

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## PNEUMOLOGIA PEDIATRICA INCONTRA GLI ALTRI SPECIALISTI

L'ecografia polmonare nel neonato:  
luci ed ombre  
Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree:  
quali raccomandazioni  
dalle linee guida internazionali?  
Asma e anafilassi in età pediatrica

Anomalie di crescita nei bambini  
e adolescenti con patologie respiratorie croniche  
Novità in tema di prevenzione  
e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale  
La terapia inalatoria nel primo anno di vita...  
tra incubo delle mamme e nuove prospettive!



# INDICE

## Editoriale

### *View point*

Francesca Santamaria

## L'ecografia polmonare nel neonato: luci ed ombre

### *Neonatal lung ultrasound: pros and cons*

Fiorella Migliaro, Letizia Capasso, Francesco Raimondi

## Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree: quali raccomandazioni dalle linee guida internazionali?

### *Gastro-esophageal reflux and respiratory symptoms: an update from the latest international guidelines*

Paolo Quitadamo e Annamaria Staiano

## Asma e anafilassi in età pediatrica

### *Asthma and anaphylaxis in childhood*

Giampaolo Ricci, Costanza Di Chiara, Francesca Cipriani

## Anomalie di crescita nei bambini e adolescenti con patologie respiratorie croniche

### *Growth abnormalities in children and adolescents with chronic respiratory diseases*

Marina Attanasi, Maria Loredana Marcovecchio, Sabrina Di Pillo, Francesco Chiarelli

## Novità in tema di prevenzione e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale

### *Respiratory syncytial virus: what's new in prevention and treatment?*

Alessandra Mayer, Susanna Esposito

## La terapia inalatoria nel primo anno di vita... tra incubo delle mamme e nuove prospettive!

### *Aerosol therapy in the first year of life... between mothers' nightmare and new perspectives!*

Alessandro Volpini, Maria Barbato, Clarita Costarelli, Paolo Simone, Luciana Migliozi

# Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 59 - Settembre 2015

## Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

## Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

## Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

## Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

## Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.giannineditore.it

## Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

## Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di settembre 2015

# Anomalie di crescita nei bambini e adolescenti con patologie respiratorie croniche

*Growth abnormalities in children and adolescents with chronic respiratory diseases*

**Marina Attanasi, Maria Loredana Marcovecchio, Sabrina Di Pillo, Francesco Chiarelli**  
*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Chieti*

**Corrispondenza:** MariaLoredana Marcovecchio **email:** m.marcovecchio@unich.it

**Riassunto:** I bambini e gli adolescenti con patologie croniche possono presentare gradi variabili di compromissione dell'accrescimento staturale, che possono contribuire ad una riduzione dell'altezza finale. La tematica "patologie respiratorie croniche e crescita" presuppone lo studio di due aspetti principali:

- l'influenza che le patologie respiratorie croniche possono avere sulla crescita staturale-ponderale;
- le conseguenze che uno scarso accrescimento può esercitare sullo sviluppo dell'apparato respiratorio.

Per quanto riguarda il primo aspetto, è ben noto che l'esordio di malattie respiratorie croniche, come l'asma e la Fibrosi Cistica, durante l'infanzia e l'adolescenza può influire negativamente sulla crescita staturale-ponderale e sullo sviluppo puberale, attraverso diversi meccanismi connessi alla patologia stessa, allo stato nutrizionale e alla terapia. In questo articolo tratteremo le variazioni del modello di accrescimento in bambini e adolescenti affetti da patologie respiratorie croniche, con particolare riferimento all'asma bronchiale e alla Fibrosi Cistica.

**Parole chiave:** asma, Fibrosi Cistica, bambini, adolescenti, malattie respiratorie, ritardo di crescita

**Key words:** asthma, cystic fibrosis, children, adolescents, respiratory diseases, growth failure

## INTRODUZIONE

La crescita durante l'infanzia e l'adolescenza è un processo strettamente regolato da fattori genetici, ormonali, nutrizionali e ambientali. Tra i fattori ormonali, un ruolo principale è svolto dall'asse ormone della crescita (GH)/fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1), dagli ormoni tiroidei e dagli steroidi sessuali. Mentre nella prima infanzia l'accrescimento dipende in maniera prioritaria dalla nutrizione, dopo i due anni di vita il fattore più importante è rappresentato dal GH. Durante la fase di sviluppo puberale, un ruolo importante sull'accrescimento staturale è anche svolto dagli ormoni sessuali.

