

Quando il wheezing prescolare non è broncospasmo

When preschool wheezing is not bronchospasm

Federica Di Domenico, Claudia Esposito, Giuseppina Campana, Maria Francesca Gicchino, Margherita Internicola, Carlo Capristo

UOSD Neonatologia, DAI Materno Infantile, AOU “Luigi Vanvitelli”, Napoli

Corrispondenza: Carlo Capristo **e-mail:** carlo.capristo@unicampania.it

Riassunto: Il *wheezing* (respiro sibilante) è un sintomo respiratorio molto comune in età pediatrica. In questa *review* abbiamo riassunto le più comuni cause di respiro sibilante. Un bambino su tre soffre di *wheezing* acuto prima dei tre anni. Almeno un episodio si verifica in circa il 37-56% dei lattanti. Il *wheezing* ricorrente, definito come tre o più episodi in un periodo di 6 mesi, si verifica nell'8-16% dei lattanti. Il *wheezing* può essere benigno e autolimitante, oppure l'inizio di una patologia respiratoria o non respiratoria. Il ruolo del pediatra è di diagnosticarne la causa il prima possibile, così come impostare, se necessario, una terapia adeguata e stemperare l'apprensione dei genitori. Viene qui esposto anche un approccio diagnostico al *wheezing*, soffermandoci sui test diagnostici più adeguati in caso di sospetto diagnostico.

Parole chiave: *wheezing*, respiro sibilante, *wheezing* prescolare, asma.

Summary: Wheezing in infancy is a common presentation with many potential causes. In this review, we summarize the most common etiologies of wheezing. One in three children experience at least one acute wheezing illness before the age of three years. At least one episode of wheezing occurs in about 37– 56% of infants. Recurrent wheezing, defined as three or more episodes in a 6-month period, occurs in 8–16% of infants. Wheezing may be either a benign, self-limited process or the presenting symptom of a significant respiratory or not respiratory disease. The role of the treating pediatrician is to try to reach the most likely diagnosis as quickly and efficiently as possible so that therapy, if necessary, can be instituted and the parental concerns can be addressed. A diagnostic approach to wheezing in childhood is presented in this topic review. The review is focus on which are the most suitable diagnostic tests in case of diagnostic suspect.

Keywords: wheezing, wheeze, preschool wheezing, asthma.

INTRODUZIONE

Il *wheezing* è un suono musicale continuo, udibile durante l'auscultazione del torace, che dura più di 250 msec (1). Per parlare di *wheezing* è necessario che un flusso d'aria passi attraverso una via aerea ristretta o compressa generando un suono che si riverberi a valle di essa. Può verificarsi durante l'espiazione e/o l'inspirazione e può essere acuto o cronico. È un sintomo respiratorio comune in età pediatrica, un bambino su tre soffre di *wheezing* acuto prima dei tre anni (2, 3). Almeno un episodio di *wheezing* si verifica in circa il 37-56% dei lattanti. Il *wheezing* ricorrente, definito come tre o più episodi in un periodo di 6 mesi, si verifica nell'8-16% dei lattanti (4). La causa più comune di *wheezing* nei bambini è l'asma. (5) Tuttavia, in età pediatrica altre condizioni, congenite o acquisite, possono presentarsi con respiro sibilante (**Tabella 1**).

WHEEZING ACUTO

Oltre all'asma, l'insorgenza acuta (da ore a giorni) di respiro sibilante in un bambino è spesso causata da un processo infettivo o dall'aspirazione di corpi estranei.

Infezione - La causa più comune di respiro sibilante acuto nei bambini di età inferiore ai 2 anni è la bronchiolite virale, solitamente dovuta a infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV). La storia tipica è caratterizzata da prodromi di rinorrea, tosse e febbre intermittente. L'esame obiettivo in seguito rivela congestione nasale, tachipnea, aumento del lavoro respiratorio e rantoli su tutto l'ambito polmonare.

Tab. 1: Cause di wheezing in età pediatrica

Patologie acute
Asma
Bronchiolite
Laringotracheobronchiti
Infezioni atipiche (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)
Tracheite batteriche
Aspirazione di corpi estranei
Patologie croniche
Anomalie strutturali
Tracheo-broncomalacia
Compressione/Anelli vascolari
Stenosi tracheale
Cisti/Masse mediastiniche
Tumori/Linfoadenopatie
Cardiomegalia
Anomalie funzionali
Asma
Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)
Aspirazione ricorrente
Fibrosi cistica
Immunodeficienza
Discinesia ciliare primitiva
Displasia broncopolmonare
Corpo estraneo ritenuto (trachea o esofago)
Bronchiolite obliterante
Edema polmonare
Disfunzione delle corde vocali
Malattie interstiziali polmonari

bracatura dell'arteria polmonare). Lo stridore bifasico (inspiratorio ed espiratorio) è il segno più comune in questi pazienti, ma possono presentare anche *wheezing*, distress respiratorio, infezioni respiratorie ricorrenti e apnea. I pazienti possono anche avere sintomi da compressione esofagea come difficoltà di alimentazione e vomito.

