

LA BRONCHITE

FRANCO PANIZON, SIMONA DI MARIO

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

BRONCHITIS (M&B 9, 577-580, 1997)

Key words

Bronchitis, Cough, Chlamydia, Mycoplasma, Moraxella, Macrolides

Summary

The Authors review the clinical and ethiological spectrum of bronchitis. Cough is always the leading symptoms, and may be accompanied by rhinorrhea, wheezing, or vomitus. The combination of cough with other symptoms, as well as the duration of cough can contribute to diagnosis. Viral etiologies are most likely to be the cause of cough persisting for less than 10 days, especially if fever is mild or absent. Beyond 10 days, if pertussis can be ruled out, possible etiologies include Chlamydia, Mycoplasma, Moraxella. As a consequence a course of macrolides is indicated. Sinusitis should be considered for chronic productive cough in older children. Prevention of recurrent bronchitis is based on prolonged, exclusive breastfeeding and avoidance of parental smoking. Environmental prophylaxis of house dust mite is indicated for atopic families.

Nell'immaginario del pediatra la bronchite ha per lo più confini precisi e una corrispondenza stretta con alcuni reperti ascoltatori che permettono di parlare di bronchite secca (i ronchi) o di bronchite catarrale (i rantoli a medie e grosse bolle) o di bronchite spastica o asmatica (i gemiti e i fischi). Noi pensiamo invece che sia legittimo parlare di bronchite (se preferite di tracheobronchite) e, fino a prova contraria, anche una tosse senza reperto ascoltatorio alcuno sia da considerarsi come una bronchite. Certo, esiste la tosse nervosa, con le sue caratteristiche di cronologia e di

tonalità che bronchite non è; c'è la tosse laringea, che bronchite può diventare, ma bronchite ancora non è; c'è la tosse da corpo estraneo, che però è dovuta all'irritazione del bronco, quindi, dopo le crisi iniziali mirate all'espulsione, è una vera bronchite fisica; c'è la tosse da compressione tracheale o bronchilare (adenopatia, tumore), anche questa con caratteristiche un po' particolari, in cui peraltro un interessamento irritativo della mucosa bronchiale è pure presente. Questi sono comunque i casi del "fino a prova contraria": se la clinica o la radiologia non sostengono l'una o l'altra di

