



studi clinici

Iperresponsività bronchiale, infiammazione delle vie aeree e limitazione del flusso in atleti di sport di resistenza

Samuel Vergès, PhD; Gilles Devouassoux, MD, PhD; Patrice Flore, PhD;
Eliane Rossini, CRA; Michèle Fior-Gozlan, MD; Patrick Levy, MD, PhD;
Bernard Wuyam, MD, PhD

Premessa: Mentre è stata riportata un'elevata prevalenza di anomalie bronchiali in atleti di sport di resistenza, i meccanismi sottostanti e le conseguenze durante l'esercizio non sono ancora noti.

Obiettivi dello studio: Lo scopo di questo studio era di valutare: (1) la responsività bronchiale alla metacolina e all'esercizio fisico; (2) l'infiammazione delle vie aeree; (3) la limitazione del flusso durante esercizio intenso in atleti di sport di resistenza con sintomi respiratori.

Disegno: Studio osservazionale trasversale.

Ambiente: Laboratorio di funzionalità polmonare ed esercizio fisico di un ospedale universitario.

Pazienti e misurazioni: Trentanove atleti di sport di resistenza e tredici soggetti sedentari sono stati studiati per i seguenti: (1) sintomi respiratori riferiti; (2) iperresponsività bronchiale (BHR) alla metacolina e all'esercizio fisico; (3) limitazione del flusso aereo durante esercizio fisico intenso; e (4) infiammazione bronchiale valutata attraverso l'espettorato indotto e l'ossido nitrico (NO) esalato.

Risultati: Quindici atleti (38%) hanno mostrato BHR alla metacolina e/o all'esercizio fisico in associazione ad eosinofilia bronchiale (percentuale di eosinofili media [\pm DS] $4,1 \pm 8,5\%$ contro $0,3 \pm 0,9\%$ contro 0% rispettivamente), maggiore concentrazione di NO (19 ± 10 contro 14 ± 4 contro 13 ± 4 parti per miliardo, rispettivamente), più alta prevalenza di atopia e più sintomi respiratori indotti dall'esercizio fisico rispetto agli atleti senza iperresponsività e ai soggetti di controllo ($p < 0,05$). Inoltre, è stata osservata una limitazione del flusso aereo durante esercizio fisico intenso in otto atleti, dei quali cinque avevano BHR. Gli atleti con limitazione del flusso aereo hanno riferito più sintomi e avevano valori di FEV₁, FEV₁/FVC e flusso medio-espilatorio forzato del 14%, 9% e 29%, rispettivamente, più bassi rispetto agli atleti senza limitazione del flusso aereo ($p < 0,05$).

Conclusione: La BHR in atleti di sport di resistenza è stata associata con i criteri di infiammazione eosinofila delle vie aeree e l'atopia, mentre la limitazione del flusso aereo durante esercizio fisico era principalmente una conseguenza dei ridotti valori spirometrici a riposo. Sia la BHR che l'ostruzione bronchiale a riposo con la susseguente limitazione del flusso espilatorio durante l'esercizio fisico potrebbero favorire i sintomi respiratori durante l'esercizio negli atleti.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 3:10-16)

Parole chiave: limitazione del flusso aereo; infiammazione delle vie aeree; atleta; bronchiale; eosinofilo; esercizio; iperresponsività; ossido nitrico

Abbreviazioni: BHR = iperresponsività bronchiale; BHR- = diagnosi negativa di iperresponsività bronchiale; BHR+ = diagnosi positiva di iperresponsività bronchiale; EIB: broncocostrizione indotta da esercizio fisico; FEF_{25-75%} = flusso medio-espilatorio forzato; NO = ossido nitrico; VL = limitazione ventilatoria; VL- = diagnosi negativa di limitazione ventilatoria; VL+ = diagnosi positiva di limitazione ventilatoria

È stata riportata un'elevata prevalenza di sintomi respiratori in relazione all'esercizio fisico,^{1,2} all'iperresponsività bronchiale (BHR) a stimoli fisici³ o farmacologici¹ e all'infiammazione delle vie aeree⁴⁻¹⁰ in atleti di sport di resistenza. I dati sperimentali su animali¹¹ suggeriscono che l'iperventilazione ripetuta può provocare infiammazione delle vie aeree e

BHR a stimoli farmacologici. In atleti di alto livello, l'iperventilazione ripetuta può provocare un lieve restringimento delle vie aeree come risposta all'esercizio fisico, dovuto a lesioni bronchiali da disidratazione, eccessiva produzione di muco e/o edema delle vie aeree.¹² Tuttavia, rimane sconosciuto se l'infiammazione delle vie aeree è presente in questi

atleti con BHR così come nei soggetti asmatici. La presenza di infiammazione delle vie aeree, in parte diversa dall'asma allergica, è stata descritta in sciatori di fondo^{4,8,10} e in giocatori di hockey su ghiaccio,⁷ ma rimane da chiarire se tale infiammazione si associa^{8,10} o meno^{4,7} alla BHR, per poter definire i meccanismi e le potenziali strategie terapeutiche della BHR in atleti di alto livello.¹³

