

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA “LA SAPIENZA”
II FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA CLINICA**

TESI DI LAUREA SPERIMENTALE

**ASMA DA ESERCIZIO FISICO:
NUOVE PROPETTIVE PATOGENETICHE**

**RELATORE
PROF. GUGLIELMO BRUNO**

**CANDIDATA
FEDERICA ROTA
MATRICOLA N. 317160**

ANNO ACCADEMICO 2005/2006

INDICE

<i>Riassunto</i>	<i>Pag.</i>	<i>3</i>
<i>Introduzione</i>	“	<i>6</i>
<i>Pazienti e metodi</i>	“	<i>15</i>
<i>Risultati</i>	“	<i>19</i>
<i>Discussione</i>	“	<i>22</i>
<i>Conclusioni</i>	“	<i>32</i>
<i>Bibliografia</i>	“	<i>36</i>

RIASSUNTO

Nella evoluzione del pensiero scientifico relativa alla eziopatogenesi dell'asma bronchiale è ormai acquisita la concezione pluralistica dei fattori triggers, in base alla quale è possibile distinguere diversi fenotipi.

Tra questi, l'asma indotta dall'esercizio fisico (EIA) va assumendo una sempre maggiore importanza in una società sempre più incline a migliorare il proprio stato di salute attraverso l'attività fisica.

L'esercizio fisico intenso può indurre difficoltà respiratorie in circa 80-90% dei soggetti asmatici e tale condizione si presenta anche in circa 10% degli atleti.

Negli ultimi anni, molto si è discusso per cercare di identificare l'esatto meccanismo attraverso cui l'esercizio fisico, in soggetti predisposti può dare origine ad una reazione broncostenotica. Numerose sono state le teorie proposte. Tra queste di particolare rilievo sono la teoria osmolare e termica.

L'ipotesi osmolare sembra essere quella maggiormente condivisa. Se pure ammissibili sul piano ipotetico tuttavia, le due teorie al momento non sembrano pienamente soddisfacenti, esaustive e in grado di rendere ragione di tutti i casi di asma da esercizio fisico. Nonostante la grande mole di lavori e risultando inequivocabile il ruolo dell'esercizio fisico come trigger nell'asma, la problematica sul meccanismo patogenetico resta ancora aperta.

Sulla base di alcuni lavori di Bruno e coll. particolarmente intriganti e assai più aderenti alla realtà, abbiamo ipotizzato che la sequenza di eventi fisiopatologici responsabili dell'asma da esercizio fisico sia da ricondurre ad un meccanismo neurogenico, che peraltro non escluderebbe le altre teorie.

Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'eventuale riflesso vago-mediato indotto dalla stimolazione acida per un reflusso gastroesofageo dopo

sforzo fisico, quale responsabile della reazione broncostenotica nei soggetti con asma da sforzo.

Sono stati da noi selezionati 10 soggetti, 6 di sesso maschile e 4 di sesso femminile, di età compresa tra 14 e 33 anni (età media: 24,8 anni), affetti da asma bronchiale e reazione broncospastica da sforzo fisico.

Allo scopo di valutare le variazioni rispetto ai valori basali dell'acidità esofagea all'acme dell'attività fisica è stato effettuato un monitoraggio della pH-metria esofagea.

La funzione respiratoria è stata valutata mediante misurazione del picco di flusso (PEF) di base, prima dello sforzo fisico, e all'insorgenza della reazione broncostenotica dopo una corsa libera.

I soggetti selezionati sono stati sottoposti preliminarmente ad esofagogastroduodenoscopia che ha evidenziato un RGE isolatamente o variamente associato ad alterazioni, quali, esofagite, gastrite e microerosioni, in diversa combinazione tra loro. In due casi le suddette alterazioni erano associate anche a positività per Hp.

I risultati relativi alla pH-metria hanno dimostrato un significativo ($p < 0.001$) incremento medio dell'acidità nel terzo distale esofageo ($M \pm DS: 2.4 \pm 1.26$), rispetto ai valori basali ($M \pm DS: 5.90 \pm 0.74$), indotto dall'attività fisica.

Per quanto concerne la funzione respiratoria, i valori del PEF, rilevati alla comparsa della reazione broncostenotica indotta dall'esercizio ($M \pm DS: 84.82 \pm 8.9$), sono risultati in media significativamente ridotti ($p < 0.0001$), rispetto ai valori basali, calcolati pari a 100, in termini percentuali.

Anche se del tutto preliminari tuttavia i dati ottenuti sembrano supportare la nostra ipotesi in base alla quale l'alterazione gastroesofagea, slatentizzata o amplificata dall'esercizio fisico, induce un riflesso vago-mediato, responsabile dell'attivazione delle fibre non adrenergiche e non colinergiche (fibreC), ampiamente distribuite e rappresentate su tutto l'apparato respiratorie, dalle

prime vie respiratorie fino alle diramazioni più periferiche (“piccole vie aeree”). Da un punto di vista bioumorale, la reazione asmatica da esercizio fisico è scatenata e sostenuta dalla liberazione da parte delle fibre sensitive terminali di tachichinine, come la sostanza P, la neurochinina A, il peptide correlato al gene della calcitonina, tutte ad elevata attività infiammatoria anche più potenti della stessa istamina.

Appare così evidente come il meccanismo neurogenico sia il più aderente ed esaustivo, offrendo peraltro una visione olistica della patogenesi dell’asma da esercizio fisico, in cui peraltro le altre teorie: termica ed osmolare vengono ad essere ampiamente incluse e giustificate per effetto in entrambi in casi di una attivazione diretta anche per fenomeni termici ovvero osmolari.

INTRODUZIONE

Nella evoluzione del pensiero scientifico relativa alla patogenesi dell'asma bronchiale, emergono due diversi e fondamentali aspetti: da un lato quello che pone l'accento sulla predisposizione costituzionale e, dall'altro, la concezione pluralistica dei fattori etiologici. Infatti, l'orientamento attuale, porta a considerare, dopo anni di intense ricerche e non poche controversie sull'argomento, la "malattia asmatica" una patologia cronica essenzialmente flogistica con patogenesi unitaria e ad etiologia polifattoriale, in relazione a molteplici fattori scatenanti o aggravanti che agiscono su un unico substrato costituzionale, l'iperreattività o ipersensibilità delle vie aeree, geneticamente predeterminata¹.

In questa luce ben si comprende come la visione etiopatogenetica dell'asma bronchiale abbia assunto una sua configurazione più precisa ed esauriente, in cui trovano una precisa identità i diversi agenti scatenanti: da quelli allergici a quelli non allergici^{2,3}, comprendenti fattori farmacologici, chimici, fisici, alimentari, professionali, ecc., in base alla quale è possibile distinguere diversi fenotipi.

Tra questi, l'asma indotta da esercizio fisico (*Exercise-Induced Asthma* - EIA o *Exercise-Induced Bronchoconstriction* - EIB, secondo la terminologia anglosassone) va assumendo una sempre maggiore importanza in una società

sempre più incline a migliorare il proprio stato di salute attraverso l'attività fisica⁴. L'attenzione per questa patologia è stata enfatizzata da un articolo di Maulitz e coll.⁵, pubblicato nel 1979 sul *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, dal titolo: *Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish*.

In passato, già nel 1698, Sir John Floyer⁶ descriveva come l'esercizio strenuo fosse causa di dispnea nei soggetti asmatici. In particolare, egli postulava che l'esercizio compiuto con gli arti superiori fosse maggiormente in grado di causare asma.

Successivamente, nel 1864, Sir Henry Salter⁷, un medico vittoriano, associava l'asma bronchiale all'inquinamento ambientale, annotando peraltro un peggioramento delle condizioni respiratorie a seguito di una corsa o anche di una passeggiata frettolosa effettuata in una giornata fredda o particolarmente ventosa.

Bisogna tuttavia attendere fino al 1946, quando Herxheimer⁸, in un articolo, proponeva il primo metodo scientifico per misurare il broncospasmo indotto da esercizio fisico, sottolineando l'importanza di differenziare i diversi tipi di esercizio, nonché la loro durata.

La prima vera e più completa descrizione dell'asma da esercizio fisico è da attribuire tuttavia a Serafini^{9,10}, che, nel 1945-46, documentava la comparsa, in soggetti predisposti, di manifestazioni di asma bronchiale o di orticaria indotti da esercizio fisico, associate peraltro ad un incremento dei livelli di istamina in circolo.

Dalle evidenze scientifiche presenti in letteratura, l'esercizio fisico intenso può indurre difficoltà respiratorie in circa l'80-90% dei soggetti asmatici e in percentuale variabile tra il 4 e il 20% della popolazione generale.

Dallo studio effettuato da Hallstrand e coll.¹¹ emerge che all'interno delle scuole il 9% dei bambini è affetto da asma da esercizio fisico, mentre dallo studio di Rupp e coll.¹² emerge una prevalenza del 12% nella medesima popolazione di studio.

Negli atleti, la sua frequenza non è ben definibile e può variare tra l'11 e il 50%, in relazione alle specifiche condizioni ambientali in cui l'atleta si trova ad espletare la propria attività, ovvero in altri casi ai criteri diagnostici utilizzati¹³. Un esame effettuato fra gli atleti delle Olimpiadi di Atlanta del 1996, mostra che il 16 % degli atleti ha una storia clinica compatibile con diagnosi di asma da sforzo¹⁴.