- *Masse mediastiniche*, inclusi tumori, lesioni timiche, cisti broncogene, lesioni angiomatose e ingrossamento dei linfonodi, possono causare compressione della trachea o dei bronchi, con conseguente tosse cronica e *wheezing* persistente o progressivo.
- *Malattie cardiovascolari*, come cardiopatie con grandi *shunt* da sinistra a destra (es. difetto del setto ventricolare, difetto del setto atriale, stenosi dell'arteria polmonare, ipertensione polmonare, valvola polmonare assente) e/o l'allargamento atriale sinistro (es. stenosi della valvola mitrale) possono presentarsi con *wheezing*. Il sovraccarico e la congestione venosa polmonare provocano distensione del letto vascolare polmonare, edema della parete bronchiolare, aumento della resistenza delle vie aeree e respiro sibilante (8, 9).

Cause funzionali (non strutturali) - Le cause funzionali di respiro sibilante cronico includono sindromi da aspirazione, funzione paradossa delle corde vocali, displasia broncopolmonare e alcuni disturbi rari.

- *Sindromi da aspirazione*: sono cause importanti e spesso non riconosciute di respiro sibilante ricorrente nei bambini piccoli. In molti casi a questi pazienti viene diagnosticata erroneamente l'asma difficile da controllare. Le due categorie più comuni di disturbi funzionali che portano all'aspirazione sono la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e i disturbi

L'*aspirazione di corpi estranei* dovrebbe essere sospettata in qualsiasi paziente che presenti un respiro sibilante a insorgenza improvvisa e unilaterale, anche in assenza di una chiara storia di un episodio di soffocamento.

RESPIRO SIBILANTE CRONICO O RICORRENTE

La diagnosi differenziale del respiro sibilante cronico è ampia e include anomalie strutturali, e non, dell'albero tracheobronchiale o di altre strutture toraciche.

Cause strutturali - Le anomalie strutturali sono tra le eziologie più comuni del respiro sibilante persistente che si presenta nei primi mesi di vita e non rispondono alle terapie per l'asma.

- *Anomalie dell'albero tracheobronchiale*, come la *tracheomalacia* e la *broncomalacia* congenite, possono presentarsi con una respirazione rumorosa sin dalla nascita (6). Il respiro sibilante più comunemente diventa evidente nei primi due o tre mesi dopo la nascita, di solito è monofonico e diventa più pronunciato con l'attività o nel contesto di infezioni del tratto respiratorio superiore.
- *Anelli vascolari o imbracature* possono causare l'ostruzione delle grandi vie aeree e possono provocare respiro sibilante o stridore (7). Questi includono anelli completi (es. arco aortico doppio e destro) e incompleti (es. im-

della deglutizione:

- Nella MRGE la microaspirazione cronica può causare un significativo edema ed infiammazione della mucosa e può provocare tosse cronica e respiro sibilante. I bambini con MRGE non segnalano sempre sintomi classici di reflusso, come bruciore retrosternale o vomito, ma possono presentare sintomi notturni, raucedine o *croup* ricorrente.
- I disturbi della deglutizione correlati a disfunzioni neurologiche o muscolari della faringe e/o della laringe possono provocare alterazioni della deglutizione, chiusura incompleta della glottide, riduzione del riflesso della tosse ed episodi ricorrenti di aspirazione.
- *Displasia broncopolmonare*: è un'importante causa di malattie respiratorie nei neonati pretermine, in particolare quelli con un peso alla nascita inferiore a 1250 grammi. La maggior parte dei pazienti ha una storia di sindrome da distress respiratorio neonatale.
- *Movimento paradossale delle corde vocali*: condizione riscontrata più frequentemente nei bambini più grandi, di solito adolescenti, e determinata da un'adduzione inappropriata delle corde vocali vere durante l'inspirazione con abduzione in espirazione. Ciò provoca un significativo distress respiratorio e un marcato stridore inspiratorio. (10)