Inoltre, è stato parzialmente studiato il grado in cui la disfunzione delle vie aeree potrebbe avere conseguenze durante l'iperventilazione indotta da esercizio fisico. Nei pazienti asmatici l'ostruzione delle vie aeree si riscontra, in genere, dopo l'esercizio fisico (cioè, broncocostrizione indotta dall'esercizio [EIB]), sebbene l'esercizio di per sé sia considerato avere un effetto broncodilatatorio.¹⁴ Tuttavia, l'attento monitoraggio del flusso espiratorio massimo e delle resistenze delle vie aeree durante esercizio fisico mostra che la broncocostrizione potrebbe avvenire durante esercizio prolungato e/o intervallo (cioè, esercizio che implica variazioni di intensità).¹⁵⁻¹⁸ Sebbene la presenza di limitazione ventilatoria (VL) sia stata segnalata¹⁹ in atleti in forma come conseguenza dell'elevato flusso nelle vie aeree generato durante esercizio, rimane da identificare se la BHR in tali atleti possa provocare ostruzione bronchiale durante l'esercizio e, successivamente, favorire la limitazione del flusso aereo.

Per chiarire il significato clinico dei sintomi respiratori in atleti, abbiamo studiato due ipotesi. Prima, gli atleti con BHR indotta da metacolina o esercizio fisico hanno maggiore predisposizione degli atleti senza BHR a mostrare marcatori di infiammazione delle vie aeree, come i soggetti asmatici? E, seconda, gli atleti con BHR sono maggiormente predisposti a manifestare limitazione del flusso aereo durante esercizio fisico intenso?

*Dal HP2 Laboratory (Dott. Vergès, Flore, Rossini, Levy e Wuyam), Department of Medicine, Departments of Respiratory Diseases (Dott. Devouassoux) and Cytology (Dott. Fior-Gozlan), and Exercise and Lung Function Laboratory (Dott. Levy e Wuyam), CHU Grenoble, Joseph Fourier University, Grenoble, France.

Questo studio è stato sostenuto dal Scientific Council of the Respiratory Diseases Association of Grenoble and the Direction de la Recherche Clinique, UF 1452, 1999, CIU de Grenoble grants (Dr. Wuyam).

Manoscritto ricevuto il 9 dicembre 2003; revisione accettata il 15 dicembre 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Bernard Wuyam, MD, PhD, Exercise and Lung Function Laboratory, A. Michallon Hospital, BP 217X, 38043 Grenoble Cedex 09, France; e-mail: BWuyam@chu-grenoble.fr

(CHEST 2005; 127:1935-1941)

Tabella 1—Caratteristiche principali degli atleti BHR+, BHR- e dei soggetti di controllo*

Caratteristiche	Atleti		Soggetti di controllo (n = 13)
	BHR+ (n = 15)	BHR- (n = 24)	
Età, anni	23 ± 6	22 ± 4	27 ± 7
CE, anni	9 ± 5	8 ± 3	
FVC			
L/min	5,01 ± 0,66	5,35 ± 0,84	5,14 ± 1,29
% del teorico	108 ± 11	110 ± 12	113 ± 18
FEV ₁			
L/min	4,09 ± 0,67	4,48 ± 0,77	4,24 ± 1,08
% del teorico	103 ± 12	108 ± 12	110 ± 19
FEV ₁ /FVC, %	81,6 ± 7,9	83,7 ± 4,9	82,7 ± 5,7
FEF _{25-75%}			
L/min	4,07 ± 1,21	4,56 ± 1,06	4,29 ± 1,26
% del teorico	85 ± 22	93 ± 18	94 ± 23
Questionario			
Argomenti sull'esercizio fisico	5,0 ± 2,6†	3,3 ± 2,4‡	0,7 ± 1,1
Argomenti sulla vita quotidiana	2,5 ± 1,7‡	1,5 ± 1,8‡	0,3 ± 0,5
Atopia			
%	73 (n = 11)‡	37 (n = 9)	31 (n = 4)
Positività	1,7 ± 1,8†	0,6 ± 1,1	0,3 ± 0,5
VL, %	33 (n = 5)‡	13 (n = 3)‡	0 (n = 0)

*Valori espressi come media ± DS, tranne se indicato diversamente. CE = esperienza di gara.

†Differenza significativa rispetto agli atleti BHR- e i soggetti di controllo.

‡Differenza significativa rispetto ai soggetti di controllo (p < 0,05).

MATERIALI E METODI

Soggetti

Dopo aver dato il loro consenso informato, sono stati arruolati nello studio 39 atleti di sport di resistenza (29 sciatori di fondo e 10 atleti di triathlon; 13 femmine e 26 maschi; tutti non fumatori) e 13 soggetti sani sedentari (6 femmine e 7 maschi; tutti non fumatori). Le caratteristiche dei soggetti sono mostrate nella Tabella 1. Nessuno aveva una storia di asma allergica. A quattro atleti era stata diagnosticata in passato asma da sforzo. Tutti e quattro utilizzavano un β-agonista inalatorio a breve durata d'azione prima dello sforzo e due di loro assumevano regolarmente terapia corticosteroidica inalatoria; tali trattamenti sono stati interrotti 48 ore e 3 settimane, rispettivamente, prima dello studio. Tutti gli atleti partecipavano a gare di livello nazionale o internazionale e si erano allenati per più di 12 ore alla settimana durante i 4 mesi precedenti lo studio. I soggetti di controllo erano impegnati in esercizio fisico di durata inferiore a 2 ore per settimana. Il protocollo clinico è stato approvato dal comitato etico del nostro istituto.

