

VJEŽBOM IZAZVANA BRONHOKONSTRIKCIJA

NEVEN PAVLOV*

Vježbom izazvana bronhokonstrikcija (VIB) javlja se u osoba bez astme 5-10 min po završetku vježbanja s tipičnim simptomima astme ili neugodnog kašlja te prolazi spontano unutar 30-45 min. Vježbom izazvanu astmu (VIA) obilježava prolazno suženje dišnih putova praćeno padom plućne funkcije od barem 10% u osobe s dokazanom astmom tijekom snažnog vježbanja, obično u trajanju 5-10 min. Patogeneza je nejasna a svodi se na 2 hipoteze: (1) hlađenje uzrokuje kongestiju dišnih putova kako bi se isti zagrijali poslije VIB; (2) gubitak vode i promjena osmolalnosti unutar dišnih putova potiče epitelne stanice i mastocite na oslobađanje upalnih medijatora što rezultira bronhokonstrikcijom. U daljnjem su tekstu navedeni radovi koji podupiru ili odbacuju upalnu podlogu VIB u osoba bez astme te dijagnostički postupci koje koristimo u kliničkom radu u cilju isključenja astme u djece s VIB.

Deskriptori: VJEŽBOM IZAZVANA BRONHOKONSTRIKCIJA, ASTMA, DIJETE

Vježbom izazvana bronhokonstrikcija (VIB, exercise induced bronchoconstriction, exercise induced bronchospasm) tipično se javlja 5-10 min po završetku vježbanja (rijetko tijekom vježbanja) (1). Javljaju se tipični simptomi astme ili neugodni kašalj koji prolaze spontano unutar 30-45 min. Vježbom izazvana astma (VIA, exercise induced asthma) uobičajeni je naziv za prolazno suženje dišnih putova praćeno padom plućne funkcije od barem 10% u osobe s dokazanom astmom tijekom snažnog vježbanja, obično u trajanju 5-10 min. VIB je identična pojava u osoba bez astme. VIB nalazimo u zdravih osoba, uključujući djecu i sportaše koji nemaju astmu (2). Premda, kao odgovor dišnih putova u osobe koja nema astmu pri tjelesnom naporu dolazi do blagog porasta funkcionalnih plućnih volumena i FEV₁ (5-10%), tjelesno vježbanje u neadekvatno liječenih astmatičara obično izaziva bronhoopstrukciju. Shodno tome, u astmatičara se FEV₁ tipično smanjuje tijekom ili poslije vježbanja za >15%. Poče-

tak VIB je obično unutar 15 min poslije snažnog vježbanja i spontano prestaje unutar 30-60 min (3).

Tjelesno vježbanje može izazvati jako pogoršanje astme u bolesnika s rizikom. Stoga je neophodan brižni odabir bolesnika pri testiranju kao i pripravnost u slučaju jakog napada astme. Neki oblici tjelesne aktivnosti, kao trčanje, snažan su okidač napada bronhokonstrikcije (4). VIB može nastati u bilo kojim klimatskim uvjetima, premda obično nastupi pri udisanju suhog, hladnog zraka (5). Brzo poboljšanje VIB poslije inhalacije β₂-agonista ili njeno sprječavanje preventivnim uzimanjem prije tjelovježbe, upućuje na dijagnozu astme (1). U neke djece s astmom simptomi se javljaju samo u svezi s tjelesnim naporom. VIB je česta pojava te se javlja u oko 50% bolesnika s astmom (6). U ovoj skupini djece, ukoliko postoje nedoumice glede dijagnoze astme, indicirano je ispitivanje plućne funkcije standardiziranim 8-minutnim testom trčanja u cilju potvrde dijagnoze astme (7).

Patogeneza VIB je nejasna. Tijekom tjelesnog vježbanja dolazi do isušavanja i hlađenja intratorakalnih dišnih putova što može biti provokacijski čimbenik VIB. Dvije hipoteze se nadmeću:

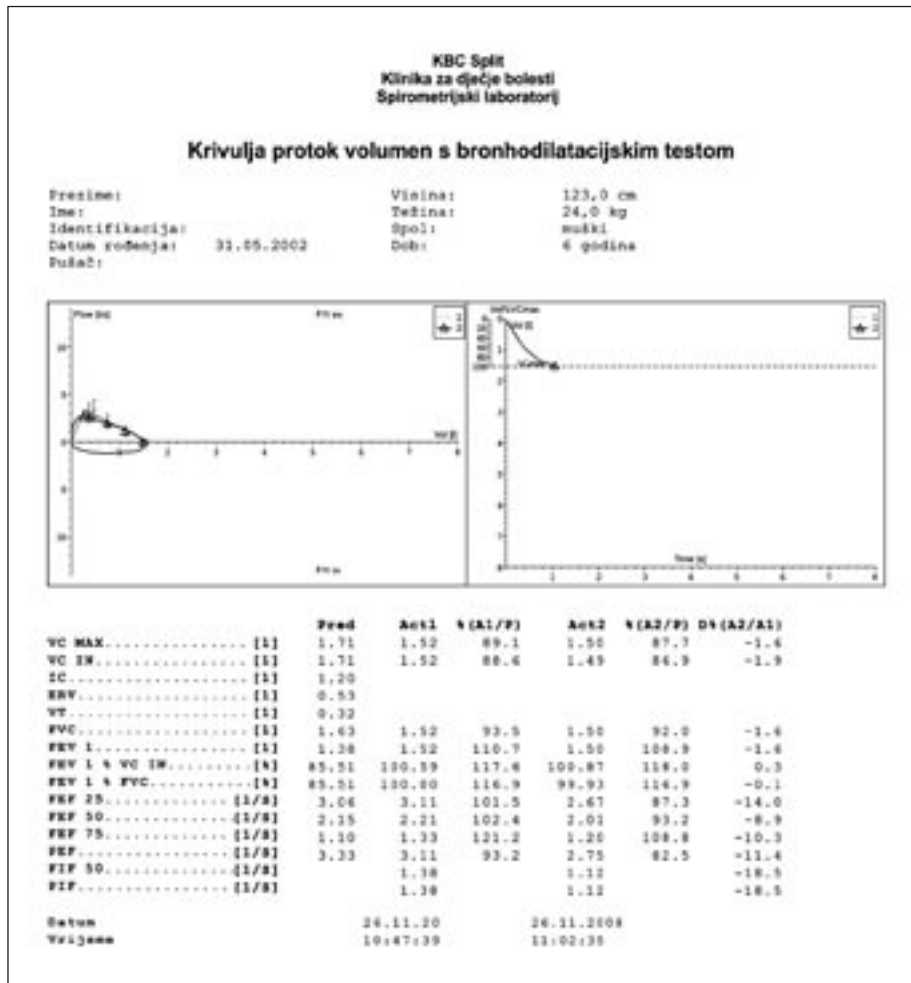
- hlađenje uzrokuje kongestiju dišnih putova kako bi se isti zagrijali poslije VIB;
- gubitak vode i promjena osmolalnosti unutar dišnih putova potiče epitelne stanice i mastocite na oslobađanje upalnih medijatora što rezultira bronhokonstrikcijom (8, 9).

Premda mnoge studije upućuju na neupalnu podlogu VIB povezanu s toplinskim strujanjem unutar dišnih putova, životinjski modeli VIB upućuju kako hiperventilacija suhim zrakom potiče porast osmolalnosti dišnih putova s posljedičnim oslobađanjem epitelnih stanica i eikozanoida u dišne putove (10-14). Izokapnijska hiperventilacija je model za VIB kada dolazi do porasta epitelnih stanica i eikozanoida u bronhoalveolarnom lavatu (BAL) osoba s astmom (15). Pa ipak, studije s ciljem određivanja upalne podloge VIB u osoba s astmom nisu uvjerljive obzirom na ograničeni broj ispitanika kao i upotrebu BAL uzoraka distalnih dijelova dišnih putova, umjesto segmentalnih dišnih putova uključenih u VIB (16-19).

Radovi ukazuju na upalnu podlogu VIA u astmatičara, dok je nejasno igra li upalna komponenta identičnu ulogu u VIB u sportaša bez astme. Parsons i sur.

*Klinika za dječje bolesti, KBC Split
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Neven Pavlov
Klinika za dječje bolesti, KBC Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: npavlov@kbsplit.hr



Slika 1.
Krivulja protok-volumen s bronhodilatacijskim testom u 6-ogodišnjeg dječaka s vježbom izazvanom bronhokonstrikcijom, uredan nalaz

Figure 1
Flow-volume curve with bronchodilator test in 6-year old child with exercise induced bronchoconstriction, finding within range

našli su značajnu korelaciju u sputumu induciranom inhalacijom hipertonične otopine NaCl između koncentracije upalnih medijatora: IL-5, IL-8, IL-13, cysteinyl-leukotriena, prostaglandina E2, histamina, leukotriena B4 i tromboxana B2 i težine VIB u sportaša s VIB poslije eukapnijske hiperventilacije (20). Takvu povezanost nisu našli za broj upalnih (neutrofilni, limfociti, eozinofili i makrofagi) i epitelnih stanica u sputumu. Zaključuju kako težina VIB značajno korelira s porastom koncentracije odabranih upalnih medijatora što upućuje na moguću upalnu podlogu VIB u sportaša bez astme. Hallstrand i sur. su našli kako epitelnih stanica, mastociti i medijatori te eikozanoidi oslobođeni u dišne putove tijekom VIB podupiru upalnu podlogu VIB (21).