Cause meno comuni di *wheezing* nei bambini includono disturbi che determinano infezioni ricorrenti e possibile sviluppo di bronchiectasie:

- *Fibrosi cistica (FC)*: i sintomi e i segni di presentazione usuali includono infezioni polmonari ricorrenti, insufficienza pancreatica e livelli elevati di cloruro nel sudore. L'iperreattività delle vie aeree è un riscontro comune nei pazienti. In uno studio su bambini piccoli con FC (età media 16 mesi), il 50% aveva *wheezing* (11).
- *Discinesia ciliare primaria*: è una malattia rara che si presenta tipicamente con tosse produttiva, tuttavia in alcuni bambini potrebbe essere associata al respiro sibilante.
- *Immunodeficienze primarie*: le infezioni virali ricorrenti del tratto respiratorio inferiore possono presentarsi con episodi intermittenti di *wheezing* dato dal danneggiamento delle vie aeree.
- *Bronchiolite obliterante*: è una malattia rara causata da una lesione epiteliale del tratto respiratorio inferiore che provoca l'ostruzione e l'obliterazione delle vie aeree distali (12). Può verificarsi dopo un danno chimico, infettivo o immunologico oppure può essere idiopatica. I pazienti solitamente presentano tachipnea, dispnea, tosse persistente e *wheezing* che non risponde alla terapia con broncodilatatori.

DIAGNOSI

L'anamnesi clinica e l'esame obiettivo spesso consentono una diagnosi accurata (13). Punti chiave della storia clinica includono la determinazione se il sintomo descritto sia realmente *wheezing*, l'indagine sui dettagli dell'insorgenza, se il *wheezing* è persistente e le caratteristiche ad esso associate.

- *È davvero wheezing?* Quando un paziente si presenta con una storia di respiro sibilante è fondamentale chiedere di descrivere ciò che effettivamente si sta vivendo o ascoltando (o dimostrarlo con un video casalingo o una registrazione audio) (14).
- *Età all'esordio*: anomalie strutturali, respiro sibilante indotto da virus e aspirazione di corpi estranei si osservano tipicamente durante la prima infanzia e in età prescolare. Altri disturbi, come la disfunzione delle corde vocali, tendono a presentarsi in età scolare fino all'adolescenza.
- *Velocità di insorgenza e persistenza*: il *wheezing persistente* che si presenta nei primi mesi di vita suggerisce un'anomalia congenita o strutturale. Al contrario, se *parossistico o intermittente* è un riscontro caratteristico nei pazienti con asma. Se persistente con *insorgenza improvvisa* è coerente con una possibile aspirazione di corpo estraneo, mentre *l'insorgenza lentamente progressiva* può essere un segno di compressione bronchiale extraluminale da parte di una massa in crescita o di un linfonodo.
- *Associazione con infezioni respiratorie virali*: il *wheezing* indotto da virus è comune nei primi mesi o anni di vita. Tra i bambini di età inferiore ai due anni, la sua incidenza nel con-

testo di malattie respiratorie è di circa il 30 % e raggiunge il picco tra i due e i sei mesi (15). Gli episodi rispondono in modo variabile ai broncodilatatori e ai glucocorticoidi sistemici, ma non agli antibiotici, agli espettoranti o agli antistaminici. Seguono periodi di benessere interrotti, nel 50 % di questi bambini, da *wheezing* ricorrente in associazioni alle successive infezioni virali. La maggior parte dei pazienti non avrà *wheezing* indotto da virus dopo i tre anni di età, ma alcuni svilupperanno l'asma.

- *Tosse associata*: la tosse è un sintomo comunemente associato al *wheezing* (16). La natura della tosse (umida o secca) può essere utile per determinare l'eziologia sottostante. La *tosse umida* deriva tipicamente da un'eccessiva produzione di muco, principalmente a causa di infezioni o infiammazioni. Al contrario broncocostrizione pura o cause strutturali di restringimento delle vie aeree sono solitamente associate a una *tosse secca*. L'asma può presentarsi con una *tosse secca* o *umida* a seconda del grado di ostruzione delle vie aeree e della quantità di muco prodotto.

La storia clinica permette inoltre di differenziare l'asma da altre cause di respiro sibilante. Le caratteristiche che favoriscono la diagnosi di asma includono :

- episodi intermittenti di respiro sibilante che di solito sono il risultato di un fattore scatenante comune (es. infezioni delle vie respiratorie superiori, cambiamenti meteorologici, esercizio fisico o allergeni);
- variazione stagionale;
- storia familiare di asma e/o atopia;
- buona risposta ai farmaci usati per l'asma;
- *Asthma predictive index* (API) positivo (4).

