

Atti / Proceedings

Convegno "SMS (Sea, Mountain, Sport) from Ravello"

Ravello, Italia, Novembre 24-26, 2005

Infiammazione delle vie aeree e attività sportiva

Airways inflammation and sport

Maria Rosaria Bonsignore

Dipartimento di Medicina, Pneumologia, Fisiologia e Nutrizione Umana (DIMPEFINU), Università di Palermo, presso Ospedale V Cervello, Palermo

RIASSUNTO

L'asma bronchiale negli atleti di elite ha caratteristiche peculiari quando l'attività di endurance comporta l'esposizione ad aria fredda ed asciutta. In modelli sperimentali (cavallo, cane da slitta) le modificazioni infiammatorie e cellulari sono analoghe a quanto si riscontra abitualmente nell'asma bronchiale. Negli sciatori di fondo e nei maratoneti si riscontra invece un incremento dei neutrofili, in buona parte in apoptosi. L'incremento delle cellule infiammatorie sarebbe conseguente a un danno diretto dell'epitelio bronchiale con ridotta espressione delle molecole di adesione. L'esercizio fisico potrebbe avere un effetto protettivo sullo sviluppo dell'iperreattività bronchiale che apre nuovi scenari potenzialmente applicabili anche in campo riabilitativo.

Parole chiave: Asma bronchiale, endurance, esercizio fisico, iperreattività bronchiale.

ABSTRACT

Bronchial asthma in elite athletes has peculiar characteristics when the endurance activity involves exposure to cold, dry air. In experimental models (horse, sleigh dogs) the inflammatory and cellular changes are analogous to what is commonly found in bronchial asthma. In cross-country skiers and marathon runners, on the other hand, an increase of neutrophils, mostly in apoptosis, is observed. This increase of the inflammatory cells is probably a consequence of a direct damage to the bronchial epithelium with a reduced expression of adhesion molecules. Physical exercise could have a protective effect on the development of bronchial hyperresponsiveness, a fact which opens up new scenarios of potential application also in the rehabilitation field.

Keywords: Bronchial asthma, bronchial hyperresponsiveness, endurance, physical exercise.

L'infiammazione delle vie aeree nell'atleta è un argomento sviluppato soltanto di recente nell'ambito della fisiologia dell'esercizio. Lo studio delle cellule delle vie aeree negli atleti è iniziato infatti con riguardo alla problematica della broncocostrizione da sforzo, secondo l'ipotesi che, in analogia all'asma bronchiale, anche negli atleti fenomeni infiammatori potessero contribuire alla sintomatologia evocata dall'esercizio. In particolare, atleti di endurance esposti ad aria fredda ed asciutta (come gli sciatori di fondo) o ad aria umida (come i nuotatori) dimostrano un'elevata prevalenza d'iperreattività bronchiale [1]. Mentre gli effetti del nuoto sono almeno in parte ascrivibili alle conseguenze dell'esposizione ad elevate concentrazioni di composti del cloro durante l'esercizio [2,3], e sono reversibili all'interruzione dell'attività agonistica [4], il quadro che emerge dagli studi sugli sciatori di fondo suggerisce l'esistenza di un "asma dello sciatore" che è stato ben studiato sia nell'uomo che in alcuni modelli animali quali il cavallo [5] o i cani da slitta [6]. L'analisi delle biopsie bronchiali ottenute negli sciatori di fondo ha evidenziato aumento delle cellule infiammatorie e segni di rimodellamento delle vie aeree [7-9]. Tuttavia, non è stata dimostrata alcuna correlazione tra la gravità dell'infiammazione delle vie aeree ed il verificarsi di sintomi da sforzo o il grado di iperreattività alla metacolina in questi atleti [9]. Infine, la somministrazione di steroidi inalatori non modificava le cellule delle vie aeree per qualità o quantità, suggerendo che l'asma dello sciatore fosse diverso dall'asma bronchiale tipico [10].

