

ilmedicopediatra 2024;33(4):3-9;  
doi: 10.36179/2611-5212-2024-9

# La bronchiolite: “un canarino nella miniera” per il pediatra che si chiede non solo che cosa, ma anche perché

Carlo Capristo<sup>1</sup>, Michele Piazza<sup>2</sup>, Luigi Terracciano<sup>3</sup>,  
Attilio L. Boner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa di Pediatria, Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica della Donna e del Bambino, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli; <sup>2</sup>Unità Operativa di Pediatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno Infantili, Università di Verona, Verona; <sup>3</sup>Pediatra di Libera scelta, Segretario provinciale FIMP, Milano

## Summary

Acute respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis is a major cause of hospitalization in the first year of life. The disease manifest itself with wheezing and rales. Wheezing does not depend on bronchospasm but on clogging of the small airways by cellular debris and inflammatory cells; this is why bronchodilators are useless. In the epidemic period, RSV infects almost all children, most of them will develop an upper respiratory tract infection and some will develop classic bronchiolitis. In fact, the disease manifests itself, in its most serious form, in infants who were born with relatively narrower airways and in those who do not defend themselves well from oxidative stress. For those reasons, bronchiolitis can be considered as “a canary in the mine” which unmasks these two fragilities which, if not corrected, predispose to the development of asthma and chronic obstructive bronchitis. Infants who require hospitalization for bronchiolitis have low levels of selenium, vitamin D and natural antioxidant substances which, if not supplemented, predispose to frequent relapses and chronic respiratory disease. The prevention of bronchiolitis must therefore begin during pregnancy with a diet rich in antioxidant substances such as fruit and vegetables typical of the Mediterranean diet, must continue with exclusive breastfeeding for the first five months of life, then with a diet rich of fruits and vegetables and, if necessary, with any supplementation of trace elements, vitamins and polyphenols which, by protecting against oxidative stress and inflammation, also reduce the risk of developing chronic non-communicable adult diseases.

**Key words:** RSV (respiratory syncytial virus), bronchiolitis, chronic respiratory disease

## Corrispondenza

Attilio L. Boner  
attilio.boner@univr.it

**How to cite this article:** Capristo C, Piazza M, Terracciano L, et al. La bronchiolite: “un canarino nella miniera” per il pediatra che si chiede non solo che cosa, ma anche perché. Il Medico Pediatra 2024;33(4):3-9. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2024-9>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## Introduzione

La bronchiolite acuta da virus respiratorio sinciziale (RSV) rappresenta uno dei maggiori problemi sanitari per neonati e bambini di tutto il mondo ed è una delle maggiori cause di ricovero ospedaliero nel primo anno di vita<sup>1</sup>. È un'infezione stagionale che inizia tipicamente in novembre e che termina ad aprile. Generalmente all'inizio e verso la fine della stagione epidemica è probabile osservare anche un'eziologia da rinovirus, metapneumovirus, coronavirus, adenovirus, virus dell'influenza e parainfluenzali, nonostante l'80% dei casi sia da associare all'RSV<sup>2</sup>. L'infezione viene acquisita mediante inoculazione della mucosa nasale o congiuntivale e, a seguito di un periodo di incubazione di 4-6 giorni, la replicazione virale nell'epitelio nasale provoca congestione, rinorrea, irritabilità e scarsa alimentazione (*primo canarino* vedi dopo). Il virus, una volta nel tratto respiratorio inferiore, infetta le cellule epiteliali ciliate della mucosa dei bronchioli e i pneumociti degli alveoli; le cellule infettate si fondono tra loro attraverso ponti intra-citoplasmatici e formano sincizi, richiamando linfociti natural killer, citotossici e granulociti attivati. L'infiltrazione cellulare del tessuto peribronchiolare, l'edema, l'aumento della secrezione mucosa, la desquamazione delle cellule epiteliali infette e l'alterato battito ciliare causano vari gradi di ostruzione intraluminale<sup>3</sup>; pertanto, fattori come il danno citotossico diretto indotto dal virus e una squilibrata risposta infiammatoria dell'ospite contribuiscono entrambi alla patogenesi della bronchiolite da RSV.