## MECCANISMI ALLA BASE DI ANOMALIE DELLA CRESCITA NELLE PATOLOGIE CRONICHE

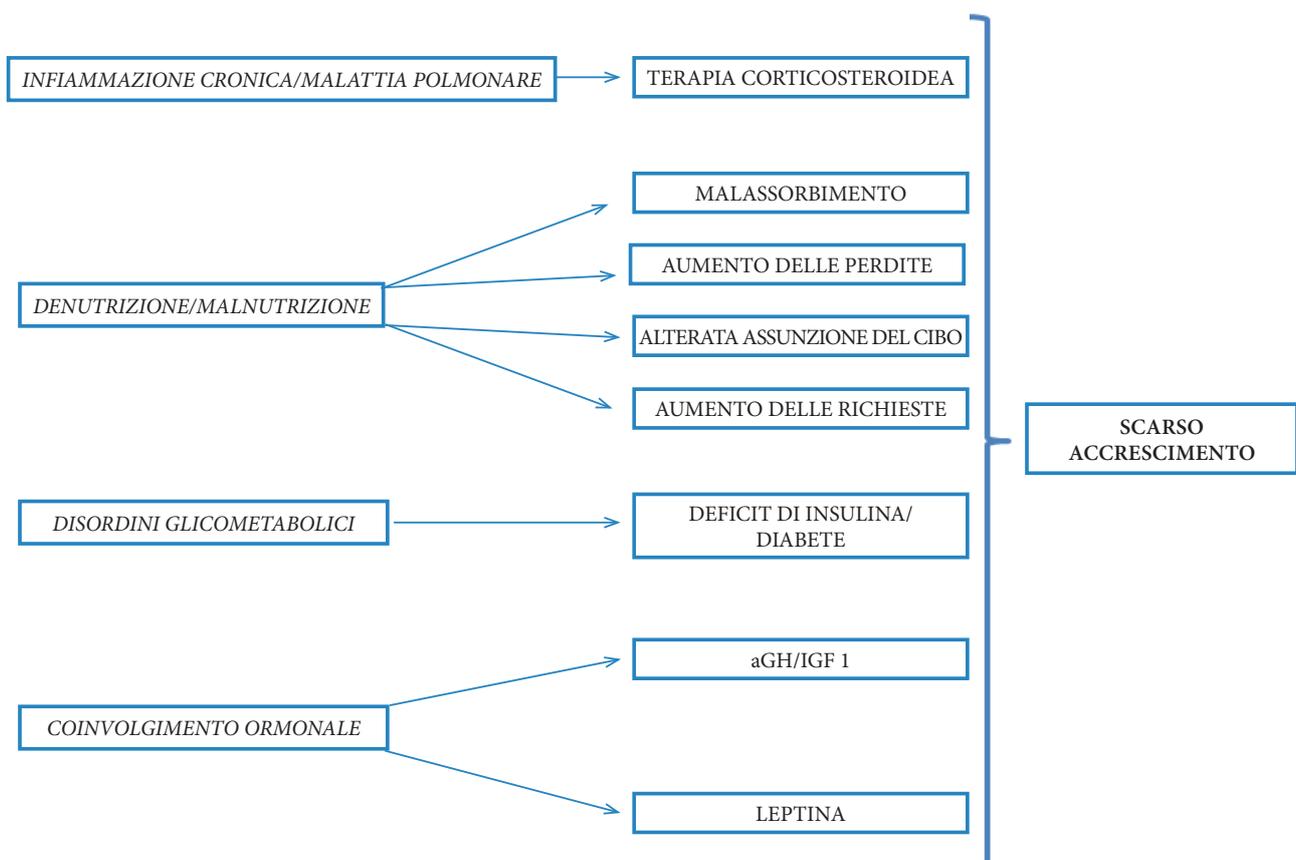
Lo scarso accrescimento è una importante complicanza delle malattie croniche con esordio durante l'infanzia e l'adolescenza e la sua eziologia è multifattoriale. I principali fattori coinvolti sono: denutrizione e/o malnutrizione, infiammazione cronica e malattia polmonare, nonché terapia corticosteroidica orale e/o inalatoria (1). Fattori genetici e disordini metabolici ed endocrini possono avere un ruolo nella patogenesi del difetto di crescita anche nel contesto di patologie croniche (figura 1).

