gli aspetti clinici principali.

L'obiettivo è fornire elementi utili a favorire un inquadramento diagnostico tempestivo, fondamentale per individuare precocemente segni suggestivi di patologia e intervenire con strategie terapeutiche mirate. Il riconoscimento precoce consente non solo di modulare il decorso della malattia, ma anche di prevenire il deterioramento progressivo della funzionalità polmonare, riducendo il rischio di complicanze a lungo termine e migliorando la qualità di vita dei pazienti.

Per garantire una trattazione chiara e strutturata, ogni patologia verrà analizzata separatamente, con un approccio autoconclusivo, in modo da evidenziare i principali aspetti clinici, fisiopatologici e gestionali. Questa suddivisione consentirà di trasmettere in maniera efficace i concetti fondamentali, facilitando la comprensione delle specificità di ciascuna condizione e promuovendo una maggiore consapevolezza sull'importanza della diagnosi precoce e dell'intervento tempestivo.

L'ASMA

L'asma nei primi mesi di vita rappresenta una sfida diagnostica significativa, dovuta all'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e alla limitata applicabilità di test diagnostici standardizzati nei lattanti. Il *wheezing* ricorrente è il segno più frequente, ma può essere espressione di diverse condizioni patologiche. Per questo motivo, una raccolta accurata della storia clinica e un attento esame obiettivo sono indispensabili per orientare la diagnosi (**1**). L'asma infantile non è solo un fenomeno transitorio, ma rappresenta un fattore determinante nella definizione della traiettoria della funzionalità respiratoria. Numerosi studi hanno evidenziato che eventi precoci possono compromettere il normale sviluppo polmonare, predisponendo i bambini a *wheezing* persistente e ostruzione delle vie aeree (**2**, **3**). Fattori come infezioni virali, in particolare da Rhinovirus e Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), l'esposizione a inquinanti ambientali e la prematurità giocano un ruolo cruciale nella programmazione del sistema respiratorio. Il danno indotto da infezioni virali nei primi mesi di vita non si limita a una risposta infiammatoria acuta, ma può innescare un rimodellamento delle vie aeree con conseguenze a lungo termine, come evidenziato nella coorte *WHEASE* di Aberdeen. Questo studio ha dimostrato che i bambini con asma persistente presentano un rischio fino a sei volte maggiore di sviluppare la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in età adulta, indipendentemente dall'esposizione al fumo (**4**). Il concetto di *early-life origins of lung disease* suggerisce che il mancato raggiungimento del picco di funzionalità polmonare in giovane età possa essere un fattore predisponente a malattie respiratorie croniche, confermando il ruolo chiave di un'attenta gestione dell'asma infantile.

La diagnosi di asma nei lattanti è complessa e si basa principalmente su criteri clinici, data l'impossibilità di utilizzare test funzionali come la spirometria. La presenza di episodi ricorrenti di *wheezing*, soprattutto in risposta a infezioni virali o esposizione ad allergeni, e la risposta ai broncodilatatori sono elementi chiave per identificare i soggetti a rischio di asma persistente (**1**, **5**). Tuttavia, il *wheezing* nei primi mesi di vita non è sempre indicativo di asma. È fondamentale distinguere tra *wheezing* transitorio e *wheezing* persistente. Il primo è più frequente nei bambini nati pretermine o con un'anamnesi di esposizione al fumo di sigaretta, mentre il secondo è spesso associato a familiarità atopica e predisposizione allergica. Nel lattante con *wheezing* ricorrente è cruciale escludere altre condizioni con sintomatologia simile, come anomalie congenite delle vie aeree, displasia broncopolmonare e fibrosi cistica. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace, sebbene non di routine, può rivelarsi utile in casi selezionati per escludere malformazioni bronchiali o segni di danno polmonare cronico (**3**). Inoltre, studi recenti hanno evidenziato un legame tra disfunzioni dell'immunità innata e maggiore suscettibilità a infezioni respiratorie severe nei primi mesi di vita, suggerendo un ruolo del sistema immunitario nella patogenesi dell'asma infantile (**5**).