Negli sport invernali l'incidenza di questa condizione è maggiore, con percentuali fino al 50% della popolazione in esame^{15,16}.

Nelle recenti Olimpiadi di Torino sono state osservate percentuali sovrapponibili¹⁷.

Nonostante l'elevata frequenza, il trigger ed i relativi meccanismi alla base dell'asma da esercizio fisico sono difficili da definire in modo soddisfacente ed esaustivo.

Sono stati prospettati alcuni fattori favorenti alla base dell'asma da esercizio fisico

(Tab. I), che, a nostro avviso, obiettivamente non sono diversi da quelli comuni ad altre forme di asma bronchiale¹⁸⁻²⁰.

Tab. I. Fattori favorenti l'anafilassi da esercizio fisico

-
-
- Storia familiare o personale di atopia
 - HLA-A3, B8, DR3
 - Correlazione con alimenti particolari
 - Abuso di caffeina o assunzione di FANS
 - Punture di insetti
 - Condizioni metereologiche particolari
-
-

Numerosi sono gli studi effettuati nel tentativo di contribuire alla precisazione dei meccanismi che sono alla base della patologia, focalizzando di volta in volta la loro attenzione sul ruolo svolto dalle cellule, ovvero dai mediatori dell'infiammazione, partendo dal concetto che questi elementi hanno una importanza fondamentale nella patogenesi dell'asma.

Particolare attenzione è stata rivolta all'aumentata concentrazione dei leucotrieni nelle vie aeree. Esistono numerose evidenze dirette ed indirette del coinvolgimento dei leucotrieni nello scatenamento della crisi asmatica conseguente all'esercizio fisico²¹.

E' stato dimostrato nei soggetti asmatici un aumento della concentrazione urinaria di LTE₄ dopo esercizio²².

Recentemente uno studio, pubblicato sul *Journal of Allergy and Clinical*

*Immunology*²³, ha dimostrato la presenza di elevati livelli di Cys-LTs nel “condensato dell’aria espirata” di soggetti con asma da sforzo, inversamente correlati con il decremento del FEV₁ dopo esercizio.

In questo studio viene enfatizzata la attivazione e conseguente degranolazione mastocitaria con liberazione dei leucotrieni, potenti agenti broncocostrittori.

A conferma della correlazione tra aumento della concentrazione dei leucotrieni ed esercizio fisico, come fattore scatenante la crisi asmatica, uno studio recentissimo ha analizzato la trascrizione genica in risposta allo stress fisico dopo 2 e 6 ore²⁴.

Il dato più significativo che emerge dallo studio, che necessita tuttavia di ulteriori conferme, è l’aumento di trascrizione di due geni che codificano per la 5 lipossigenasi (ALOX5) e la sua proteina attivante, al quale segue il contemporaneo riscontro di aumentati livelli di leucotriene LTB₄ e LTC₄ nel plasma, contribuendo in tal modo all’induzione dell’asma da esercizio fisico.

Più recentemente Hallstrand e coll.²⁵ hanno riscontrato che la concentrazione delle cellule epiteliali colonnari nello sputo era in relazione non solo con la severità del processo asmatico, ma anche con i livelli più elevati di istamina e leucotrieni liberati nelle vie aeree. Successivamente, lo studio²⁶ comparativo tra soggetti asmatici con e senza asma da esercizio fisico ha dimostrato che la concentrazione di cellule epiteliali colonnari ed eosinofili era significativamente più elevata nei primi.

Infine, la maggiore evidenza del ruolo svolto dai leucotrieni è documentato

dall'effetto preventivo esercitato in alcuni casi dai farmaci antileucotrieni, in grado di impedire completamente il verificarsi della crisi asmatica²⁷.

Va, tuttavia, precisato che in altri casi gli antileucotrieni hanno un effetto molto limitato o nullo, suggerendo così che altri mediatori o più in generale meccanismi diversi possano essere operanti nel determinismo dell'asma da sforzo.

Altri studi hanno focalizzato l'attenzione sulla correlazione fra i livelli di ossido nitrico, misurati nell'aria espirata, e il decremento del FEV₁ dopo esercizio, anche se è ampiamente documentato il ruolo dell'ossido nitrico nella fisiopatologia dell'evento asmatico comunque indotto, indipendentemente dalla natura del fattore scatenante²⁸.

A parte questi che rappresentano gli studi più recenti, negli ultimi anni, molto si è discusso per cercare di identificare l'esatto meccanismo attraverso cui l'esercizio fisico, in soggetti costituzionalmente predisposti, può dare origine ad una reazione broncostenotica e numerose sono le teorie proposte. Tra queste, quelle attualmente più seguite sono l'osmolare e la termica.

L'ipotesi *osmolare*²⁹⁻³¹ sostiene che, durante l'iperventilazione conseguente all'esercizio fisico, si verifica un fenomeno di disidratazione per evaporazione del liquido di superficie delle mucose. La riduzione del contenuto idrico crea uno stato di ipertonicità e iperosmolarità intracitoplasmatico delle cellule delle vie aeree, che favorisce la liberazione di mediatori (istamina, prostaglandine, leucotrieni, ecc.) il cui effetto si estrinseca nella contrazione delle fibrocellule

muscolari lisce bronchiali.

L'ipotesi **termica**³²⁻³⁴, proposta nel 1986, sostiene che la broncocostrizione conseguente all'esercizio fisico è scatenata dal raffreddamento delle vie aeree indotto dalla iperventilazione di aria fredda durante l'attività. L'effetto termico determinerebbe un'iperemia reattiva del microcircolo bronchiale e conseguentemente edema. Lo spasmo delle vie aeree sarebbe la diretta conseguenza di questi eventi vascolari.

Entrambe le ipotesi partono dallo stesso presupposto: a seguito dell'iperventilazione verificasi in corso di esercizio fisico, si realizza una riduzione del contenuto acqueo dell'aria inspirata che, attraverso meccanismi differenti, determina la broncostenosi (Fig. 1). L'ipotesi osmolare tuttavia sembra essere quella maggiormente condivisa.

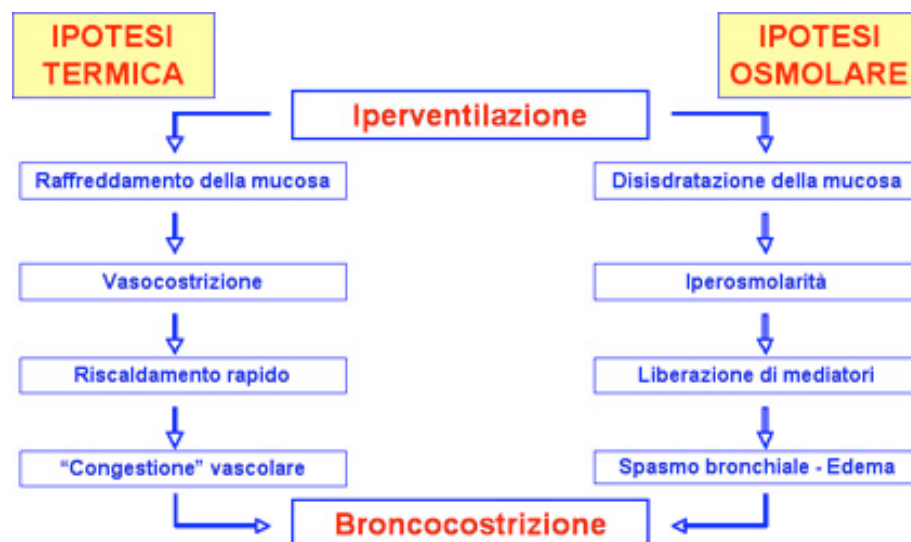


Fig. 1. Schematizzazione delle teorie termica e osmolare.

Nonostante la grande mole di lavori e risultando inequivocabile il ruolo dell'esercizio, dimostrabile con diversi tipi di test (Tab. II) come trigger nell'asma, la problematica sul meccanismo patogenetico resta ancora aperta.

Appare, infatti, fin troppo evidente che, se pure ammissibili sul piano ipotetico, le diverse teorie con le varie argomentazioni fornite, al momento non sembrano pienamente soddisfacenti, esaustive e in grado di rendere ragione di tutte le manifestazioni di anafilassi da esercizio fisico, soprattutto se praticato in palestre riscaldate o all'aperto e con temperature medio-alte³⁵⁻³⁸.

Tab. II. Tests per evidenziare l'anafilassi da esercizio fisico

-
-
- treadmill
 - corsa libera
 - jogging
 - ginnastica
 - sollevamento pesi
-
-

Alcune osservazioni di Bruno e coll.³⁹⁻⁴⁵, particolarmente intriganti e assai più aderenti alla realtà, derivanti peraltro da alcune evidenze cliniche, hanno prospettato per la prima volta che la sequenza di eventi fisiopatologici alla base dell'asma o delle forme di orticaria-angioedema indotte da esercizio fisico potevano essere riconducibili ad un meccanismo *neurogenico*, che peraltro non escluderebbe le altre teorie sopra riportate.

Questo orientamento di tipo speculativo, solo in apparenza privo di una connotazione scientifica, ad una valutazione più critica ed obiettiva era supportato da fondamentali, sostanziali ed inequivocabili elementi. Tra questi due in particolare, il primo è quello concernente una forma particolare di asma, definito “*gastrico*”⁴⁶, un modello clinico incontrovertibile che si è andato progressivamente sempre più evidenziando, sostenuto o scatenato, come è ampiamente noto, da una patologia gastroesofagea^{47,48}.