Gli studi sui modelli animali hanno fornito informazioni importanti sugli effetti dell'aria fredda ed

✉ Maria Rosaria Bonsignore

Dipartimento di Medicina, Pneumologia, Fisiologia e Nutrizione Umana (DIMPEFINU), Università di Palermo, c/o Ospedale V Cervello
Via Trabucco 180, 90146 Palermo, Italia
email: marisa@ibim.cnr.it

Multidisciplinary Respiratory Medicine 2007; 3: 74-76

asciutta sulle vie aeree. Nel cavallo, l'esposizione all'aria fredda durante esercizio sottomassimale aumentava l'espressione delle citochine a livello delle vie aeree secondo un pattern Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-2) in accordo a quanto riscontrato nell'asma tipico [5]. Nei cani da slitta, l'esercizio prolungato a temperature molto basse induceva danno epiteliale e cospicuo afflusso di cellule infiammatorie nelle vie aeree [6]. Il rilascio di fattori chemiotattici per i neutrofili e gli eosinofili è stato osservato in cellule epiteliali bronchiali *in vitro* dopo esposizione sia ad un ambiente iperosmolare o a raffreddamento/risaldamento, in accordo con le teorie più accreditate sulla patogenesi dell'asma da sforzo [11].

Nel primo studio da noi condotto sulle cellule delle vie aeree negli atleti, ci siamo chiesti se alterazioni analoghe a quelle documentate negli sciatori di fondo si verificassero anche in atleti non esposti a condizioni ambientali estreme durante lo sforzo. Abbiamo perciò studiato le cellule dell'espettorato indotto a riposo e dopo una maratona in atleti amatoriali non asmatici, documentando una cospicua neutrofilia, particolarmente accentuata dopo la gara [12]. Tuttavia, i neutrofili dell'espettorato mostravano una bassa espressione di molecole di adesione subito dopo la maratona, che suggeriva bassa o assente attivazione pro-infiammatoria di queste cellule in seguito all'esercizio [12]. Anche in altri atleti (nuotatori, canottieri) abbiamo documentato neutrofilia dell'espettorato e ridotta espressione di molecole di adesione dopo sforzo [3,13], che suggerisce l'esistenza di un meccanismo di controllo dell'infiammazione delle vie aeree negli atleti non asmatici.

La possibile interpretazione dei nostri dati, anche alla luce dei risultati osservati nelle cellule epiteliali *in vitro* [11], è che le cellule epiteliali bronchiali possano liberare fattori chemiotattici in seguito all'aumento della ventilazione durante esercizio. Tale aumento sarebbe responsabile di un insufficiente condizionamento dell'aria inspirata, con conseguente iperosmolarità dello strato superficiale della mucosa bronchiale. Tuttavia, l'iperosmolarità causa anche la perdita delle molecole di adesione da parte dei neutrofili (come descritto in altri modelli *in vitro*), possibilmente limitando gli effetti dell'afflusso di cellule infiammatorie nelle vie aeree [14].

Il passo successivo è stato lo studio delle modificazioni delle cellule dell'espettorato indotto in rapporto all'entità della ventilazione sotto sforzo [13]. Per questo protocollo abbiamo utilizzato test all-out (sopra-massimali) in un campione di giovani canottieri agonisti. Lo studio ha dimostrato un trend all'aumento delle cellule epiteliali bronchiali nell'espettorato, già presente dopo pochi minuti di esercizio molto intenso e tendenzialmente correlato alla ventilazione massima raggiunta durante l'esercizio [13]. Questi dati suggeriscono che gli alti flussi aerei durante sforzo sopramassimale possano ledere l'epitelio bronchiale evocando l'afflusso di cellule infiammatorie documentato negli studi precedenti.