Il trattamento dell'asma nei lattanti mira a controllare i sintomi e a prevenire il danno polmonare precoce. Nei bambini con *wheezing* ricorrente, i corticosteroidi inalatori sono il cardine della terapia, soprattutto nei soggetti con una chiara predisposizione atopica (**1**). Il *montelukast* è stato proposto come opzione terapeutica nei lattanti con *wheezing* indotto da virus, sebbene le evi-

denze sulla sua efficacia a lungo termine siano ancora limitate. L'uso di broncodilatatori beta2-agonisti è indicato nei casi di *wheezing* acuto, mentre l'impiego cronico è riservato a specifici fenotipi asmatici.
L'identificazione precoce dei bambini a rischio di asma persistente è essenziale per impostare strategie terapeutiche adeguate e migliorare la qualità di vita del paziente. Studi prospettici hanno dimostrato che un controllo efficace dell'infiammazione bronchiale nei primi anni di vita può ridurre il rischio di progressione della malattia e di rimodellamento irreversibile delle vie aeree (**4**). Inoltre, programmi di prevenzione che limitano l'esposizione a fattori di rischio ambientali e promuovono interventi precoci possono avere un impatto significativo sulla salute respiratoria a lungo termine.

DISPLASIA BRONCOPOLMONARE

La displasia broncopolmonare (DPB) è la comorbidità cronica più comune nei bambini pretermine. Circa il 40-45% dei neonati estremamente prematuri sviluppa DPB, con ripercussioni variabili a lungo termine, quali *wheezing* cronico, infezioni ricorrenti delle vie respiratorie, dispnea/ridotta tolleranza all'esercizio fisico (**6**). La definizione di DPB è cambiata nel corso degli anni, e fra le più recenti la più utilizzata è la definizione della *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) del 2018: lattante di età gestazionale inferiore alle 32 settimane, con riscontro radiografico persistente di malattia parenchimale polmonare, che richiede supporto respiratorio alla 36ª settimana di età gestazionale, per almeno 3 giorni per mantenere la saturazione di O2 in range 90-95%. La DPB è inoltre suddivisa in gradi (da I a III) in relazione all'entità del supporto respiratorio utilizzato. Il grado III è riservato ai pazienti il cui *exitus* avviene fra i 14 giorni di vita post-natale e le 36ª settimana di età gestazionale a causa di malattia polmonare e insufficienza respiratoria. L'iperossia e l'infiammazione cronica delle vie respiratorie sono state identificate come i meccanismi principali di sviluppo della DPB, con evoluzione variabile in diversi fenotipi. Wu *et al*. identificano tre fenotipi principali, la cui presenza contemporanea nel singolo paziente contribuiscono al fenotipo complessivo: il 78% dei pazienti manifesta malattia polmonare parenchimale, il 66% ipertensione polmonare (IP) ed il 60% ha malattia delle vie aeree prossimali. L'IP è un fattore di rischio indipendente per l'incremento di mortalità dei pazienti con DPB (**7**, **8**). La trattazione della patogenesi esula dallo scopo di questo articolo. Bisogna, però, soffermarsi sulla patogenesi del danno delle vie aeree di piccolo calibro. Queste sono interessate da infiammazione dell'albero bronchiale e da cambiamenti strutturali irreversibili, responsabili della risposta eterogenea al trattamento con broncodilatatori e cortisonici inalatori in soggetti pretermine (**Tabella 1**), con pregressa diagnosi di DPB, in età scolare e adolescenziale, che manifestano sintomi simil-asma. La malattia polmonare cronica da DPB non può essere considerata solo una malattia pediatrica. Una notevole componente ostruttiva della malattia persiste nell'adolescenza e nel giovane adulto (**9**). I primi anni di vita dei pazienti affetti da DPB sono caratterizzati da sintomi respiratori eterogenei, afferenti ai tre fenotipi principali trattati, la cui risoluzione è variabile. La tracheomalacia frequentemente si risolve entro i primi 2 anni di vita, ma persiste un rischio di apnee ostruttive del sonno dalle 3 alle 5 volte superiore rispetto alla popolazione non affetta da DPB, con un successivo miglioramento nel corso degli anni. Tra il 25 ed il 37% dei lattanti affetti da DPB è inoltre dimesso con diagnosi di IP, con aumentato rischio di scompenso cardiaco destro. Per tale motivo è indispensabile lo screening con ecocardiografia alla dimissione e ogni 4-6 mesi, fino a svezzamento dall'ossigenoterapia domiciliare. Nei primi mesi di vita i pazienti