Sebbene sia opportuno considerare i meccanismi specifici di ogni singola patologia, esistono elementi in comune che contribuiscono alle anomalie di crescita, come le terapie farmacologiche, la patologia stessa e la combinazione di entrambi. Questi fattori in associazione ad altri elementi, quali la durata, la gravità e l'attività della malattia, la malnutrizione e la ridotta attività fisica, possono spiegare lo scarso accrescimento nei bambini e negli adolescenti con patologie croniche respiratorie (1,2). Varie citochine infiammatorie, in particolar modo l'interleuchina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e l'interleuchina-6 (IL-6), possono modulare individualmente o in associazione la crescita nei bambini. Queste molecole possono agire mediante meccanismi sistemici e/o locali sulla cartilagine di accrescimento delle ossa

lunghe (3). Infine, anche il trattamento utilizzato in diverse patologie croniche, in particolare quello corticosteroidico, può influenzare il metabolismo osseo e conseguentemente avere un effetto negativo sulla crescita somatica di bambini e adolescenti (4).

Per quanto riguarda la relazione tra crescita e patologie respiratorie croniche, essa è stata studiata principalmente per l'asma e la Fibrosi Cistica (FC), le due patologie croniche dell'apparato respiratorio più frequentemente associate a disturbi della crescita e pubertà, sebbene tra queste vadano anche annoverati la discinesia ciliare primitiva, il sequestro polmonare e le pneumopatie interstiziali. Nell'asma i dati in merito a tale relazione sono talora contrastanti, data la presenza di diversi fattori che possono intervenire, come la gravità della malattia e la terapia corticosteroidica. Nella FC il malassorbimento rende ancor più complesso lo studio degli effetti della malattia sull'accrescimento (2).

**Fig 1.** Patogenesi dello scarso accrescimento nelle patologie respiratorie croniche [modificata da Scaparrotta et al. (21)].



### CRESCITA NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI CON ASMA BRONCHIALE

L'asma bronchiale è la malattia cronica più frequente tra i bambini in età scolare. La *World Health Organization* (WHO) include l'asma tra i maggiori disordini patologici cronici, considerandola un problema di salute pubblica mondiale di prioritaria importanza. Nelle ultime due decadi la prevalenza dell'asma è stata in costante aumento raggiungendo proporzioni epidemiche.

Il Programma di Sorveglianza Nazionale per l'asma dei Centri per il controllo e la prevenzione della malattia ha rivelato che la prevalenza di tale patologia nei bambini di età compresa tra 0-17 anni è incrementata con un tasso dell'1.4 % per anno dal 2001 al 2010 (5).

I primi autori a descrivere l'associazione tra asma e compromissione dell'accrescimento staturale furono Cohen *et al* nel 1940, riportando un rilevante ritardo nell'accrescimento in bam-

bini affetti da asma, che in un primo momento si manifestava con perdita di peso e, successivamente, con un rallentamento dell'accrescimento staturale e della maturazione scheletrica (6). Tali alterazioni venivano a riequilibrarsi con il controllo della malattia. Altri autori hanno evidenziato come l'asma di grado moderato-severo possa determinare un ritardo nella comparsa dello scatto di crescita puberale, indipendentemente dal trattamento (7).

L'asma può compromettere la crescita nei bambini attraverso diversi meccanismi; alcuni di questi sono direttamente legati alla malattia, come un suo esordio precoce, la sua durata e gravità, mentre altri sono correlati alla presenza di deformità toraciche, all'ipossiemia, all'alterata funzione polmonare, all'incrementata domanda metabolica per l'aumento del lavoro respiratorio e ai processi allergici sottostanti (8).

