

# ESERCIZIO FISICO E APPARATO IMMUNITARIO

Fabio Ambrogi

(U.O. Allergologia Clinica - Dipartimento di Medicina Interna Università degli Studi - Ospedale S. Chiara, Pisa)

Articolo Pubblicato su: "Professione – Sanità Pubblica e Medicina Pratica" (Anno IX – n. 3 – 2001)

Lo sviluppo tumultuoso che negli ultimi decenni hanno avuto le ricerche di immunologia ha dato ai biologi e ai medici la possibilità di interpretare, almeno in via ipotetica, molti oscuri settori della fisiologia e della patologia.

Le conoscenze sperimentali e la loro verifica su quadri di patologia congenita ed acquisita, le metodologie immunochimiche, gli studi di ingegneria molecolare e genetica hanno offerto la possibilità di interpretare quadri di patologia e formulare affascinanti ipotesi interpretative della patogenesi di molte malattie che potevano definirsi misteriose.

Dal concetto di immunità inteso come potenziamento della resistenza alle malattie infettive da ottenere tramite la vaccinazione (l'agente infettivo, privato della sua capacità patogena, penetrato all'interno dell'organismo, produce una situazione di resistenza specifica alla malattia stessa), si è arrivati oggi alla conoscenza dell'esistenza di un delicato sistema di cellule e sostanze solubili capaci di mantenere l'organismo vigile e reattivo all'introduzione e al permanere al suo interno di sostanze non riconosciute come appartenenti alle proprie strutture (il cosiddetto "self").

È ormai acquisito che la capacità di riconoscere il "self" dal "non self" si costituisce durante il periodo prenatale (ontogenesi), nonché durante lo sviluppo della specie (filogenesi).

La disfunzione del sistema immunitario può non consentire il buon costituirsi della protezione contro sostanze estranee patogene (stato di immunodeficienza), ma anche essere a sua volta una causa di malattia; si vengono così a riconoscere le malattie autoimmuni quando l'organismo reagisce contro il "self" con manifestazioni sistemiche (per esempio le collagenopatie, cioè le malattie del tessuto connettivo) o patologie d'organo (per esempio tireopatie, nefropatie, neuropatie ecc.), le malattie iperergiche (allergopatie), nonché le neoplasie dello stesso sistema immunitario (le malattie immunoproliferative).

È dato ampiamente conosciuto che il sistema immunitario nell'uomo è costituito da cellule (i linfociti, le plasmacellule e i loro precursori), da organi linfoidei primari (il timo è l'equivalente funzionale di un annesso dell'apparato gastroenterico degli uccelli detto "borsa di Fabrizio"), da organi linfoidei secondari (la milza, i linfonodi e il tessuto linfoideo associato alle mucose o MALT), da mediatori solubili ad azione specifica (le immunoglobuline o anticorpi) e pleomorfa (le linfochine, le interleuchine ecc.).

Si conosce inoltre moltissimo sulle varie tappe maturative delle cellule immunocompetenti e sulla specializzazione funzionale delle varie cellule linfoidei; la grande suddivisione in B-linfociti (burso-dipendenti immunoglobulinosecernenti) e T-linfociti (timo-dipendenti), con varie subspecializzazioni di funzione (citotossica, regolatrice induttrice o "helper", regolatrice soppressoria o "suppressor") è ormai classica; la produzione di anticorpi monoclonali capaci di definire in maniera precisa il fenotipo delle cellule immunocompetenti ha permesso grosse acquisizioni non solo fisiopatologiche, ma anche nosografiche e diagnostiche.

Ad aggiungere entusiasmo a tutta questa massa di nozioni ha contribuito non poco il fatto che lo stato di immunodeficienza è per lo meno un cofattore primario nella genesi delle neoplasie maligne, per non parlare dell'attuale interesse di massa scatenato dal

fatto che una virosi possa determinare immunodeficienza grave con conseguenze letali (il problema dell'AIDS o sindrome da immunodeficienza acquisita).

#### • **Immunodeficienza negli atleti**

Negli ultimi anni un certo numero di Autori ha indagato anche le funzioni immunitarie degli atleti, interessandosi soprattutto alle alterazioni che si verificano subito dopo lo sforzo fisico intenso. Sebbene la competizione sportiva sia stata tradizionalmente considerata come una condizione recante benefici alla salute, gli studi condotti da questi Autori e anche nostri più recenti dimostrano che almeno per quanto riguarda il sistema immunitario i dati fin qui raccolti non orientano sempre in questo senso.

