

Linee guida ARIA per gli atleti

Bonini M

Dipartimento di Medicina Interna

Malattie allergiche e dell'apparato respiratorio

Università di Genova, Italia

Scopo di questo documento è di mettere in evidenza alcuni aspetti peculiari delle Linee Guida ARIA^{1,2} negli atleti, anche in relazione alla regolamentazione anti-doping stabilita dalla World Anti-Doping Association (WADA)³ e ai criteri adottati dal Comitato Internazionale Olimpico per la gestione degli atleti asmatici*.

Effetti dell'esercizio fisico sul sistema immunitario e sulla funzionalità respiratoria

L'esercizio fisico, in quanto evento stressante, comporta nell'organismo una risposta adattativa di tipo neuro-immuno-endocrino finalizzata al mantenimento dell'omeostasi⁴.

Le modificazioni a carico dei parametri immunitari dipendono da variazioni sia emodinamiche sia ormonali⁴. A tal proposito è opportuno distinguere i dati derivanti da studi che prendono in considerazione challenge acuti da quelli condotti in soggetti praticanti attività fisica di tipo continuativo⁵.

Durante un esercizio fisico acuto si osserva un aumento dei neutrofili e delle cellule mononucleate, in particolare delle cellule T e Natural Killer (NK)⁴, verosimilmente dovuto ad un'attivazione midollare documentata da un incremento delle cellule CD34+ circolanti⁶ e ad un loro reclutamento in circolo. Il rapporto CD4/CD8 risulta significativamente diminuito per un prevalente aumento della sottopopolazione CD8⁵.

Al termine dell'attività fisica, mentre i neutrofili continuano ad aumentare mantenendo una condizione di leucocitosi, pressoché tutte le altre sottopopolazioni della linea bianca decrescono fino a valori inferiori alla normalità in relazione all'intensità e alla durata dello sforzo⁴. Tale decremento a carico di specifiche linee cellulari è stato riferito a fenomeni selettivi di homing tissutale o di apoptosi⁷. Sebbene il numero di linfociti B rimanga pressoché invariato, le concentrazioni sieriche di IgA ed IgM risultano ridotte, sia in condizioni basali, sia dopo attivazione policlonale in vitro, indicando come il deficit di produzione anticorpale sia dovuto ad un fenomeno di inibizione funzionale⁵. L'esercizio fisico acuto provoca infine un aumento delle concentrazioni plasmatiche di IL-1, IL-6 e TNF α di derivazione sia da cellule mononucleate che da elementi muscolari danneggiati in seguito allo sforzo⁴.

Gli studi relativi alle modificazioni immunitarie indotte da un esercizio continuativo sono meno numerosi in quanto metodologicamente più difficili da condurre. I dati disponibili in letteratura,

sembrano indicare che mentre un esercizio fisico moderato si associa ad un moderato incremento di tali parametri immunologici, attività particolarmente intense e condizioni di overtraining inducano una condizione di marcata immunodepressione (“U” o “J” Hypothesis) che si traduce, da un punto di vista clinico, in uno stato reversibile di maggiore suscettibilità alle infezioni (“Open Window” Hypothesis).

Il frequente riscontro di episodi infettivi, soprattutto a carico delle vie aeree superiori, negli atleti d’elite così come l’aumentata prevalenza di malattie allergiche rispetto alla popolazione generale, potrebbe suggerire uno sbilanciamento delle sottopopolazioni linfocitarie Th1/Th2 con uno shift verso un profilo di tipo Th2.

La rinite negli atleti

La rinite è un evento particolarmente frequente negli atleti; la sua effettiva prevalenza varia nei diversi studi in base ai criteri utilizzati per porre diagnosi. Hebling e Muller riportano che in una delegazione composta da 2060 atleti svizzeri, praticanti 68 diverse discipline sportive, il 16,8% soffriva di rinite e la maggior parte di loro (59,0%) aveva bisogno di un trattamento farmacologico durante la stagione primaverile⁸. In uno studio condotto da Katelaris et al.⁹ su 214 atleti, il 56,0% riferiva una sintomatologia compatibile con diagnosi di rinocongiuntivite, mentre il 41% dei soggetti mostrava una risposta positiva ad almeno uno degli allergeni inclusi nel pannello degli skin-tests utilizzato. In un’ulteriore casistica composta da 265 atleti selezionati per partecipare ai Giochi Olimpici di Sidney, il 32,6% mostrava una sensibilizzazione agli skin-test e nel 25,3% dei casi era possibile fare una diagnosi clinica di rinite¹⁰. (Tab. I)