## Che cosa?

Che cosa può avere un lattante di tre mesi, non allattato al seno, che in dicembre si presenta nello studio del pediatra con difficoltà respiratoria, rientramenti alle basi del torace e al giugolo, alitamento delle pinne nasali e respiro sibilante?

Broncospasmo o limitazione di flusso?

Molto probabilmente la limitazione di flusso è causata dall'infezione dei bronchioli da RSV, soprattutto se in quella giornata il pediatra ha visitato una decina di

lattanti con lo stesso problema e i suoi colleghi hanno già segnalato situazioni analoghe.

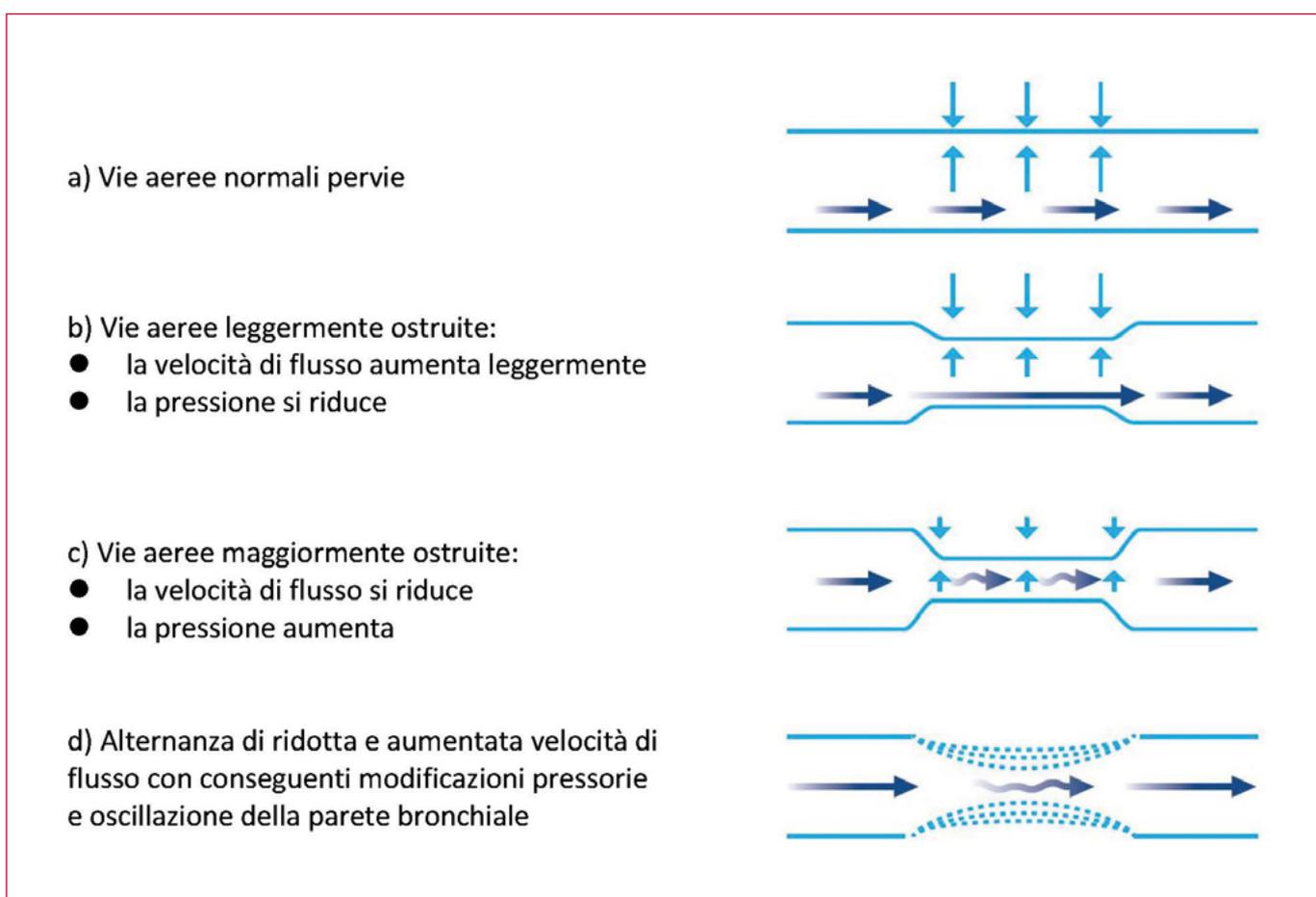
Il respiro sibilante – *wheeze* o *wheezing* – indica un'ostruzione parziale delle vie aeree, ad esempio dovuta a broncospasmo, secrezioni intraluminari, infiammazione o altri cambiamenti strutturali nelle pareti delle vie aeree o alla compressione dinamica delle stesse vie. Il respiro sibilante associato alla bronchiolite ha origine dai bronchi più grandi piuttosto che dalle vie aeree colpite, e ciò è dovuto alla compressione dinamica delle vie aeree più grandi secondaria alle pressioni pleuriche positive generate, durante l'espirazione, per superare l'aumentata resistenza delle vie aeree periferiche<sup>4</sup>. In condizioni normali l'espirazione è un fenomeno passivo dovuto alla retrazione elastica del parenchima polmonare ma, nel caso di ostruzione delle vie aeree periferiche, diventa un fenomeno attivo. Infatti, l'intervento dei muscoli espiratori determina un aumento della pressione pleurica con conseguente restringimento del lume delle grosse vie aeree per compressione dinamica, flusso d'aria vorticoso e oscillazione delle pareti bronchiali, che genera il respiro sibilante<sup>5,6</sup> – *secondo canarino* – (Fig. 1).