Tabella 1. *Localizzazione del danno strutturale e attuale pratica terapeutica in presenza di DPB. Modificata da Wang SH et al., Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia (**8**).*

Localizzazione del danno strutturale		Attuale pratica terapeutica
Vie aeree prossimali		Tracheostomia, ventilazione domiciliare
Vie aeree di piccolo calibro	*Modifiche strutturali*	Scarsa risposta ai trattamenti standard per l'asma
	Infiammazione delle vie aeree	Broncodilatatori Corticosteroidi sistemici o per via inalatoria Antagonisti dei recettori dei leucotrieni
Vie aeree distali e vascolarizzazione	*Interruzione dell'alveolizzazione*	Ossido Nitrico inalato
	Malattia vascolare polmonare	Ossigenoterapia Vasodilatatori polmonari (Sildenafil, Bosentan) Diuretici

affetti da DPB possono manifestare, inoltre, ipertensione arteriosa sistemica, richiedendo trattamenti farmacologici con diuretici e farmaci antipertensivi, frequentemente sospesi o ridotti entro i primi due anni di vita. Le infezioni respiratorie virali sono la causa principale di ospedalizzazione nei pazienti sotto i 2 anni. Nei soggetti in età scolare (dai 6 anni) si registra una riduzione del FEV1 e del PEF, associata a un incremento di sintomi respiratori, persistendo frequentemente in età adolescenziale, associandosi spesso a riduzione di tolleranza allo sforzo fisico (**10**). I valori spirometrici che riflettono il flusso d'aria sono costantemente inferiori nei pazienti affetti da DPB a qualsiasi età rispetto ai controlli nati a termine, con sostanziale ostruzione delle vie aeree e iperinflazione alveolare. Tali dati vengono confermati anche a distanza di anni, in epoca adolescenziale e adulta, nonostante si registri in molti soggetti un miglioramento clinico e una riduzione della sintomatologia associata (**9**).

DISCINESIA CILIARE PRIMITIVA

La discinesia ciliare primaria (DCP; MIM 244400) è un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di disturbi della motilità ciliare, a trasmissione autosomica recessiva, sebbene sia descritta anche una trasmissione *X-linked* e autosomica dominante. Anomalie di funzione e struttura delle ciglia determinano il fenotipo clinico della DCP: la compromissione della *clearance* mucociliare è responsabile della manifestazione clinica predominante, rappresentata dalla tosse produttiva cronica associata a infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori (rinosinusiti, otiti) e inferiori (bronchiti, polmoniti) sia nel neonato sia in età successive (**11**).

L'incidenza stimata della DCP in Italia è di 1:10.000 (ISTAT 2023); la diagnosi è spesso ritardata fino alla comparsa di segni e sintomi suggestivi (**12**). In Europa l'età media alla diagnosi è di 5.3 anni (**13**).

La DCP è raramente diagnosticata nel primo anno di vita, ma è possibile riscontrare già in epoca neonatale segni a carico dell'apparato respiratorio, che potrebbero già far porre il sospetto di DCP (**Tabella 2**).