Le caratteristiche cliniche che suggeriscono una diagnosi diversa dall'asma includono invece:

- scarsa risposta ai farmaci per l'asma;
- una storia di problemi respiratori neonatali o perinatali e respiro sibilante sin dalla nascita, che suggerisce un'anomalia congenita;
- *wheezing* associato all'alimentazione o al vomito, che può derivare da MRGE o deglutizione compromessa, complicata dall'aspirazione;
- una storia di soffocamento, specialmente con tosse associata o mancanza di respiro, che suggerisce un'aspirazione di corpo estraneo;
- respiro affannoso con lieve tosse, più frequente in caso di causa ostruttiva puramente meccanica piuttosto che di asma, in cui la tosse è invece una componente importante nei bambini;
- sintomi che variano con i cambiamenti di posizione, possono essere causati da tracheomalacia, broncomalacia o anelli vascolari;
- scarso aumento di peso e infezioni ricorrenti dell'orecchio o dei seni paranasali, che suggeriscono FC, immunodeficienza o discinesia ciliare primitiva.

ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo generale di un bambino con *wheezing* dovrebbe includere la misurazione del peso e dell'altezza, i parametri vitali inclusa la saturazione di ossigeno, un esame completo del polmone e del torace e l'ispezione delle dita per riscontrare la presenza di cianosi o *clubbing*. Questi ultimi risultati suggeriscono la presenza di una malattia diversa dall'asma.

L'esame del torace dovrebbe concentrarsi su:

- *ispezione* per la presenza di distress respiratorio, tachipnea, rientramenti o anomalie strutturali. Valutare un aumento del diametro antero-posteriore (AP) associato a iperinflazione cronica, oscillazioni esagerate della pressione intratoracica o scoliosi complicata dalla compressione delle vie aeree;
- *palpazione* per rilevare linfadenopatia sopratracheale o deviazione tracheale;

- *percussione* per definire la posizione del diaframma e rilevare le differenze di risonanza tra le regioni polmonari;
- *auscultazione* per identificare le caratteristiche e la posizione del *wheezing*, nonché le variazioni nella penetrazione di aria tra le diverse regioni polmonari. Una fase espiratoria prolungata suggerisce un restringimento delle vie aeree. Il *wheezing* causato da un'ostruzione delle vie aeree più grandi (es. anello vascolare, tracheomalacia) ha un carattere acustico costante su tutto l'ambito polmonare, ma varia in intensità a seconda della distanza dal sito dell'ostruzione. Al contrario, il suono varia da un punto all'altro del polmone nel contesto di un'ostruzione delle piccole vie aeree (es. asma, FC). La presenza di respiro sibilante focale è solitamente indicativa di un'anomalia delle vie aeree localizzata e per lo più strutturale e, pertanto, è giustificata la valutazione delle vie aeree mediante *imaging* o broncoscopia. I crepitii inspiratori precoci sono spesso presenti nei pazienti con asma a causa dell'aria che scorre attraverso le secrezioni o le vie aeree leggermente chiuse durante l'inspirazione. I crepitii inspiratori tardivi sono solitamente associati a malattia polmonare interstiziale e insufficienza cardiaca congestizia precoce (17).
- *valutazione della risposta alla terapia*. Il marcato miglioramento del *wheezing* immediatamente (entro pochi minuti) dopo la terapia con broncodilatatori è indicativo di asma, tuttavia, una risposta parziale o negativa potrebbe non escludere la diagnosi. Se si sospetta ancora l'asma in un paziente con sintomi cronici o persistenti, la combinazione di glucocorticoidi inalatori e broncodilatatori per almeno due settimane (o da cinque a sette giorni di glucocorticoidi orali se il paziente ha sintomi più gravi) può portare a un miglioramento significativo nei sintomi e aiuta a fare la diagnosi. Un ulteriore esame è indicato se la risposta a questa terapia è inadeguata o se si sospetta ancora una condizione di comorbilità in un paziente che ha avuto una risposta positiva al broncodilatatore.

Quindi l'esame obiettivo dovrebbe anche concentrarsi sui reperti extrapolmonari. L'esame cardiaco include l'auscultazione dei soffi e la valutazione dei segni di insufficienza cardiaca. L'esame della cute per la ricerca di eczema (comune nei pazienti atopici) o altre lesioni cutanee può aiutare nella diagnosi. L'esame nasale può rivelare segni di rinite allergica, sinusite o polipi nasali. La presenza di polipi nasali nei bambini richiede una valutazione per escludere la FC.