Per cogliere meglio i rapporti fra asma e accrescimento non basta tenere conto solo delle diverse espressioni cliniche della malattia, ovvero delle forme lievi, moderate e gravi o intermittenti e persistenti, ma è necessario ricordare che l'accrescimento non segue un andamento perfettamente lineare, ma presenta due periodi di accelerazione, uno nei primi due anni di vita e l'altro durante la pubertà. Dati questi presupposti si può prevedere che una forma di asma lieve avrà un'influenza modesta o nulla fra i 2 e i 10 anni, quando la velocità di crescita è più lenta, mentre le ripercussioni sulla crescita saranno maggiori per forme di asma grave durante fasi di accelerato accrescimento, come la pubertà. In effetti da una indagine longitudinale della durata di 10 anni condotta da Martin *et al* emergeva non solo che è l'asma persistente a ridurre la crescita, ma anche che il blocco si verifica soprattutto a partire dai 10 anni, con un picco a 14 anni (9).

Sembra, inoltre, che l'atopia possa avere un ruolo nelle turbe di crescita dei bambini asmatici. In uno studio che comprendeva bambini e adolescenti con asma o rinite allergica, infatti, si evidenziava che la bassa statura era più frequente nei soggetti atopici rispetto a quelli non atopici, anche se questi dati non sono stati confermati da tutti gli studi presenti in letteratura (10). Di particolare importanza è anche l'effetto che l'asma può avere sulla produzione del GH. È stato ipotizzato, infatti, che i bambini asmatici, soprattutto se presentano sintomi notturni e disturbi del sonno, possono avere alterazioni del rilascio del GH (1).

Ad oggi, uno dei più importanti fattori implicati nello scarso accrescimento nei bambini e adolescenti asmatici è il trattamento con corticosteroidi. L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree ed i corticosteroidi inalatori rappresentano i principali farmaci in grado di ridurre il processo infiammatorio alla base di tale patologia. Nonostante ciò, è noto che i corticosteroidi inalatori sono in grado di inibire molti mediatori chiave coinvolti nella crescita, determinando una riduzione della secrezione e azione del GH, dell'azione dei fattori insulino-simili, della sintesi di collagene e della produzione degli androgeni surrenalici (2). Si è dimostrato che nei bambini in età prepuberale l'utilizzo di corticosteroidi inalatori determinava una riduzione della velocità di crescita, risultante in una diminuzione della crescita lineare di circa 0.5-3.0 cm (in media, circa 1 cm) (11). Sebbene sia stato documentato che la velocità di crescita ritorna a valori normali entro qualche anno dalla sospensione della terapia corticosteroidica, non è ancora noto l'effetto a lungo termine che tale riduzione della velocità di crescita può avere sull'altezza finale (12).

Il "Childhood Asthma Management Program" è il primo studio randomizzato controllato che presenti come principale *outcome* la valutazione dell'influenza che il trattamento corticosteroidico ha sulla crescita (11).

In questo studio, i bambini venivano assegnati in modo casuale al gruppo di trattamento con budesonide (200 µg) o con nedocromile sodico (8 mg) o al gruppo placebo, somministrati due volte al giorno. Si osservava che i soggetti trattati con budesonide presentavano un incremento medio in altezza di 1.1 cm in meno rispetto al gruppo placebo e che tale differenza era principalmente documentata durante il primo anno di trattamento steroideo.

I dati attualmente disponibili che studiano la relazione tra l'asma e la crescita sono influenzati da numerose variabili, come il quadro clinico, l'opzione di trattamento e la differente metodologia utilizzata negli studi, che rendono molto più complicato distinguere quali siano i fattori realmente responsabili del ritardo di crescita nei bambini e negli adolescenti con asma. Per

questo sono necessari ulteriori studi longitudinali correttamente disegnati per poter chiarire quanto l'asma o il trattamento corticosteroideo possano influenzare direttamente la crescita.