Procedure

Lo studio è stato condotto in marzo e aprile 2002 e tutti i soggetti hanno eseguito nello stesso giorno le prove seguenti in ordine: questionario; misurazione dell'ossido nitrico (NO); prick test cutanei; test di provocazione con metacolina; espettorato indotto; e test da sforzo.

Questionario

Tutti i soggetti hanno compilato un questionario di 15 argomenti che ha indagato la presenza di sintomi respiratori associati a esercizio fisico²⁰ (sette argomenti relativi alla percezione di difficoltà respiratoria al massimo dello sforzo, comprendenti lo svolgimento dell'esercizio fisico in ambiente freddo, la presenza di tosse dopo riduzione di intensità dello sforzo, eccessiva produzione di muco e sibili) e sintomi respiratori nella vita quotidiana al di fuori delle ore di allenamento²¹ (otto argomenti, comprendenti la tosse durante il giorno, durante la notte, senso di costrizione toracica, risvegli notturni sintomatici e sintomatologia al mattino appena alzati). Ogni argomento valeva 1 punto in una scala sintomatologica con un punteggio massimo di 15. Sono stati valutati anche la storia clinica, la diagnosi di asma e il potenziale trattamento (tre domande).

Misurazione della concentrazione di NO esalato

L'NO esalato è stato valutato con la chemiluminescenza (Topaze 2020; Cosma; Igny, France). La misurazione è stata effettuata off-line dopo esalazione da capacità polmonare totale ad un flusso di esalazione standardizzato (10 L/min) contro una lieve resistenza (10 cm H₂O) in un sacco impermeabile all'NO (Mylar; Dupont; Wilmington, DE) in accordo con le procedure standardizzate di laboratorio e le precedenti raccomandazioni.²² L'interferenza dell'NO ambientale è stata minimizzata dall'inalazione di aria priva di NO al momento del test.

Prick test cutanei

Sono stati eseguiti test cutanei utilizzando un ampio pannello di estratti allergenici (*p. es.* gatto, *Cladosporium herbarum*, olivo, betulla, ambrosia, *Alternaria tenuis*, coda di topo, *Aspergillus fumigatus*, acaro [*Dermatophagoides pteronyssinus*] e *Blattella germanica*). La sensibilizzazione allergica è stata definita come la presenza di almeno un test positivo (cioè, alone > 5 mm di diametro).

BHR

La BHR è stata studiata in tutti i soggetti con test di provocazione con metacolina da sforzo. Il test di provocazione con metacolina è stato eseguito con il metodo dosimetrico, in accordo con le raccomandazioni²³ e le procedure standard del nostro laboratorio.²⁴ Sono state inalate dosi cumulative di metacolina di 0 (diluente), 0,0156, 0,0625, 0,25, 1,0, 2,0 e 4,0 mg e il FEV₁ è stato misurato 120 secondi dopo ogni inalazione fino ad una riduzione > 20%. Quando necessario, è stato eseguito il test di reversibilità con inalazione di un β₂-agonista (salbutamolo 200 µg).

Un test da sforzo è stato eseguito su un cicloergometro, mentre i soggetti respiravano aria secca per valutare sia la presenza di EIB sia la VM (vedi sotto). Il carico di lavoro è stato aumentato nei primi 4 minuti per raggiungere un obiettivo di ventilazione > 60% della ventilazione massima volontaria (35 x FEV₁), in accordo con le raccomandazioni standard.²³ Per assicurare che lo stimolo ventilatorio per EIB fosse sufficiente la durata dell'esercizio fisico è stata modificata ad un totale di 16 minuti (cioè, 12 minuti alla ventilazione richiesta). Inoltre, l'aumento della durata dello sforzo potrebbe portare a broncocostrizione durante lo sforzo stesso,^{16,18} e abbiamo ipotizzato che la broncocostrizione possa favorire la VL. La spirometria è stata eseguita prima e dopo l'esercizio (1, 3, 5, 7, 10 e 15 minuti dopo la fine dell'esercizio). È stato consentito un intervallo medio (± DS) di 6,2 ± 1,5 ore (range 4-10 ore) tra il test di provocazione con metacolina e il test di provocazione da sforzo per evitare eventuali effetti dalla somministrazione del β₂-agonista sulla valutazione dell'EIB.²⁵

La riduzione del FEV₁ del 20% da una dose di provocazione di una sostanza < 4 mg^{1,24} e/o la riduzione del FEV₁ > 10% dopo l'esercizio²³ portavano ad una diagnosi di BHR positiva (BHR+).

Espettorato indotto

L'esame dell'espettorato indotto e la processazione del campione²⁶ sono stati eseguiti in accordo con le raccomandazioni. Brevemente, sono state nebulizzate dosi crescenti di soluzione salina ipertonica (3%, 4% e 5%) attraverso un nebulizzatore a ultrasuoni (Fisoneb; Fisons; Pickering, ON, Canada) per 3 cicli di 7 minuti ciascuno. Successivamente, i soggetti erano istruiti ad espettorare. La contaminazione da cellule squamose salivari era ridotta ponendo l'espettorato in una piastra di Petri e selezionando la parte più densa. Successivamente, il campione veniva omogeneizzato utilizzando ditiotreitolo 0,1% e si determinavano il numero totale di cellule e la vitalità. I vetrini erano preparati con citocentrifugazione (Shandon Southern Instruments; Sewickley, PA) e colorati con colorazione di Wright per determinare la conta cellulare differenziata contando un minimo di 400 cellule non squamose. I risultati erano espressi in percentuale del numero totale delle cellule non squamose.