Infatti si assiste, in quasi tutti i test eseguiti, alla comparsa dopo la prestazione sportiva di un quadro che ricorda quello delle immunodeficienze; tale condizione è sicuramente transitoria perché l'assetto immunitario è generalmente normale negli atleti a riposo.

I recenti Giochi Olimpici di Sydney hanno messo a fuoco alcuni aspetti molto interessanti che legano la medicina all'attività sportiva; il più clamoroso di questi è legato all'uso di sostanze farmacologiche, non ammesse dall'etica sportiva, per migliorare le prestazioni agonistiche. Esiste, però, un altro aspetto, probabilmente sfuggito alla maggior parte degli osservatori, ma che gli operatori sportivi, allenatori in testa, ben conoscono: quello della ridotta efficienza atletica dei soggetti superallenati che accusano un'aumentata suscettibilità alle infezioni.

Per problemi di questo tipo, atleti di alto livello hanno dovuto rinunciare a difendere progressi allori o a confermare recenti risultati.

Tutto questo focalizza il problema dell'influenza dell'attività sportiva sul sistema immunitario; una buona difesa immunitaria rende un atleta meno suscettibile ai processi infettivi, così come una valida costituzione fisica rende meno probabili gli incidenti muscolo-scheletrici.

È evidente che i processi infettivi sono nocivi non solo nell'imminenza delle competizioni, ma anche durante la fase di preparazione, perché alterano un programma di lavoro accuratamente preparato per mesi o addirittura per anni, come avviene nel caso dei Giochi Olimpici. Per queste ragioni sarebbe ottimale per un atleta avere un sistema immunitario integro durante tutto il periodo di attività, in modo da evitare qualsiasi episodio infettivo, anche il più banale, perché sarebbe comunque in grado di agire come nuova causa di induzione di ulteriori deficit; è infatti nota la possibilità dei virus di indurre immunodepressione.

#### • **Studi diversi**

Sono stati condotti numerosi studi sulla risposta del sistema immunitario allo sforzo fisico, senza che questi però abbiano criteri di omogeneità e riproducibilità. Molte variabili infatti interferiscono su indagini di questa natura: in primo luogo il tipo di sforzo fatto praticare per caratteristiche di intensità, durata e vie metaboliche utilizzate; inoltre, è diverso il valore di una prestazione fisica se effettuata da un soggetto non allenato, da un praticante o da un atleta di livello internazionale. Un'ultima considerazione riguarda anche le tecniche immunologiche utilizzate nello studio, che sono state spesso diverse e legate anche al tumultuoso evolversi che queste hanno avuto negli ultimi anni.

Un corretto approccio al problema e alle cognizioni che se ne hanno, quindi, non può partire che da una revisione della letteratura, con particolare riferimento agli ultimi sviluppi e alle domande ancora non risolte a cui la ricerca immunologica dovrà dare una risposta, se vorrà essere di aiuto agli sportivi.

Nei lavori raccolti si evidenzia, oltre al contagio più diffuso tra i praticanti sportivi, anche un decorso clinico peggiore se l'attività fisica è effettuata durante il periodo di

incubazione dell'infezione; questo a nostro avviso è molto importante perché le alterazioni immunologiche dimostrabili con i test di laboratorio si realizzano proprio nel periodo immediatamente successivo alla prestazione.

Le manifestazioni cliniche possono essere rappresentate da infezioni di varia natura per lo più virali, da forme banali quali quelle erpetiche, a malattie delle prime vie respiratorie, tonsilliti, gastroenteriti, fino a forme più gravi, talvolta etichettate come "febbre ghiandolare", ma riconducibili a malattie quale la toxoplasmosi. Caratteristiche di queste condizioni morbose sono spesso la lenta risoluzione e la tendenza alle recidive, per cui l'atleta può rischiare di compromettere il suo programma di preparazione.

La maggior parte degli studi sugli effetti dell'esercizio fisico sul sistema immunitario sono stati praticati valutando alcuni parametri prima e dopo la prestazione fisica. Questo approccio è reso abbastanza disomogeneo dalla scelta del tipo di esercizio fatto praticare e dalla intensità della prestazione.

Alcuni Autori hanno fatto utilizzare la cyclette per alcuni minuti, altri in modo massimale, altri ancora hanno preferito saggiare praticanti sportivi, quali marciatori, nuotatori, maratoneti. In alcuni casi si trattava di atleti ad alto livello, in altri casi praticanti dilettanti e in altri di occasionali volontari.