Una possibile manifestazione della DCP in epoca neonatale è un inspiegabile *distress* respiratorio, che compare solitamente a 48-72 ore dopo la nascita − a differenza di altre cause di *distress* respiratorio presenti fin dalle prime ore di vita (*e.g.*, tachipnea transitoria del neonato) − e che può richiedere la supplementazione di ossigeno per giorni o settimane (**12**). Almeno l'80% dei neonati con DCP sviluppa un *distress* respiratorio neonatale nonostante la gestazione a termine, con un aumento del lavoro respiratorio, tachipnea e prevalenza di atelettasia dei lobi superiori e medi alla radiografia del torace (**14**). Aspetti clinici come l'idrocefalo idiopatico (secondario a disfunzione delle cellule ciliate ependimali), le cardiopatie congenite complesse e l'asplenia/polisplenia possono talora essere associati.

Un elemento fondamentale per il sospetto di diagnosi in epoca neonatale è rappresentato dal riscontro di *si-*

Tabella 2. *Criteri clinici e diagnostici in presenza di DCP. Modificata da Shapiro AJ et al., Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: PCD Foundation Consensus Recommendations Based on State-of-the-Art Review (**15**).*

Età	Criteri clinici	Criteri diagnostici
Neonatale (0-1 mese)	*Situs inversus totalis* e *distress* respiratorio inspiegabile alla nascita	**Almeno un criterio diagnostico tra:** • ultrastruttura ciliare diagnostica su microscopia elettronica a trasmissione (TEM) • mutazioni bialleliche in un gene associato • anomalie della forma d'onda ciliare alla videomicroscopia ad alta velocità (HVMA)
Prescolare (1 mese-5 anni)	**Due o più criteri clinici principali:** • *distress* respiratorio neonatale con collasso lobare e/o necessità di supporto respiratorio per >24 ore • difetti di lateralità d'organo (*situs inversus totalis*, *situs ambiguus* o eterotassia) • tosse umida quotidiana per tutto l'anno o bronchiectasie alla TC del torace • congestione nasale quotidiana per tutto l'anno o pansinusite alla TC dei seni paranasali	**Almeno un criterio diagnostico tra:** • ultrastruttura ciliare diagnostica su microscopia elettronica a trasmissione (TEM) • mutazioni bialleliche in un gene associato • anomalie della forma d'onda ciliare alla videomicroscopia ad alta velocità (HVMA)

tus viscerum inversus, che in oltre il 50% dei casi si associa alla DCP e che, in presenza dei segni respiratori sopradescritti, rappresenta un'indicazione assoluta a ulteriori approfondimenti diagnostici.
Per lo screening di questa condizione si può ricorrere alla misurazione dell'ossido nitrico nasale (nNO), che è uno strumento utile in quanto rapido, sensibile, non invasivo e con risultati immediatamente disponibili. I suoi livelli sono solitamente estremamente bassi nella DCP rispetto ai controlli sani. Purtroppo, i metodi standardizzati per misurare l'nNO non sono appropriati nei bambini di età inferiore ai 5 anni (**16**).
Risulta utile ai fini dello screening anche il PICADAR score, uno strumento basato su sette variabili predittive (età gestazionale a termine, ricovero in un'unità neonatale, sintomi toracici neonatali, rinite perenne persistente, sintomi cronici dell'orecchio e dell'udito, anomalie del *situs* e presenza di un difetto cardiaco): i pazienti con un punteggio ≥10 hanno più del 90% di probabilità di risultare positivi alla DCP.
L'importanza della diagnosi precoce per questa malattia, per la quale ad oggi non esiste un trattamento risolutivo, si configura nella possibilità di interventi che possano modificare la naturale evoluzione della malattia verso quadri di patologia polmonare cronica, caratterizzati da bronchiectasie, broncopatia cronica ostruttiva e insufficienza respiratoria.

