

BREATH TEST: ARIA BUONA PER IL GASTROENTEROLOGO

SERGIO AMARRI

Clinica Pediatrica, Università di Modena

**BREATH TEST: GOOD NEWS
FOR THE GASTROENTEROLOGIST**
(M&B 2, 102-105, 1997)

Key words

Breath test, Lactose intolerance, *Helicobacter pylori*

Summary

Indications and ongoing research on breath test are reviewed. H_2 - and ^{13}C -breath test are both increasingly used in paediatric gastroenterology. In current clinical practice the main indication for H_2 -BT is lactose intolerance, while ^{13}C -BT is currently used only for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Available evidence on new indications (small bowel bacterial overgrowth and research in clinical nutrition) are also presented and discussed. Breath test technology is relatively simple, non-invasive, safe and accurate. Therefore their use should be encouraged.

L'uso dell'aria espirata a scopo diagnostico è noto per branche mediche come la broncopneumologia e la tossicologia, mentre meno noti sono gli utilizzi che il gastroenterologo fa di questo fluido biologico. I breath test, analisi del respiro, sono infatti diventati parte integrante ed importante degli studi gastrointestinali e nutrizionali, soprattutto dopo la recente introduzione dei breath test con carbonio 13 (^{13}C -BT).

I breath test con idrogeno (H_2 -BT) sono utilizzati da oltre vent'anni¹ per diagnosticare il malassorbimento di carboidrati, la contaminazione batterica dell'intestino tenue e per la misurazione del transito intestinale. Il principio su cui si basano è molto semplice (Figura 1), le cellule di mammifero non possono produrre H_2 , solo la fermentazione batterica lo può fare e solitamente il substrato è rappresentato dai carboidra-

ti indigeriti presenti nel grosso intestino. L' H_2 prodotto nel lume colonico viene eliminato con il flato e una quota costante, circa il 20%, viene assorbita e veicolata ai polmoni attraverso il circolo ematico. La quantità di H_2 presente nell'espirio può essere misurata con semplici apparecchiature elettrochimiche o gas-cromatografiche, e segnalare l'avvenuta fermentazione nel tratto gastrointestinale.

Il best seller e prototipo di H_2 -BT è il BT con lattosio. L'indicazione principale al test è la sospetta intolleranza al lattosio. Il test risulterà positivo quando potremo osservare una variazione nella concentrazione di idrogeno, espressa in parti per milione (ppm), di 10 rispetto alla linea di base (Figura 2), mentre sarà negativo se comparirà una fluttuazione intorno ai bassi valori basali. Il lattosio H_2 -BT può essere impiegato nell'i-

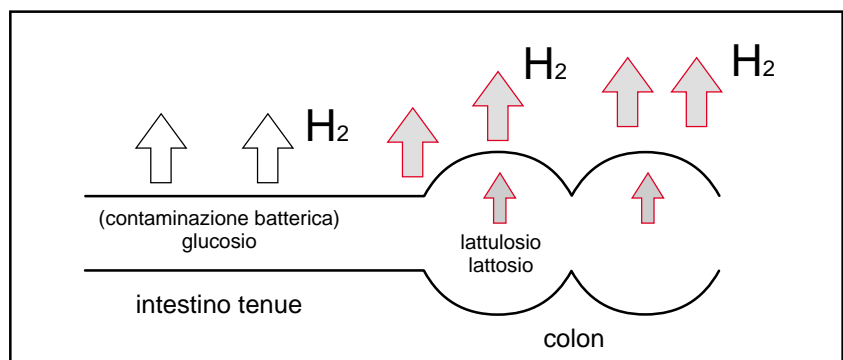


Figura 1. H_2 può essere prodotto dalla fermentazione di carboidrati non assorbiti (es. lattosio) o non assorbibili (es. lattulosio), nel colon o in tratti prossimali in presenza di contaminazione batterica dell'intestino tenue.