## Perché?

Le diverse infezioni da RSV si diffondono viaggiando da un emisfero all'altro del pianeta sui mezzi di comunicazione – aerei – e il virus viene trasmesso dagli adulti ai bambini<sup>8</sup>, infettando così la popolazione suscettibile. Alcuni lattanti, come quelli con malattia polmonare cronica della prematurità, cardiopatia congenita, immunodeficienza e disturbi neuromuscolari, sono a rischio di malattia più grave e possono richiedere ricovero in ospedale; tuttavia, la maggior parte dei lattanti ricoverati non ha fattori di rischio apparenti, sono normali; allora perché qualcuno necessita di essere ricoverato e la maggior parte no? È ampiamente dimostrato che soggetti con bronchiolite più grave hanno due fattori predisponenti antecedenti la malattia: sono nati con vie aeree più piccole<sup>9,12</sup> e hanno scarse difese antiossidanti<sup>13</sup>. Il primo di questi fattori dovrebbe essere un messaggio che il pediatra potrebbe passare al collega ostetrico<sup>14</sup>, o meglio ancora a quello

### FIGURA 1.

Meccanismo del respiro sibilante. A) La stabilità della parete delle vie aeree dipende dall'equilibrio tra la pressione dell'aria interna e le forze esterne e dalle caratteristiche meccaniche delle vie aeree stesse. B) Quando si verifica un restringimento del lume, la velocità dell'aria deve aumentare attraverso la regione ristretta per mantenere una portata costante. Secondo il principio di Bernoulli, ciò porta a una diminuzione della pressione dell'aria nella regione ristretta, consentendo così alle forze di compressione esterne di collassare ulteriormente le vie aeree. C) Quando il lume è stato ridotto così tanto da diminuire la portata, il processo si inverte, poiché la pressione all'interno delle vie aeree inizia ad aumentare per riaprire il lume. D) Quando le condizioni sono giuste, la parete delle vie aeree "fluttua" - flutter - tra lo stato aperto e quello quasi chiuso e produce un suono continuo la cui ampiezza, altezza e durata dipendono dal flusso d'aria e dai parametri meccanici coinvolti (da Murphy, Loudon, 1999, mod.)<sup>7</sup>.



di medicina generale<sup>15</sup>, il secondo – con il primo – invece è il *terzo canarino* per il pediatra.

