

I test di provocazione bronchiale

a cura della Commissione Asma della SIAIP

Katia Cuppari¹, Antonio Di Marco², Iolanda Chinellato³, Massimo Pifferi⁴, Fabio Decimo⁵, Michele Miraglia del Giudice (coordinatore), Ahmad Kantar⁶



TEST AL MANNITOLO

Parole chiave: asma bronchiale, iperreattività bronchiale, mannitolo

Abstract

I test di provocazione bronchiale, attualmente impiegati per la valutazione del paziente asmatico, possono utilizzare stimoli diretti (istamina o metacolina) o indiretti (esercizio fisico, allergeni, adenosina monofosfato, soluzione salina ipertonica e inalazione di polvere di mannitolo)¹. Il test al mannitolo, di recente applicazione, a differenza di istamina e metacolina che agiscono direttamente sulla muscolatura liscia bronchiale, è in grado di indurre ostruzione bronchiale per un'azione indiretta sulla fibrocellula muscolare liscia bronchiale ad opera di mediatori pro-infiammatori e/o neuromediatori rilasciati da cellule effettrici quali mastociti, eosinofili e cellule neuronali^{2,3}. Per tali caratteristiche sembra correlare meglio con il grado di iperreattività e di infiammazione delle vie aeree rispetto agli altri test (Tab. I), presentando, inoltre, numerosi vantaggi rappresentati dalla buona riproducibilità, facilità e velocità di esecuzione e generalmente buona tollerabilità⁴⁻⁶.

Introduzione

Il test di provocazione bronchiale con mannitolo consente di valutare il grado di iperreattività e di infiammazione delle vie aeree in soggetti collaboranti non ostruiti ($FEV_1 > 80\%$) affetti da asma bronchiale a partire dai 7 anni di età.

Metodica

Per effettuare tale test si utilizza un kit (Osmohale™) composto da capsule contenenti polvere secca di mannitolo (0, 5, 10, 20, 40 mg) da inalare tramite un inalatore monouso (Osmohaler®)⁷. Il test inizia con l'effettuazione di una semplice spirometria seguita

¹ UOC di Genetica ed Immunologia Pediatrica, policlinico universitario di Messina; ² Dirigente I Livello UOC Broncopneumologia Dipartimento di Medicina Pediatrica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS; ³ Dipartimento di Pediatria Università di Verona; ⁴ Dipartimento di Pediatria Università di Pisa; ⁵ Dipartimento di Pediatria Seconda Università di Napoli; ⁶ High Altitude Paediatric Asthma Centre, Misurina (BL)

Tab. I. Caratteristiche del test di provocazione bronchiale con mannitolo.

	Challenge diretti	Challenge indiretti
Meccanismo	Effetto diretto sui recettori delle vie aeree	Determinano rilascio di mediatori
Esempi	Istamina, Metacolina	Esercizio fisico, Ipertonica salina, EVI, Mannitolo, cAMP
Dipendenza da: Funz. Muscolo liscio vie aeree Calibro vie aeree Flogosi vie aeree	++++ +++ ++	++ Nessuno o Minimo ++++
Dose massima richiesta	Bassa (1,0 mg)	Alta (Mannitolo: 635 mg – cAMP: 100 mg)
Sensibilità	Alta	Bassa
Specificità	Bassa	Alta
Valore Diagnostico	Esclusione Asma	Conferma Asma

dall'inalazione della capsula vuota (0 mg). Durante l'inalazione a tutti i soggetti viene applicato uno strigino e si richiede di espirare attraverso la bocca per ridurre al minimo la deposizione orofaringea della polvere di mannitolo. Dopo 1 minuto dall'inalazione viene valutato il migliore FEV₁ ottenuto al meglio di 3 misurazioni.