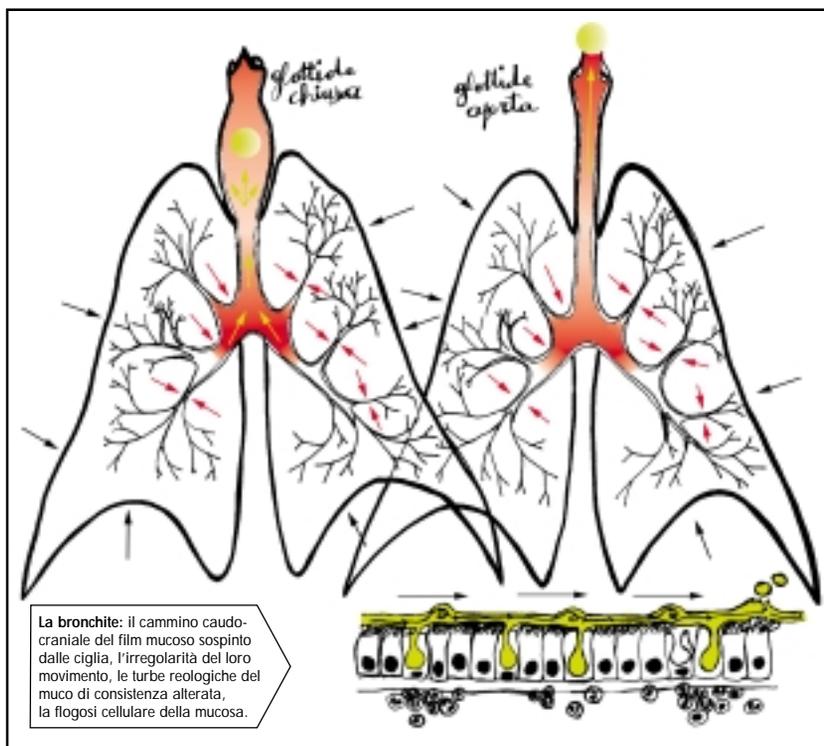


Figura 1. I tempo: un espirio a glottide chiusa con broncoostrizione periferica e aumento delle pressioni all'interno dell'albero bronchiale. Il tempo: apertura della glottide ed espulsione del corpo estraneo o del muco-pus. Le terminazioni rellessogene sono localizzate alla trachea e ai bronchi di primo e secondo ordine, concentrate alla carena e alla glottide. Lo stimolo periferico produce iperpernea, non tosse.

queste ipotesi, la tosse, è, appunto, il segno di una bronchite. Una bronchite virale, nella grande maggioranza dei casi; ma anche una bronchite batterica non purulenta (da *Bordetella pertussis* o da *Moraxella*, oppure da *Mycoplasma* o da *Chlamydia*) come vedremo più oltre; eccezionalmente nel bambino, e solo in presenza di bronchiectasie o di fibrosi cistica, la bronchite può essere invece purulenta, in genere da germi a patogenicità condizionata, come l'*Haemophilus* non tipizzabile, o la *Pseudomonas*.

Fisiopatologia della tosse

Questa petizione di principio, che la tosse sia sempre (quasi sempre) una bronchite, e che vada considerata tale fino a prova contraria, si basa sulla conoscenza della distribuzione dei recettori per la tosse, che sono situati in laringe, nella trachea, con particolare accumulo alla carena, e nei grossi bronchi.

La sede più periferica (bronchi di terzo ordine, bronchioli, alveoli) dell'infezione non dà tosse (è il caso della polmonite lobare all'esordio), a meno che non ci sia un cointeressamento bronchiale. Lo stimolo su queste terminazioni più periferiche non produce tosse ma iperpernea e aumento della profondità degli atti respiratori. Questa modificazione della qualità del respiro potrà sommuovere l'escreato posto in periferia ma, quando questo arriverà ai bronchi di II ordine o alla carena, partirà il riflesso tussigeno.

Quanto ai recettori sopralaringei, questi potranno anche esistere ma di norma non producono tosse, semmai starnuto. Anche la più comune causa di tosse nel bambino, la sinusite, si deve presumere che scateni la tosse o per la discesa di essudato naso-sinusale nelle vie inferiori, e/o per la respirazione orale e la bronchite "fisica" (da inalazione di aria secca) che ne consegue.

La tosse, ricordiamolo ancora, consta di un violento atto di espirio (o di una sequenza di violenti atti espiratori) con carattere esplosivo, essendo preceduti da una fase pre-espiratoria, a glottide chiusa, di aumento della pressione intratoracica (Figura 1).

La funzione teleologica della tosse è quella di espellere un contenuto anomalo dal lume bronchiale, che può essere, appunto, un corpo estraneo ovvero una particella densa di muco che abbia perso le normali caratteristiche reologiche. Normalmente il muco bronchiale costituisce un sottile film omogeneo, ricco di

sostanze difensive, dalle IgA al lisozima, una sorta di "tapis roulant" in continuo movimento verso l'esterno, sotto la spinta vigorosa e coordinata delle cilia dell'epitelio tracheo-bronchiale. Qualsiasi flogosi, e più tipicamente quella infettiva, comporta una modificazione nella composizione e nella idratazione del muco, che perde la sua omogeneità e il suo "giusto grado" di fluidità, e diviene dunque per ciò stesso, se non un corpo estraneo, comunque qualcosa da espellere. Il riflesso della tosse parte dai recettori ad adattamento lento (non mielinici) e ad adattamento rapido (mielinici) e particolarmente dalle cosiddette fibre C (terminazioni nervose "nude" nella tonaca propria); ha l'arco diastaltico a livello del nucleo specifico nel midollo allungato; è scatenato dalla irritazione di parete, massimamente dallo stimolo meccanico (il corpo estraneo o il muco anormalmente denso), ma anche soltanto la flogosi più o meno aspecifica che, comunque modifica, abbiamo detto, la reologia e la quantità del muco. L'atto della tosse è esso stesso uno stimolo irritativo che contribuisce a perpetuare in sintomo in una sorta di giro vizioso (è un po' quanto avviene nella "tosse nervosa" e nella pertosse).