Infatti, chi nasce con vie respiratorie più piccole e non si difende dallo stress ossidativo è a rischio di episodi ricorrenti di infezioni con bronchite asmatiche<sup>16</sup>, di sviluppo di bronchite cronica ostruttiva<sup>17</sup>, con un rischio quasi doppio di morte prematura<sup>18</sup> in età adulta. Poiché a tutti i pediatri è noto che chi si ammala di bronchiolite ha un rischio notevolmente aumentato di sviluppare suc-

cessivamente asma<sup>19</sup> potrebbero pensare che una profilassi, estesa a tutti i bambini nel primo anno di vita con anticorpi monoclonali a lunga durata d'azione, possa prevenire anche queste conseguenze tardive. Tuttavia, questo aspetto non è biologicamente plausibile e non si è verificato con l'impiego di anticorpi monoclonali a breve durata d'azione<sup>20</sup>, perché gli anticorpi specifici anti-RSV non intervengono sulle "radici profonde" del problema rappresentato dal ridotto calibro delle vie ae-

ree e dalla presenza di stress ossidativo fuori controllo. Forse è opportuno ricordare che lo stress ossidativo non controllato è responsabile anche dell'invecchiamento precoce e delle malattie neurodegenerative, metaboliche, cardiovascolari e neoplastiche <sup>21</sup>, che si possono verificare con l'avanzare dell'età.

### **I minatori davano retta al canarino e i pediatri devono sapere che la bronchiolite è un segnale precoce – un canarino nella miniera – che qualcosa non sta andando bene!**

*Le prime miniere di carbone non avevano sistemi di ventilazione, quindi i minatori portavano nei tunnel dei canarini in gabbia, perché risentono molto prima dell'uomo della carenza di ossigeno: un canarino che iniziava a soffocare era un avvertimento di un ambiente tossico da gas grisù e serviva da allarme per un'immediata evacuazione.*

**Primo canarino:** una rinite con ostruzione nasale e inappetenza in stagionalità da RSV dovrebbe indurre ad attuare qualche misura preventiva. Anche se non sono stati pubblicati studi specifici è biologicamente plausibile che un lavaggio del naso con 20 mL di soluzione salina ipertonica, possibile anche nei primi mesi di vita <sup>22</sup> ed eseguibile 3-4 volte al giorno, possa decongestionare il naso. Questo lavaggio, inoltre, riduce la carica virale per l'effetto virucida dell'acido ipocloroso (HClO) <sup>23</sup> generato dal contatto del cloruro di sodio (NaCl) con la mucosa nasale <sup>24</sup>. L'effetto benefico del lavaggio nasale, eseguito precocemente, è stato osservato nei pazienti con COVID-19 <sup>25</sup> e non c'è motivo di pensare che ciò non possa essere vero anche per l'infezione da altri virus a RNA. È stato, inoltre dimostrato che il lavaggio nasale porta a una migliore ossigenazione del paziente <sup>26</sup>. Ovviamente, questo canarino deve essere considerato non solo se è raffreddato il bambino, ma anche se il raffreddore è presente negli adulti che lo circondano, che dovranno sia evitare il contatto stretto – come baciare il bambino – sia lavarsi mani e naso e indossare una mascherina <sup>27</sup>.

**Secondo canarino:** se si conosce la fisiopatologia del respiro sibilante (*wheezing*) e si usa la terminologia corretta, cioè limitazione di flusso e non broncospasmo, è meno probabile essere indotti a intraprendere terapie inutili: salbutamolo o steroidi per via inalatoria o sistemica <sup>1</sup>. Infatti, non c'è broncospasmo ma intasamento dei bronchioli da detriti cellulari per *crisi apoptotica* delle cellule respiratorie indotta dalla massiva replicazione virale <sup>28</sup> e dal danno mitocondriale <sup>29</sup>.

**Terzo canarino:** essere nato con vie aeree più piccole e scarse difese contro lo stress ossidativo. Gli elementi costitutivi della salute degli adulti iniziano prima del concepimento e prendono forma molto presto nella vita, il concetto dei primi 1000 giorni, dal concepimento fino ai 24 mesi di età <sup>30</sup>. Questo è vero anche per la bronchiolite: infatti, una dieta ricca di carboidrati e povera di frutta e verdura durante la gravidanza, in uno studio su più di cinquantamila madri, si associa a un rischio aumentato nella progenie, da tre a sette volte, di bronchiolite grave e morte <sup>31</sup>. La frutta e la verdura sono ricche di sostanze antiossidanti e favoriscono lo sviluppo delle vie aeree, riducendo così il rischio di respiro sibilante e asma <sup>32</sup>. Per di più, numerosi studi (PubMed in data 31/10/24: *oxidative stress AND allergy development* riporta 1145 lavori scientifici) hanno documentato che la comparsa stessa di allergia richiede due stimoli:

- **primo:** il contatto degli allergeni con le mucose, attivazione della NADPH ossidasi, produzione di radicali liberi (stress ossidativo) e attivazione dell'immunità innata;
- **secondo:** la produzione di microRNA e allarmine che attivano la risposta Th2 con attivazione dell'immunità adattativa <sup>33</sup>.