Come interpretare i test

Il test è considerato positivo per una dose di mannitolo in grado di provocare una caduta del FEV₁ $\geq 15\%$ (PD15) rispetto al valore basale o $\geq 10\%$ di caduta

fra due dosi consecutive, fino ad arrivare ad una dose cumulativa massima di 635 mg. Si valuta, inoltre, anche il rapporto dose-risposta (RDR) ottenuto dalla caduta del FEV₁ (%) in relazione alla dose cumulativa di mannitolo necessaria per provocare tale caduta. In tal modo è possibile definire l'iperreattività bronchiale del paziente in lieve, moderata e severa. (Fig. 1).

Quando richiederlo

Tale test può essere utilizzato in soggetti affetti da asma bronchiale, a partire dai 7 anni di età, per valutare il grado di iperreattività e di infiammazione delle vie aeree e per seguire nel tempo l'andamento della malattia e la relativa risposta al trattamento⁸.

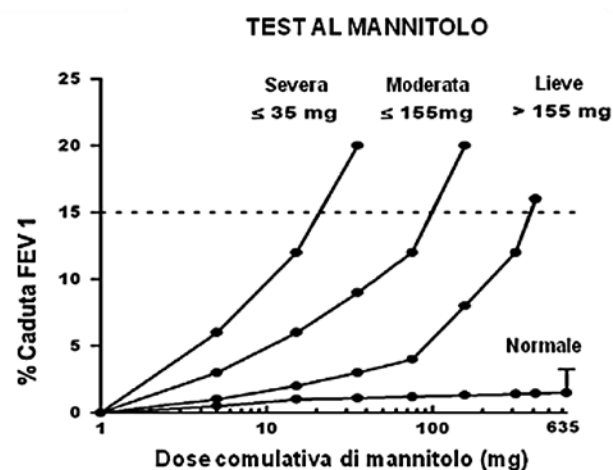


Fig. 1. Grado di iperreattività bronchiale in base alla dose cumulativa di mannitolo in grado di provocare una caduta del FEV₁ $\geq 15\%$ (PD15).

Conclusione

In conclusione, se ulteriori studi confermeranno quanto attualmente osservato, il test al mannitolo potrebbe rappresentare il test di provocazione bronchiale aspecifica di scelta per la migliore riproducibilità, la maggiore semplicità e velocità esecutiva, il minor costo e la buona tollerabilità.

Bibliografia

- ¹ Cockcroft D, Davis B. *Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;103:363-70.

- ² van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. *Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research.* Eur Respir J 2000;16:514-33.
- ³ Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. *Indirect airway challenges.* Eur Respir J 2003;21:1050-68.
- ⁴ Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF, et al. *Diagnostic properties of inhaled mannitol in the diagnosis of asthma: a population study.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:928-32.
- ⁵ Barben J, Roberts M, Chew N, et al. *Repeatability of bronchial responsiveness to mannitol dry powder in children with asthma.* Pediatr Pulmonol 2003;36:490-4.
- ⁶ Rundell KW, Slee JB. *Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athlete.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:238-46.
- ⁷ Anderson SD, Brannan J, Spring J, et al. *A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol.* Am J Respir Crit Care Med 1997;156(3 pt):758-65.
- ⁸ Anderson SD. *Indirect challenge tests. airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance.* Chest 2010;138(2 Suppl):25S-30S.

IL TEST DA SFORZO

Parole chiave: **broncocostrizione indotta da esercizio fisico, test da sforzo, diagnosi di asma**

Abstract

Il test da sforzo viene utilizzato sia nella diagnosi della malattia che per valutare gli effetti dei farmaci antiasmatici e richiede una metodica il più possibile standardizzata. In età pediatrica il test da sforzo viene generalmente praticato su tappeto mobile con la corsa libera. Un test da sforzo positivo in un bambino asmatico è indice di uno scarso controllo dell'asma e indica la necessità di una revisione del piano terapeutico.