Il secondo elemento che costituisce la prova più autorevole ed inequivocabile è rappresentato da uno studio di Clark et al.⁴⁹, che documentava con inaspettata ed elevata frequenza l’insorgenza di un reflusso gastroesofageo (RGE) in un gruppo di soggetti sani dopo attività fisica. L’alterazione gastroesofagea si rendeva ancora più evidente e in un numero maggiore di soggetti se l’attività fisica veniva svolta dopo un pasto abbondante.

Sulla base di tali premesse e allo scopo di approfondire l’intimo meccanismo alla base dell’infiammazione responsabile dell’asma da esercizio fisico, obiettivo principale del nostro studio è stato quello di valutare l’eventuale riflesso vago-mediato indotto dalla stimolazione acida, attraverso la determinazione della pH-metria esofagea sia di base che alla comparsa della reazione broncostenotica nei soggetti con asma dopo sforzo fisico.

Lo studio è stato completato con una indagine endoscopica per documentare la eventuale presenza di alterazioni gastroesofagee.

PAZIENTI E METODI

Protocollo di studio

Sulla base dei dati riportati in letteratura, nonché degli studi³⁹⁻⁴⁵ condotti presso l'Unità di Allergologia ed Immunologia Clinica del Dipartimento di Medicina Interna, abbiamo definito un protocollo di ricerca in un gruppo di soggetti asmatici, opportunamente selezionati, con reazioni broncospastiche da sforzo fisico.

In relazione agli obiettivi e sotto l'aspetto puramente metodologico, si è valutato preliminarmente, mediante esofagogastroduodenoscopia, la eventuale presenza di alterazioni del tratto gastroesofageo con la ricerca anche dell'*Helicobacter pylori* (*Hp*), sia con test rapido all'ureasi, che su prelievi bioptici.

L'indagine endoscopica è stata effettuata nei periodi intercritici, liberi da sintomi respiratori, in accordo con le *good clinical practices*.

Allo scopo di documentare la comparsa di sintomi respiratori dopo esercizio fisico, la funzione respiratoria è stata valutata mediante misurazione del picco di flusso (PEF: peak expiratory flow L/min) di base, prima dello sforzo fisico, e all'insorgenza della reazione broncostenotica, dopo una corsa libera di durata

variabile da 15 a 20 minuti. Lo studio prevedeva anche un monitoraggio della pH-metria esofagea durante lo sforzo per valutare le eventuali variazioni, rispetto ai valori basali, dell'acidità esofagea all'acme dell'attività fisica in concomitanza della eventuale riduzione funzionale respiratoria.

Tutti i soggetti selezionati hanno sottoscritto il proprio consenso a partecipare allo studio.

Pazienti

Sono stati selezionati tra i pazienti afferenti l'Ambulatorio di Allergologia e Immunologia Clinica, 10 soggetti, 6 di sesso maschile e 4 di sesso femminile, di età compresa tra 14 e 33 anni (età media: 24,8 anni), affetti da asma bronchiale e reazione broncospastica da sforzo fisico (Tab. III).

Tab. III. Soggetti con asma da sforzo fisico

<i>Soggetti</i>	<i>Età</i>	<i>Sesso</i>	<i>Skin prick test</i>
01. PB	28	M	Graminacee
02. MP	28	F	Parietaria j
03. CD	14	M	Graminacee
04. DOD	22	M	Graminacee
05. PF	23	F	Graminacee
06. PC	33	F	Parietaria j
07. CA	21	M	Graminacee
08. NN	36	M	Parietaria j
09. GFP	24	M	Graminacee
10. FFP	19	F	Graminacee

La diagnosi è stata formulata sulla base della contestuale presenza di una reazione broncostenotica dopo un intervallo di tempo variabile da 10 a 20 minuti dall'inizio dell'attività fisica.

Allo scopo di individuare ma soprattutto per documentare eventuali altri fattori *triggers*, sono state effettuate le classiche prove diagnostiche allergologiche *in vivo* e *in vitro* (Tab. III), ed eventuali altri esami di laboratorio e/o strumentali necessari alla precisazione etiopatogenetica del quadro clinico.

Metodi

Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) e pH-metria esofagea.

L'indagine endoscopica è stata effettuata utilizzando un gastroscopio Olympus XQ20 a fibre ottiche, in grado di esplorare il tratto digerente fino al duodeno, previa somministrazione endovenosa di diazepam 10 mg e atropina 0.5 mg.

Nel corso dell'esame si è proceduto a prelievi idonei per la ricerca dell'Hp.

Il giorno fissato per il test da sforzo veniva posizionato il pHmetro, del tipo Orion 2 MMS, nel terzo inferiore esofageo, per valutare sia i valori basali che le eventuali variazioni conseguenti all'attività fisica.

Misurazione del PEF.

La funzione respiratoria è stata rilevata di base e all'acme dello sforzo, mediante misurazione del picco di flusso espiratorio (PEF) in L/min, misurato con un

apparecchio mini-wright Peak Flow Meters (Airmed, Clement Clarke Inter. Ltd., London England).

Analisi statistica

Ai fini di una maggiore standardizzazione dei risultati, i tests sono stati eseguiti sempre a digiuno ed alla stessa ora, per evitare modificazioni spontanee dipendenti dai ritmi circadiani.

Inoltre, per una omogeneizzazione dei risultati, i valori di PEF di ogni soggetto misurato dopo sforzo fisico, sono stati valutati in % del valore basale considerato uguale a 100. Per la valutazione dei risultati è stato utilizzato lo Statwork[®], un software di analisi statistica per MacIntosh SE 20.

In particolare, per la valutazione dei risultati è stato utilizzato lo *Student t test* per dati appaiati. Sono stati considerati significativi i valori di $p \leq 0.05$.

RISULTATI

La ricerca, volta all'individuazione di fattori allergenici più frequentemente coinvolti nel determinismo della patologia asmatica, ha fatto rilevare una sensibilizzazione verso antigeni pollinici in tutti i soggetti studiati.

In particolare in 7 casi, come riportato più dettagliatamente nella tabella III, è stata

rilevata una positività per Graminacee, e nei rimanenti 3 casi le prove diagnostiche allergologiche sono risultate positive per la *Parietaria judaica*.

I suddetti risultati confermano indirettamente la presenza di uno stato d'iperreattività costituzionale dei soggetti selezionati.

Per quanto concerne l'indagine endoscopica per accertare la presenza di eventuali alterazioni gastroesofagee, come si può rilevare dalla tabella IV, in 8 soggetti è stato evidenziato un RGE in 6 casi da incontinenza dello sfintere esofageo inferiore e in 2 casi da ernia iatale.

Tab . IV. Rilievi endoscopici nei soggetti con asma da esercizio fisico.

<i>Soggetti</i>	<i>Esofagogastroduodenoscopia</i>	<i>HP</i>
01. PB	Cardias incontinente, esofagite	
02. MP	Cardias incontinente	
03. CD	Cardias incontinente, esofagite	
04. DOD	Cardias incontinente, gastrite superficiale	
05. PF	Gastrite microerosiva	
06. PC	Ernia iatale, gastrite antrale	+
07. CA	Cardias incontinente, esofagite	
08. NN	Esofagite, gastrite microerosiva	+
09. GFP	Cardias incontinente, esofagite	
10. FFP	Ernia iatale, esofagite	

In tutti questi il RGE era isolatamente o variamente associato ad altre alterazioni, come gastrite, esofagite e microerosioni.

Nei rimanenti 2 soggetti (05.PF e 08.NN) non vi era evidenza di RGE nonostante la presenza in entrambi di una gastrite microerosiva, associata anche ad esofagite nel secondo caso, verosimilmente da RGE. Infine, è da rilevare che in due casi (06.PC e 08.NN), il quadro endoscopico era associato a positività per l'*Helicobacter pylori*, dato, questo, meritevole di un ulteriore e adeguato approfondimento per valutare il ruolo di questo agente infettivo nella patologia infiammatoria alla base dell'asma bronchiale in generale.

I risultati relativi alla pHmetria, come riportato nella tabella V e nella figura 2, hanno dimostrato un significativo ($p < 0.0001$) incremento dell'acidità nel terzo distale esofageo indotto dall'attività fisica ($M \pm DS$: 2.40 ± 1.26).

