

Asma indotto da esercizio fisico: stato dell'arte

Exercise-induced asthma: state of the art

Paola Di Filippo, Marina Attanasi, Sabrina Di Pillo

Centro Regionale di Broncopneumologia Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata di Chieti

Corrispondenza: Paola Di Filippo **e-mail:** difilippopaola@libero.it

Riassunto: La broncocostrizione in corso di esercizio fisico è una condizione molto frequente, e si definisce come asma indotta da esercizio fisico quando si presenta in un soggetto asmatico. I sintomi sono aspecifici e questa condizione viene spesso sovradiagnosticata. Lo scopo di questo articolo è passare in rassegna le attuali evidenze scientifiche in merito a questa condizione, con particolare riguardo alla diagnosi differenziale e all'iter diagnostico.

Parole chiave: broncocostrizione indotta da esercizio fisico, asma indotta da esercizio fisico, asma da sforzo

Summary: *Exercise-induced bronchoconstriction is common and is defined as exercise-induced asthma when occurring in asthmatics. Symptoms are nonspecific and this condition is often overdiagnosed. The aim of this manuscript is to review the current scientific evidence about this disorder, with particular attention to the differential diagnosis and the diagnostic work-up.*

Keywords: *exercise-induced bronchoconstriction, exercise-induced asthma, exertional asthma*

INTRODUZIONE

L'asma indotta da esercizio fisico o *Exercise-Induced Asthma* (EIA) è una condizione per cui un soggetto asmatico presenta broncocostrizione in corso di attività sportiva. La broncocostrizione indotta da esercizio fisico o *Exercise-Induced Bronchoconstriction* (EIB) è un restringimento transitorio delle vie aeree conseguente all'attività fisica [1]. Ad ogni modo, EIA e EIB non devono essere considerati sinonimi, in quanto la definizione e la gestione terapeutica sono differenti. Se è vero che i bambini asmatici presentano EIB nel 40-90% dei casi (soprattutto bambini con asma grave e/o non controllato), non tutti i bambini con EIB sono asmatici. Pertanto, l'EIA presuppone una condizione di cronicità caratterizzata da iperattività bronchiale e infiammazione cronica, per cui l'attività sportiva rappresenta un trigger. Peraltro, il 30% dei bambini che presentano EIB in assenza di asma svilupperà asma in età adulta [2].

Inoltre, la gestione terapeutica prevede solo la somministrazione di un beta-2-agonista a breve durata d'azione (SABA) prima dell'esercizio in caso di EIB, mentre l'EIA necessita spesso di uno steroide inalatorio per contrastare l'infiammazione bronchiale. In entrambi i casi, la sintomatologia non è caratteristica e comprende dispnea, tosse, respiro corto, respiro sibilante e dolore toracico [1]. Il picco si verifica 5-15 minuti dopo un esercizio muscolare costante durato almeno 6-8 minuti e si risolve spontaneamente entro circa 1 ora [3].

FISIOPATOLOGIA

Lo sviluppo di EIB è sostenuto da un'infiammazione cellulare e neurogena, nonché da un danno cellulare, che innescano una serie di eventi che portano alla broncocostrizione [2].

Talvolta lo sforzo fisico è l'unico elemento in grado di scatenare la crisi d'asma, ma spesso coesistono fattori ambientali scatenanti, quali allergeni o sostanze irritanti, come il cloro per i nuotatori, l'inquinamento per i corridori o i ciclisti, l'aria fredda e secca per i pattinatori sul ghiaccio o i giocatori di hockey, così come in caso di esposizione a profumi, detersivi, vernici, nuove attrezzature nelle palestre [2].

L'ipotesi osmotica sostiene che l'attività fisica aumenta la ventilazione e l'inalazione di aria fredda e secca, provoca inoltre la respirazione orale, il raffreddamento e la disidratazione della mucosa delle vie aeree. Quest'ultima provoca un aumento dell'osmolarità, che innesca un afflusso di eosinofili e mastociti con il rilascio dei relativi mediatori infiammatori tra cui prostaglandine, leucotrieni e istamina, che causano la contrazione della muscolatura liscia e l'alterazione della permeabilità vascolare [2]. Inoltre, lo stimolo osmotico, così come le prostaglandine, attivano direttamente i nervi sensoriali, influenzando il tono delle vie aeree [1].