IMAGING

La radiografia del torace (A-P e L-L) dovrebbe essere effettuata nei bambini con sibili di nuova insorgenza di eziologia indeterminata o sibili cronici e persistenti che non rispondono alle terapie. Non è necessario, invece, ottenere una radiografia del torace ad ogni riacutizzazione nei bambini con asma, a meno che non ci sia un'indicazione specifica. La radiografia può aiutare a distinguere tra una malattia diffusa da una focale. La presenza di iperinflazione generalizzata suggerisce intrappolamento d'aria diffuso e malattia delle vie aeree (es. asma). Al contrario lesioni localizzate suggeriscono anomalie strutturali o la presenza di un corpo estraneo. Una radiografia del torace può anche rilevare malattie polmonari parenchimali, atelettasie e, in alcuni casi, aree di bronchiectasie.

Altri studi radiologici possono essere utili in casi selezionati:

- La tomografia computerizzata (TC) del torace può fornire un'anatomia dettagliata del mediastino, delle grandi vie aeree e del parenchima polmonare.
- La risonanza magnetica per immagini (MRI) con contrasto o la *Multidetector Computed Tomography* (MDCT) (7) rappresentano lo studio di scelta quando si sospetta un anello vascolare o un'imbracatura.
- Uno studio sulla deglutizione con videofluoroscopia è suggerito nei bambini di età <2 anni senza patologia neurologica che presentano sibili ricorrenti che non rispondono ai broncodilatatori o ai corticosteroidi sia inalatori che sistemici, per identificare una possibile disfunzione della deglutizione (18).

Altre indagini

- I *Test di funzionalità polmonare* (PFT) sono una componente importante della valutazione diagnostica di un bambino sibilante. Il PFT infantile è utile per valutare l'ostruzione delle vie aeree. Può essere utilizzato anche per quantificare la risposta ai broncodilatatori (5, 19, 20). Nei bambini più grandi che collaborano, il PFT con cicli flusso-volume inspiratorio ed espiratorio è utile per determinare la presenza, il grado e la posizione dell'ostruzione delle vie aeree, nonché la risposta ai broncodilatatori. Il test di provocazione con metacolina e il test da sforzo possono confermare l'iperreattività delle vie aeree nei pazienti per i quali la diagnosi di asma è ancora in discussione.
- Sono pochi gli *esami di laboratorio* utili nella valutazione iniziale del bambino sibilante. L'emocromo completo è importante nei pazienti con sintomi cronici o sistemici e può rivelare anemia, leucocitosi o leucopenia. I livelli di immunoglobuline possono essere utilizzati per lo screening delle immunodeficienze. L'immunoglobulina E (IgE) elevata può essere indicativa di un processo allergico. Il *prick test* cutaneo può essere utile nel paziente con segni e sintomi indicativi di allergie ambientali.
- Le *indagini virologiche* possono essere utili per confermare l'eziologia del *wheezing* nei neonati e nei bambini piccoli che presentano sintomi indicativi di bronchiolite. Essi, tuttavia, non sono raccomandati di routine. È possibile, eseguire i *test sierologici* per l'infezione da Micoplasma, riconosciuta anch'essa come una delle possibili cause di *wheezing*, che predispone i bambini al successivo sviluppo di asma (21).
- Il *test del sudore* è indicato nei bambini con problemi polmonari cronici, incluso il *wheezing*. Nella maggior parte dei pazienti la FC viene diagnosticata alla nascita grazie allo screening neonatale. Tale test, tuttavia, può presentare una certa percentuale di falsi negativi. Dunque, se permane il sospetto clinico della malattia, ad esempio nel caso di presenza di diarrea o ritardo di crescita, o con sintomi polmonari persistenti/ricorrenti, specialmente quando il *wheezing* è associato a una tosse produttiva cronica (22) risulta opportuno effettuare un test del sudore.
- La broncoscopia rigida viene utilizzata nei pazienti con insorgenza improvvisa di respiro sibilante e sospetta aspirazione di corpo estraneo. La broncoscopia flessibile può identificare anomalie strutturali, inclusa la malacia delle vie aeree. La nasofaringoscopia è utile principalmente nei casi in cui si sospetti un'anomalia o una disfunzione delle corde vocali. La broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL) è utile nei casi di sospetta infezione o aspirazione (18).
- *PH-impedenziometria esofagea*. La MRGE è comune tra i bambini di età <2 anni con sibili ricorrenti. Pertanto, il monitoraggio del pH esofageo nelle 24 ore è suggerito nei neonati e nei bambini con sibili ricorrenti, in particolare nei bambini <2 anni di età che non rispondono ai broncodilatatori o ai glucocorticoidi inalatori o sistemici, poiché i sintomi del RGE possono essere lievi in questa fascia di età (18). La valutazione per MRGE è suggerita anche per i bambini più grandi, soprattutto se hanno sintomi suggestivi. Una risposta positiva alla terapia empirica, con relativa riduzione dell'acidità gastrica, può essere utilizzata per supportare una presunta diagnosi (13). L'impedenziometria è una tecnica che consente la misurazione di tutti gli episodi di reflusso, inclusi quelli debolmente acidi o alcalini. Di solito viene utilizzato in combinazione con il monitoraggio del pH (23).