Fino a oggi sono state identificate poco meno di un migliaio di molecole allergeniche <sup>34</sup> con attività proteasica che induce disfunzione di barriera degli epitelii e facilita la penetrazione, e con attività ossidativa che induce la produzione di radicali liberi – primo stimolo – <sup>35</sup>. Ovviamente non è possibile evitare il contatto con tutti gli allergeni, ma è molto facile contrastare lo stress ossidativo con l'impiego di antiossidanti che potrebbero costituire una strategia pre-

ventiva, biologicamente plausibile, anche per lo sviluppo di malattie allergiche. Per tutti questi motivi la bronchiolite è un canarino che non può e non deve essere ignorato. L'infezione acuta da RSV induce una significativa *down-regulation* del sistema antiossidante dell'apparato respiratorio *in vivo*, con conseguente danno ossidativo delle vie aeree<sup>36</sup>. I neonati affetti da bronchiolite presentano livelli ematici ridotti di glutatione ossidato (GSSG), correlati alla gravità della malattia<sup>37</sup>. Uno studio caso-controllo, su tre coorti di bambini seguiti dalla nascita fino a sei anni di età, ha dimostrato che la bilirubina non coniugata, un antiossidante naturale, era più bassa nei bambini con episodi di respiro sibilante (*wheezing*), con un effetto dose-risposta rispetto a quelli che non avevano manifestato questo sintomo<sup>38</sup> e l'effetto protettivo della bilirubina non coniugata si estende nel tempo. Infatti, i soggetti con sindrome di Gilbert hanno minori probabilità di sviluppare le malattie croniche non trasmissibili tipiche della civilizzazione<sup>39</sup>. È stato anche dimostrato che i neonati con bronchiolite hanno livelli più elevati di malondialdeide (un indicatore di perossidazione lipidica) e livelli più bassi di selenio, un elemento antiossidante e antivirale<sup>40</sup>, sia durante la degenza ospedaliera che due mesi dopo la dimissione<sup>41</sup>. Questo, a dimostrazione che il *soffocamento del canarino* – la bronchiolite è un segnale che viene trascurato da tutte le figure professionali pediatriche, che così perdono una straordinaria occasione per programmare la salute. A tal riguardo, è opportuno ricordare che gli effetti della carenza di selenio possono essere aggravati da livelli più bassi di zinco, che è un importante metallo nelle difese antivirali<sup>42</sup> e che è spesso carente anche nei bambini con infezioni ricorrenti del tratto respiratorio inferiore<sup>43</sup>. In modo analogo, anche la carenza di magnesio in rapporto alle sue attività antiinfiammatorie e antiossidanti risulta essere importante<sup>44</sup>. Inoltre, la dimostrazione che i neonati che hanno sviluppato una malattia da RSV pericolosa per la vita presentano livelli di vitamina D significativamente più bassi<sup>45</sup> suggerisce che l'integrazione con vitamina D possa essere un'altra potenziale strategia preventiva sia per i suoi effetti antivirali<sup>46</sup> che antiossidanti<sup>47</sup> e favorenti lo sviluppo delle vie aeree<sup>48</sup>.