Tab. V. pH-metria esofagea nei soggetti con asma da sforzo fisico

<i>Soggetti</i>	<i>pHmetria esofagea</i>		
	<i>base</i>	<i>dopo sforzo</i>	
01.PB	5,0	2,0	
02.MP	7,0	5,0	
03.CD	6,0	2,0	
04.DOD	7,0	4,0	
05.PF	5,0	2,0	
06.PC	6,0	3,0	
07.CA	6,0	2,0	
08.NN	5,0	1,0	
09.GFP	6,0	1,0	
10. FFP	6,0	2,0	
	M±	5,90±	2,40±
	DS	0,74	1,26

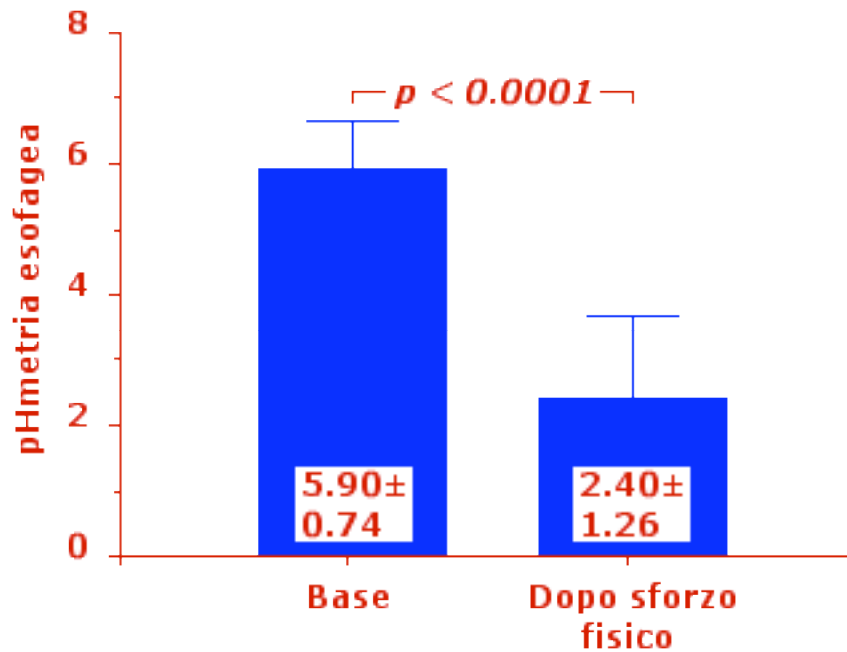


Fig. 2. Valutazione della pHmetria esofagea misurata di base e in coincidenza della comparsa del broncospasmo.

Per quanto concerne la funzione respiratoria (Fig. 3), i valori del PEF ($M \pm DS$: 84.82 ± 8.90) in percentuale rilevati alla comparsa della reazione broncostenotica conseguente allo sforzo fisico risultavano in media significativamente ($p < 0.0001$) ridotti rispetto ai valori basali.

DISCUSSIONE

L'asma bronchiale, come recentemente confermato dalle linee guida GINA¹, è unanimamente considerata una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, geneticamente predeterminata e condizionata dalla numerosità e diversità dei

fattori etiologici, in continuo e costante aumento in relazione allo sviluppo tecnologico.

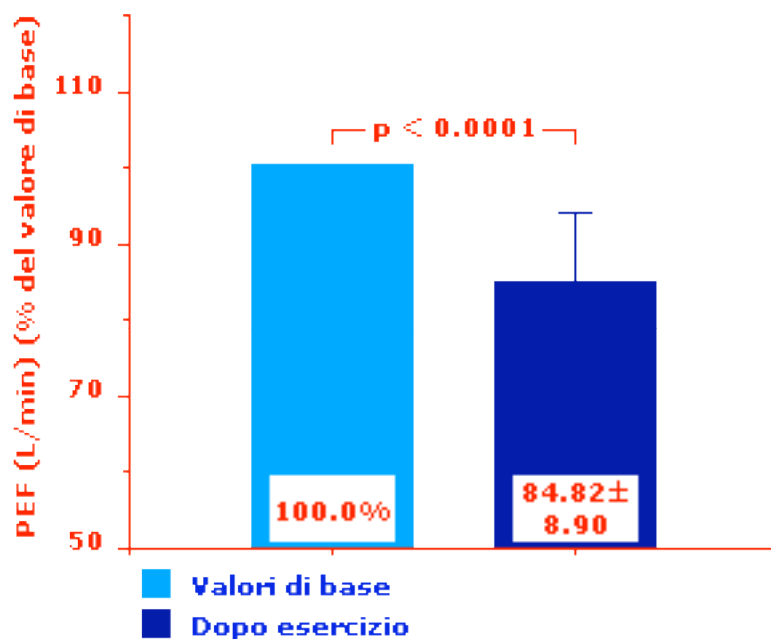


Fig. 3. *Valutazione della funzione respiratoria di base e dopo sforzo.*

Questo, peraltro, rende ragione del fatto che la malattia asmatica, nonostante sia nota da epoche remotissime, rappresenta una patologia sempre attuale.

Nonostante il notevole progresso, tuttavia, le conoscenze circa le problematiche relative ai meccanismi che sono alla base della malattia asmatica risultano, ancora oggi, per alcuni aspetti incomplete. In questa luce, particolare importanza assume l'esercizio fisico come causa di "anafilassi" e più specificatamente di asma bronchiale, la cui patogenesi, nonostante le teorie proposte, non sempre è in grado di giustificare tutti i casi.

Appare, pertanto, particolarmente intrigante e assai più aderente alla realtà l'ipotesi di un meccanismo neurogenico, che, peraltro, senza negare nessuna delle teorie precedentemente formulate, le comprende tutte in una visione unitaria del fenomeno, che, indotto inizialmente da una alterazione del tratto gastro-esofageo, attraverso una attivazione antidromica delle fibre sensoriali, a sua volta si rende responsabile della reazione broncostenotica direttamente, ovvero anche, per via indiretta, attraverso una amplificazione dei fenomeni termici ovvero osmolari.

I risultati da noi ottenuti sembrano supportare ampiamente questo orientamento, come documentato endoscopicamente dalle alterazioni gastroesofagee, supportate a loro volta dall'incremento del grado di acidità a livello del terzo inferiore esofageo, conseguente allo sforzo.

A supporto di questo orientamento, vi è da un lato una specifica forma di asma definito da Mays⁴⁶ "gastrico", proprio perchè correlato a RGE, patologia questa spesso non riconosciuta, ma di insospettata frequenza⁴⁸.

Negli asmatici l'incidenza di RGE può variare dal 30 all'89%, ma è opinione comune che il 50-60% degli asmatici sia portatore di RGE^{50,51}. Una ulteriore conferma deriva anche dal quadro clinico sintomatologico. A parte, infatti, i classici sintomi asmatici di gran lunga preponderanti su tutti gli altri, ovvero quelli conseguenti a sforzo fisico, i soggetti da noi studiati riferivano anche altri sintomi, cui attribuivano per ovvie ragioni minore importanza, quali, rigurgiti

acidi, eruttazioni, singhiozzo, bruciore o dolore retrosternale, pirosi in sede epimesogastrica, isolatamente o in diversa combinazione tra loro.

Il linkage tra asma bronchiale e RGE è da considerare una realtà inconfutabile, che aggiunge un altro importantissimo tassello alle acquisizioni del complesso mosaico patogenetico della malattia asmatica, come dimostrano anche i risultati da noi ottenuti. Sempre maggiori evidenze, infatti, sembrano confermare il ruolo del RGE nel determinismo della manifestazione asmatica. Al riguardo Sontag e coll. riportano che il 40% degli asmatici ha un'esofagite, il 58% un'ernia iatale e l'80% un RGE documentato dalla pH-metria^{52,53}. Questi rilievi clinici trovano ampia conferma anche sul piano anatomico. Apparato respiratorio e apparato gastroesofageo hanno, infatti, innervazione comune derivando embriologicamente entrambi dalla porzione cefalica dell'intestino primitivo. Non può, inoltre, non tenersi presente che studi clinici indicano che la prevalenza del RGE varia dall'11.6 al 36.0% nelle popolazioni normali a seconda delle nazioni⁵⁴⁻⁶⁰.

Questa patologia con o senza esofagite, induce, in soggetti costituzionalmente predisposti, uno spettro di malattie molto simili a quelle allergiche analogamente a quanto prospettato per l'esercizio fisico.

Il reflusso del contenuto gastrico in esofago induce una stimolazione vagale^{42,61,62}, che a sua volta genera un riflesso antidromico (Fig. 4) che si estrinseca a livello bronchiale con rilascio di neuropeptidi quali, sostanza P (SP), NKA, peptide

correlato al gene della calcitonina (Calcitonine Gene Related Peptide - CGRP), dalle fibre non adrenergiche-non colinergiche (NANC)^{63,64}.

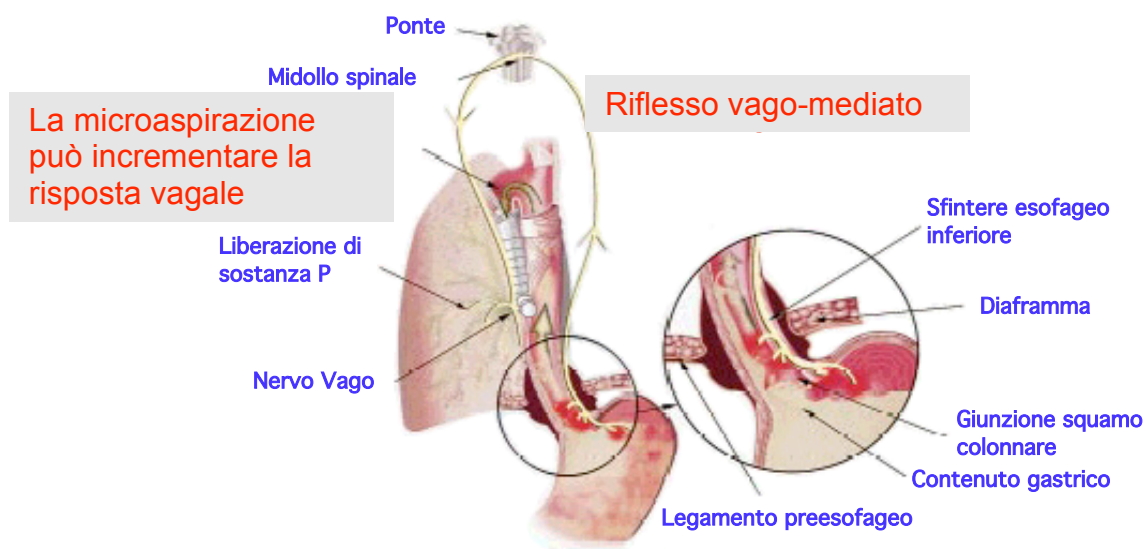


Fig. 4. Schema del meccanismo fisiopatologico della broncocostrizione indotta dall'acidificazione esofagea.