Valutazione della limitazione del flusso espiratorio

Durante il test da sforzo è stata valutata la limitazione del flusso espiratorio,²⁷ come precedentemente descritto. Sono state registrate le curve flusso-volume a volume corrente seguite due volte dalla manovra di capacità inspiratoria massima durante l'ottavo, decimo, dodicesimo e quattordicesimo minuto del test da sforzo (SensorMedics; Yorba Linda, CA) [Figura 1]. Quando più del 30% del volume corrente era limitato in espirazione (cioè, la parte espiratoria della curva flusso-volume a volume corrente durante esercizio fisico coincideva con i confini della curva flusso-volume massimale ottenuta alla fine dell'esercizio) il soggetto era considerato avere una limitazione del flusso aereo espiratorio durante esercizio fisico intenso (cioè, diagnosi positiva di VL [VL+]).

Analisi statistica

I risultati sono espressi come media ± DS. Per le variabili continue il confronto tra il gruppo di controllo e quello di atleti è stato eseguito utilizzando sia l'analisi della varianza con t test per dati non appaiati sia il test di Kruskal-Wallis con U test di Mann-Whitney. La differenza nell'atopia, la diagnosi di BHR e la VL tra i due gruppi sono state valutate con test χ² con il test esatto di Fisher. Le correlazioni erano valutate con il calcolo del coefficiente di correlazione di Spearman. Un valore di p < 0,05 era considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Gli sciatori e gli atleti di triathlon avevano età, esperienza di gara, valori spirometrici e numero di sintomi riferiti simili (p > 0,05). La prevalenza di BHR (sciatori 24%; triatleti 10%), di limitazione del flusso sotto sforzo e le caratteristiche dell'infiammazione delle vie aeree non erano significativamente diverse tra i due tipi di atleti (p > 0,05). Di conseguenza, i risultati relativi a sciatori e triatleti sono stati combinati.

BHR

I valori medi di frequenza cardiaca e ventilazione durante gli ultimi 5 minuti di esercizio fisico erano di 171 ± 12 battiti/min (cioè, 88 ± 5% della frequenza cardiaca massima teorica) e 96,7 ± 18,2 L/min

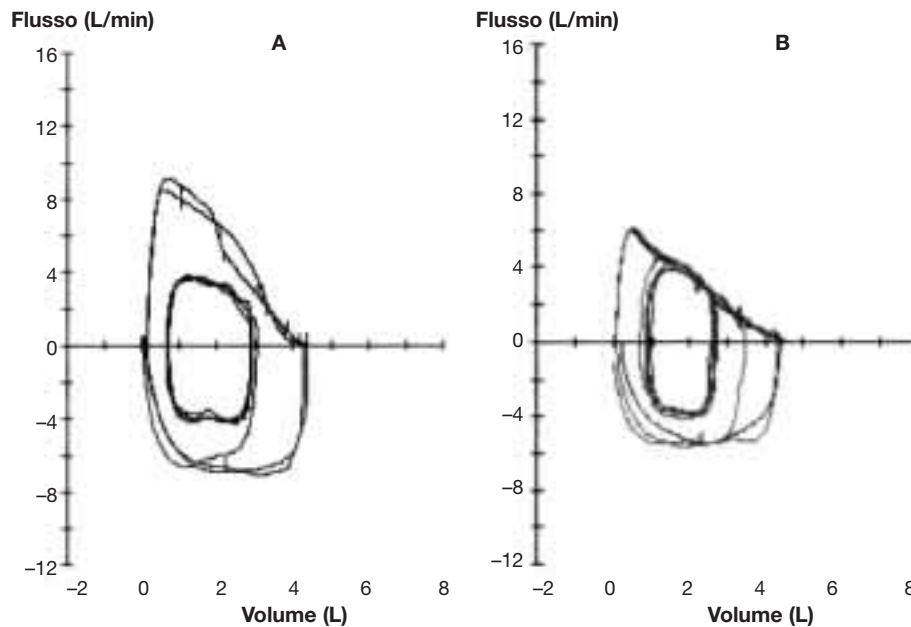


FIGURA 1. Curve flusso-volume spontanee registrate durante un esercizio fisico intenso in due soggetti, senza limitazione al flusso espiratorio (*sinistra, A*) e con limitazione al flusso espiratorio (*destra, B*). È stata eseguita una manovra inspiratoria massimale per tracciare le curve spontanee all'interno del tracciato flusso-volume massimale. Sono mostrati sia il tracciato massimale prima dell'esercizio che quello ad 1 minuto dal termine dell'esercizio (Vedi il paragrafo "Materiali e Metodi").