## Conclusioni

La bronchiolite è un importante "canarino" nella pratica clinica di tutti i pediatri e recentemente è stato chiesto qual è la reazione a questo canarino che metaforicamente sta soffocando<sup>13</sup>: ovviamente tutte le norme di buona pratica clinica che vanno dall'allattamento al seno, all'evitare il fumo passivo e l'impiego di nuove strategie preventive immunologiche<sup>51</sup>. Ma per evitare le conseguenze a lungo termine che la bronchiolite annuncia sin dai primi mesi di vita, come lo sviluppo di asma, la bronchite cronica ostruttiva, l'invecchiamento con disabilità e la riduzione delle aspettative di vita, è biologicamente plausibile che si debba intervenire sulle radici profonde del problema<sup>52</sup> con un'educazione sanitaria precoce e diffusa che comprenda lo stile di vita e la dieta prima ancora che la malattia si sia manifestata. All'esordio della stessa, o immediatamente dopo, può essere utile ostacolare il progredire del mancato controllo di una eccessiva produzione di radicali liberi con un insieme di molecole elencate nella Tabella, proposte per la gestione delle conseguenze a lungo termine anche di malattie respiratorie come il COVID-19<sup>53</sup> (Tab. I). Un approccio con più molecole rispecchia quello che offrono una dieta e uno stile di vita ottimali<sup>54</sup>, perché è poco probabile che, se inadeguati, si associno alla carenza di un singolo componente<sup>55</sup>. Gli errori dietetici e l'esposizione a numerosi inquinanti ambientali inducono già nelle madri un aumento del carico di ossidanti, esogeni ed endogeni [specie reattive dell'ossigeno – ROS – e dell'azoto – RNS –: *reactive oxygen (ROS) and nitrogen (RNS) species*], con una deplezione delle riserve di antiossidanti che interessa anche il feto. A questo si aggiungono i ROS e RNS prodotti in eccesso dai mitocondri danneggiati dagli inquinanti ambientali, pesticidi e microplastiche<sup>56</sup>, che ulteriormente riducono il pool di antiossidanti necessari nel caso delle infezioni per riequilibrare il sistema e contenere i danni. Una dieta ricca di antiossidanti naturali, come la nostra dieta mediterranea, può teoricamente correggere lo squilibrio, ma lo stile di vita occidentale moderno raramente consente di raggiungere un apporto ottimale. Nel bambino nei primi mesi di vita la quantità di antiossidanti natura-

**TABELLA I.**

Effetti biologici dei diversi componenti nutrizionali.

Effetti/principi	Acido folico	Vitamina C	Vitamina D	Vitamina E	Magnesio	Selenio	Zinco	Polifenoli
<b>Attività antivirale</b>			✓	?	?	✓	✓	✓
<b>Immunomodulante</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Antiinfiammatorio</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Preventivo dell'autoimmunità</b>		?	✓	?	?	✓	✓	✓
<b>Antiossidante</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Antitrombotico</b>	✓		✓	✓	✓	✓		✓
<b>Protettivo dell'endotelio</b>	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Protettivo del danno d'organo</b>	✓		✓	✓	✓	✓		✓
<b>Antiaritmico</b>			✓		✓	?		✓
<b>Antidepressivo</b>	✓		✓		?	?	✓	✓
<b>Modulante microbioma</b>	✓		✓	✓		?	?	✓

li si limita alle riserve ricevute durante gravidanza<sup>50</sup> e agli antiossidanti contenuti nel latte materno<sup>49</sup>. La possibilità di ridurre l'entità e la durata del danno ossidativo con una supplementazione esterna, oltre ad applicarsi all'infezione da RSV (un canarino importante per il pediatra), potrebbe in prospettiva ridurre il carico ossidativo e la conseguente flogosi persistente che hanno un ruolo centrale nello sviluppo di asma, di allergia e nella patogenesi di malattie croniche non trasmissibili dell'adulto<sup>57</sup>. Tutto ciò può essere prevenuto essenzialmente da interventi in età pediatrica, mettendo sotto controllo infiammazione e stress ossidativo con somministrazione di *una cascata di molecole antiossidanti*<sup>58</sup>. Queste molecole possono essere paragonate agli ottani aggiunti alla benzina che permettono al motore di sfruttare al massimo la sua potenza, limitando la formazione di depositi e riducendo così le emissioni nocive e inquinanti nell'ambiente (quarto canarino). Zuccheri e acidi grassi sono la benzina dei mitocondri, gli antiossidanti sono "gli ottani" che permettono a questi organelli di funzionare meglio mediante uno

stress ossidativo ben bilanciato. In conclusione la dieta mediterranea e l'eventuale supplementazione con antiossidanti, dovrebbero far parte dello stile di vita per la programmazione della salute.