A supporto di quanto detto, recenti studi di Bruno e coll. hanno evidenziato che la SP e la NKA erano significativamente aumentati nel siero e nei succhi gastrici di soggetti con rinopatia allergica, asma o con orticaria e/o angioedema da RGE⁶⁵⁻⁶⁸. L'insieme dei fenomeni, che derivano dalla liberazione di neurochinine, ha come risultante un processo infiammatorio, più noto come *neurogenic inflammation*, termine questo coniato da Jancsó e coll.^{69,70} inizialmente per descrivere l'aumento della permeabilità vasale e l'edema che si verificano nella cute e nella congiuntiva quando le terminazioni nervose sensitive sono stimulate dall'applicazione topica

di irritanti, come la capsaicina, la soluzione salina ipertonica, la formaldeide e la stimolazione elettrica antidromica.

Le più recenti acquisizioni sui neuromediatori hanno condotto all'identificazione dei geni che regolano la produzione di alcuni peptidi. In particolare il gene PPT-I codifica per ISP NKA, neuropeptide K e γ , mentre il gene PPT-II codifica per la NKB^{71,72}.

Questi neuropeptidi, interagendo con specifici recettori, esplicano la loro azione sia direttamente, amplificando o inducendo de novo le classiche alterazioni del processo infiammatorio (Fig. 5), quali incremento della permeabilità e congestione vasale, ipersecrezione delle ghiandole sottomucose, edema, spasmo della muscolatura liscia, liberazione di citochine e altri mediatori dalle cellule residenti,

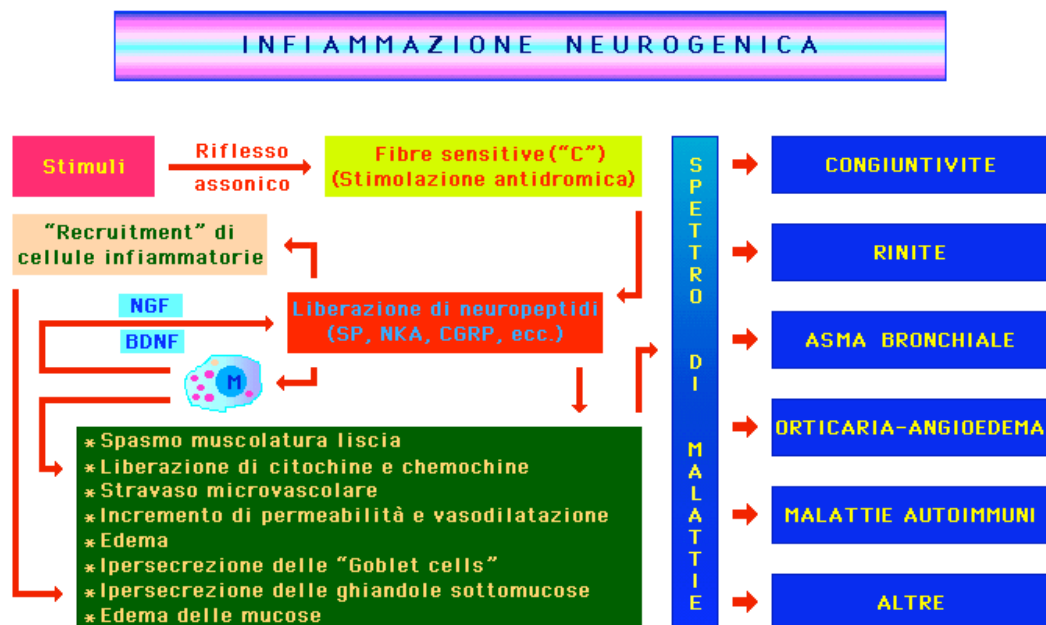


Fig. 5. Schema dell'infiammazione neurogenica (Da G. Bruno e coll., 1999)⁶³

che indirettamente, interagendo con altre cellule in grado a loro volta di liberare altri mediatori dell'inflammatione, oltre ad una azione di modulazione della trasmissione neuronale^{63,73-75}.

Sono stati identificati almeno tre sottotipi di specifici recettori cellulari (NK1, NK2, NK3), tramite i quali i neuropeptidi esplicano i loro effetti biologici.

Appartengono alla superfamiglia di recettori accoppiati a proteine G e trasducono il segnale di attivazione modulando principalmente l'attività della fosfolipasi C⁷⁶.

I neuropeptidi, come la SP, esplicano la loro potente azione attraverso una interferenza diretta sul network cellulare (Fig. 6), coinvolto sull'inflammatione⁷⁷

come di recente riportato da Joos e coll.⁷⁸

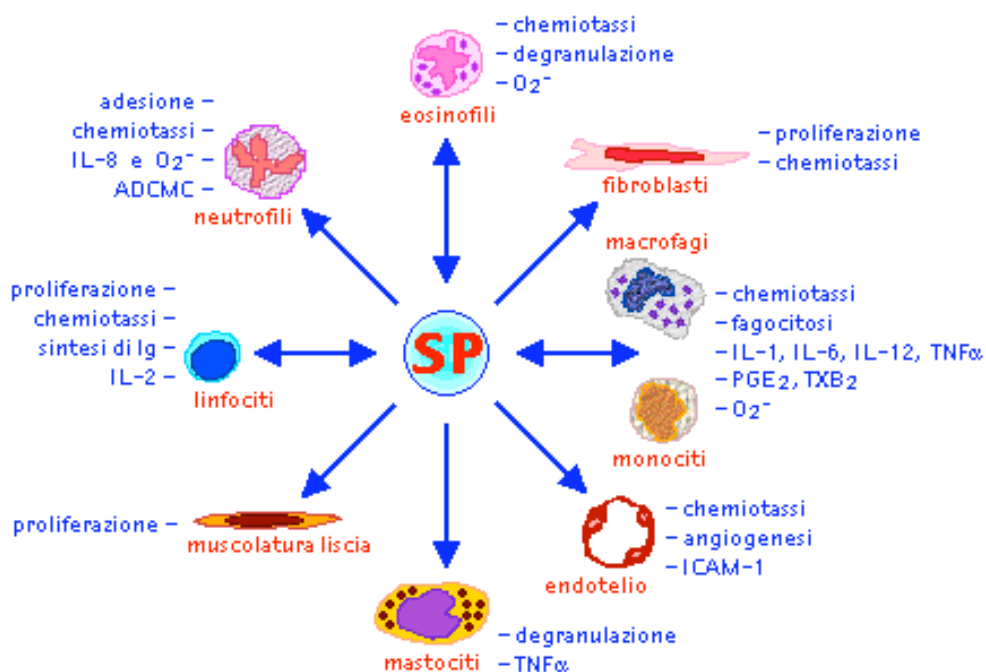


Fig. 6. Rappresentazione degli effetti immunomodulatori della SP. (Da: G.F. Joos et al., Allergy, 2000, modificata)

Un altro aspetto di grandissima importanza è l'attivazione mastocitaria indotta dalle tachichinine, che ha come conseguenza la liberazione non solo dei mediatori classici, quali, istamina, triptasi, prostaglandine, leucotrieni, e molti altri ancora, ma anche di neurotrofine, quali, il *nerve growth factor* (NGF) e il *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), il cui ruolo è fondamentale per la loro azione di modulazione sulla liberazione proprio delle tachichinine nell'infiammazione, definita con il termine "plasticità neuronale"⁷⁹.

Per quanto concerne invece l'effetto delle neurotrophine sulle cellule immunitarie delle vie aeree e del tessuto polmonare, questo è definito come "plasticità immunologica" (Fig. 7), esplicito principalmente dal NGF, che amplifica l'attivazione dei linfociti Th2 con conseguente liberazione di IL-4, IL-5⁷⁹.