Il problema del diverso livello di preparazione può essere superato nello svolgimento del test, come è stato fatto da alcuni Autori, portando tutti i soggetti ad una intensità di prestazione paragonabile al proprio limite massimo.

In tutti gli studi è comparsa, immediatamente dopo lo sforzo fisico, leucocitosi coinvolgente tutte le subpopolazioni cellulari, comprese quelle linfocitarie tipizzate con gli anticorpi monoclonali. La maggior parte dei ricercatori concorda nel rilevare un aumento più spiccato dei linfociti a fenotipo CD8 ("suppressor"), rispetto a quelli a fenotipo CD4 ("helper"), percepibile utilizzando il dato in numero assoluto anziché in percentuale; questo determina una riduzione del rapporto CD4+/CD8+ che rappresenta un primo segno di squilibrio immunitario.

Contemporaneamente è stata rilevata una ridotta risposta ai mitogeni come la fitoemoagglutinina (PHA) e la concanavalina A (Con A) dopo la prestazione fisica.

Anche le cellule "natural killer" (NK) sembrano essere modificate dall'esercizio fisico con aumento delle cellule del fenotipo CD16 e una alterata attività funzionale; sembra che l'attività NK raggiunga un massimo immediatamente dopo l'esercizio fisico, si riduca dopo due ore e non si sia ancora normalizzata dopo venti ore.

In un nostro lavoro abbiamo segnalato anche un aumento della concentrazione intralinfocitaria di adenosina deaminasi (ADA), sul cui significato ancora non possiamo formulare ipotesi, ma certo è che alcuni quadri di immunodeficienza sono caratterizzati da deficit di ADA.

Una vecchia acquisizione è la liberazione di pirogeno endogeno a seguito dell'esercizio fisico; questa sostanza era ritenuta, tra l'altro, responsabile della iperpiressia successiva alla prova. La scoperta che essa non è altro che la interleuchina-1 (IL1) ha aperto ulteriori orizzonti alla immunomodulazione dopo sforzo fisico, coinvolgendo anche il sistema granulocitico macrofagico.

È stata poi documentata dopo attività fisica una ridotta aderenza macrofagica e una diminuita fagocitosi con modificazioni proporzionali alla intensità delle prestazioni.

Alcuni Autori sostengono addirittura che l'attività sportiva protratta a lungo deprime l'immunità aspecifica, rendendo così chi ha praticato a lungo sport, come chi ha fatto attività agonistica per anni, più suscettibile alle infezioni.

Del resto in molti atleti di primo piano, anche il livello di immunoglobuline-G circolanti sembra essere più basso alla fine della stagione agonistica rispetto all'inizio.

Alcuni ricercatori polacchi hanno recentemente segnalato, parallelamente all'incremento di IL1, una diminuita produzione di interleuchina-2 (IL2) dopo sforzo fisico, accompagnata da una maggiore espressione dei recettori di membrana per l'IL2 (TAC-antigene). Questo contrasta con la funzione stessa della IL1 che è in grado di stimolare la produzione di IL2 da parte dei linfociti T; ciò potrebbe essere spiegato come una azione depressiva dovuta alle secrezioni di glicocorticosteroidi oppure all'aumentato numero dei linfociti ad azione "suppressor" che caratterizzano la risposta allo sforzo. Questi stessi Autori sostengono che la maggior parte dei parametri immunologici si rinormalizzerebbe nel giro di due ore, ma gli studi sul tempo di recupero attualmente sono pochi. In altri lavori non sono state riportate alterazioni a carico delle subpopolazioni linfocitarie a distanza di 24 e 72 ore dalla prestazione fisica, né sono state individuate anomalie della risposta linfocitaria ai mitogeni in maratoneti a riposo, anche se in questi ultimi si segnalava una bassa conta linfocitaria, più spiccata negli atleti agonisticamente più validi.

In una nostra recente indagine abbiamo studiato alcuni veterani sportivi che hanno svolto attività agonistica amatoriale per oltre trent'anni, senza rilevare modificazioni a riposo a livello delle subpopolazioni linfocitarie e della risposta ai mitogeni rispetto a una popolazione giovane di controllo. Al contrario gli stessi test eseguiti in soggetti coetanei che non hanno svolto attività sportiva nel corso della vita hanno evidenziato uno squilibrio "helper"/"suppressor" riferibile a un incremento della quota a fenotipo "helper" sul cui significato clinico è arduo pronunciarsi, ma che indubbiamente non è presente nei soggetti giovani.