Per quanto riguarda gli effetti delle condizioni ambientali sulle modificazioni delle cellule dell'espettorato indotto osservate nei soggetti allenati, il potenziale ruolo degli agenti inquinanti presenti nell'aria inspirata non può essere sottovalutato. Abbiamo avuto l'opportunità di studiare maratone non asmatici dopo una gara di mezza maratona

tenutasi a Palermo alcuni giorni dopo un elevato picco di ozono, come documentato dai dati dell'Azienda Municipale per l'Igiene Ambientale (AMIA). Pur in assenza di sintomi significativi, i campioni di espettorato indotto di questi atleti dimostravano un numero elevato di cellule epiteliali (25% del campione), due terzi delle quali erano apoptotiche (65% TUNEL positive) [15]. Uno studio longitudinale successivo ha esaminato in un gruppo di atleti le variazioni di composizione dell'espettorato a riposo e dopo gara in diverse stagioni dell'anno, per valutare il ruolo delle condizioni climatiche sulle cellule delle vie aeree. I risultati preliminari [16] indicano che variazioni di circa 20°C in ambito di clima moderato (da 7° in inverno a 27° in estate) non modificano significativamente i risultati, mentre l'apoptosi delle cellule epiteliali bronchiali aumentava significativamente dopo sforzo indipendentemente dalle condizioni ambientali, seppure in misura molto inferiore a quella documentata dopo il picco di ozono [16]. Infine, i neutrofili costituivano la maggioranza delle cellule apoptotiche in tutti i campioni esaminati, suggerendo la possibilità che l'apoptosi potrebbe essere un meccanismo di controllo importante nei confronti della flogosi delle vie aeree indotta dall'esercizio [16]. La presenza di un numero elevato di cellule infiammatorie nelle vie aeree dei maratoneti ci ha portato ad ipotizzare che l'allenamento possa modificare la reattività bronchiale negli atleti di endurance non asmatici.

A tale scopo abbiamo studiato 20 maratoneti e 20 soggetti sedentari con normale reattività alla metacolina al test di broncospasmo standard (dosi crescenti di metacolina, PC₂₀ > 25 mg/ml). Abbiamo quindi eseguito test di broncospasmo con metacolina in dose singola in assenza di respiri profondi, che è un test più sensibile rispetto a quello classico, secondo un protocollo precedentemente utilizzato per lo studio di pazienti asmatici. I maratoneti avevano una risposta ridotta rispetto ai soggetti sedentari, in quanto non raggiungevano modificazioni significative alla spirometria nonostante l'alta dose di metacolina usata nel test (75 mg/ml) [17]. Invece, i soggetti normali sedentari rispondevano al test con riduzioni significative della capacità vitale inspiratoria anche alla dose di 40 mg/ml di metacolina [17]. Questi dati suggeriscono che l'allenamento di endurance possa influenzare positivamente la reattività bronchiale, con potenziale interesse per lo studio della broncoreattività nei pazienti asmatici o con malattie respiratorie dopo riabilitazione cardiorespiratoria.

A tale proposito, dati preliminari ottenuti in bambini con asma lieve intermittente sottoposti ad un programma di allenamento aerobico per 12 settimane indicano una tendenza alla riduzione della gravità dell'iperreattività bronchiale dopo training (in alcuni casi, normalizzazione della reattività alla metacolina), in modo simile a quanto osservato negli atleti non asmatici [18]. Dati sperimentali nel topo sensibilizzato all'ovalbumina e sottoposto ad allenamento o ad un pattern di vita sedentario hanno dimostrato una cospicua riduzione della flogosi bronchiale nei topi allenati rispetto ai sedentari [19].

Complessivamente, i dati disponibili indicano una complessa modulazione da parte dell'esercizio abituale sulle vie aeree, che potrebbe essere rilevante

anche nei pazienti sottoposti a programmi di riabilitazione. In particolare, gli studi più recenti suggeriscono l'opportunità di indagare i meccanismi biologici degli effetti dell'esercizio fisico e dell'allenamento, in quanto gli effetti positivi di questi ultimi potrebbero includere anche una modulazione dell'infiammazione oltre alle classiche modificazioni cardiovascolari e muscolari osservabili dopo training.

mento, in quanto gli effetti positivi di questi ultimi potrebbero includere anche una modulazione dell'infiammazione oltre alle classiche modificazioni cardiovascolari e muscolari osservabili dopo training.