($67 \pm 8\%$ della ventilazione massima teorica), rispettivamente. Quindici atleti (38%; 11 sciatori e 4 triatleti) hanno mostrato BHR alla metacolina ($n = 7$), allo sforzo ($n = 5$) o a entrambi ($n = 3$). Nessuno dei soggetti sedentari di controllo aveva BHR. Non è stata osservata una differenza significativa in età o nei valori spirometrici di base tra atleti BHR+, atleti con diagnosi negativa per BHR (BHR-) e soggetti di controllo ($p > 0,05$) [Tabella 1]. L'esperienza di gara era simile tra atleti BHR+ e BHR- ($p > 0,05$). L'atopia era più frequente negli atleti BHR+ rispetto agli atleti BHR- e ai soggetti di controllo ($p < 0,05$) [Tabella 1].

VL

Otto atleti (21%; sette sciatori e un atleta di triathlon) hanno dimostrato limitazione al flusso espiratorio durante l'esercizio. Nessun soggetto sedentario di controllo ha mostrato i criteri per la VL. La VL+ non è risultata significativamente differente negli atleti BHR+ (33%) e negli atleti BHR- (13%) ($p > 0,05$) [Tabella 1]. La BHR ha mostrato una tendenza ad essere più frequente negli atleti VL+ (63%) che negli atleti con una diagnosi negativa di VL (VL-) [32%], sebbene la differenza non sia statisticamente significativa ($p = 0,1$). Né l'età né l'atopia sono risultate significativamente differenti tra gli atleti VL+, gli atleti VL- e i soggetti di controllo ($p > 0,05$). Comunque, i valori della spirometria a riposo sono stati significativamente inferiori negli atleti VL+. FEV₁, FEV₁/FVC e i valori della fase medioespiratoria del

flusso espiratorio forzato (FEF_{25-75%}) sono risultati rispettivamente del 14%, 9% e 29% inferiori negli atleti VL+ rispetto agli atleti VL- ($p < 0,05$) [Figura 2]. Inoltre, la durata dell'attività agonistica era significativamente maggiore negli atleti VL+ rispetto agli atleti VL- (11 ± 6 vs 8 ± 3 anni, rispettivamente; $p < 0,05$).

Questionario

Il numero di sintomi respiratori riferiti, sia in relazione all'esercizio che alla vita quotidiana, è stato significativamente maggiore negli atleti che nei sog-

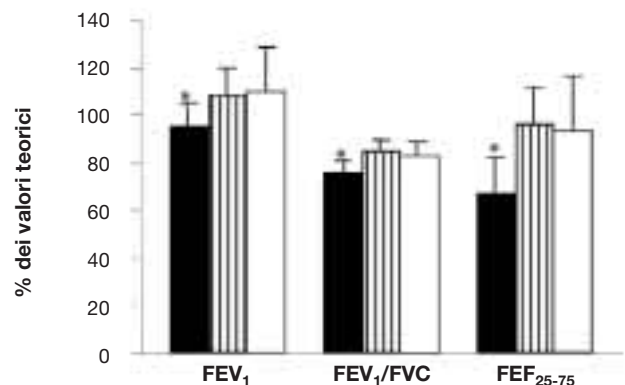


FIGURA 2. FEV₁, FEF_{25-75%} (percentuale dei valori teorici) e rapporto FEV₁/FVC (%) in atleti VL+ (colonne nere), atleti VL- (colonne a righe) e soggetti di controllo (colonne bianche). * = significativamente differente da VL- e soggetti di controllo ($p < 0,05$).

getti di controllo ($p < 0,05$) [Tabella 1]. Inoltre, il numero di sintomi riferiti in relazione all'esercizio fisico è risultato più alto negli atleti BHR+ che in quelli BHR- ($p < 0,05$) [Tabella 1], così come negli atleti VL+ confrontati con gli atleti VL- ($6,1 \pm 3,1$ vs $3,4 \pm 2,1$ voci positive, rispettivamente; $p < 0,05$). Il numero di sintomi riferiti nella vita quotidiana non è stato significativamente differente tra i gruppi di atleti.

Analisi dell'espettorato e misura dell'NO esalato

Gli atleti BHR+, gli atleti BHR- e i soggetti di controllo hanno avuto una conta cellulare totale simile ($1,1 \pm 0,7$, $2,3 \pm 3,0$, e $2,2 \pm 2,5$ 10^6 cellule/g, rispettivamente; $p > 0,05$). Gli atleti BHR+, gli atleti BHR- e i soggetti di controllo non hanno mostrato differenze nella conta dei neutrofili ($45,6 \pm 26,5\%$, $46,1 \pm 28,2\%$ e $42,8 \pm 25,2\%$, rispettivamente) e nella conta dei macrofagi ($46,6 \pm 23,5\%$, $52,6 \pm 28,8\%$ e $56,3 \pm 24,6\%$, rispettivamente; $p > 0,05$). Comunque, è stata osservata una conta degli eosinofili significativamente maggiore negli atleti BHR+ rispetto agli atleti BHR- e i soggetti di controllo ($4,1 \pm 8,5\%$, $0,3 \pm 0,9\%$ e 0% , rispettivamente; $p < 0,05$) [Figura 3]. Allo stesso modo, gli atleti BHR+ hanno mostrato una concentrazione di NO esalato rispetto agli atleti BHR- e ai soggetti di controllo (19 ± 10 , 14 ± 4 e 13 ± 4 parti per miliardo, rispettivamente; $p < 0,05$) [Figura 3]. Nessuna differenza nella conta cellulare totale, nella conta cellulare differenziata e nella concentrazione di NO esalato è stata osservata tra gli atleti VL-, gli atleti VL+ e i soggetti di controllo. Nessuna correlazione è stata osservata tra la conta cellulare differenziata e la concentrazione di NO esalato.