Introduzione

La broncocostrizione indotta da esercizio fisico (EIB) è un fenomeno che si verifica nel 40-90% degli asmatici e il test da sforzo viene utilizzato sia nella diagnosi della malattia che per valutare gli effetti dei farmaci antiasmatici. Il test da sforzo, nella diagnosi di asma, ha una sensibilità che varia dal 40 al 60% e una specificità dell'80-90%. Lo stimolo attraverso il quale l'esercizio fisico causa la bronco costrizione è l'iper-ventilazione conseguente allo sforzo fisico che provoca la respirazione orale con la perdita del riscaldamento e umidificazione dell'aria, caratteristico della respirazione nasale. L'aria fredda inalata determina il raffreddamento della superficie delle vie aeree con perdita di calore ed acqua dalla mucosa bronchiale. Secondo alcuni autori l'evaporazione di acqua con conseguente aumento dell'osmolarità del liquido periciliare determinerebbe rilascio dei mediatori dalle mast-cellule con conseguente broncospasmo. Secondo altri invece, alla perdita di calore dalla mucosa bronchiale, il letto vascolare bronchiale rispondereb-

be con una contrazione; la cessazione dell'esercizio fisico provocherebbe un ingorgo vascolare ed edema causati dal rapido ripristino del volume ematico che sarebbero quindi responsabili dell'EIB.

Metodica

Il test da sforzo richiede una metodica il più possibile standardizzata, le condizioni di umidità e temperatura devono essere di 23°C ed il 50% di umidità relativa. Nel bambino il test da sforzo viene generalmente praticato su tappeto mobile con la corsa libera; il protocollo prevede, prima di iniziare il test, l'esecuzione di un esame spirometrico con un valore di $FEV_1 \geq 80\%$ del valore teorico. È importante inoltre che il bambino non abbia assunto nelle 24 ore precedenti nessun farmaco. Il test consiste nell'eseguire una corsa nella quale la velocità e la pendenza sono modulati per effettuare 4-6 minuti di esercizio vicino ai livelli massimi e con una durata totale di esercizio pari a 6-8 minuti.

Per i bambini al di sotto di 12 anni la durata di solito è 6 minuti; per bambini più grandi e per gli adulti invece è di 8 minuti.

Partendo da velocità e pendenza basse, man mano si incrementano entrambe durante i primi 2-3 minuti di esercizio fino a che la frequenza cardiaca raggiunge l'80-90% del massimo predetto (calcolato come 220 - età).

La procedura prevede di aumentare prima rapidamente la velocità del tappeto e successivamente di innalzare la pendenza fino al raggiungimento della frequenza cardiaca desiderata.

La velocità e la pendenza del tappeto mobile vengono incrementati per ottenere una frequenza cardiaca che sia mantenuta per almeno 4 minuti. Ciò richiede, di solito, un totale di 6-8 minuti di esercizio. Una velocità maggiore di 4,5 km/h e una pendenza maggiore del 10-15% permette, di solito, di raggiungere la frequenza cardiaca bersaglio nei soggetti sani.

Il FEV₁ viene misurato prima dell'esercizio e 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minuti dopo il test. La risposta al test si considera positiva quando si assiste ad una caduta del FEV₁ post sforzo superiore o uguale al 15% rispetto al FEV₁ basale.

Tipicamente, la broncocostrizione inizia subito dopo l'esercizio, raggiunge il massimo dopo 5-8 minuti e scompare spontaneamente entro 60 minuti al massimo. Frequentemente, durante l'attività fisica, si può riscontrare una broncodilatazione transitoria che talvolta può essere ancora presente subito dopo il termine dello sforzo fisico.

Come interpretare il test

Un test da sforzo positivo in un bambino asmatico è indice di uno scarso controllo dell'asma e indica la necessità di una revisione del piano terapeutico. Il test da sforzo va utilizzato anche per valutare l'efficacia del trattamento farmacologico prescritto per la prevenzione dell'EIB.

Quando richiederlo

L'attività fisica rappresenta un importante fattore nello sviluppo psicofisico del bambino asmatico nonostante la natura della patologia generi il timore che l'attività sportiva possa essere controproducente per la malattia o addirittura pericolosa per la salute del bambino.