Bibliografia

- Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, Jobin J, Desgagne P, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1479-1484.
- Bernard A, Carbonnelle S, Michel O, Higuete S, De Burbure C, Buchet JP, Hermans C, Dumont X, Doyle I. Lung hyperpermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools. *Occup Environ Med* 2003;60:385-394.
- Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L, Profita M, Bonanno A, Paterno A, Di Giorgi R, Chimenti L, Abate P, Mirabella F, Vignola AM, Bonsignore G. Airway cells after swimming outdoors or in the sea in nonasthmatic athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1146-1152.
- Helenius I, Ryttila P, Sarna S, Lumme A, Helenius M, Remes V, Haahela T. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:962-968.
- Davis MS, Malayer JR, Vandeventer L, Royer CM, McKenzie EC, Williamson KK. Cold weather exercise and airway cytokine expression. *J Appl Physiol* 2005;98:2132-2136.
- Davis MS, McKiernan B, McCullough S, Nelson S Jr, Mandsager RE, Willard M, Dorsey K. Racing Alaskan sled dogs as a model of "ski asthma". *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:878-882.
- Sue-Chu M, Larsson L, Moen T, Rennard SI, Bjermer L. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without "ski asthma". *Eur Respir J* 1999;13:626-632.
- Sue-Chu M, Karjalainen EM, Altraja A, Laitinen A, Laitinen LA, Naess AB, Larsson L, Bjermer L. Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:597-601.
- Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L, Laitinen LA. 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.
- Sue-Chu M, Karjalainen EM, Laitinen A, Larsson L, Laitinen LA, Bjermer L. Placebo-controlled study of inhaled budesonide on indices of airway inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial biopsies in cross-country skiers. *Respiration* 2000;67:417-425.
- Hashimoto S, Gon Y, Matsumoto K, Takeshita I, Maruoka S, Horie T. Inhalant corticosteroids inhibit hyperosmolarity-induced, and cooling and rewarming-induced interleukin-8 and RANTES production by human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1075-1080.
- Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L, Insalaco G, Bonanno A, Profita M, Paterno A, Vassalle C, Mirabella A, Vignola AM. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol* 2001;281:L668-L676.
- Morici G, Bonsignore MR, Zangla D, Riccobono L, Profita M, Bonanno A, Paterno A, Di Giorgi R, Mirabella F, Chimenti L, Benigno A, Vignola AM, Bellia V, Amato G, Bonsignore G. Airway cell composition at rest and after an all-out test in competitive rowers. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1723-1729.
- Bonsignore MR, Morici G, Vignola AM, Riccobono L, Bonanno A, Profita M, Abate P, Scichilone N, Amato G, Bellia V, Bonsignore G. Increased airway inflammatory cells in athletes: what do they mean? *Clin Exper Allergy* 2003;33:14-21.
- Bonsignore MR, Morici G, Vultaggio M, Riccobono L, Profita M, Bonanno A, Paterno A, Benigno A, Mirabella F, Scichilone N, Battaglia S, Vignola AM, Bonsignore G, Bellia V. Induced sputum cells in runners after a half-marathon race in conditions of environmental ozone exposure (abstract). Proceedings of the 2003 ERS Annual Congress, Wien, Sept. 27-Oct 1, 2003, *Eur Respir J* 22(suppl.45):89s.
- Paterno A, Chimenti L, Vultaggio M, Merendino A, Bonanno A, Gagliardo R, Morici G, Bonsignore MR. Low concentrations of inflammatory markers in induced sputum of nonasthmatic athletes at rest and after a running race (abstract). Proceedings of ERS Annual Congress 2006, September 2-6, 2006, Munich, Germany; *Eur Respir J* 28(suppl 50):672s (P3894).
- Scichilone N, Morici G, Marchese R, Bonanno A, Profita M, Toggias A, Bonsignore MR. Reduced airway responsiveness in non-elite runners. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:2019-2025.
- Bonsignore MR, La Grutta S, Cibella F, Cuttitta G, Messineo B, Veca M, Profita M, Bonanno A, Bellia V, Bonsignore G, Morici G. Effect of 12-week aerobic training in children with mild intermittent asthma. Proceedings of ATS Meeting, San Diego, CA, USA, May 19-24, 2006;3:A162.
- Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Atkinson P, Schwiebert LM. Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma. *J Immunol* 2004;172:4520-4526.