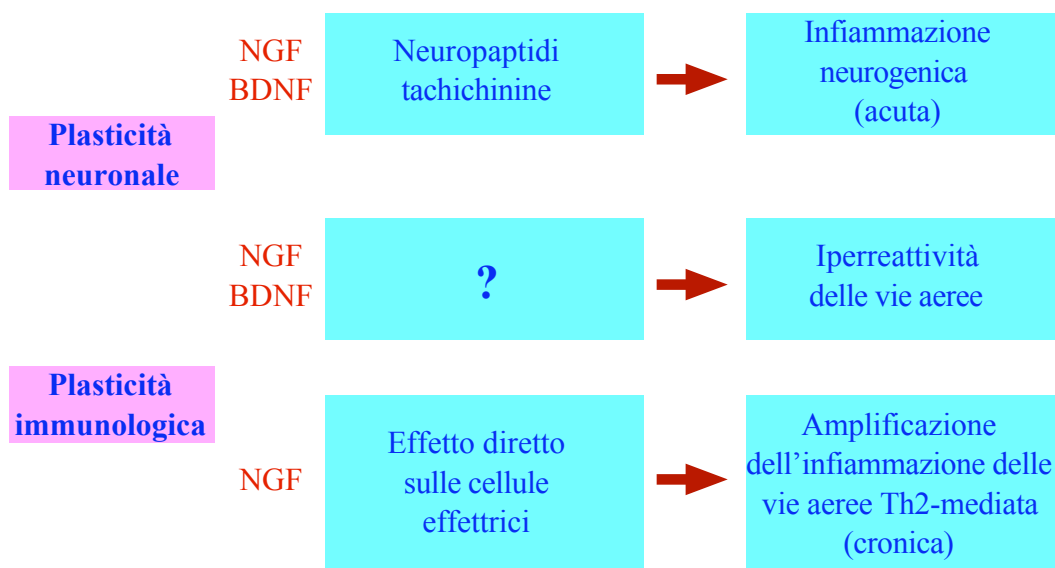


Fig. 7. Plasticità neuronale e immunologica nell'asma bronchiale (Renz H. 2001, modificata).

Le neurotrofine attualmente note sono 4, oltre a NGF e BDNF, sono state identificate e caratterizzate anche la neurotrofina 3 (NT3) e la neurotrofina 4/5 (NT4). Più recentemente sono state identificate le neurotrofine 6 e 7, ma ancora in attesa di conferma⁸⁰. Le neurotrofine esplicano i loro effetti sul sistema nervoso centrale e sui neuroni periferici afferenti ed efferenti attraverso recettori chinasi ad alta affinità: l'NGF lega il recettore *trkA*, il BDNF e l'NT4, il *trkB*, l'NT3 il recettore *trkC*. Il recettore *p75 ntr* è un recettore panneurotrofina⁸⁰. Tali recettori sono espressi inoltre sulle cellule immunitarie, sulle cellule muscolari ed epiteliali. La produzione locale, il rilascio e l'incremento dei livelli di neurotrofine sono correlate alla fase tardiva della risposta allergica, ma non con la fase precoce della risposta, ad eccezione di casi particolari. La componente neurogenica contribuisce in modo determinante alla cronicizzazione, anche in assenza dell'attivazione degli eosinofili, da sempre ritenuti responsabili di questo fenomeno nell'asma bronchiale e più in generale nelle reazioni allergiche.

Per quanto riguarda infine la positività per Hp in 2 dei 10 soggetti, esso potrebbe agire da stimolo o da agente di amplificazione dell'infiammazione neurogenica, sia per una azione diretta che indiretta. Recentissima è la dimostrazione di un deficit acquisito di inibitore di C1-esterasi associata alla presenza di Hp in un paziente con orticaria-angioedema cronica⁸¹.

Deve essere ricordato al riguardo l'assegnazione del Nobel per la Medicina 2005 ai patologi Barry Marshall e Robin Warren proprio per la scoperta nei laboratori

di Perth dell'*Helicobacter Pylori* e la precisazione del suo ruolo nella gastrite e nell'ulcera peptica.

Prima di avviarci alle conclusioni desideriamo sottolineare l'importanza di valutare opportunamente in tutti i soggetti con asma bronchiale la possibile coesistenza di una reazione broncostenotica da sforzo fisico. Più in generale, sarebbe opportuno indagare più dettagliatamente, se oltre alla patologia respiratoria, siano presenti anche sintomi più o meno manifesti ma caratteristici, come già ricordato sopra, di un RGE.

L'insieme dei dati riportati consente di poter prospettare che la nostra teoria sull'asma da esercizio fisico, basata sulla neuroflogosi, possa essere quella con maggiori evidenze e dimostrazioni scientifiche. In questa luce, e supportati da uno studio recente di Bruno⁸², anche le altre teorie, la osmolare e la termica potrebbero essere opportunamente integrate in una visione unitaria del fenomeno (Fig. 8).

Se si considera che le fibre sensitive sono ampiamente distribuite su tutto l'epitelio nasale e bronchiale, ben si comprende come stimoli locali, quali una variazione anche minima di temperatura ovvero di osmolarità è in grado di accentuare o amplificare l'attivazione antidromica delle fibre C con la ben nota conseguenza della liberazione di tachichinine.

Infine i risultati conseguiti consentono di poter a ragione prospettare nuovi percorsi nell'approfondimento diagnostico della malattia asmatica, così come

nuove strategie terapeutiche per il controllo di questa patologia, a volte particolarmente invalidante se non addirittura fatale.

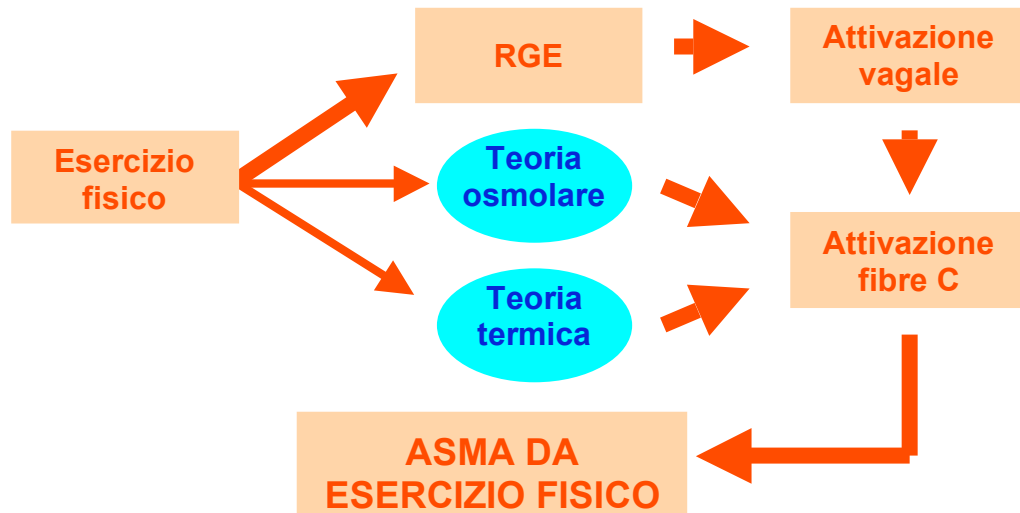


Fig. 8. Visione unitaria del meccanismo fisiopatologico nell'asma da sforzo fisico. (G. Bruno, 2006).

CONCLUSIONI

L'asma da “esercizio fisico” è una realtà inequivocabile nella patologia clinica, che molto verosimilmente non risponde al trattamento corticosteroideo, farmaco unanimamente riconosciuto e indicato nelle linee guida internazionali, come la terapia di elezione nelle forme severe di asma bronchiale.

Va tuttavia precisato che RGE non è sinonimo di asma bronchiale, tenendo presente che episodi brevi e transitori di incontinenza dello sfintere esofageo inferiore possono verificarsi anche in soggetti sani. Solo quando il RGE presenta

determinate caratteristiche (ad esempio, $\text{pH} < 4$, elevato numero di episodi di reflusso nelle 24 ore, durata di un singolo reflusso > 5 min), può essere considerato patologico e produrre effetti in situ (quale ad esempio l'esofagite tipica), o in altri organi in riferimento alla loro maggiore o minore specifica sensibilità.

L'asma da esercizio fisico può presentarsi solo nel caso in cui ci sia la coesistenza di due essenziali e inseparabili condizioni rappresentate dall'iperreattività costituzionale e da un RGE patologico. L'asma da esercizio fisico è altamente improbabile in assenza di una di queste due condizioni^{42,82,83}.

L'identificazione dell'esistenza di anomalie gastriche assume molta importanza anche dal punto di vista terapeutico, soprattutto se sono in fase subclinica^{84,85}.

Infatti, molti farmaci normalmente in uso nel trattamento delle patologie allergiche possono essi stessi indurre o esacerbare il RGE, così come molti alimenti e alcune bevande possono essere a loro volta a alto rischio per lo sviluppo dell'asma da esercizio fisico⁸⁶⁻⁹¹, se assunte prima dell'attività fisica.

Le reazioni cosiddette "allergiche" da sforzo fisico devono essere valutate adeguatamente soprattutto quando si verifica in conseguenza di una attività agonistica per l'effettivo rischio di pericolo anche per la vita del soggetto.

I risultati conseguiti aprono a nuove prospettive terapeutiche, soprattutto per quei pazienti che presentano resistenza alle classiche terapie antiasmatiche e che potrebbero invece trarre beneficio dal trattamento del RGE e delle eventuali

patologie ad esso associate. Spesso, infatti, la terapia farmacologica classica per l'asma, corticosteroidi, β 2-agonisti, teofillinici, nel caso specifico dell'asma da esercizio fisico (così come per l'asma gastrico) può non essere in grado di controllare o prevenire la sintomatologia, ma al contrario e paradossalmente peggiorarla, per la loro azione sullo sfintere esofageo inferiore.

Ma il dato più interessante, che emerge dallo studio da noi condotto e che sembra aprire a problematiche veramente innovative sul piano speculativo, è la ricaduta sul piano atletico e quindi coinvolgente tutto il mondo dell'attività fisica a livello agonistico.