CONCLUSIONI

Il *wheezing* è un suono facilmente auscultabile in età pediatrica e preoccupa i genitori, spesso anche più del dovuto. È importante per il pediatra stabilirne la causa. Visto il corollario molto ampio di diagnosi differenziali questa non si rivela sempre di facile intuizione. Un'attenta analisi anamnestica e l'esame obiettivo possono guidarci nella diagnosi e, laddove il sospetto si avvicini ad una patologia meno comune, ricorrere al giusto test diagnostico è fondamentale. Per il pediatra resta una sfida che con l'esperienza e i mezzi odierni può essere vinta.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Loudon R, Murphy RL Jr. *Lung sounds*. Am Rev Respir Dis 1984; 130:663.
- (2) Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. *Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:661.
- (3) Bloomberg GR. *Recurrent wheezing illness in preschool-aged children: assessment and management in primary care practice*. Postgrad Med 2009; 121:48.
- (4) Muglia C, Oppenheimer J. *Wheezing in Infancy: An Overview of Recent Literature*. Pediatric allergy and immunology 2017; 17: 67.
- (5) Martinati LC, Boner AL. *Clinical diagnosis of wheezing in early childhood*. Allergy 1995; 50:701.
- (6) Finder JD. *Understanding airway disease in infants*. Curr Probl Pediatr 1999; 29:65.
- (7) McLaren CA, Elliott MJ, Roebuck DJ. *Vascular compression of the airway in children*. Paediatr Respir Rev 2008; 9:85.
- (8) Moss AJ, McDonald LV. *Cardiac disease in the wheezing child*. Chest 1977; 71:187.
- (9) Tanabe T, Rozycki HJ, Kanoh S, et al. *Cardiac asthma: new insights into an old disease*. Expert Rev Respir Med 2012; 6:705.
- (10) Maturo S, Hill C, Bunting G, et al. *Pediatric paradoxical vocal-fold motion: presentation and natural history*. Pediatrics 2011; 128:e1443.
- (11) Hiatt P, Eigen H, Yu P, et al. *Bronchodilator responsiveness in infants and young children with cystic fibrosis*. Am Rev Respir Dis 1988; 137:119.
- (12) Moonnumakal SP, Fan LL. *Bronchiolitis obliterans in children*. Curr Opin Pediatr 2008; 20:272.
- (13) Chipps BE. *Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms*. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 104:279.
- (14) Mellis C. *Respiratory noises: how useful are they clinically?* Pediatr Clin North Am 2009; 56:1.
- (15) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332:133.
- (16) Goldsobel AB, Chipps BE. *Cough in the pediatric population*. J Pediatr 2010; 156:352.
- (17) Tinker E, Charles MD. *Not all that wheezes is asthma*. Emergency medicine news, 2001. Vol 23, Issue 8, p.36,57.
- (18) Ren CL, Esther CR Jr, Debley JS, et al. *Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2016;194:3.
- (19) Morgan WJ, Geller DE, Tepper RS, et al. *Partial expiratory flow-volume curves in infants and young children*. Pediatr Pulmonol 1988;5:232.
- (20) Hilman BC. *Evaluation of the wheezing infant*. Allergy Proc 1994; 15:1.
- (21) Principi N, Esposito S. *Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory-tract infections*. Lancet Infect Dis 2001; 1:334.
- (22) Fireman P. *The wheezing infant*. Pediatr Rev 1986; 7:247.
- (23) Salvatore S, Arrigo S, Luini C, et al. *Esophageal impedance in children: symptom-based results*. J Pediatr 2010; 157:949.