FIBROSI CISTICA

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva, causata da una mutazione nel gene CFTR, il quale codifica per la proteina canale per il cloro CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). La FC è la malattia genetica ereditaria mortale più comune nella popolazione occidentale, interessando approssimativamente, globalmente, circa 89,000 pazienti, con spettro clinico variabile, secondario a disfunzione delle cellule esocrine. In Europa la prevalenza è circa 7.37 per 100,000 (**17**).
I sintomi di esordio più comuni nel primo anno di vita sono steatorrea, scarso incremento ponderale e sintomi respiratori (tosse, broncospasmo, infezioni respiratorie) (**18**). Le vie aeree inferiori dei pazienti affetti da FC sono precocemente colonizzate da batteri patogeni, i più comuni dei quali sono, inizialmente, *Stafilococco Aureus* e *Hemophilus influenzae* e successivamente, *Pseudomonas Aeruginosa* (**19**). Queste infezioni sono spesso associate a una riposta infiammatoria neutrofilica e accumulo persistente di muco purulento, che porta allo sviluppo di bronchiectasie e rimodellamento del parenchima polmonare, con conseguente riduzione di FEV1 e FVC alla spirometria, fino allo sviluppo di un quadro ostruttivo cronico. Le bronchiectasie sono una delle più importanti cause di morbidità e mortalità nei pazienti affetti da FC (**20**).
La terapia di prima linea nelle infezioni polmonari e nella loro prevenzione consiste principalmente nell'uso di mucolitici (dornase alfa), antinfiammatori, antibiotici e drenaggio bronchiale.
Con l'introduzione dello screening universale per la FC in numerosi paesi, incluso Stati Uniti, Europa e Canada, molti pazienti sono oggi asintomatici alla diagnosi. Alcuni pazienti possono, però, sfuggire allo screening neonatale, giungendo alla diagnosi per sintomi, i più comuni dei quali comprendono anomalie respiratorie acute o persistenti (50.2%) come *wheezing*, poliposi nasale o sinusale (15.5%), infertilità – assenza bilaterale dei dotti deferenti (9%), steatorrea o feci anormali (7.7%), scarsa crescita (6.9%), dita a bacchetta di tamburo (2.6%) (**21**).
I criteri diagnostici per la FC consistono in una o più manifestazioni specifiche dell'organo e livelli elevati di cloruro nel sudore o conferma genetica di due varianti patogene nel gene CFTR. Lo screening neonatale include la misurazione del tripsinogeno immunoreattivo (IRT) da sangue capillare, seguita dal test del DNA per le varianti del CFTR.
Il test del sudore è il principale test diagnostico per la fibrosi cistica con elevata sensibilità (99%) e specificità (93%). L'elevata concentrazione di cloruro del sudore raccolto (60 mEq/L) è coerente con la diagnosi. Livelli intermedi di cloruro (30-59 mEq/L) richiedono ulteriori test biochimici, genetici o la misurazione della differenza di potenziale nasale e il *follow-up* a lungo termine presso centri specializzati, poiché alcuni pazienti possono ricevere diagnosi tardiva di FC (**22**, 23).
Equipe multidisciplinari che includono medici, dietisti, fisioterapisti respiratori e assistenti sociali, sono indispensabili per rallentare la progressione della malattia (**17**).

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE E COINVOLGIMENTO POLMONARE PRECOCE

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono un gruppo eterogeneo di disordini congeniti del sistema immunitario che possono manifestarsi con segni respiratori fin dai primi mesi di vita. Il coinvolgimento polmonare rappresenta una importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti con IDP, spesso configurandosi come la prima manifestazione clinica del deficit immunitario. I sintomi iniziali possono essere sfumati, rendendo la diagnosi complessa e aumentando il rischio di un tratta-

mento tardivo con conseguenze irreversibili per la funzione respiratoria (24).