Eziologia della bronchite

Alcune delle cose che diremo sono ovvie e note, altre un po' meno. La **bronchite acuta** è, quasi per definizione, dovuta a uno dei virus respiratori (*virus respiratorio sinciziale*, *rinovirus*, *adenovirus*, *virus parainfluenzali*) e corrisponde al diffondersi dell'infezione al tratto respiratorio medio-basso¹. Di solito si esprime con la sindrome raffreddore-e-tosse.

La **bronchite subacuta**, o **protratta**, può essere sostenuta indirettamente da una sinusite²; e allora saranno in causa uno *Streptococcus pneumoniae* o un *Haemophilus* non tipizzabile.

In una ricerca giapponese³, svolta in un servizio specialistico, sono stati valutati 146 casi di malattia acuta, caratterizzata dalla persistenza di secrezione nasale e tosse per > 10 gg dopo malattia acuta. 139 di questi presentavano un quadro di sinusite radiologica. Il trattamento antibiotico portò alla guarigione (anche radiologica) nel 66% dei casi senza atopia e solo nell'11% dei casi con atopia.

C'è un unico lavoro⁴, apparentemente ben condotto, che dimostra come, nel 60% dei bambini con tosse protratta per

> 40 gg, si possa isolare dal muco bronchiale la *Branhamella catharralis*, e come il trattamento con macrolide (contro placebo) faccia guarire il disturbo nel 100% dei casi. La *Branhamella* è dunque da inserire nella lista dei responsabili di bronchite.

C'è inoltre una grande quantità di lavori⁵⁻¹⁰ che rivalutano il ruolo sia della *Chlamydia trachomatis* (fino a poco tempo fa considerata responsabile soltanto di bronchiolite-broncopolmonite nel primo trimestre di vita, e di cui è dimostrata invece il ruolo patogeno almeno nei primi anni) sia della *Chlamydia pneumoniae* (fino a poco tempo fa considerata responsabile solo di piccole epidemie di polmonite interstiziale e di cui si è dimostrata invece la responsabilità diretta nel 6% delle infezioni respiratorie basse e la grande diffusione nella popolazione generale che, in età adulta, possiede anticorpi specifici nel 70% dei casi). Entrambe le clamidie possono colonizzare molto a lungo la mucosa bronchiale ed esaltano, nei soggetti predisposti, la broncoiper-reattività (BHR), dando luogo a sindromi asmatiche acquisite. Le clamidie, assieme agli allergeni ambientali, vanno dunque tenute in considerazione come potenziali agenti causali di fronte a situazioni di tosse protratta, specie se associata a broncospasmo.

La *Bordetella pertussis* e la *Bordetella parapertussis* danno una bronchite protratta sui generis, con una sofferenza mucosale (flogosi, necrosi dei broncociti, produzione di muco denso, interessamento tossinico delle terminazioni nervose) e con un quadro clinico usualmente (ma non sempre) tipico.

Bronchite cronica e/o ricorrente. Tutte le eziologie sopra elencate vanno tenute in considerazione, ciascuna con la sua propria personalità clinica, più o meno specifica. Anche le infezioni virali ne possono essere responsabili nell'ambito della sindrome delle infezioni respiratorie ricorrenti; più spesso c'è una sovrapposizione batterica (sinusite), che perpetua i sintomi. Un substrato costituzionale è probabilmente spesso in gioco (BHR, immaturità immunologica, atopia); a sua volta, l'infezione, qualunque essa sia, contribuisce ad automantenere la sindrome e a facilitare una infezione successiva e ad aggravarne gli effetti, attraverso la lesione anatomica di mucosa, e la conseguente BHR instaurando un giro vizioso.