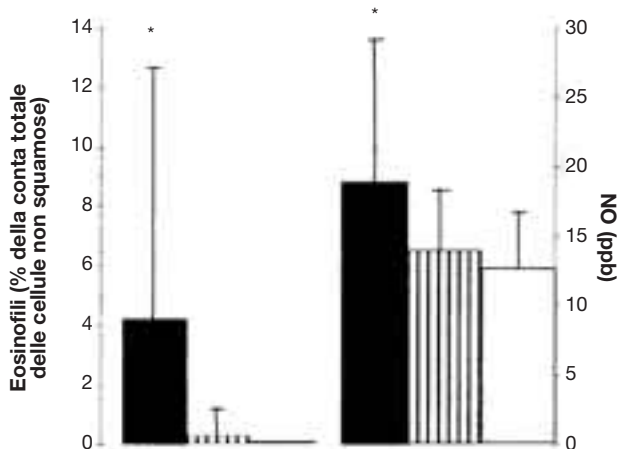


FIGURA 3. Conta degli eosinofili e concentrazione di NO esalato in atleti BHR+ (colonne nere), atleti BHR- (colonne a righe) e soggetti di controllo (colonne bianche). * = significativamente differente da BHR- e soggetti di controllo ($p < 0,05$). ppb = parti per miliardo.

DISCUSSIONE

Questo studio indica che negli atleti BHR+ era presente un'inflammatione delle vie aeree con eosinofilia e aumentata concentrazione di NO esalato. Questi atleti erano più frequentemente atopici e riferivano un numero maggiore di sintomi respiratori indotti dall'esercizio fisico rispetto agli atleti BHR-. Anche gli atleti con limitazione ventilatoria (cioè, VL+) riferivano più sintomi respiratori indotti dall'esercizio fisico e la BHR e la VL non erano sistematicamente associate. I ridotti valori spirometrici a riposo erano una caratteristica specifica degli atleti VL+.

In questo studio, abbiamo scelto di caratterizzare la BHR tra atleti di resistenza sintomatici come una risposta positiva alla metacolina e/o all'esercizio fisico poiché i risultati di ciascuno di questi due test possono suggerire la presenza di disfunzione bronchiale. Negli atleti pochi studi^{28,29} hanno utilizzato entrambe le prove. Come riportato in soggetti asmatici sedentari,³⁰ una risposta positiva ad entrambi i test può non essere sistematica e ciascun test può riflettere i differenti meccanismi coinvolti nella patogenesi della BHR. In questo studio, il confronto tra atleti che dimostravano solamente EIB, BHR alla metacolina o a entrambi non ha mostrato nessuna differenza nell'inflammatione delle vie aeree né nella comparsa di limitazione al flusso aereo durante l'esercizio fisico (risultati non mostrati). Tuttavia, questi risultati possono essere limitati dalle piccole dimensioni del campione. Il nostro studio conferma che i test di provocazione farmacologico e con esercizio fisico non sono ugualmente compromessi negli atleti ed entrambi i test possono essere necessari per riconoscere la BHR in questa popolazione. La soglia per il test di provocazione con metacolina può, inoltre, essere discutibile e quando si tenta di definire un'abnorme risposta alla metacolina può esistere una zona grigia.³¹ La definizione di BHR alla metacolina che è stata usata in questo studio (cioè, dose provocatoria di una sostanza in grado di determinare una caduta del 20% nel FEV₁, < 4 mg) è stata scelta perchè è stata considerata indicativa di una risposta bronchiale abnorme in un ampio campione della popolazione generale del nostro centro.²⁴ Consideriamo la possibilità inverosimile che questo abbia portato ad una sovrastima della BHR negli atleti, sebbene la gravità della BHR osservata sia generalmente lieve.

Il gruppo degli atleti di resistenza analizzato in questo studio era costituito sia da sciatori che da atleti di triathlon. Sebbene si possa sostenere che gli sciatori possono presentare specifiche disfunzioni delle vie aeree a causa dell'inalazione di grandi quantità di aria fredda (e asciutta),⁸ non abbiamo osservato nessuna differenza nella BHR o nell'inflammatione delle vie aeree tra queste specialità sportive. Dal momento che sciatori e triatleti in que-

sto studio hanno mostrato una durata di allenamento settimanale simile (cioè, > 12 ore/settimana), questo fattore e la durata dell'iperventilazione, piuttosto che il tipo specifico di sport, possono far sì che gli atleti siano a rischio di disfunzione delle vie aeree.