**Bibliografia**

- Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017;389:211-24.
- Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010;95:35-41.
- Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016;374:62-72.
- de Benedictis FM, Bush A. Infantile wheeze: rethinking dogma. *Arch Dis Child* 2017;102(4):371-375.
- Dekker E, Groen J. Asthmatic wheezing; compression of the trachea and major bronchi as a cause. *Lancet* 1957;272:1064-1068.
- Pasterkamp H. The highs and lows of wheezing: a review of the most popular adventitious lung sound. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:243-254.
- Murphy R, Loudon R. *Lung sounds in health and disease*. 1st Edition 1999.
- Langedijk AC, Vrancken B, Lebbink RJ, et al. The genomic evolutionary dynamics and global circulation patterns of respiratory syncytial virus. *Nat Commun* 2024;15:3083.
- Turner SW, Young S, Landau LI, et al. Reduced lung function both before bronchiolitis and at 11 years. *Arch Dis Child* 2002;87:417-420.
- Broughton S, Bhat R, Roberts A, et al. Diminished lung function, RSV infection, and respiratory morbidity in prematurely born infants. *Arch Dis Child* 2006;91:26-30.
- Drysdale SB, Wilson T, Alcazar M, et al. Lung function prior to viral lower respiratory tract infections in prematurely born infants. *Thorax* 2011;66:468-473.