Un test da sforzo va richiesto nel bambino che presenta asma durante l'esercizio fisico, per valutare la presenza di EIB e per stabilirne il trattamento.

Conclusione

Il test da sforzo è utile per valutare la presenza di EIB e per valutare gli effetti dei farmaci antiasmatici. Il test da sforzo fornisce comunque una valutazione ad un test di provocazione svolto in laboratorio e non riflette compiutamente la risposta all'esercizio spontaneo, né l'incidenza e la prevalenza dell'asma indotta dall'attività sportiva condotta di routine. Nelle condizioni psicofisiche ed ambientali più disparate, come quelle che realmente si verificano durante la pratica sportiva, è possibile per ogni asmatico andare incontro ad EIB.

Bibliografia di riferimento

- Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R, et al. *Sensitivity to head and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients*. Eur J Respir Dis 1982;63:459-71.
- ATS guidelines for methacholine and exercise challenge testing. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:292-3.
- Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, et al. *Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise and hyperventilation-induced asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1999;158:1120-6.
- Chen WY, Horton DJ. *Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma*. Respiration 1977;34:305-13.
- Cropp GJ. *The exercise bronchoprovocation test: standardization of procedures and evaluation of response*. J Allergy Clin Immunol 1979;64:627-33.
- Eggleston PA. *Methods of exercise challenge*. J Allergy Clin Immunol 1984;73:666-9.
- McFadden ER. *Exercise-induced asthma: assessment of current etiologic concepts*. Chest 1987;91:151S-157S.
- Nish WA, Schwietz LA. *Underdiagnosis of asthma in young adults presenting for USA basic training*. Ann Allergy 1992;69:239-42.
- Sinclair DG, Sims M, Hoad NA, et al. *Exercise-induced airway narrowing in army recruits with a history of childhood asthma*. Eur Respir J 1995;8:1314-7.
- Tenholder M, Moser FRJ, Koval JC, et al. *The flow volume loop in upper airway obstruction masquerading as asthma*. Immunol Allergy Pract 1987;9:33-43.

TEST ALLA METACOLINA

Parole chiave: metacolina test, iperreattività bronchiale, PD20FEV₁

Abstract

Il test di provocazione bronchiale con metacolina consente di valutare la reattività bronchiale in soggetti non broncostruiti (FEV₁ > 80%) ed è indicato quando vi è una spirometria normale ma la storia clinica è indicativa di broncoreattività. Il test risulta ben riproducibile, standardizzato, non costoso ed in grado di evocare una curva dose-risposta negli adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni. Negli ultimi anni diversi lavori in letteratura evidenziano la possibilità di una sua esecuzione anche in bambini in età prescolare (3-5 anni) ma ad oggi, non sono disponibili protocolli ben standardizzati. Il test, preceduto dall'esecuzione di una spirometria semplice, consiste nell'inalazione per aerosol di dosi crescenti di metacolina con relative spirometrie di controllo che vengono eseguite dopo 2-5 minuti da ogni inalazione. Se si verifica una riduzione del 20% del FEV₁ rispetto a quello di partenza, il test viene considerato positivo ed interrotto. L'*American Thoracic Society* (ATS) e l'*European Respiratory Society* (ERS) ci suggeriscono le metodiche di esecuzione e di interpretazione. Anche se la positività del test non è caratteristica esclusiva dell'asma, potendosi riscontrare anche in altre patologie (BPCO, fibrosi cistica, ecc.) esso rappresenta anche per i bambini in età prescolare un valido strumento per la diagnosi precoce di asma bronchiale.

Introduzione

Il test di provocazione bronchiale con metacolina consente di valutare la reattività bronchiale in soggetti non broncostruiti (FEV₁ > 80%) e risulta ben riproducibile e standardizzato negli adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni¹.