I bambini affetti da IDP possono presentare infezioni respiratorie ricorrenti e prolungate, spesso causate da patogeni opportunisti o batteri comunemente riscontrati in soggetti immunocompetenti, ma con una maggiore gravità e durata. La bronchiolite e la polmonite possono assumere un decorso atipico con risoluzione incompleta, portando a esiti fibrotici o a bronchiectasie. Inoltre, alcune IDP si associano a manifestazioni polmonari non infettive, come la malattia interstiziale polmonare (ILD), che può derivare da disregolazioni infiammatorie croniche o da alterazioni autoimmuni intrinseche (25). Tra le forme genetiche che si associano a un precoce coinvolgimento polmonare, le mutazioni *gain-of-function* (GOF) di STAT3 determinano un'attivazione persistente della via infiammatoria con iperproduzione di IL-17 e danno alveolare progressivo. La deposizione di fibroblasti e la perdita dell'architettura polmonare comportano una compromissione ventilatoria severa che può richiedere un precoce supporto respiratorio. Il quadro può sovrapporsi a forme autoimmuni con polmonite linfocitaria interstiziale, particolarmente frequente nell'Immunodeficienza comune variabile (CVID) (26). Il riconoscimento tempestivo di un pattern respiratorio anomalo nel lattante è fondamentale per distinguere un'IDP da infezioni comuni e patologie polmonari congenite. In molti casi, le IDP presentano manifestazioni sistemiche concomitanti, come diarrea cronica, dermatiti e ritardo della crescita, che possono indirizzare verso una valutazione immunologica più approfondita. L'approccio diagnostico richiede una stretta collaborazione tra neonatologi, pneumologi e immunologi pediatrici per identificare precocemente i bambini a rischio e avviare trattamenti mirati (27).

Il trattamento del coinvolgimento polmonare nelle IDP si basa sulla prevenzione delle infezioni, sulla modulazione della risposta immunitaria e, nei casi più gravi, sulla terapia sostitutiva con immunoglobuline o sul trapianto di cellule staminali ematopoietiche. L'uso di immunosoppressori o di farmaci mirati, come gli inibitori di JAK-STAT, è in fase di studio per alcune forme con eccessiva attivazione infiammatoria. La gestione a lungo termine richiede un monitoraggio costante della funzione polmonare per prevenire la progressione del danno e migliorare la qualità di vita del bambino (28).

CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

Conflitto di interessi e finanziamenti

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione al presente manoscritto. Dichiarano, inoltre, di non aver ricevuto finanziamenti o fondi per la stesura del lavoro.

Contributo degli autori

Concettualizzazione: AD, FS; metodologia: AD, RC; ricerca in letteratura: RC, EC, MF; scrittura-preparazione della bozza: AD, MB, FS; scrittura-revisione e editing: AD, EC, FS; supervisione: FS. Tutti gli autori hanno letto e approvato la corrente versione del manoscritto.

Disponibilità dei dati pubblicati

I dati a supporto dei risultati di questo studio sono disponibili all'interno dell'articolo.

Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

Il manoscritto è originale e scientificamente integro, e pertanto non sussistono elementi di plagio.

BIBLIOGRAFIA

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. N Engl J Med. 1995;332(3):133-8. doi: 10.1056/NEJM199501123320301.
2. Sly PD. The early origins of asthma: who is really at risk? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11(1):24-8. doi: 10.1097/ACI.0b013e328342309d.
3. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(1):24-40. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.015.
4. Sly PD, Bush A. From the Cradle to the Grave: The Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(1):1-2. doi: 10.1164/rccm.201509-1801ED.
5. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. N Engl J Med. 2016;374(19):1842-52. doi: 10.1056/NEJMoa1513737.
6. Maitre NL, Ballard RA, Ellenberg JH, Davis SD, Greenberg JM, Hamvas A, et al. Prematurity and Respiratory Outcomes Program. Respiratory consequences of prematurity: evolution of a diagnosis and development of a comprehensive approach. J Perinatol. 2015;35(5):313-21. doi: 10.1038/jp.2015.19.