## CRESCITA NEI BAMBINI E ADOLESCENTI CON FIBROSI CISTICA

Ridotto accrescimento staturale e inadeguato incremento ponderale sono problemi comuni nei bambini con FC, che rappresenta il più comune disordine genetico tra i caucasici, determinato da mutazioni del gene CFTR, localizzato sul cromosoma 7. Tali mutazioni si traducono in una ridotta o assente attività della proteina CFTR, una proteina canale di membrana AMP ciclico-dipendente regolatrice del trasporto epiteliale dello ione Cl<sup>-</sup> e dell'H<sub>2</sub>O principalmente nelle cellule degli apparati respiratorio, gastrointestinale, epatobiliare e riproduttivo e delle ghiandole sudoripare (2).

La valutazione della crescita nei bambini con FC è essenziale per il monitoraggio dell'attività di malattia e la risposta alla terapia. Già nel 1950 si documentava una riduzione del peso alla nascita nei bambini con FC rispetto ai controlli, confermata successivamente da altri studi. Lo scarso accrescimento è, infatti, una delle caratteristiche di presentazione della malattia dopo il periodo neonatale (13). Nei bambini affetti da FC identificati con lo *screening* neonatale, la crescita era alterata già all'età di 6 settimane, con una riduzione della lunghezza in media intorno al 35° percentile e una riduzione del peso anche maggiore (14). Il difetto di crescita nei bambini con FC risultava essere più marcato durante l'adolescenza rispetto all'epoca pre-puberale (10°-25° percentile) e si associava ad un ritardo di maturazione scheletrica, esordio puberale, scatto di crescita puberale e raggiungimento dell'altezza finale (13).

Byard definiva lo scarso accrescimento nella FC come "una serie di piccoli deficit negli incrementi della crescita", concludendo che l'effetto cumulativo del malfunzionamento cronico digestivo e polmonare, piuttosto che il deficit metabolico di base, erano responsabili del ritardo di crescita osservato nella FC (15). In vari studi si documentava l'esistenza di un recupero del deficit di crescita dopo la diagnosi (13). Secondo alcuni autori, il recupero di crescita staturale avviene intorno a 1-2 anni, mentre quello ponderale si normalizza intorno a 1-5 anni (16). Secondo altri, nonostante un buon management, un corretto supporto nutrizionale e il recupero del ritardo di crescita, il deficit staturale-ponderale tende a persistere fino all'età adulta (17).

Nessuno studio ha osservato possibili correlazioni tra lo scarso accrescimento nei bambini con FC e specifiche mutazioni del gene CFTR. Nonostante ciò, il variabile quadro clinico dei pazienti con FC può essere attribuito, almeno in parte, a specifici genotipi del locus CFTR. La mutazione  $\Delta F508$  è la principale alterazione genica causa della FC. Una stretta associazione si osserva tra la mutazione  $\Delta F508$  e l'insufficienza pancreatica, relazione che potrebbe spiegare il difetto di crescita nei pazienti con questa mutazione, specialmente nei bambini omozigoti per tale alterazione genica (18). Attualmente sono necessari ulteriori studi per chiarire se esiste una specifica mutazione che si possa associare al difetto di crescita nei bambini con FC. La denutrizione e la malnutrizione nella FC possono risultare da un malassorbimento, da un incremento delle perdite, da un intake inappropriato o ridotto oppure da un aumento delle richieste (2).

La perdita dell'energia in tali pazienti ha diverse cause:

- una inadeguata secrezione enzimatica da parte del pancreas;
- una ridotta permeabilità intestinale ai nutrienti dovuta all'alterata secrezione dello ione cloro e all'aumentata viscosità del muco nel lume intestinale;
- una diminuzione dell'area di assorbimento;
- un'alterata motilità intestinale nei pazienti con resezione intestinale (specialmente in quelli con ileo da meconio e volvolo) (16).

La perdita di energia osservata nei bambini con FC è dovuta quindi alla steatorrea, al ridotto *intake* di cibo e alle aumentate richieste energetiche, che possono portare all'instaurarsi di un circolo vizioso caratterizzato da malnutrizione, immunodepressione e un sempre più alto rischio di infezioni (16). In uno studio condotto da Lai et al si osservava che i bambini con ileo da meconio, rispetto ai pazienti con FC senza tale complicanza, presentavano un significativo

difetto di crescita staturale-ponderale dalla nascita e una concentrazione plasmatica anomala di acidi grassi essenziali, con bassi livelli di acido linoleico (19).