Il raffreddamento stesso delle vie aeree innesca l'attivazione dei recettori colinergici, portando ad un aumento del tono della muscolatura liscia e alla produzione di secrezioni. La fine dell'attività fisica con il rapido ripristino del volume sanguigno porta inoltre a ingorgo vascolare ed edema, con conseguente

danno epiteliale e EIB. Il processo di riparazione del danno può contribuire all'iperemia e allo sviluppo di iperreattività delle vie aeree in soggetti sani [2].

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Ostruzione laringea indotta dall'esercizio fisico o *exercise-induced laryngeal obstruction* (EILO)

Inizialmente nominata disfunzione delle corde vocali, più recentemente si è compreso che l'ostruzione può verificarsi a più livelli della laringe [4]. La causa dello stridore durante l'attività fisica è l'inappropriata e transitoria adduzione delle strutture della laringe [5]. EILO è relativamente comune negli adolescenti soprattutto di sesso femminile, con una prevalenza di circa il 7% e una proporzione ancora più elevata nei giovani atleti. È solitamente caratterizzata da dispnea durante l'inspirazione, talvolta associata a stridore, che compare 1-5 minuti dopo l'inizio dell'attività fisica, più precocemente rispetto alla EIB. Nei pazienti etichettati come EIA che non rispondono ai broncodilatatori, con sintomi che insorgono e cessano improvvisamente e con test di provocazione bronchiale negativi, il test da sforzo cardiopolmonare (TSCP) può essere utile per evidenziare i sintomi di EILO e dimostrare l'assenza di EIB. Nei pazienti con sintomi gravi o debilitanti, la laringoscopia continua durante l'esercizio permette di valutare il grado ed il livello dell'ostruzione. Questo esame consente anche un intervento di biofeedback, in quanto la visualizzazione diretta della laringe consente ai pazienti di comprendere il problema e migliorarlo con la fisioterapia specialistica e/o logopedia [4].

Disturbi del pattern respiratorio (DPR)

I DPR spesso si verificano in pazienti con una malattia respiratoria sottostante (come l'asma), ma avvengono in assenza di EIB. Il più frequente è la sindrome da iperventilazione. Essi sono caratterizzati da dispnea da sforzo o a riposo in assenza di suoni respiratori udibili.

La sensazione di mancanza di respiro è generalmente causata dalla iperventilazione e dall'alcalosi respiratoria associata, oppure da movimenti asincroni della parete toracica, come la respirazione toracica dominante [4].

La diagnosi richiede una valutazione multidisciplinare, compreso un approccio psicofisiologico [1]. Il TSCP fornisce misurazioni oggettive e rileva i modelli respiratori anormali; inoltre, se combinato con la spirometria basale e da sforzo, può dimostrare l'assenza di EIB. Ciò può essere utile anche quando il paziente e/o la famiglia siano riluttanti ad accettare che il paziente non soffra di asma [4].

L'esame può essere inoltre eseguito in presenza di un fisioterapista, per consentire anche un intervento terapeutico attraverso la riqualificazione della respirazione [4].

Deformità e restrizioni della parete toracica

Per far fronte alle crescenti richieste metaboliche durante l'esercizio fisico, la ventilazione aumenta incrementando il volume corrente oppure la frequenza respiratoria. Qualsiasi condizione che interessi la gabbia toracica può ridurre il volume corrente e causare una limitazione ventilatoria all'esercizio fisico. Le condizioni più frequenti sono le deformità del petto e la scoliosi. Ad esempio, nei soggetti con pectus excavatum, sia la disfunzione del movimento della parete toracica sia l'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro con una limitata funzione cardiaca possono provocare i sintomi durante lo sforzo [4].

Patologie cardiovascolari

In età pediatrica, patologie cardiovascolari come la tachicardia sopraventricolare, la cardiomiopatia, le cardiopatie congenite cianogene e non cianogene possono esordire con sintomi durante l'esercizio fisico, quali dispnea, dolore toracico, sincope e palpitazioni. In tal caso i sintomi sono imputabili a una ridotta gittata cardiaca e/o ipossiemia [4].