Tabella I. Prevalenza di rinite negli atleti

Atleti (n)	Metodo	Prevalenza %	Bibliografia
Atleti svizzeri (2060)	Questionario	16.8	Helbling and Muller, 1991
Atleti svizzeri (1530)	Questionario	19.7	Kaelin and Brandll, 1993
Nuotatori americani (738)	Questionario	19.0	Potts, 1996
Selezione olimpica americana (699)	Questionario	16.9	Weiler et al., 1998
Selezione olimpica americana (196)	Questionario	13.3	Weiler et al., 2000
Atleti finlandesi (162)	Questionario, skin-tests	29.5	Helenius and Haahtela, 2000
Selezione olimpica australiana (214)	Questionario, skin-tests	41.0	Katelaris et al., 2000
Selezione pre-olimpica italiana (265)	Questionario, skin-tests	25.3	Lapucci et al., 2003

Così come per l'asma la prevalenza della rinite allergica risulta essere in continuo aumento come dimostrano i dati epidemiologici relativi ai primi anni '80 e al 1996 in cui la sua incidenza si è praticamente duplicata¹¹.

Sebbene alcuni atleti possano trarre giovamento dall'esercizio fisico mediante un aumento del tono adrenergico nasale, capace di ridurre la sintomatologia rinitica, il quadro clinico può d'altra parte peggiorare in determinate condizioni strettamente correlate alla pratica dell'attività fisica, quali una maggior esposizione ad allergeni inalanti, a sostanze irritanti, e a condizioni atmosferiche freddosecche, così come un aumentato rischio di traumi nasali.

Nell'ambito delle diverse discipline sportive, i nuotatori, i pugili e gli atleti praticanti sport invernali meritano particolare attenzione per la maggior frequenza di manifestazioni rinitiche e per le peculiarità degli aspetti clinici e dei meccanismi fisiopatologici delle forme presentate¹². È stato infine ampiamente dimostrato come la rinite allergica incida negativamente sulla performance fisica e come gli atleti sottoposti a cicli stagionali di steroidi topici abbiano ottenuto significativi miglioramenti del quadro sintomatologico, della qualità della vita e dei risultati sportivi¹³.

Pertanto un appropriato piano di gestione dell'atleta rinitico, dovrebbe includere i seguenti punti:

- Riconoscimento precoce e corretta diagnosi
- Valutazione allergologica
- Indagini per sospetta associazione con asma mediante adeguati test di funzionalità respiratoria
- Attenzione nell'evitare l'esposizione ad allergeni e pollini durante l'esercizio fisico
- Trattamento farmacologico finalizzato a migliorare i sintomi nasali e a prevenire la broncocostrizione da esercizio fisico nel rispetto delle normative anti-doping.

L'asma negli atleti

L'asma viene definito come una patologia infiammatoria cronica delle vie aeree in cui un importante ruolo patogenetico viene svolto da diverse linee cellulari (mastociti, eosinofili e linfociti T). Questo stato di infiammazione conduce ad un aumento della reattività bronchiale che da un punto di vista clinico si manifesta con ricorrenti episodi di dispnea, sibili, tosse e costrizione toracica, spesso reversibili spontaneamente o dopo trattamento farmacologico¹⁴.

È stato riportato come la prevalenza di asma negli atleti d'élite risulti essere maggiore che nella popolazione generale, con valori compresi tra il 4,3% e il 54,8% in base alle caratteristiche delle casistiche studiate ed ai metodi utilizzati per fare diagnosi. (Tab. II)

Tab. II. Prevalenza di patologia asmatica negli atleti

Casistica	%	Autori
Selezione australiana, Olimpiadi 1980	8.5	Fitch KD 1984
Selezione Americana, Olimpiadi 1984	4.3	Voy RO 1984
Sciatori di fondo	54,8	Larsson et al. 1993
Nuotatori americani	13.4	Potts J 1996
Selezione Americana, Olimpiadi 1996	15.3	Weiler et al. 1998
Selezione Americana, Olimpiadi invernali 1998	21,9	Weiler et al. 2000
Selezione Americana, Olimpiadi invernali 1998	23,0	Wilber et al. 2000
Selezione australiana, Olimpiadi 2000	21.9	Katellaris et al. 2000
Giocatori di hockey su ghiaccio	22,0	Lumme et al. 2003