Kao odgovor na tjelesno vježbanje, uslijed dehidracije, oslobađaju se upalni medijatori u dišne putove koji se mogu mjeriti u induciranom sputumu (histamin, cysteinyl leukotrieni) ili u kondenzatu izdahnutog zraka (cysteinyl leukotrieni i adozin). Moguće ishodište ovih medijatora su mastociti.

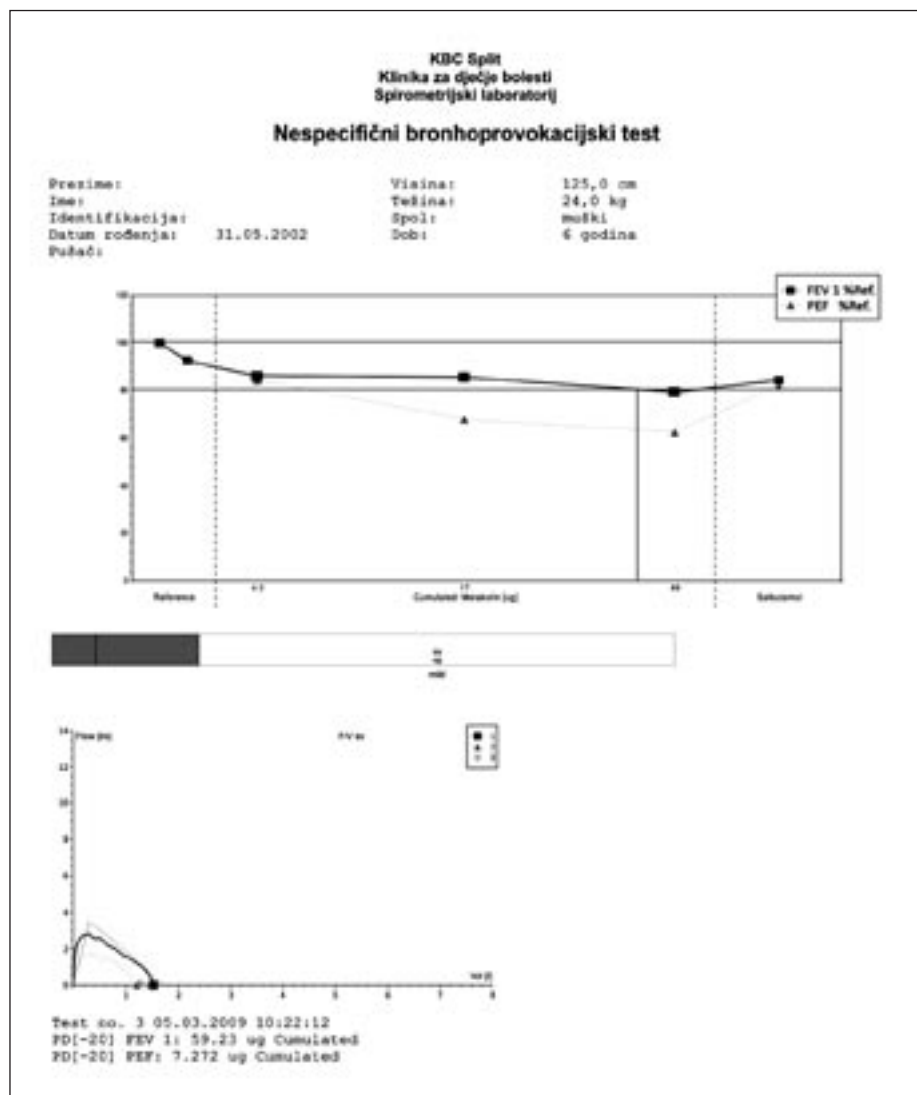
Koncentracija medijatora je smanjena pri upotrebi kombinacije loratadina i montelukasta. Tjelesno vježbanje predstavlja podsticaj za aktivaciju gena 5-lipooxygenaznog puta u zdravih osoba. Oštećenje epitela javlja se u VIB. Postupak oporavka može pridonijeti razvoju bronhalne hiperreaktivnosti u zdravih osoba. Mjerenje odgovora dišnih putova na tjelesno vježbanje ili zamjenu za tje-

lesno vježbanje, kao indikator bronhalne hiperreaktivnosti, sigurno je u bolesnika sa simptomima astme (22).