La malnutrizione calorica e proteica può determinare rallentamento della crescita e ritardo puberale mediante un meccanismo di adattamento all'assenza di nutrienti. Diversi sono infatti gli ormoni implicati in questo processo, in particolar modo l'insulina, il cortisolo, il GH, gli ormoni tiroidei e l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (20). L'ipoinulinemia è probabilmente il segnale d'inizio di tale processo. Una tipica caratteristica della malnutrizione cronica è la riduzione dei livelli sierici della 3,5,3-triiodotironina (T3), che aiuta a ridurre il consumo di energia da parte dell'organismo, mentre l'aumento dei livelli sierici del GH accelerano la lipolisi con liberazione di acidi grassi liberi e glicerolo. Molto probabilmente i livelli di GH sono aumentati in seguito a modificazioni della secrezione dell'ormone di rilascio del GH/somatostatina dall'ipotalamo, oltre al diminuito meccanismo di *feedback* negativo innescato da parte dell'IGF-1 (2).

I livelli sierici di leptina, ormone prodotto dal tessuto adiposo ed implicato nel bilancio energetico, sono diminuiti nei pazienti con malnutrizione. Tale ormone potrebbe essere considerato uno dei mediatori principali tra l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e lo stato nutrizionale e tra quest'ultimo e l'asse del GH, tenendo inoltre presente la correlazione tra i suoi livelli e quelli degli IGFs e del suo possibile ruolo nella regolazione della secrezione del GH. I livelli di leptina e IGF-1 nei bambini con FC sono spesso più bassi rispetto ai controlli e risultano correlati con le condizioni cliniche e la composizione corporea (20). Alcuni studi riportano, invece, livelli di leptina più alti nei bambini con FC, i quali sembrano connessi con gli effetti stimolatori delle citochine infiammatorie. Gli autori di tali studi hanno ipotizzato che questi livelli possano sopprimere l'appetito e ridurre la secrezione di insulina. I pazienti con FC hanno elevati livelli sierici di citochine che possono ridurre la secrezione di GH e perciò la crescita somatica.

La ridotta funzionalità polmonare, le ripetute infezioni respiratorie e la severità della broncopneumopatia cronica sono coinvolti nel ritardo di crescita nei bambini affetti da FC (2). La malnutrizione e la malattia respiratoria sono inestricabilmente connesse; in particolare, le condizioni di malnutrizione possono avere significativi effetti negativi sulla funzionalità polmonare e le malattie respiratorie croniche possono determinare una scarsa crescita e ad un ritardo di sviluppo (16). Allo stesso modo, una deficienza nutrizionale può esitare in scarsa crescita polmonare, aumentato rischio di infezioni e compromessa funzione polmonare, che possono causare a loro volta un incremento dell'utilizzo di energia e un difetto di crescita (16). Vanno tenute inoltre in considerazione, nei pazienti con FC, le implicazioni del trattamento a lungo termine con i corticosteroidi, adottato per i benefici in termini di funzione respiratoria. Tra esse, la più comune è il difetto di crescita, che varia in relazione alla modalità di somministrazione, alla durata della terapia ed al tipo e alla dose di corticosteroidi (21).

Alcuni autori supportano la possibilità che anche il diabete correlato alla FC possa avere un impatto sulla crescita durante l'infanzia e l'adolescenza, con una riduzione della velocità di crescita staturale entro due anni dalla diagnosi (22).

La relativa deficienza di insulina piuttosto che la deprivazione nutrizionale o le scarse condizioni cliniche sembra essere implicata nello scarso accrescimento di questi bambini in presenza di malattia polmonare relativamente stabile (22).

In conclusione, lo scarso accrescimento è un problema molto comune nei pazienti con FC e la sua eziologia è multifattoriale (denutrizione/malnutrizione, infiammazione cronica, malattia polmonare, terapia corticosteroidica, fattori genetici, disordini dei carboidrati e coinvolgimento ormonale). Una diagnosi precoce è essenziale per assicurare una crescita migliore e uno stato nutrizionale adeguato, in maniera tale da avere anche una migliore funzione polmonare e prognosi.