Metodica

La metacolina è un agonista muscarinico sintetico dell'acetilcolina in grado di provocare, negli asmatici, broncospasmo. L'*American Thoracic Society* (ATS) e l'*European Respiratory Society* (ERS)^{4,5}, suggeriscono due metodi di esecuzione del test:

- 1) *Two-minute tidal breathing dosing method*: si effettua con nebulizzatori standards e si caratterizza per l'inalazione, della durata di 2 minuti, di dosi crescenti di metacolina con relative spirometrie di controllo eseguite dopo 2 minuti da ogni inalazione.
- 2) *Five-breath dosimeter method*: si avvale di nebulizzatori provvisti di dosimetro che permette la liberazione dell'aerosol solo in corso di inspirazione: il tempo massimo di una nebulizzazione è 0,6-1 secondo e le relative spirometrie di controllo vengono eseguite dopo 5 minuti.

Entrambi sono preceduti dall'esecuzione di una spirometria semplice. Le dosi di metacolina da effettuare, suggerite dall'ATS, si basano sul raddoppio della concentrazione di metacolina per ogni nebulizzazione partendo da una dose iniziale di 0,031 mg/ml fino ad

una dose massima di 8 mg/ml; per i bambini sono stati sviluppati protocolli abbreviati dove il tempo di nebulizzazione viene dimezzato e le dosi inalate vengono triplicate/quadruplicate iniziando da una concentrazione di 0,5 mg/ml. Per l'esecuzione del test è necessario che il bambino presenti parametri di funzionalità respiratoria nella norma (FEV₁ > 80%, SaO₂ 95%) ed obiettività toracica negativa. Se si verifica una riduzione del 20% del FEV₁ rispetto a quello di partenza, il test viene considerato positivo ed interrotto.

Come interpretare il test

La dose di metacolina che ha provocato una caduta del 20% del FEV₁ è detta PD20FEV₁ (Provocation Dose 20%) mentre la concentrazione che ne ha provocato la caduta è detta PC20FEV₁ (Provocation Concentration 20%). Nella Tabella I sono riportati i vari gradi di severità di iperreattività bronchiale in base al PD20 e al PC20⁴.

Tab. I. Categorizzazione della reattività bronchiale sulla base dei valori di PD20FEV₁ e PC20FEV₁.

	PD20FEV ₁	PC20FEV ₁
Normale	> 6 mg	> 8 mg/ml
Borderline	tra 2 e 6 mg	> 4 mg/ml
Lieve	tra 0,5 e 2 mg	> 1 mg/ml
Severa moderata	< 0,5 mg	< 0,125 mg/ml

Quando richiederlo

L'esecuzione del test è indicata nei casi in cui vi è un sospetto di broncoreattività con un quadro clinico incompleto (sintomatologia episodica o sfumata, tosse stizzosa come unico sintomo ecc.) e spirometria normale. In questi ultimi anni si è evidenziata la possibilità di una sua esecuzione anche in bambini in età prescolare (3-5anni) ma ad oggi non sono ancora disponibili protocolli ben standardizzati sulle modalità di esecuzione e sui parametri di riferimento per i range di normalità^{2,3}.

Conclusioni

Anche se la positività del test non è caratteristica esclusiva dell'asma, potendosi riscontrare anche in altre patologie (BPCO, fibrosi cistica, ecc.) il test rappresenta, anche per i bambini in età prescolare^{2,4}, un valido strumento per la diagnosi precoce di asma bronchiale e per una corretta impostazione della terapia.

Bibliografia

- ¹ Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, et al. *Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:37-42.
- ² Bentur L, Beck R, Elias N, et al. *Methacholine bronchial provocation measured by spirometry versus wheeze detection in preschool children*. BMC Pediatr 2005;28:19e25.
- ³ Kivastik J, Gibson M, Primhak RA. *Methacholine challenge in pre-school children - Which outcome measure?* Respir Med 2007;101:2555-60.
- ⁴ ATS An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. *Pulmonary function testing in preschool children*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1304-45.
- ⁵ American Thoracic Society. *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing e 1999*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309e29.