#### • **Dopo lo sforzo**

È evidente quindi che la fase in cui il sistema immunitario è più vulnerabile è quella immediatamente seguente alla prestazione fisica ed è pertanto in questo settore che sarà opportuno approfondire le indagini, sia per valutare i tempi di rinormalizzazione dei vari parametri, sia per prevenire con maggior efficacia i rischi di insorgenza di forme sintomatiche.

Durante lo sforzo fisico una grande quantità di ormoni e mediatori sono liberati, per cui non è facile risalire ai meccanismi con cui essi interagiscono; lo stesso tipo di metabolismo coinvolto, aerobico o anaerobico lattacido, potrebbe avere influenza sul grado di coinvolgimento sul sistema immunitario.

I tre fattori classicamente ritenuti responsabili della leucocitosi, emocostrazione per perdita di liquidi extracellulari, secrezione di catecolamine e incremento dei livelli sierici di cortisoli, appaiono essere abbastanza restrittivi. Rilevanza ha senza dubbio la liberazione di IL 1, quale mediatore della fase iniziale della risposta immune, ma anche altre linfocine, quali gli interferoni, possono essere coinvolte, visto che il risultato è uno squilibrio transitorio tra le subpopolazioni T-linfocitarie a fenotipo "helper" e a fenotipo "suppressor" con una ridotta capacità di queste cellule a rispondere a fattori di attivazione. Importanti sono anche i neuropeptidi, visto che lo stress psichico intenso può determinare modificazioni immunologiche simili ed evolvere in forme larvate di immunodeficienza. • **I danni da stress** Negli atleti ad alto livello i due meccanismi di stress fisico e psichico possono coesistere, viste le forti pressioni emotive a cui sono sottoposti; questa ipotesi sembrerebbe avvalorata anche dalle osservazioni di alcuni ricercatori che hanno rilevato una maggiore alterazione nei parametri immunologici dei soggetti a più elevato rendimento agonistico. Tutto questo fa comunque pensare che la patogenesi delle modificazioni immunologiche indotte

dall'esercizio fisico non è monofattoriale, ma legata allo sbilanciamento di quei fattori, stimolanti ed inibenti, che regolano nel suo insieme la risposta immunitaria. Allo stato attuale si può solo affermare che uno stress psicofisico eccessivamente intenso o protratto può portare a una situazione di immunodeficienza, documentabile clinicamente con forme infettive, talvolta banali, talaltra gravi. Molto poco sappiamo sui meccanismi con cui questo si realizza. Appare comunque consigliabile aggiungere ai controlli che si eseguono nel corso della pratica sportiva, specie negli atleti a più elevato livello competitivo, anche una valutazione delle funzioni immunitarie in modo da modulare la preparazione anche in funzione di una prevenzione di quelle manifestazioni infettive che pur essendo nella maggior parte dei casi banali, spesso impediscono al soggetto di fornire la miglior prestazione agonistica nel momento in cui questa è stata prefissata. Le ricerche successive quindi a nostro avviso dovrebbero orientarsi nel valutare i tempi di ripristino del normale equilibrio immunologico dopo uno sforzo intenso. Tali indagini dovrebbero essere personalizzate negli atleti ai massimi livelli in modo da seguirli durante tutta la fase di preparazione annuale. Utili potrebbero essere i confronti con ulteriori parametri immunologici, ormonali e metabolici. Tenendo conto di tutti questi fattori e approfondendone la conoscenza si potrà cercare di capire se e fino a che punto l'attività fisica può essere portatrice di immunodeficienza, come i test effettuati subito dopo la prova possono far pensare, o se una stimolazione ripetuta e magari moderata del sistema immunitario porti a un potenziamento delle difese apprezzabile nel tempo.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Brines R., Hoffman-Goetz L., Pedersen B.K.: **Can you exercise to make your immune system fitter?** Immunol. Today, 17: 252-254, 1996.
2. Ferretti A., Sbrana S., Tessarolo A., Ferretti G.P., Ambrogi F.: **Effetti di un intenso esercizio fisico sull'apoptosi linfocitaria in soggetti allenati.** Sport Med. 50: 389-392. 1997.
3. Fitzgerald L.: **Overtraining increases the susceptibility to infection.** Int. J. Sports. Med. 12: 5-8. 1991.
4. Nieman D.C.: **Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system.** Med. Sci. Sports Exerc. 26: 128-139, 1994.
5. Pedersen B.K., Ullum H.: **NK-cell response to physical activity: possible mechanism of action.** Sci. Sports Exerc. 24: 140-146, 1994.
6. Pyne D.B.: **Regulation of neutrophil function during exercise.** Sports Med. 17: 245-258, 1994.