Vale la pena di richiamare i danni anatomofunzionali che si riscontrano nella mucosa in periodo intercritico¹¹.

Rigonfiamento cellulare; citolisi e sfaldamento (50% dei casi); riduzione percentuale dell'epitelio ciliato e aumento delle cellule calciformi e indifferenziate; allargamento delle ghiandole mucipare; aumento delle proteine nel muco; ridotta capacità di trasporto del muco; edema intercellulare; infiltrazione linfocitaria intra-epiteliale; infiltrazione linfocitaria della lamina propria e della sottomucosa; accumulo di neutrofilici intracapillari: queste alterazioni non sono sostanzialmente dissimili da quelle che si incontrano nell'asma, dove, in aggiunta, c'è una sofferenza delle fibre elastiche, una infiltrazione eosinofila, un accumulo di mastociti e manicotti pericapillari di basofili e di eosinofili.

Bronchite perenne. Non esiste nel bambino, al di fuori della fibrosi cistica. L'agente eziologico più tipicamente implicato è la *Pseudomonas aeruginosa*, con sovrapposizioni da *Staphylococcus aureus* e da *Haemophilus* non tipizzabile.

Tracheo-bronchite iperacuta. È poco più di un ricordo storico: si tratta della tracheobronchite di Chevalier-Jackson, da *Staphylococcus aureus*.

Questa sindrome, caratterizzata da febbre alta, quadro tossico, importante dispnea in-espatoria, secrezione bronchiale purulenta complica, come severa sovrapposizione batterica, il croup virale (anche, ma non necessariamente, a seguito di tracheostomia).

Un cofattore eziologico delle bronchiti è dato dall'inquinamento atmosferico, indoor e outdoor¹²⁻¹⁸. La letteratura su questo punto è coerente e più che abbondante. Esiste un rapporto diretto tra la concentrazione atmosferica di alcuni inquinanti (ozono, solfuri, particolati) e patologia respiratoria, tra ambiente (rurale o cittadino) e tosse cronica, bronchite e naso chiuso, tra fumo domestico, tosse, bronchiti, polmoniti, otiti, patologia atopica.

Un altro cofattore eziologico ambientale potrebbe essere rappresentato dalla *Toxocara canis*⁹. Si tratta di un fattore preso solo occasionalmente in considerazione, e per lo più solo per il raro fenomeno della "larva migrans". Di fatto, una sieropositività per la *Toxocara*, indice di una infezione inapparente, si riscontra con una prevalenza che va dal 7% al 23% in diversi paesi.

La contaminazione avviene attraverso gli escrementi di cane, con dispersione delle uova nel terreno e con ingestione dopo passaggio per l'antica via "mano-bocca". La sieropositività per *Toxocara* è significativamente associata a una maggior frequenza di ospedalizzazione per asma o bronchite ricorrente (odds ratio 3,19) e per eczema (OR 2,39). In ipotesi, l'infezione inapparente da *Toxocara* innesche-

rebbe una produzione policlonale di IgE.

Tra i fattori di rischio per bronchite asmatica, accanto a fattori ambientali (fumo parentale, con un OR 2,6; animali domestici, con OR 3,1 per uccelli, 1,7 per cani e 1,2 per gatti), a fattori anamnestici (allattamento artificiale, con OR 4,6; infezioni respiratorie nei primi mesi, con OR 2,6), bisogna ricordare, naturalmente, i fattori costituzionali (familiarità atopica, familiarità per asma, sesso maschile)²⁰.

Quanto alle "semplici" infezioni respiratorie ricorrenti, anche queste sembrano riconoscere un più generico fattore di rischio familiare: tra i genitori di questi bambini si rileva infatti una morbilità (prevalentemente cardiovascolare) significativamente maggiore che nei controlli e una soddisfazione per la propria salute significativamente inferiore²¹.