## CONCLUSIONI

L'esordio di patologie croniche durante l'infanzia comporta effetti negativi sull'accrescimento somatico. Le anomalie di crescita nel contesto di patologie respiratorie croniche, quali l'asma e la FC, sono state ampiamente documentate e possono presentarsi con diversi livelli di gravità.

Lo scarso accrescimento dipende da una combinazione di meccanismi intrinseci alla patologia di base (esordio, durata e gravità) e di effetti delle terapie, soprattutto di quelle corticosteroidi, sulla crescita ossea. La conoscenza dei meccanismi alla base dei difetti di crescita in bambini e adolescenti con patologie respiratorie croniche è fondamentale e richiede ulteriori studi al fine di poter instaurare una diagnosi precoce e appropriate strategie preventive e terapeutiche.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Giannini C, Mohn A, Chiarelli F. *Growth abnormalities in children with type 1 diabetes, juvenile chronic arthritis, and asthma*. Int J Endocrinol 2014; 2014: 265954.
- (2) Battistini A, Criscione S, Imperato C. *Growth and chronic bronchopneumopathies*. Pediatr Med Chir 1985; 7: 341-350.
- (3) MacRae VE, Wong SC, Farquharson C, et al. *Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases*. Int J Mol Med 2006; 18: 1011-1018.
- (4) Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. *Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview*. Open Respir Med J 2014; 8: 59-65.
- (5) Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, et al. *National surveillance of asthma: United States, 2001-2010*. Vital Health Stat 3 2012; 35: 1-67.
- (6) Cohen MB, Welles RR, Cohen S. *Antropometry in children: progress in allergic children as shown by increments in height, weight and maturity*. Am J Dis Child 1940; 60: 1058-1066.
- (7) Monteiro-Antonio M, Ribeiro JD, Toro AA, et al. *Linear growth evaluation of asthmatic children*. Rev Assoc Med Bras 2002; 48: 145-150.
- (8) Preece MA, Law CM, Davies PS. *The growth of children with chronic paediatric disease*. Clin Endocrinol Metab 1986; 15: 453-477.
- (9) Martin AJ, Landau LJ, Phelan PD. *The effect on growth of childhood asthma*. Acta Ped Scand 1981; 70: 683.
- (10) Baum WF, Schneyer U, Lantzsich AM, et al. *Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2002; 110: 53-59.
- (11) The Childhood Asthma Management Program Research Group. *Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma*. The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med 2000; 343: 1054-1063.
- (12) Strunk RC, Sternberg AL, Szeffler SJ, et al. *Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents*. J Pediatr 2009; 154: 682-687.
- (13) Haeusler G, Frisch H, Waldhör T, et al. *Perspectives of longitudinal growth in cystic fibrosis from birth to adult age*. Eur J Pediatr 1994; 153: 158-163.
- (14) Laursen EM, Koch C, Petersen JH, et al. *Secular changes in anthropometric data in cystic fibrosis patients*. Acta Paediatr 1999; 88: 169-174.
- (15) Byard PJ. *Early childhood growth in patients with cystic fibrosis*. Ann Hum Biol 1990; 17: 483-499.
- (16) Gaskin KJ. *The impact of nutrition in cystic fibrosis: a review*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988; 7: S12-17.
- (17) Morison S, Dodge JA, Cole TJ, et al. *Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study*. Arch Dis Child 1997; 77: 497-500.
- (18) Kerem E, Corey M, Kerem BS, et al. *The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis—analysis of the most common mutation ( $\Delta F508$ )*. N Engl J Med 1990; 323: 1517-1522.
- (19) Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, et al. *Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening*. Pediatr 2000; 105: 53-61.
- (20) Argente J, Barrios V, Chowen JA, et al. *Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity and adolescents with anorexia and bulimia nervosa*. J Pediatr 1997; 131: 833-838.
- (21) Scaparrotta A, Di Pillo S, Attanasi M, et al. *Growth failure in children with cystic fibrosis*. J Pediatr Endocr Met 2012; 25: 393-405.
- (22) Hameed S, Morton JR, Jaffé A, et al. *Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain*. Diabetes Care 2010; 33: 221-226.