- 12 Zomer-Kooijker K, Uiterwaal CS, van der Gugten AC, et al. Decreased lung function precedes severe respiratory syncytial virus infection and post-respiratory syncytial virus wheeze in term infants. *Eur Respir J* 2014;44:666-674.
- 13 Bush A, Buonsenso D, Peroni D, et al. Early-life respiratory infection: How do we react to this red flag? *Pediatr Pulmonol* 2024;59:1817-1819.
- 14 Boner AL. The British 1958 cohort: a message for obstetricians and pediatricians. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:298-299.
- 15 Jacob CM, Killeen SL, McAuliffe FM, et al. Prevention of noncommunicable diseases by interventions in the preconception period: A FIGO position paper for action by healthcare practitioners. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;151 (Suppl 1):6-15.
- 16 Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-1117.
- 17 Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015;385:899-909.
- 18 Allinson JP, Chaturvedi N, Wong A, et al. Early childhood lower respiratory tract infection and premature adult death from respiratory disease in Great Britain: a national birth cohort study. *Lancet* 2023;401:1183-1193.
- 19 Makinioti H, Hasegawa K, Lakoumentas J, et al. The role of respiratory syncytial virus- and rhinovirus-induced bronchiolitis in recurrent wheeze and asthma – A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33:E13741.
- 20 Brunwasser SM, Snyder BM, Driscoll AJ, et al. Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2020;8:795-806.
- 21 Ebert T, Tran N, Schurgers L, et al. Ageing – oxidative stress, PTMs and disease. *Mol Aspects Med* 2022;86:101099.
- 22 Audag N, Cnockaert P, Reyckler G, et al. Consensus on Nasal Irrigation in Infants: a Delphi study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2023;132:674-683.
- 23 Ramalingam S, Cai B, Wong J, et al. Antiviral innate immune response in non-myeloid cells is augmented by chloride ions via an increase in intracellular hypochlorous acid levels. *Sci Rep* 2018;8:13630.
- 24 Singh S, Sharma N, Singh U, et al. Nasopharyngeal wash in preventing and treating upper respiratory tract infections: could it prevent COVID-19? *Lung India* 2020;37:246-251.
- 25 Baxter AL, Schwartz KR, Johnson RW, et al. Rapid initiation of nasal saline irrigation to reduce severity in high-risk COVID+ outpatients. *Ear Nose Throat J* 2022;1455613221123737.
- 26 Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S, et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2016;105:292-296.
- 27 Baraldi E, Midulla F, Esposito S. Virus respiratorio sinciziale e bronchiolite, tutto quello che i genitori devono sapere. Ecco come riconoscere la malattia e cosa fare (<https://sip.it/2021/11/19/virus-respiratorio-sinciziale-e-bronchiolite-tutto-cio-che-i-genitori-devono-sapere>).
- 28 Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, et al. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J Infect Dis* 2007;195:1126-1136.
- 29 Hu M, Bogoyevitch MA, Jans DA. Respiratory syncytial virus matrix protein is sufficient and necessary to remodel host mitochondria in infection. *Cells* 2023;12:1311.
- 30 Black MM, Hurley KM. Investment in early childhood development. *Lancet* 2014;384:1244-1245.
- 31 Ferolla FM, Hijano DR, Acosta PL, et al. Macronutrients during pregnancy and life-threatening respiratory syncytial virus infections in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(9): 983-990.
- 32 Cook DG, Carey IM, Whincup PH, et al. Effect of fresh fruit consumption on lung function and wheeze in children. *Thorax* 1997;52:628-633.
- 33 Hussain SA, Grayson MH. Chronic allergy signaling: is it all stressed-out mitochondria? *Fac Rev* 2022;11:37.
- 34 Pomés A, Davies JM, Gadermaier G, et al. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: providing a common language. *Mol Immunol* 2018;100:3-13.
- 35 Scheurer S, Toda M, Vieths S. What makes an allergen? *Clin Exp Allergy* 2015;45:1150-1161.
- 36 Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1550-1560.
- 37 Moreno-Solis G, Dela Torre-Aguilar MJ, Torres-Borrego J, et al. Oxidative stress and inflammatory plasma biomarkers in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Respir J* 2017;11:839-846.
- 38 Turi KN, McKennan C, Gebretsadik T, et al. Unconjugated bilirubin is associated with protection from early-life wheeze and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:128-138.
- 39 Vitek L, Tiribelli C. Bilirubin: the yellow hormone? *J Hepatol* 2021;75:1485-1490.
- 40 Martínez SS, Huang Y, Acuna L, et al. Role of selenium in viral infections with a major focus on SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci* 2021;23:280.
- 41 Gurkan F, Atamer Y, Ece A, et al. Relationship among serum selenium levels, lipid peroxidation, and acute bronchiolitis in infancy. *Biol Trace Elem Res* 2004;100:97-104.
- 42 Sadeghsoltani F, Mohammadzadeh I, Safari MM, et al. Zinc and respiratory viral infections: important trace element in anti-viral response and immune regulation. *Biol Trace Elem Res* 2022;200:2556-2571.
- 43 Xue M, Wang Q, Pang B, et al. Association between circulating zinc and risk for childhood asthma and wheezing: a meta-analysis on 21 articles and 2205 children. *Biol Trace Elem Res* 2024;202:442-453.
- 44 Orhan C, Er B, Deeh PBD, et al. Different sources of dietary magnesium supplementation reduces oxidative stress by regulation Nrf2 and NF-κB signaling pathways in high-fat diet rats. *Biol Trace Elem Res* 2021;199:4162-4170.
- 45 Ferolla FM, Yfran EW, Ballerini MG, et al. Serum vitamin D levels and life-threatening respiratory syncytial virus infection in previously healthy infants. *J Infect Dis* 2022;226:958-66.
- 46 Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, et al. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:E65835.
- 47 Wimalawansa SJ. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology (Basel)* 2019;8:30.
- 48 Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* 2009;158:20-25.
- 49 Ríos J, Valero-Jara V, Thomas-Valdés S. Phytochemicals in breast milk and their benefits for infants. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62:6821-6836.
- 50 Lubrano C, Parisi F, Cetin I. Impact of maternal environment and inflammation on fetal neurodevelopment. *Antioxidants (Basel)* 2024;13:453.
- 51 Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, et al. RSV prevention in all infants: which is the most preferable strategy? *Front Immunol* 2022;13:880368.
- 52 Mackenzie KJ, Anderton SM, Schwarze J. Viral respiratory tract infections and asthma in early life: cause and effect? *Clin Exp Allergy* 2014;44:9-19.
- 53 Buonsenso D, Di Gennaro L, De Rose C, et al. Long-term outcomes of pediatric infections: from traditional infectious diseases to long COVID. *Future Microbiol* 2022;17:551-571.
- 54 Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020;12:236.
- 55 Elmadfa I, Meyer A, Nowak V, et al. European Nutrition and Health Report 2009. *Forum Nutr* 2009;62:1-405.
- 56 Das A. The emerging role of microplastics in systemic toxicity: Involvement of reactive oxygen species (ROS). *Sci Total Environ* 2023;895:165076.
- 57 Nediani C, Dinu M. Oxidative stress and inflammation as targets for novel preventive and therapeutic approaches in non-communicable diseases II. *Antioxidants (Basel)* 2022;11:824.
- 58 Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and Inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Front Immunol*. 2018 Jan 10;8:1960.