Clinica e terapia della bronchite

Coerentemente a quanto sopra, diremo che il sintomo costante della bronchite, necessario e sufficiente per porre la diagnosi, è la **tosse**.

Questo sintomo, dunque, può essere isolato. Se non ci sono elementi disturbanti nel contesto clinico-radiologico (quelli che abbiamo già esaminato in esordio, uno stridore che suggerisca la natura laringea della tosse, una storia che suggerisca la diagnosi di corpo estraneo, una radiologia che dimostri una compressione), la diagnosi di "bronchite" è legittima.

Il sintomo tosse può essere accompagnato da **rantoli**, **ronchi**, **sibili**, **gemiti**. La presenza di questi ultimi due indica la presenza di una bronco-iperreattività (BHR) e suggerisce, se persistente, l'opportunità di indagare nel senso dell'atopia (probabile) e dell'infezione da *Chlamydia*

e/o

da **rinopatia** (la presenza di naso chiuso, ipertrofia-iperemia dei turbinati, secrezione suggeriscono la presenza di una sinusite e/o di una atopia. La rinopatia dà tosse essenzialmente attraverso la discesa di muco o la causa della respirazione orale)

e/o

da **vomito** (la coesistenza di vomito suggerisce il sospetto di pertosse o di corpo estraneo. In entrambe le condizioni infatti lo stimolo ai recettori è tale da costimolare, assieme al centro della tosse, anche quello del vomito)

e/o

da **quadro radiologico peri-ilare** (un

interessamento peri-ilare, con una riconoscibilità radiologica sfumata, viene individuato da osservatori indipendenti nel 60% dei casi di patologia respiratoria acuta o subacuta non definibile come broncopneumite. Questo quadro può essere interpretato come peribronchite).

Un parametro fondamentale per decidere sul "da farsi" è quello cronologico.

Una **tosse di durata < 10 gg** è da considerare, in prima approssimazione, una bronchite virale.

Se la tosse però, dopo una settimana, mostra di essere ingravescente e se si accompagna a un movimento termico, è ragionevole sospettare il *Mycoplasma* o una *Chlamydia*. Un'indagine di laboratorio, una radiografia del torace e un trattamento con macrolidi (o anche solo una di queste tre cose) possono essere ragionevoli. Se non c'è febbre ma c'è vomito, il primo sospetto è quello di pertosse, che diventa certezza se si identifica un contatto. Nel solo sospetto, un trattamento ex juvantibus con macrolidi, anche senza accertamenti (non sempre localmente possibili, raramente tempestivi, a volte ingannevoli), è raccomandabile. Meglio trattare presto anche nell'incertezza che aspettare una diagnosi sicura e trattare troppo tardi, quando l'antibiotico è divenuto (già dopo la prima decade) poco efficace o inefficace.

Una **tosse di durata > 10 gg** (a parte le diagnosi già prese in considerazione, che vanno, a questo punto, escluse con accertamenti o terapia ex juvantibus) è da considerare in prima battuta, se coesistono segni di rinopatia, come espressione di una sinusite. Se ci sono elementi probanti o fortemente suggestivi, un trattamento antibiotico (amoxicillina) per una settimana, accompagnato e seguito da un trattamento steroideo locale per alcune settimane (spray di beclometasone o fluticasone), è indicato. Se la tosse è caratterizzata da accessi notturni e/o da sternuti mattutini, pensare all'atopia (acaro). Approfondire e curare (profilassi ambientale; se è il caso, steroidi nasali; se è il caso, steroidi per via inalatoria con distanziatore o con apparecchio per aerosol a pressione).

Una **tosse di durata > 20 gg**, se sufficientemente fastidiosa, richiede un accertamento. Una pertosse si dovrebbe presumere, a questo punto, ormai diagnosticata da sola (ma è una diagnosi spesso trascurata e trascinata!); comunque tutte le ipotesi fatte più sopra vanno considerate.