Studi condotti su popolazioni comparabili, mostrano inoltre come l'incidenza di asma sia in continuo aumento¹¹. L'asma è di più frequente riscontro negli atleti praticanti attività sportive che si svolgono in ambienti freddi e/o umidi, nei nuotatori, ed in coloro che praticano discipline di endurance (ciclisti, maratoneti, ecc.)¹⁵. Il rischio di asma è strettamente associato con l'esistenza di una condizione di atopia e con la sua gravità¹⁵. Quando entrambi i fattori di rischio (atopia e disciplina sportiva) sono combinati in un modello di regressione logistica, il rischio relativo appare significativamente più alto se paragonato a quello dei soggetti non atopici di controllo: 25 volte negli atleti di velocità e potenza, 42 volte nei corridori di fondo e ben 97 volte nei nuotatori¹⁶.

E noto che i sintomi clinici di asma siano abitualmente associati ad una condizione di iperreattività bronchiale. Negli atleti tuttavia è stata spesso documentata la presenza di iperreattività bronchiale all'esercizio fisico anche indipendentemente dall'esistenza di asma clinico, come dimostrato da un lavoro di Zwick su nuotatori d'élite¹⁷. Tale condizione viene denominata "exercise induced bronchoconstriction (EIB)" riservando il termine di "exercise induced asthma (EIA)" agli episodi broncostruttivi scatenati dall'esercizio fisico nei soggetti con documentata storia di asma.

Secondo Helenius e coll. la presenza di asma o di EIB appare correlata ad un quadro di infiammazione eosinofila sebbene in alcune categorie di sportivi (nuotatori, sciatori di fondo, giocatori di hockey su ghiaccio) possa essere spesso presente anche una componente infiammatoria di tipo neutrofilo¹⁸.

L'evoluzione delle forme asmatiche negli atleti non è ancora stata sufficientemente studiata, tuttavia si è visto che nei nuotatori che interrompevano le sedute di allenamento, l'asma e l'iperreattività bronchiale si attenuavano o addirittura scomparivano, mentre in coloro che proseguivano l'attività sportiva l'infiammazione eosinofila delle vie aeree e la sintomatologia clinica si aggravavano nonostante la somministrazione di terapia farmacologica¹⁹.

L'asma negli atleti appare pertanto solo parzialmente reversibile e l'attività fisica di per se sembra poter svolgere un ruolo nel causare infiammazione delle vie aeree e sintomi asmatici in soggetti predisposti.

La coesistenza di asma e rinite

Numerosi dati epidemiologici indicano che l'asma e la rinite allergica sono frequentemente associati²⁰ anche in assenza di atopia²¹, con sintomi rinitici nell'80-90% dei pazienti asmatici e quadri clinici di asma nel 19-38% dei soggetti con rinite allergica. La gravità della rinite e dell'asma sembrano inoltre essere in stretta correlazione. Uno studio europeo condotto su 1412 individui con rinite allergica perenne e su 5198 controlli ha evidenziato come l'asma fosse presente nel 16,2% dei rinitici e solo nell'1% dei soggetti sani²². Studi prospettici mostrano inoltre come la rinite spesso preceda l'insorgenza di asma²³, e come nei soggetti rinitici sia rilevabile un'iperreattività bronchiale aspecifica dopo esercizio fisico o test alla metacolina, condizione che rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma²⁴. È stato dimostrato infine come un adeguato trattamento della rinite abbia effetti favorevoli anche sulla sintomatologia asmatica e sull'iperreattività bronchiale suggerendo come le patologie delle alte e delle basse vie aeree presentino caratteristiche infiammatorie comuni.

La raccomandazione delle linee guida ARIA di studiare tutti i soggetti con rinite per la possibile presenza di asma, dovrebbe pertanto essere estesa anche agli atleti².

La diagnosi di asma negli atleti rinitici dovrebbe avvalersi della spirometria e dei test di broncoreattività allo sforzo (in laboratorio o sul campo) ed alla metacolina.

I test da sforzo con specifiche valutazioni nasali (peak-flow nasale, rinomanometria funzionale e rinomanometria morfologica-acustica) potrebbero essere particolarmente utili nella diagnosi di rinite indotta dall'esercizio fisico.

Infine in occasione delle maggiori competizioni nazionali ed internazionali i dati relativi ai livelli di inquinamento, alle concentrazioni dei pollini ed alle condizioni atmosferiche dovrebbero essere disponibili per gli atleti ed i medici sportivi partecipanti.