Il TSCP è essenziale per identificare forme di dispnea dovute a patologie cardiovascolari. Esso fornisce informazioni dettagliate sulla risposta cardiovascolare all'esercizio fisico, rappresentando un'indagine sicura e utile in termini prognostici, soprattutto se eseguito in serie; può ad esempio porre l'indicazione al trapianto cardiaco [1,4].

Anafilassi indotta dall'esercizio (*Exercise-Induced Anaphylaxis*, EIA_n)

È una condizione rara in cui l'anafilassi si verifica dopo l'attività fisica. I segni e i sintomi possono includere prurito, orticaria, vampate, dispnea, respiro sibilante e manifestazioni cliniche gastrointestinali, comprese nausea e diarrea. Se l'attività intensa viene continuata, i pazienti possono sviluppare segni e

sintomi più gravi, come angioedema, edema laringeo, ipotensione e collasso cardiovascolare [2].

Tabella 1: Principali differenze delle patologie causa di sintomi che compaiono durante l'attività fisica. *Main differences of diseases causing symptoms on exertion.* **EIB:** Exercise-Induced Bronchocostriction; **EIA:** Exercise-Induced Asthma; **EILO:** exercise-induced laryngeal obstruction; **DPR:** deformità parete toracica; **EIAAn:** Exercise-Induced Anaphylaxis; **SABA:** broncodilatatori a breve durata d'azione; **CSI:** corticosteroidi inalatori.

	EIB/EIA	EILO	DPR	Deformità torace	Patologie cardiovascolari	EIAAn
Fisiopatologia	Ipotesi osmotica	Adduzione inappropriata della laringe	Iperventilazione, movimenti asincroni del torace	Riduzione del volume corrente e limitazione ventilatoria	Ridotta gittata cardiaca e/o ipossiemia	Aumentata permeabilità intestinale
Sintomi	Dispnea, tosse, respiro corto, respiro sibilante, dolore toracico 5-15 minuti dopo un esercizio muscolare	Dispnea durante l'inspirazione 1-5 minuti dopo l'inizio dell'attività	Dispnea da sforzo o a riposo	Dispnea	Dispnea, dolore toracico	Dispnea, respiro sibilante
Sintomi associati		Stridore			Sincope, palpitazioni	Prurito, orticaria, nausea, diarrea, angioedema, edema laringeo, ipotensione e collasso cardiovascolare
Terapia	SABA ± CSI	Fisioterapia e logopedia	Fisioterapia	Correzione della patologia sottostante	Correzione della patologia sottostante	Adrenalina

DIAGNOSI

L'approccio diagnostico inizia con un'accurata anamnesi, prestando attenzione alle tempistiche rispetto all'inizio dell'attività fisica e alle caratteristiche dei sintomi riferiti. Una percentuale significativa di bambini con sintomi respiratori durante l'attività fisica viene etichettata erroneamente come asmatica in quanto la diagnosi viene effettuata sulla base dei sintomi riportati, non tenendo conto che la dispnea è un sintomo soggettivo e non correla bene con l'EIB nei bambini [4]. La EIB viene pertanto spesso sovra diagnosticata rispetto a condizioni con simile incidenza quali l'EILO. Dunque, le linee guida prevedono l'utilizzo di test oggettivi per la diagnosi di EIB [5].

La spirometria dopo il test da sforzo è considerata il gold standard [1]. L'intensità dell'esercizio deve essere tale da aumentare la frequenza cardiaca fino all'85% della frequenza cardiaca massimale (220 - età del paziente). Questa intensità dovrebbe essere sostenuta per almeno 4-5 minuti nei bambini. Per ridurre il rischio di falsi negativi, si deve usare uno stringinaso e l'aria ispirata deve essere secca, con un contenuto di acqua <10 mgH₂O/L. Questo valore si ottiene quando la temperatura dell'aria ispirata è di 23°C o meno e la sua umidità relativa è ≤50% [6]. Secondo le linee guida dell'*American Thoracic Society (ATS)* e dell'*European Respiratory Society (ERS)*, il FEV₁ viene rilevato prima dell'esercizio fisico e 5, 10, 15 e 30 minuti dopo. Una differenza tra il valore FEV₁ basale e il valore FEV₁ più basso registrato entro 30 minuti dopo l'esercizio maggiore del 10% è diagnostica di EIB [1]. Oltre la variazione di FEV₁ è molto importante osservare la presentazione dei sintomi, se questi sono più evidenti in inspirazione o espirazione, se raggiungono il picco durante o dopo la ventilazione massima, e il tempo necessario alla loro risoluzione. Inoltre, dovrebbero essere descritti i sintomi associati, i suoni respiratori e la reazione del paziente [5].