Se non ci sono altri segni, considerare la possibilità di una bronchite cronica

da *Moraxella* o da *Chlamydia*, senza escludere un corpo estraneo o "altro".

Una radiografia del torace, di orientamento, un'intradermoreazione alla tubercolina, di scrupolo, un accertamento mediante la ricerca degli anticorpi specifici o, se vi è la disponibilità locale, con la coltura o con tecnica PCR per *Moraxella* e rispettivamente *Chlamydia*, e infine, ancora una volta un trattamento con macrolidi (per 10-15 giorni) trovano indicazione.

Trattamenti "patogenetici" (steroidi nasali nella sinusite persistente o ricorrente, steroidi per aerosol nella bronchite asmatica ricorrente o persistente) possono trovare indicazione per periodi medio-brevi, specie se c'è un substrato atopico. I trattamenti sintomatici (inibitori del riflesso della tosse) trovano indicazione specialmente nella pertosse, ma possono comunque essere utilizzati, almeno durante la notte, nelle tossi molto poco produttive. I mucolitici, alle dosi indicate dalle case produttrici, sono poco efficaci (bisogna dunque, semmai, salire nei dosaggi) e sono indicati, comunque, solo per le forme poco produttive. I broncodilatatori trovano la loro naturale indicazione nelle forme asmatiche, ma possono essere di qualche giovamento sintomatico anche nelle forme senza chiara componente broncospastica.

Profilassi e trattamento di fondo

Le scelte di *prevenzione ambientale*, che riguardano evidentemente solo il problema della patologia respiratoria persistente o ricorrente, in parte riconducibile alla patologia atopica, in parte confluyente in quella che viene anche chiamata "non specific chronic respiratory disease" (NSCRD), derivano da quanto detto a proposito dei fattori di rischio: per tutti si deve raccomandare l'allattamento al seno e il controllo del fumo parentale; nelle famiglie a rischio di atopica controllo ambientale per l'esposizione all'acaro, fin dal primo anno di vita; nel caso di consolidata suscettibilità alla patologia respiratoria, o di costituzione atopica già espressa, controllo del microclima (controllo per l'esposizione all'acaro, tipo di riscaldamento, moquettes, animali domestici).

Fondamentale, nel *trattamento di fondo* della bronchite cronica o ricorrente, la cura della pervietà del naso: educazione respiratoria, toilette nasale (lavaggi, eventualmente steroidi anche per tempi medio-lunghi), se del caso intervento

chirurgico su adenoidi e tonsille; se del caso intervento ortodontico su anomalie del morso o palato ogivale.

Per un *intervento farmacologico* "di fondo" non c'è un'esperienza su cui si possano fondare suggerimenti universalmente accettabili. Tuttavia, alcune osservazioni sull'esistenza di situazioni subcarenziali per la vitamina A12^{21,23} e del ruolo di queste subcarenze nel condizionare l'importanza della patologia respiratoria giustificano, ci sembra, un'attenzione all'apporto vitaminico in generale e della vitamina A, in particolare, senza eccedere i valori raccomandati.

Una volta le tossi persistenti (così come altre manifestazioni di "infatismo") ricevevano un trattamento con olio di fegato di merluzzo o, come si dice oggi, l'olio di pesce²⁴. Il presupposto scientifico di questa terapia empirica, fatta propria dell'immaginario collettivo, era molto debole e si riferiva al contenuto vitaminico di quella sgradevole preparazione. Oggi, annullatasi nella "modernità" l'abitudine a somministrare ai bambini l'olio di pesce, i presupposti per l'impiego dell'acido eicosadecanoico (EPA) contenuto in quell'olio sono molto più forti. L'assunzione sistematica dell'EPA (che viene parzialmente a sostituire, nella composizione delle membrane cellulari, l'acido arachidonico, e dunque la produzione delle prostaglandine pro-infiammatorie che dall'arachidonico derivano) potrebbe interferire significativamente con la componente flogistica dell'infezione e della risposta atopica a livello respiratorio. Di fatto, si registrano significative differenze nella patologia bronchiale tra soggetti che mangiano molto o rispettivamente poco pesce, a vantaggio evidentemente del primo gruppo²⁴.