Trattamento

La scelta della strategia terapeutica per il trattamento della rinite e dell'asma negli atleti deve essere fatta in modo da non condizionare la performance sportiva e tenendo presente le limitazioni poste dalle normative anti-doping stabilite dalla WADA e dal CIO.

Diversi sono gli approcci utilizzabili:

Immunoterapia

La terapia iposensibilizzante specifica modifica la risposta immune nei confronti degli antigeni riducendo i sintomi e l'uso di farmaci anti-allergici. Si è dimostrata particolarmente efficace nei casi di associazione di asma e rinite. L'immunoterapia deve essere prescritta e somministrata esclusivamente da personale medico. Non vi sono controindicazioni negli atleti con l'unica precauzione di evitare l'attività fisica subito dopo essersi sottoposti all'iniezione. La recente introduzione della somministrazione sublinguale ha peraltro decisamente aumentato la sicurezza di questo trattamento.

Antistaminici

La somministrazione di antistaminici H1 per via orale rappresenta un approccio di prima istanza nella rinite allergica¹. Tuttavia questi farmaci potrebbero avere degli effetti collaterali sullo stato di vigilanza, sui tempi di reazione e sul sistema cardiovascolare. A questo proposito, al fine di non interferire negativamente sulla performance sportiva ed aumentare la sicurezza terapeutica, andrebbero preferite le nuove molecole di seconda generazione (cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, elastina, mizolastina, ecc.) che pur mantenendo la stessa efficacia non presentano tali effetti indesiderati.

Antileucotrieni

Gli antileucotrieni (montelukast) sono ampiamente utilizzati nel trattamento dell'asma. La loro somministrazione è inoltre in grado di prevenire l'iperreattività bronchiale all'esercizio fisico sia nei bambini che negli adulti. Offrono il rilevante vantaggio di agire contemporaneamente sulla sintomatologia rinocongiuntivica e su quella bronchiale, di non interferire sulla vigilanza e sulla performance sportiva e di rientrare tra le classi di farmaci consentiti dalle normative anti-doping della WADA e del CIO, a differenza degli steroidi inalatori e dei farmaci beta-2 agonisti.

Steroidi

Le molecole steroidee possiedono un elevato potere sul controllo della patologia asmatica. Tuttavia la loro somministrazione per via topica, non è sottoposta attualmente ad alcuna restrizione da parte del CIO mentre la WADA richiede di compilare un Certificato per l'Esenzione ai Fini Terapeutici (CEFT) eccetto per i preparati per uso dermatologico, otologico, nasale. La somministrazione per via sistemica (endovenosa, intramuscolare) ed orale è invece proibita dalle normative anti-doping sia della WADA che del CIO.

B₂-agonisti e anticolinergici

In seguito alla dimostrazione di un effetto anabolizzante sulla muscolatura scheletrica e cardiaca esercitato dall'albuterolo e all'ipotesi che i farmaci beta-2 agonisti potessero mimare gli effetti prodotti dalle catecolamine endogene, la somministrazione di tali composti per via orale e sistemica è stata proibita dalla WADA sia in- che fuori-competizione. Il trattamento per via topica è

consentito solo per salbutamolo, terbutalina, salmeterolo e formoterolo in presenza di una documentata diagnosi di asma e di un CEFT in forma abbreviata. In ogni caso, una concentrazione ematica di salbutamolo >1000 ng/ml è considerata un reperto analitico anormale.. Se tuttavia inizialmente per dimostrare la presenza di patologia asmatica era sufficiente una certificazione medica, a partire dalle Olimpiadi del 2002 a Salt Lake City, il CIO preoccupato dal crescente impiego di farmaci beta-2 agonisti negli atleti, ha progressivamente introdotto parametri funzionali sempre più precisi per consentire il ricorso a tale classe farmacologica. (Tab. III).

Tabella III. Criteri richiesti dal CIO per documentare la presenza di asma alle Olimpiadi di Pechino

<ul style="list-style-type: none"> • Incremento \geq del 12% del FEV1 di base, o del teorico e superiore a 200 ml dopo inalazione di un broncodilatatore consentito (test di reversibilità)
<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione \geq del 10% del FEV1 di base durante i 30' che seguono un test da sforzo massimale in laboratorio o sul campo per 4' o dopo 6' di iperventilazione di aria secca (test di iperpnèa volontaria eucapnica)
<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione \geq del 15% del FEV1 di base dopo inalazione di una dose di 22,5 ml di soluzione salina al 4,5% o di una dose di 635 mg di mannitolo (test con aerosol ipertonico)
<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione \geq del 20% del FEV1 di base dopo inalazione di una dose \leq a 2 μmol-440μg (PD₂₀) o dopo inalazione di una soluzione con concentrazione \leq a 4mg/ml (PC 20), o dopo inalazione di 40 nebulizzazioni di metacolina Per i soggetti in trattamento con steroidi topici da almeno 1 mese la PD₂₀ deve essere \leq a 8,0 μmol-1600μg, la PC₂₀ \leq a 16 mg/ml.