Gauvreau i sur. su ispitujući 13 nepušača s blagom astmom, starih najmanje 18 god., našli kako tjelesno vježbanje nema učinka na bronhalnu reaktivnost ili upalne stanice mjerene u krvi ili sputumu, nasuprot inhalaciji alergena, što rezultira značajnim porastom bronhalne hiperreaktivnosti te porastom eozinofila u sputumu ($p < 0,05$). Rad potvrđuje da VIB ne uzrokuje eozinofilnu upalnu reakciju unutar dišnih putova u osoba s astmom koje razviju upalnu reakciju dišnih putova praćenu istovjetnim stupnjem alergen-inducirane bronhokonstrikcije. Zaključak autora je kako VIB ne uzrokuje upalu dišnih putova ili bronhalnu hiperreaktivnost (23). Navedeni oprečni stavovi dovode kliničare u nedoumicu glede racionalnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u djece s VIB. Dijete se može uspješno baviti svim sportovima ukoliko je astma primjereno tretirana (2).

Dijete koje pokazuje znakove netoleriranja tjelesnog napora ili VIB potrebno je podvrći pretragama koje će isključiti astmu u podlozi tog stanja. Kožno alergološko prick testiranje na uobičajene inhalacijske alergene te testovi plućne funkcije (krivulja protok-volumen s bronhodilatacijskim testom reverzibilnosti) osnova su za daljnju evaluaciju stanja. Dijagnoza astme u djece temelji se na kliničkim obilježjima i mjerenju plućne funkcije kojim se dokazuje težina i stupanj ograničenja protoka unutar dišnih putova, reverzibilnost i varijabilnost bronhoopstrukcije (24). Određivanje alergološkog statusa korisno je u otkrivanju čimbenika koji uzrokuju simptome astme u bolesnika. U osoba sa simptomima astme i normalnom plućnom funkcijom, korisno je ispitivanje bronhalne reaktivnosti s ciljem potvrde dijagnoze astme.

Spirometrija se preporuča kao metoda određivanja ograničenog protoka i njegove reverzibilnosti. Mjerenje FEV₁ i FVC te uobičajeno prihvaćena promjena FEV₁ $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml poslije bronhodilatacijskog testa, potvrda je reverzibilnosti i govori u prilog dijagnoze astme.



Slika 2.
Bronhoprovoakacijski test metaholinom u 6-ogodišnjeg dječaka s vježbom izazvanom bronhokonstrikcijom. $PD_{20}FEV_1$: 50.23 µg kumulativno (srednje izražena bronhalna hiperreaktivnost)

Figure 2
Metacholine challenge test in 6-year old child with exercise induced bronchoconstriction. $PD_{20}FEV_1$: 50.23 µg cumulated (mild bronchial hyperreactivity)

Poboljšanje vršnog ekspiracijskog protoka (peak expiratory flow, PEF) za 20% i više poslije inhalacije bronhodilatatora ili dnevne varijacije PEF-a više od 20% upućuju na dijagnozu astme (1). Ukoliko su urađene pretrage uredne (krivulja protok-volumen s bronhodilatacijskim testom, kožni alergološki prick testovi na histamin i inhalacijske alergene) a dijete ima smetnje pri tjelesnom naporu (kašalj, otežano disanje, gušenje), uputno je uraditi standardizirani test opterećenja (8-minutno trčanje ili bicikl ergometriju) ili ispitivanje bronhalne hiperreaktivnosti metaholinom u cilju isključenja VIB.

Dijete s VIB ne treba osloboditi bavljena tjelesnom aktivnosti u školi niti sportskih aktivnosti van škole. Predtretman s montelukastom i loratadinom je od koristi što je u većine dovoljno. Također dolazi u obzir inhalacija β -2 agonista kratkog djelovanja prije tjelesnog vježbanja. Ukoliko tijekom tjelesnog vježbanja dođe do pojave bronhospazma, savjetuje se inhalacija β -2 agonista kratkog djelovanja i prekid tjelesne aktivnosti tog dana. Dijete s VIA se treba liječiti protuupalnim lijekovima po preporuci GINA smjernica u cilju ostvarenja potpune kontrole astme (1). Ista podrazumijeva

ne samo odsustvo simptoma bolesti i normalizaciju parametara plućne funkcije (krivulje protok-volumen s bronhodilatacijskim testom, već i normalizaciju bronhalne hiperreaktivnosti.