Studi precedenti, condotti al fine di valutare l'importanza di uno screening per l'asma da esercizio fisico in giovani atleti, hanno evidenziato che il rischio da essi presentato di sviluppare la sintomatologia asmatica era molto significativo, soprattutto se si considera anche che l'anamnesi e la spirometria erano negative^{92,93}. Diagnosticare precocemente l'asma da esercizio fisico, nei giovani atleti che non sospettano di esserne affetti, significa avere la possibilità di prospettare una gestione più consona anche dal punto di vista terapeutico. Si otterrebbe così un duplice vantaggio: da un lato ridurre i rischi connessi con la patologia asmatica e dall'altro assicurare all'atleta una buona performance sportiva, al pari degli altri atleti non asmatici.

Sulla base dei risultati ottenuti, si può constatare come una semplice EGDS, eseguita in pazienti nei quali si era rilevata una sintomatologia sospetta per asma

da esercizio fisico, possa essere molto utile non solo per la diagnosi ma anche per prospettare un approccio terapeutico più adeguato.

Al riguardo bisogna considerare che i controlli anti-doping, tanto al centro dell'attenzione del mondo sportivo, hanno comportato ulteriori problematiche circa la terapia da adottare (nelle Olimpiadi del 1972 un nuotatore degli USA, Rick Demont, è stato squalificato e privato della medaglia d'oro a causa del ritrovamento di tracce di efedrina nelle urine)⁹³. Attualmente i farmaci proibiti sono tutti i simpaticomimetici attivi sugli α e/o β recettori.

Sono stati avanzati dubbi anche sull'utilizzo della teofillina, poiché essa sembra avere la capacità di aumentare la funzione contrattile muscolare cardiaca e la funzionalità respiratoria⁹⁴⁻⁹⁶.

Uno studio di Santangelo e coll. dimostrerebbe che il trattamento con terapia antiacida favorirebbe, invece, una prevenzione dell'insorgenza della sintomatologia dell'asma da esercizio fisico, risolvendo sia i problemi relativi alla performance atletica sia quelli connessi con i controlli antidoping⁹⁷.

Se questi risultati dovessero essere confermati, la terapia con antiacidi e con inibitori di pompa acida, potrebbero rappresentare, non solo una prevenzione efficace, ma soprattutto la risoluzione della sintomatologia respiratoria che nell'asma da esercizio fisico è correlata alla patologia gastroesofagea, consentendo ai soggetti asmatici di effettuare l'attività fisica, anche a livello agonistico, senza condizionamenti psichici.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Iniziative for asthma. National Heart, lung and Blood Institute, publication N° 02-3659, 2002.
2. Pawels R. The clinical relevance of airway inflammation. *Eur J Respir Dis* 69 (suppl. 147): 88, 1986.
3. Hargreave FE. Mechanism by which environmental factors increase airway responsiveness. *Clin Respir Phisiol* 22 (suppl 7): 209, 1986.
4. McFadden Jr ER. Exercise-induced airway Narrowing. In NF Adkinson Jr, JW Yunginger, WW Busse, BS Bochner, ST Holgate, FER Simons, Middleton's *Allergy Principles & Practice*, Mosby, 6th ed, Philadelphia, 2003, p 1323.
5. Maulitz RM, Pratt DS, Schoscket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 63: 433-434, 1979.
6. Floyer J. *A treatise of the asthma*. London, R Wilken and W Innis. 1698.
7. Salter HH. *On asthma: its pathology and treatment*. Philadelphia, Blanchard and Lea, 1864, p 132-153.
8. Herxeimer H. Hyperventilation asthma. *Lancet* 1: 83-87, 1946.
9. Serafini U, Coari L. Su due casi di orticaria da fatica. *Clinica Nuova* 1: 3, 1945.
10. Serafini U, Biozzi G. L'equivalente istaminico del sangue dopo fatica fisica nei soggetti normali e pollinosici. *Clinica Nuova* 2: 357, 1946.

11. Hallstrand TS, Curtis JR, Koepsell TD, et al. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. *J Pediatr* 141: 343-349, 2002.
12. Rupp NT, Brudno DS, Guill MF. The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy* 70: 339-342, 1993.
13. Smith L. Exercise testing in adults and children. In *Exercise-induced asthma* E.R. McFadden, Jr (Ed). New York, Dekker, 130: 235-259, 1999.
14. Weiler JM. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J Allergy Clin Immunol* 102: 722-726, 1998.
15. Mannix ET, Farber MO, Palange P, et al. Exercise-induced Asthma in figure skaters. *Chest* 109: 312-315, 1996.
16. Leuppi JD, Kuhn M, Comminot C, et al. High prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in ice hockey players. *Eur Respir J* 12: 13-16, 1998.
17. Comunicazione personale.
18. Casale BT, Keahey TM, Kaliner M. Exercise-induced anaphylactic syndrome. Insights into diagnostic and pathophysiologic features. *JAMA* 255: 2049, 1986.
19. Grant AJ, Farnam J, Lord RA, Thueson DO, Lett-Brown MA, Walfish H, Fine DP, Schmalstieg FC. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 54: 35, 1985.

20. Longley S, Panush R. Familiar exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 58: 257, 1987.
21. O'Byrne PM. Leukotriene bronchoconstriction induced by allergen and exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 161(suppl): S68-72, 2000.
22. Reiss TF, Hill JB, Harman E, Zhang J, Tanaka WK, Bronsky E. Increased urinary excretion of LTE₄ after exercise and attenuation of exercise induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 52: 1030-35, 1997.
23. Carraro S, Corradi M, Zanconato S, Alinovi R, Pasquale MF, Zanchello F, Baraldi E. Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes are increased in children with exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 115: 764-70, 2005.
24. Hilberg T, Deigner HP, Moller E, Glaser D. Transcription in response to physical stress-clues to the molecular mechanisms of exercise-induced asthma. *Faseb J* 19: 1492-94, 2005.
25. Hallstrand TS, Moody W, Wurfel M, Lawrence B, Schwartz R, Henderson W Jr, Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 679-686, 2005.
26. Hallstrand TS, Moody W, Aitken ML, Henderson W Jr. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 116: 586-593, 2005.

27. Kemp JP, Dockhorn Rj, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14 year-old children with asthma. *J Pediatr* 133: 424-428, 1998.
28. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Role of endogenous nitric oxide in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 106: 1081-1087, 2000.
29. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 73: 660-665, 1984.
30. Anderson SD, Daviskas E. The airway microsculpture and exercise-induced asthma. *Thorax* 47: 748-752, 1992.
31. Anderson SD, Daviskas E. Airway drying and exercise-induced asthma. In McFadden ER editor. *Exercise-induced asthma-lung biology in health and disease*. New York, Marcel Dekker; 1999, pp 77-113.
32. Deal EC, McFadden ER, Ingram RH, Strauss RH, Jaeger JJ. Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol* 46: 467-475, 1979.
33. McFadden ER. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. In Mc Fadden ER, ed, *Exercise-induced asthma*. New York, M Dekker, 1999, pp 115-135.
34. De Blasio F, Piscitelli GL. L'asma da sforzo: una review. *Eur Respir News* 10: 213-234, 2002.

35. Deal EC, Mc Fadden ER, Ingram RH, Strauss RH, Jaeger JJ. Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol* 46: 467-475, 1979.
36. Hahn A, Anderson SD, Morton AR, Black JL, Fitch KD. A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Resp Dis* 130: 575-579, 1984.
37. Anderson SD, Schoeffel RE, Black JL, Daviskas E. Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma: a re-evaluation. *Eur J Respir Dis* 67: 20-30, 1985.
38. Aitken ML, Marini JJ. Effect of heat delivery and extraction on airway conductance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 131: 357-361, 1985.
39. Bruno G, Trinchieri F, Biocca MM, Ianni A. Gastroesophageal reflux as cause of exercise-induced asthma: a case report. *ACI News (Suppl 2)*: 373, 1994.
40. Bruno G, Andreozzi P, Bagalino A, Caporossi AP, Benvenuto R, Graf U. Gastroesophageal reflux: a role in exercise-induced urticaria-angioedema syndrome? *Int J Immunopathol Pharmacol* 9: 59-60, 1996.
41. Bruno G, Andreozzi P, Bagalino A, Caporossi AP, Benvenuto R, Bonanni L, Graf U. Gastroesophageal reflux as trigger of acquired urticaria-angioedema syndrome. *Allergy* 52 (Suppl 37): 231, 1997.