Tali criteri, pur essendo sufficientemente sensibili per documentare forme di asma moderata-grave, appaiono eccessivamente restrittivi nei casi di asma lieve persistente o di broncoostruzione episodica da sforzo. Attualmente, la possibilità di consentire un trattamento con β_2 -agonisti in soggetti con asma sotto controllo e test negativi viene infatti limitata unicamente ai casi di asma con documentata storia di esacerbazioni che hanno richiesto cicli di trattamento steroideo o ricoveri ospedalieri. Inoltre va rilevato come non esista un accordo unanime sui potenziali effetti positivi esercitati dai β_2 -agonisti sulla performance, che può anzi essere influenzata negativamente dagli effetti collaterali, non specifici, esercitati sul sistema cardiovascolare e neurovegetativo.

Gli anticolinergici (ipratropium bromuro, ecc) possono avere un effetto benefico nei soggetti rinitici, particolarmente nelle forme vasomotorie e da freddo.

* Le linee Guida “ARIA in Athletes”, delle quali questo documento rappresenta una sintesi aggiornata al 2008, sono pubblicate in *Allergy 2006, 61: 681-92.*

Bibliografia

- 1) Bousquet J, van Cauwenberge PB, Khaltaev N et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.
J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S1-S334
- 2) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen).
Allergy 2008; 63: 8-160
- 3) WADA. The World Anti-Doping Code. The 2008 Prohibited List. International Standard (effective Jan. 1, 2008).
www.wada-ama.org
- 4) Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and immune system: a model of the stress response?
Immunology Today 1994;15:382-87
- 5) Pedersen BK, Rohde T, Zacho M. Immunity in athletes
J Sports Med Phys Fitness 1996;36:236-45
- 6) Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, et al. Circulating hematopoietic progenitor cells in runners.
J Appl Physiol 2002;93:1691-7
- 7) Steensberg A, Toft AD, Bruunsgaard H, et al. Strenuous exercise decreases the percentage of type-1 T cells in circulation
J Appl Physiol 2001;91:1708-12
- 8) Helbling A, Muler U. Bronchial asthma in high-performance athletes [translated from German].
Schweiz Z Sportmed 1991; 38: 77-81
- 9) Katelaris CH, Carrozzi FM, Burke TV, Byth K. A springtime Olympics demands special consideration for allergic athletes.
J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 260-6
- 10) Lapucci G, Rasi G, Bonini S, et al. Allergy and Infectious Diseases in Athletes.
J Allergy Clin Immunol 2003; 111: S142
- 11) Weiler JM, Layton T, Hunt M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games.
J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 722-6
- 12) Passali D, Damiani GC, Passali FM, Bellussi L. Alterations in rhinosinusal homeostasis in a sportive population: our experience with 106 athletes.
Eur Arch Otorhinolaryngol 2004; 261: 502-6

- 13) Katelaris CH, Carozzi FM, Burke TV, Byth K. Effects of intranasal budesonide on symptoms, quality of life and performances in elite athletes with allergic rhinoconjunctivitis. *Clin J Sports Med* 2002; 5: 296-300
- 14) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated December 2007. www.ginasthma.com
- 15) Helenius IJ, Tikkanen I, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: Atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 646-52
- 16) Helenius IJ, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *Rostrum. J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 444-52
- 17) Zwick H, Popp W, Budik G, et al. Increased sensitization to aeroallergens in competitive swimmers. *Lung* 1990; 168:11-115
- 18) Helenius IJ, Ryttilä P, Metso T, et al. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 1998; 53: 346-52.
- 19) Helenius IJ, Ryttilä P, Sarna S, et al. 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: 962-8.
- 20) Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy* 1983; 38: 25-9
- 21) Nowak D, Heinrich J, Jorres R, et al Prevalence of Respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: West and East Germany. *Eur Resp J* 1996; 9: 2541-52
- 22) Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 301-4
- 23) Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5
- 24) Braman SS, Barrows AA, De Cotiis BA, et al. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis: a risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91: 671-4