7. Wu KY, Jensen EA, White AM, Wang Y, Biko DM, Nilan K, et al. Characterization of Disease Phenotype in Very Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(11):1398-406. doi: 10.1164/rccm.201907-1342OC.
8. Wang SH, Tsao PN. Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6112. doi: 10.3390/ijms21176112.
9. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. N Engl J Med. 2007;357(19):1946-55. doi: 10.1056/NEJMra067279.
10. Anderson C, Hillman NH. Bronchopulmonary Dysplasia: When the Very Preterm Baby Comes Home. Mo Med. 2019;116(2):117-22.
11. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. Front Pediatr. 2017;5:135. doi: 10.3389/fped.2017.00135.
12. Ferkol T, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. Semin Perinatol. 2006;30(6):335-40. doi: 10.1053/j.semperi.2005.11.001.
13. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al.; ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. Eur Respir J. 2010;36(6):1248-58. doi: 10.1183/09031936.00001010.
14. Mullowney T, Manson D, Kim R, Stephens D, Shah V, Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. Pediatrics. 2014;134(6):1160-6. doi: 10.1542/peds.2014-0808.
15. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatr Pulmonol. 2016;51(2):115-32. doi: 10.1002/ppul.23304.
16. Manna A, Montella S, Maniscalco M, Maglione M, Santamaria F. Clinical application of nasal nitric oxide measurement in pediatric airway diseases. Pediatr Pulmonol. 2015;50(1):85-99. doi: 10.1002/ppul.23094.
17. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. JAMA. 2023;329(21):1859-71. doi: 10.1001/jama.2023.8120.
18. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. Acta Paediatr. 2020;109(5):893-9. doi: 10.1111/apa.15155.
19. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2013;368 (21):1963-70. doi:10.1056/NEJMoa1301725.
20. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. Lancet. 2021;397(10290):2195-211. doi:10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
21. Cystic Fibrosis Foundation. National Patient Registry 2021: Annual Data Report. 2023. Disponibile al link: https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf. Accesso: 23 aprile, 2023.
22. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017;181S:S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064. Erratum in: J Pediatr. 2017 May;184:243. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.02.028.
23. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. J Pediatr. 2017;181S:S45-S51.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.066.
24. Restrepo-Gualteros S, Nino G, Gutierrez MJ. The lung in inborn errors of immunity. Pediatr Pulmonol. 2025;60 Suppl 1:S29-S31. doi: 10.1002/ppul.27258.
25. Mongkonsritragoon W, Srivastava R, Seth D, Navalpakam A, Poowuttikul P. Non-infectious Pulmonary Complications in Children with Primary Immunodeficiency. Clin Med Insights Pediatr. 2023;17:11795565231196431. doi: 10.1177/11795565231196431.
26. Deng M, Li Y, Li Y, Mao X, Ke H, Liang W, et al. A Novel STAT3 Gain-of-Function Mutation in Fatal Infancy-Onset Interstitial Lung Disease. Front Immunol. 2022;13:866638. doi: 10.3389/fimmu.2022.866638.
27. Romano R, Borrelli M, Cirillo E, Giardino G, Spadaro G, Crescenzi L, et al. Respiratory Manifestations in Primary Immunodeficiencies: Findings From a Pediatric and Adult Cohort. Arch Bronconeumol. 2021;57(11):706-25. doi:10.1016/j.arbres.2021.01.019
28. Giardino G, Corrente S, Leonardi L, Cinicola B, Pacillo L,Castagnoli R. Immunodeficienze primitive e autoimmunità: meccanismi d'azione, nuovi geni e manifestazioni cliniche inusuali. RIAP numero 01 | 2021. Disponibile al link: https://old.riaponline.it/wp-content/uploads/2021/03/05_FAD_ECM_01_2021-1.pdf. Accesso: 21 marzo, 2025.