Mentre un'elevata prevalenza di BHR^{1,3} e i criteri per l'infiammazione delle vie aeree sono stati entrambi riportati in atleti di resistenza,⁴⁻¹⁰ la forza dell'associazione tra questi fenomeni è discutibile in questa popolazione e una relazione causale della flogosi bronchiale con la BHR non è completamente dimostrata.¹³ I nostri risultati mostrano un aumento delle cellule infiammatorie nell'espettorato degli atleti di resistenza, quando gli atleti BHR sono confrontati con gli atleti non-BHR e i soggetti di controllo. Questo non esclude, comunque, la possibilità che possano essere coinvolti anche altri meccanismi,³² ma enfatizza il ruolo dell'infiammazione delle vie aeree negli atleti BHR. Sia il pattern eosinofilo che quello neutrofilo della flogosi bronchiale sono stati riportati in precedenza nell'espettorato di atleti di resistenza. Sono stati dimostrati anche un aumento della conta cellulare totale e della conta linfocitaria nel BAL⁵ e un'infiltrazione di linfociti, eosinofili e neutrofili nella sottomucosa in campioni ottenuti da biopsie bronchiali^{4,8} eseguite in sciatori di fondo. Sebbene un aumento della conta di neutrofili sia stato proposto come caratteristica specifica dell'infiammazione delle vie aeree in atleti di resistenza,¹³ gli atleti BHR+ in questo studio hanno mostrato un'infiammazione delle vie aeree con aumento della conta di eosinofili, ma con normale conta di neutrofili. Molti fattori possono contribuire alla neutrofilia delle vie aeree, come un esercizio fisico prolungato ed intenso⁶ o un'infezione del tratto respiratorio.³³ L'assenza d'infezione del tratto respiratorio al momento dello studio così come la mancata esecuzione di una sessione di allenamento intenso per almeno 48 ore prima delle indagini in laboratorio, possono spiegare la normale conta di neutrofili nel nostro studio.

Sebbene normali livelli di NO esalato siano stati occasionalmente riportati in sciatori con "asma da sci",⁹ come in corridori non asmatici,⁶ alte concentrazioni di NO esalato sono state osservate in sciatori atopici e soggetti asmatici atopici.⁹ Gli aumentati valori di NO osservati negli atleti BHR+ in questo studio possono essere dovuti alla prevalenza di stato atopico in questo gruppo. Quindi, i nostri risultati suggeriscono che il profilo della flogosi bronchiale negli atleti BHR+ presenti caratteristiche simili a quelle riscontrate in atleti con asma atopica.³⁴ Comunque, le caratteristiche cliniche della nostra popolazione di atleti escludono la presenza di un'asma allergica associata. L'iperventilazione cronica da esercizio e la predisposizione atopica possono, pertanto, combinarsi come un'associazione di fattori causali per spiegare il fenotipo bronchiale osservato negli atleti di resistenza. Inoltre, le nostre osserva-

zioni sull'infiammazione delle vie aeree negli atleti BHR+ suggeriscono che la corticoterapia inalatoria possa costituire un efficace trattamento in questo gruppo di atleti sintomatici.

A nostro sapere, il nostro studio è il primo ad investigare la relazione esistente tra la BHR e la VL oggettiva in atleti. In soggetti asmatici, si ritiene che l'esercizio a carico costante da solo non induca né una modificazione³⁵ né una riduzione¹⁴ del tono broncomotore e l'EIB generalmente si presenti dopo l'esercizio fisico. Comunque, una durata dell'esercizio prolungata (cioè, ≥ 15 minuti) può indurre broncostrizione e successiva limitazione al flusso espiratorio.¹⁵⁻¹⁷ Un singolo studio¹⁸ ha riportato un FEV₁ ridotto durante l'esercizio in atleti (sciatori di fondo), ma non si sa ancora se questo possa indurre costrizione ventilatoria. In questo studio, la VL è stata osservata in 5 su 15 atleti BHR+ e in 3 su 24 atleti BHR-. Gli atleti VL+ non hanno mostrato evidenza di broncostrizione durante l'esercizio e non hanno avuto una significativa riduzione del FEV₁ (cioè, ≥ 10%) immediatamente dopo la fine dell'esercizio (dati non mostrati). Sebbene le piccole dimensioni del campione (particolarmente il gruppo VL+) non permettano conclusioni definitive, questi risultati suggeriscono che BHR e VL durante l'esercizio fisico intenso possano essere fenomeni indipendenti, almeno in questo tipo di studio osservazionale trasversale. In questo studio, la VL era associata ad alterazioni del calibro bronchiale a riposo. Dal momento che non è stata trovata nessuna relazione tra l'ostruzione bronchiale e l'infiammazione delle vie aeree, il meccanismo di tale ostruzione rimane poco chiaro. Osservazioni di un rapido declino dei valori spirometrici in cacciatori di pelli del Canada artico³⁶ e in una elite di sciatori di fondo,³⁷ così come la presenza dei criteri del "rimodellamento" delle vie aeree in sciatori,⁴ depongono a favore di una possibile alterazione della struttura bronchiale come conseguenza di iperventilazione di aria secca e/o fredda. La maggiore esperienza agonistica degli atleti VL+ può enfatizzare l'effetto a lungo termine dell'iperventilazione e dell'esposizione ambientale sulla struttura bronchiale. Sebbene gli atleti BHR siano suscettibili a miglioramento con farmaci antiinfiammatori e/o broncodilatatori, le modalità di trattamento di atleti VL+ vanno chiarite.