LITERATURA

1. Global strategy for asthma management and prevention, www.ginasthma.org; 2007.
2. Randolph C. Exercise-induced bronchospasm in children. Clin Rev Allergy Immunol 2008; 34 (2): 205-16.
3. Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung DYM. Childhood asthma. U: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson MD, Stanton BF. Ur. Nelson Textbook of pediatrics, 18. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; 953-70.
4. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. Curr Probl Pediatr 1997; 27 (2): 53-77.
5. Tan WC, Tan CH, Teoph PC. The role of climatic conditions and histamine release in exercise-induced bronchoconstriction. Ann Acad Med Singapore 1985; 14 (3): 469-9.
6. Cabral AL, Conceicao GM, Fonseca-Guedes CH, Martins MA. Exercise-induced bronchospasm in children: effects of asthma severity. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1819-23.
7. Anderson SD. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. Med J Aust 2002; 177: 61-3.
8. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is... J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 453-9.
9. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. N Engl J Med 1994; 330: 1362-7.
10. Gilbert IA, McFadden ER Jr. Airway cooling and rewarming: the second reaction sequence in exercise-induced asthma. J Clin Invest 1992; 90: 699-704.
11. McFadden ER Jr, Lenner KA, Strohl KP. Post-exertional airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogenesis. J Clin Invest 1986; 78: 18-25.
12. Freed AN, Davis MS. Hyperventilation with dry air increases airway surface fluid osmolality in canine peripheral airways. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1101-7.
13. Ingenito EP, Pliss LB, Ingram RH Jr, Pichurko BM. Bronchoalveolar lavage cell and mediator responses to hyperpnea-induced bronchoconstriction in the guinea pig. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1162-6.

14. Omori C, Tagari P, Freed AN. Eicosanoids modulate hyperpnea-induced bronchoconstriction in canine peripheral airways. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1255-6.
15. Pliss LB, Ingenito EP, Ingram RH Jr, Pichurko B. Assessment of bronchoalveolar cell and mediator response to isocapnic hyperpnea in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 73-8.
16. Jarjour NN, Calhoun WJ. Exercise-induced asthma is not associated with mast cell activation or airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 60-8.
17. Crimi E, Balbo A, Milanese M, Miadonna A, Rossi GA, Brusasco V. Airway inflammation and occurrence of delayed bronchoconstriction in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 507-12.
18. Gauvreau GM, Ronnen GM, Watson RM, O'Byrne PM. Exercise-induced bronchoconstriction does not cause eosinophilic airway inflammation or airway hyperresponsiveness in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1302-7.
19. Kotaru C, Coreno A, Skowronski M, Muswick G, Gilkeson RC, McFadden ER Jr. Morphometric changes after thermal and methacholine bronchoprovocations. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1028-36.
20. Parsons JP, Baran CP, Phillips G, Jarjoura D, Kaeding C, Bringardner B et al. Airway inflammation in exercise-induced bronchospasm occurring in athletes without asthma. *J Asthma* 2008; 45 (5): 363-7.
21. Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR Jr, Moira L, Aitken ML. Inflammatory Basis of Exercise-induced Bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172 (6): 679-86.
22. Anderson SD. How does exercise cause asthma attacks? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6 (1): 37-42.
23. Gauvreau GM, Ronnen GM, Watson RM, O'byrne PM. Exercise-induced Bronchoconstriction Does Not Cause Eosinophilic Airway Inflammation or Airway Hyperresponsiveness in Subjects with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (4): 1302-7.
24. Pavlov N. Funkcionalna dijagnostika i nadzor djece s astmom. *Paediatr Croat* 2007; 51 (Supl 1): 85-90.

Summary

EXERCISE INDUCED BRONCHOCONSTRICTION

N. Pavlov

Exercise-induced bronchoconstriction (EIB) occurs in individuals without prior asthma history. It starts 5-10 min after exercise with typical asthma-like symptoms or with uncomfortable cough and resolves spontaneously within 30-45 min. Exercise induced asthma is the conventional term for transient airway narrowing in individuals with known asthma usually lasting 5-10 minutes with a decline in pulmonary function by at least 10%, associated with vigorous exercise. The pathogenesis is unclear, two hypothesis exist: (1) loss of heat leads to vascular congestion as the airways rewarm after exercise initiating bronchoconstriction; and (2) loss of water leads to a change in airway osmolality that initiates epithelial cell and mast cell activation, leading to the release of inflammatory mediators in the airways that cause bronchoconstriction. In following paper we listed reports that approve or disapprove the inflammation as the basis for EIB in individuals without asthma, and we named diagnostic tools we routinely use in order to exclude asthma in children with EIB.

Descriptors: EXERCISE INDUCED BRONCHOCONSTRICTION, ASTHMA, CHILDREN