42. Bruno G, Andreozzi P, Bagalino A, Bonanni L, Graf U. Gastric asthma: a vagally-mediated disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 10: 195-204, 1997.
43. Bruno G, Andreozzi P, Graf U. Exercise-induced allergies: gastroesophageal reflux as a trigger. *Int J Immunopathol Pharmacol* 12: 66-67, 1999.
44. Angelino A, Bianchi B, Gaston N, Santangelo G, Magrini L, Zaino S, Graf U, Bruno G. Chronic idiopathic urticaria-angioedema: a role in neurogenic inflammation In Proc V Intern Consensus Conference of Allergology and Clinical Immunology, Rome, April 22-25, 2001, p 10.
45. Gaston N, Bianchi B, Angelino A, Santangelo G, Magrini L, Zaino S, Graf U, Paparo S, Bruno G. Bronchial asthma: not purely an IgE-mediated disease. A role for neurogenic inflammation. In Proc V Intern Consensus Conference of Allergology and Clinical Immunology, Rome, April 22-25, 2001, p 17.
46. Mays EE. "Intrinsic asthma in adults: association with gastroesophageal reflux". *JAMA* 236: 2626, 1976.
47. Bruno G, Trinchieri F, Zanoletti L, Biocca MM, Agnello M, Ianni A, and Balsano F. What mechanism in "gastric asthma"? *Allergy* 47 (Suppl 12): 315, 1992.
48. Bruno G, Graf U, Andreozzi P. Gastric asthma: an unrecognized disease with an unsuspected frequency. *J Asthma* 36: 325-335, 1999.
49. Clark SC, Kraus BB, Sinclair J, Castell DO. Gastroesophageal Reflux Induced by Exercise in Healthy Volunteers. *JAMA*, 261: 3599, 1989.

50. Goldman JM. Gastroesophageal reflux and asthma. *Motility Clin Perspect Gastroenterol* 10: 4, 1990
51. Goldman JM, Bennet JR. Gastroesophageal reflux and asthma; a common association, but what clinical importance? *Gut* 31: 1-3, 1990.
52. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut* 33: 872-876, 1992.
53. Sontag SJ, O'Connell, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B, Schnell TG et al. Most asthmatics have GER with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 99: 613-620, 1990.
54. Jolley SG, Herbst JJ, Johnson DG, Matlak ME, Book LS. Esophageal pH monitoring during sleep identifies children with respiratory symptoms from gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 80: 1501, 1981.
55. Jakes ME, Agran P, Ong KS. Does gastroesophageal reflux or low pH in the lower esophagus cause bronchoconstriction? *Chest* 82: 246, 1982
56. Debonne JM, Berthezene P, Klotz F, Grimaud JC, Durbec JP. What is the frequency of gastroesophageal reflux in young subjects? In R Giuli, GNJ Tytgat, TR DeMeester, J-P Galmiche (eds.), *The esophageal mucosa*. Elsevier, Amsterdam, 1994, p. 56.
57. Danus O, Casar C, Larrain A, Pope CE 2d. Esophageal reflux an unrecognized cause of recurrent obstructive bronchitis in children. *J Pediatrics* 89: 220, 1976.

58. Kennedy JH. Silent gastroesophageal reflux; an important but little known cause of pulmonary complications. *Dis Chest* 42: 42, 1962.
59. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Dig Dis* 21: 953, 1976.
60. Castell DO. Esophageal motility. In: JB Kirsner, *The growth of gastroenterologic knowledge during the twentieth century*. Lea & Fabiger, 1994, p. 3.
61. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 41: 224, 1978.
62. Mansfield LE, Hamester HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intra-esophageal hydrochloridric acid provocation and esophageal distension. *Ann. Allergy* 47: 431, 1981.
63. Bruno G, Paroli M. Neuroflogosi in Medicina Interna. In: U. Teodori *Trattato di Medicina Interna*, VII ed, SEU, Roma, 2003, pp 3051-3059.
64. Santangelo G, Angelino A, Gaston N, Bianchi B, Graf U, Bruno G. Role of neural reflex in exercise-induced asthma. In *Proc V Intern Consensus Conference of Allergology and Clinical Immunology*, Rome, April 22-25, 2001, p 16.
65. Bruno A, Bracchitta S, Molfetta R, Barucco M, Tega F, Corelli F, De Luca N, Gaston N, Bruno G. Challenge bronchiale con metacolina e attivazione

- neurogenica. Ruolo della Sostanza P. In Atti Congresso Medicina Respiratoria, Roma, novembre 2002.
66. Bruno G, Andreozzi P, Bagalino A, Graf U. Gastroesophageal reflux-induced bronchial asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 9: 18-20, 1996.
67. Bruno G, Magrini L, Zaino S, Angelino A, Bracchitta S, Tega F, Bianchi B, Gaston N, Graf U, Santangelo G. Role of Neurokinin A in chronic acquired urticaria-angioedema syndrome induced by gastroesophageal reflux. *ACI International (Suppl 2)* 82-83, 2000.
68. Bruno G, Magrini L, Spada L, Angelino A, Gaston N, Tega F, Santangelo G, Graf U, Zaino S. Urticaria-angioedema syndrome induced by gastroesophageal reflux: substance P evaluation in the gastric juice. *Allergy* 55 (Suppl 63): 198, 2000.
69. Jancsó N, Jancsó-Gabor A, Szolcsányi J. Direct evidence of neurogenic inflammation and its prevention by denervation and pretreatment with capsaicin. *Br Pharmacol Chemoter* 31: 138-151, 1967
70. Jancsó N, Jancsó-Gabor A, Szolcsányi J. The role of sensory nerve endings in neurogenic inflammation induced in human skin and in the eye and paw of the rat. *Br Pharmacol Chemoter* 33: 32-41, 1968.
71. Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors. *Ann Rev Neurosci* 14: 123-136, 1991.

72. Rameshwar P. Substance P: a regulatory neuropeptide for hematopoiesis and immune functions. *Clin Immunol Immunopathol* 85: 129-133, 1997.
73. Maggi CA, Giacchetti A, Dey RD, Said SI. Neuropeptides as regulators of airway function: Vasoactive intestinal peptide and the tachikins. *Physiol Rev* 75: 277-322, 1995.
74. McGillis JP, Organist ML, Payan DG. Substance P and immunoregulation. *Federation Pro.* 46: 196-199, 1987.
75. Bruno G, Angelino A, Santangelo G, Bruno A, Graf U, Andreozzi P. Mast cell and eosinophil activation in exercise induced urticaria-angioedema syndrome. *ACI Inter Suppl* 1: 22-8, 2003.
76. Khawaja AM, Rogers DF. Tachykinins: receptor to effector. *Int J Biochem Cell Biol* 28: 721-738, 1996.
77. Fischer A, Kummer W. Interactions of sensory nerves and immune cells in allergy. *ACI International* 10: 10, 1998.
78. Joos GF, Germonpré PR, Pauwels RA. Role of tachykinins in asthma. *Allergy* 55: 321-37, 2000.
79. Renz H. Neurotrophins in bronchial asthma. *Respir Res* 2: 265-268, 2001.
80. Nockher WA, Renz H. Neurotrophins in allergic diseases: from neuronal growth factors to intercellular signaling molecules. *JACI* 117: 583-589, 2006.

81. Farkas H, Gyeney L, Majthenyl P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with Helicobacter pylori infection. *Z. Gastroenterol* 37: 513, 1999.
82. Bruno G. Aspetti clinici e patogenetici dell'asma da esercizio fisico. Atti Congresso Nazionale interannuale SIAIC, JGC ed, Napoli, 2006, p. 42-43.
83. Bruno G, Andreozzi P, Bagalino A, Graf U. Gastroesophageal reflux: an important trigger for bronchial asthma. In Proceedings 1^{er} Congrès Méditerranéen de Pathologie Thoracique. Carthage, Tunisia, 4,5,6 Juin 1998, p. 20.
84. Bruno G, Trinchieri F, Biocca MM. Reflusso gastroesofageo e iperreattività bronchiale: correlazioni clinico-patogenetiche. Atti XX Congresso Nazionale SIAIC, O.I.C. Medical Press, Firenze, 1991, p. 343.
85. Bruno G, Andreozzi P, Graf U. Exercise-induced urticaria-angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. *Eur J Inflam* 1 (Suppl 1): 44-46, 2003.
86. Shapiro GG, Christie DL. Gastroesophageal reflux in steroid dependent asthmatic youths. *Pediatrics* 63: 207-212, 1979.
87. Persson CGA. Overview of effects of theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 78 (ii suppl): 780, 1986.
88. Ekstrom T, Tibbling L. Influence of theophylline on gastroesophageal reflux and asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 35: 353-356, 1988.

89. Hubert D, Gaudric M, Guerre J, Lockart A, Marcas J. Effect of theophylline on gastroesophageal reflux and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 81: 1168-1174, 1988.
90. Vandenplas Y, Deneyer M, Verlinden M, Aerts T, Sacre L. Gastroesophageal reflux incidence and respiratory dysfunction during sleep in infants: treatment with cisapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 8: 31-36, 1989.
91. Ekstrom T, Lindgreen BR, Tibbling L. Effect of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastroesophageal reflux: a double blind crossover study. *Thorax* 44: 19-23, 1989.
92. Rupp NT, Brudno DS, Guill MF. The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy* 70: 339-342, 1993.
93. Rice SG, Bierman CW, Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE. Identification of exercise-induced asthma among intercollegiate Athletes. *Ann Allergy* 55: 790-793, 1985.
94. Hough DO, Dec KL. Exercise-induced asthma and anaphylaxis. *Sports Med* 18: 162-172, 1994.
95. Fitch KD. The use of anti-asthmatic drug. Do they affect sports performance? *Sports Med* 3: 136-150, 1986.
96. Morton AR, Fitch KD. Asthmatic drugs and competitive sport. An update. *Sport Med* 14: 228-242, 1992.

97. Santangelo G, Barucco M, Bruno A, Bracchitta S, Graf U, Bruno G. Efficacy of antacid treatment in the prevention of exercise-induced asthma. *Allergy* 57 (Suppl 73): 18, 2002.