In conclusione, abbiamo dimostrato che, in atleti di resistenza sintomatici, solo i soggetti BHR+ hanno presentato una flogosi bronchiale, le cui caratteristiche sono simili a quelle osservate in pazienti con asma allergica, con il coinvolgimento di eosinofili e un aumento delle concentrazioni di NO esalato. Lo stato atopico è risultato essere un fattore di rischio maggiore per l'insorgenza di BHR in atleti di resistenza. Inoltre, abbiamo dimostrato che la BHR negli atleti non era associata alla presenza di VL durante l'esercizio fisico. È interessante notare che la VL era piuttosto una caratteristica specifica degli

atleti che mostravano una riduzione nei valori spirometrici a riposo, il che può essere un'altra conseguenza di una cronica iperventilazione da esercizio e/o dell'esposizione ad una condizione ambientale stressante. Anche questo dovrebbe essere analizzato quando si studiano atleti con sintomi respiratori.

RINGRAZIAMENTI: Ringraziamo Chrystele Deschaux per il contributo nell'analisi statistica e James Nicholls per l'aiuto nella preparazione del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, et al. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1479-1484
- 2 Nystad W, Harris J, Borgen JS. Asthma and wheezing among Norwegian elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:266-270
- 3 Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, et al. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:732-737
- 4 Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, et al. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:2086-2091
- 5 Helenius IJ, Ryttilä P, Metso T, et al. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 1998; 53:346-352
- 6 Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L, et al. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281:L668-L776
- 7 Lumme A, Haahntela T, Ounap J, et al. Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and asthma in elite ice hockey players. *Eur Respir J* 2003; 22:113-117
- 8 Sue-Chu M, Larsson L, Moen T, et al. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without "ski asthma". *Eur Respir J* 1999; 13:626-632
- 9 Sue-Chu M, Henriksen AH, Bjermer L. Non-invasive evaluation of lower airway inflammation in hyper-responsive elite cross-country skiers and asthmatics. *Respir Med* 1999; 93:719-725
- 10 Sue-Chu M, Karjalainen EM, Altraja A, et al. Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:597-601
- 11 Davis MS, Freed AN. Repeated hyperventilation causes peripheral airways inflammation, hyperreactivity, and impaired bronchodilation in dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:785-789
- 12 Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:419-428
- 13 Bonsignore MR, Morici G, Vignola AM, et al. Increased airway inflammatory cells in endurance athletes: what do they mean? *Clin Exp Allergy* 2003; 33:14-21
- 14 Gelb AF, Tashkin DP, Epstein JD, et al. Exercise-induced bronchodilation in asthma. *Chest* 1985; 87:196-201
- 15 Johnson BD, Scanlon PD, Beck KC. Regulation of ventilatory capacity during exercise in asthmatics. *J Appl Physiol* 1995; 79:892-901
- 16 Beck KC, Offord KP, Scanlon PD. Bronchoconstriction occurring during exercise in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:352-357
- 17 Suman OE, Babcock MA, Pegelow DF, et al. Airway obstruction during exercise in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:24-31
- 18 Rundell KW, Spiering BA, Judelson DA, et al. Bronchoconstriction during cross-country skiing: is there really a refractory period? *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:18-26
- 19 Johnson BD, Saupe KW, Dempsey JA. Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes. *J Appl Physiol* 1992; 73:874-886
- 20 Rundell KW, Im J, Mayers LB, et al. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:208-213
- 21 Burney PG, Luczynska C, Chinn S, et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7:954-960
- 22 Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations; the European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997; 10:1683-1693
- 23 Sterk PJ, Fabri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacologic, physical and sensitizing stimuli in adults; Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:53-83
- 24 Kauffmann F, Dizier MH, Annesi-Maesano I, et al. EGEA (Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness and Atopy): descriptive characteristics. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:17-21
- 25 Woolley M, Anderson SD, Quigley BM. Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyn sodium alone and in combination on exercise-induced asthma. *Chest* 1990; 97:39-45
- 26 Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, et al. Sputum induction. *Eur Respir J Suppl* 2002; 37:3s-8s
- 27 Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, et al. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999; 116:488-503
- 28 Leuppi JD, Kuhn M, Comminot C, et al. High prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in ice hockey players. *Eur Respir J* 1998; 12:13-16
- 29 Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:374-380
- 30 Henriksen AH, Tveit KH, Holmen TL, et al. A study of the association between exercise-induced wheeze and exercise versus methacholine-induced bronchoconstriction in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13:203-208
- 31 Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003; 21:1050-1068
- 32 Pin I, Radford S, Kolendowicz R, et al. Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1993; 6:1249-1256
- 33 Metso T, Ryttilä P, Peterson C, et al. Granulocyte markers in induced sputum in patients with respiratory disorders and healthy persons obtained by two sputum-processing methods. *Respir Med* 2001; 95:48-55
- 34 Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1720-1745
- 35 Beck KC. Control of airway function during and after exercise in asthmatics. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:S4-S11
- 36 Schaefer O, Eaton RD, Timmermans FJ, et al. Respiratory function impairment and cardiopulmonary consequences in long-time residents of the Canadian Arctic. *Can Med Assoc J* 1980; 123:997-1004
- 37 Vergès S, Flore P, Rousseau Blanchi MP, et al. A 10-year follow-up study of pulmonary function in symptomatic elite cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports* 2004; 14:381-387