Bibliografia

1. Glezen WP, Denny FW: Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 288, 498, 1973.
2. Wald ER: Sinusitis in children. *N Engl J Med* (ed) 326, 319, 1992.
3. Daisuke U, Yuko Y: The ten-day mark as a practical diagnostic approach for acute paranasal sinusitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 15, 576, 1996.
4. Gottfarb P, Brauner A: Children with persistent cough-outcome with treatment and role of *Moraxella catharralis*? *Scand J Infect Dis* 26, 545, 1994.
5. Oertquist A: *Chlamydia pneumoniae* (Twar): a common agent in acute bronchitis. *Scand J Infect Dis* 26, 779, 1994.
6. Grayston JT: *Chlamydia pneumoniae* (Twar) infections in children. *Ped Infect Dis J* 13, 675-85, 1994.

7. Cook PJ, Honeybourne D: *Chlamydia pneumoniae*. *J Antimicrob Chemoth* 34, 859, 1994.
8. Kauppinen M, Saikku P: Pneumonia to *Chlamydia pneumoniae*: prevalence, clinical features, diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis* 21, S244-52, 1995.
9. Bjoernsson E, Hjelm E, Janson C et al: Serology of *Chlamydia* in relation to asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Scand J Infect Dis* 28, 63, 1996.
10. Carballal G, Mahony JB, Vdela C: Chlamydial antibodies in children with lower respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J* 11, 68, 1992.
11. Gaillard D, Jouet JB, Gretau L et al: Airway epithelial damage and inflammation in children with recurrent bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 150, 810, 1994.
12. Graham NMH: The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiologic Reviews* 12, 149, 1990.
13. Zelikoff JT, Sisco MP, Yang Z et al: Immunotoxicity of sulfuric acid aerosol: effects on pulmonary macrophage effector and functional activities critical for maintaining host resistance against infectious diseases. *Toxicology* 92, 269, 1994.
14. Lercher P, Schnitzberger R, Kofler W: Perceived traffic air pollution, associated behavior and health in an alpine area. *The Science of the Total Environment* 169, 71, 1995.
15. Weiss ST, Tager IB, Speizer FK, Rosner B: Persistent wheeze. Its relation to respiratory illness, cigarette smoking, and level of pulmonary function in a population sample of children. *Amer Rev Resp Dis* 122, 697, 1980.
16. Bland M, Bewley BR, Pollard V, Bank MH: Effect of children's and parent's smoking on respiratory symptoms. *Arch Dis Child*, 53, 100, 1978.
17. Di Franza JR, Lew RA: Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics* 97, 560, 1996.
18. Charlton A: Children and passive smoking: A review. *J Family Pract* 38, 267, 1994.
19. Buijs J, Borsboom G, van Gemund J: *Toxocara* seroprevalence in 5-year-old elementary schoolchildren: relation with allergic asthma. *Amer J Epidemiol* 140, 839, 1994.
20. Soederstroem M, Hovellius B, Prellner K: Children with recurrent respiratory tract infections tend to belong to families with health problems. *Acta Paediatr Scand* 80, 696, 1991.
21. Butler JC, Havens PL, Soxell AL et al: Measles severity and serum retinol (vitamin A) concentration among children in USA. *Pediatrics* 91, 1176, 1993.
22. Quinlan KP, Hayent KC: Vitamin A and respiratory virus infection. Serum level and supplementation. *J Pediatr Adolesc Med* 150, 251, 1996.
23. Glasziou PP, Mackerras DEM: Vitamin A supplementation in infectious diseases: a meta-analysis. *BMJ* 307, 17, 1993.
24. Ode L, Salome CM, Peat JK et al: Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *MJA* 164, 137, 1996.