Il test con metacolina, l'iperventilazione volontaria eucapnica, il test con mannitolo, il test con solu-

zione salina ipertonica sono tutti test alternativi, anche se ad oggi il loro ruolo è ancora dibattuto [1]. Recentemente, uno studio olandese ha suggerito che lo studio dell'attività elettrica del diaframma tramite elettromiografia di superficie possa essere impiegato come strumento diagnostico alternativo. Le ampiezze di picco dell'EMG misurate al diaframma erano significativamente aumentate nei bambini con EIB rispetto ai bambini senza EIB, suggerendo l'esecuzione di questo test non invasivo e indipendente dallo stress quando la spirometria dopo esercizio fisico non è fattibile [1].

Il TSCP è importante soprattutto per la diagnosi differenziale con altri disturbi alla base dei sintomi durante l'esercizio fisico [5] ed è essenziale quando gli altri test risultino normali e non si è identificata la causa dei sintomi respiratori [4].

La broncoscopia o l'*imaging* potrebbero rivelare condizioni come tracheobroncomalacia, eccessivo collasso dinamico delle vie aeree o malformazioni vascolari congenite, che compromettono le vie aeree centrali e producono sintomi che vengono aggravati dall'esercizio intenso [5].

TRATTAMENTO

Nei pazienti affetti da EIB, l'ATS raccomanda l'uso di un SABA 5-20 minuti prima dell'esercizio fisico. La terapia farmacologica della EIA prevede gli stessi obiettivi dell'asma: ridurre l'infiammazione delle vie aeree e prevenire la broncocostrizione, utilizzando CSI regolarmente. I CSI possono essere usati sia in monoterapia che in combinazione con beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA). La combinazione CSI+LABA è utilizzata sia al bisogno che per la terapia di mantenimento [7]. Gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni o un agente stabilizzante dei mastociti prima dell'esercizio sono alternative ai CSI. Infine, gli antistaminici e gli steroidi nasali sono raccomandati in aggiunta in pazienti allergici selezionati. Considerando che il 20-40% dei bambini con rinite presenta EIB, il trattamento dell'allergia è importante per garantire la respirazione per via nasale e pertanto l'inspirazione di aria riscaldata, umidificata e filtrata rispetto alla via orale.

Nonostante l'esercizio fisico rappresenti un trigger, è molto importante che questi bambini continuino a praticare attività sportiva, perché questa nel lungo termine migliora la funzionalità polmonare. A tal fine, è importante raggiungere il controllo farmacologico dell'asma ed adottare le opportune precauzioni, quali evitare i fattori scatenanti ed eseguire un riscaldamento prima dell'esercizio fisico [1].

BIBLIOGRAFIA

- (1) Klain A, et al. Exercise-Induced Bronchoconstriction in Children. *Front Med* 2021; 8: 814976
- (2) Klain A, et al. Exercise-induced bronchoconstriction, allergy and sports in children. *Ital J Pediatr* 2024; 50: 47
- (3) Klimenko O, et al. Effect of exercise-induced bronchoconstriction on the configuration of the maximal expiratory flow-volume curve in adults with asthma. *Physiol Rep* 2023; 11: e15614
- (4) Goddardand T, et al. The role of cardiopulmonary exercise testing in evaluating children with exercise-induced dyspnoea. *Paediatr Respir Rev* 2021;38:24-32
- (5) Vollsæter M, et al. Exercise Related Respiratory Problems in the Young-Is It Exercise-Induced Bronchoconstriction or Laryngeal Obstruction? *Front Pediatr* 2022; 9:800073
- (6) Anderson SD, et al. A proposal to account for the stimulus, the mechanism, and the mediators released in exercise-induced bronchoconstriction. *Front Allergy* 2023;4:1004170
- (7) Ora J et al. Exercise-Induced Asthma: Managing Respiratory Issues in Athletes. *J Funct Morphol Kinesiol* 2024; 9: 15