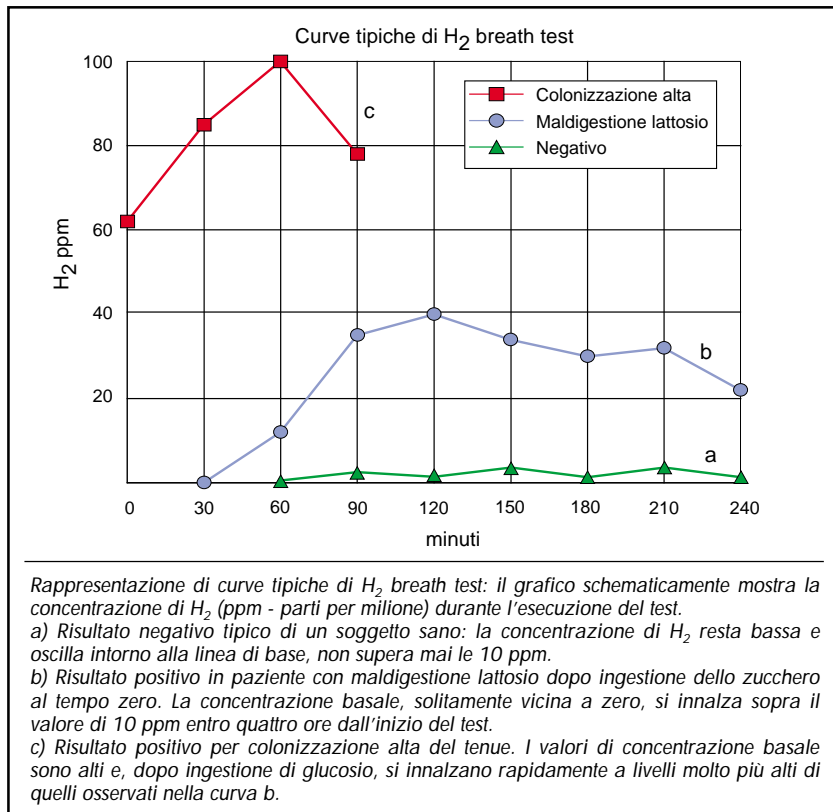


Figura 2

H₂-BREATH TEST CON GLUCOSIO PER LA CONTAMINAZIONE BATTERICA DELL'INTESTINO TENUE

- bambini con dolori addominali o diarrea (età: 2 mesi - 12 anni)
- carico orale di glucosio: 1g/kg peso corporeo
- campioni di espirato raccolti a 20, 40, 60, 90 minuti
- test positivo se H₂ supera di 10 ppm il valore basale

	H ₂ BT+ →	dopo terapia antibiotica	H ₂ BT -	Controlli	SBBO
Picco H ₂ (ppm)	104±92	21±18	12±7	10±5	96±48
∅H ₂ (ppm)	41±30	2±6	0±6	1±3	37±25

Il lavoro pubblicato recentemente da de Boissieu³ mostra come sia possibile diagnosticare una contaminazione batterica dell'intestino tenue in 90 minuti. I vantaggi nell'uso del glucosio, rispetto al lattulosio, sono infatti la necessità di campionamento limitato e la possibilità di evitare eventuali falsi positivi legati all'accelerato transito.

La tabella adattata dal lavoro originale illustra i principali risultati. I soggetti con H₂BT+ presentano valori di picco e di innalzamento della concentrazione di H₂ simili a quelli di pazienti con contaminazione intestinale (SBBO) accertata con colture da sondaggio duodenale. I soggetti positivi al test sono stati trattati poi con terapia antibiotica (colistina e metronidazolo) ottenendo la negativizzazione del test e valori vicini a quelli dei controlli sani.

Adattato da: de Boissieu et al: *J Pediatr* 1996; 128:230-7

Tabella 1

ter diagnostico dei dolori addominali ricorrenti o in presenza di diarrea cronica, qualora si sospetti una intolleranza al lattosio. Nei soggetti positivi sarà quindi possibile passare da una sospetta intolleranza ad una diagnosi di maldigestione di lattosio². Un'altra applicazione dell'H₂-BT è la misurazione del tempo di transito intestinale col lattulosio. Il lattulosio, un disaccaride non assorbibile, produrrà infatti H₂ solo al suo ingresso nel colon: il segnale rilevato rappresenta quindi il tempo impiegato a transitare dalla bocca al cieco. Gli stessi processi possono avvenire precocemente nel piccolo intestino quando esistono condizioni di colonizzazione batterica: il picco di H₂ sarà tanto più anticipato quanto più prossimale è l'infezione batterica. Questo test viene generalmente impiegato per studi clinici di fisiopatologia gastrointestinale.

Recentemente un lavoro realizzato utilizzando glucosio come substrato fermentescibile ha suscitato interesse per la diagnosi di contaminazione batterica dell'intestino tenue³. Il vantaggio della metodica impiegata da questi autori consiste nella minor durata del test: 90 minuti per il glucosio, contro un campionamento protratto per quattro ore nel caso del lattulosio. I dati presentati hanno evidenziato un'alta prevalenza della colonizzazione batterica dell'intestino tenue, soprattutto nei bambini al di sotto dei due anni, con dolore addominale e/o diarrea cronica. I breath test si sono negativizzati in questi bambini con terapia antibiotica (Tabella 1).

I vantaggi dell'H₂-BT sono la non-invasività, il basso costo e la semplicità di esecuzione. La sensibilità di questa procedura diagnostica è tuttavia spesso ridotta da una quota variabile di flora batterica non produttrice di H₂. Per ovviare a questo inconveniente si può determinare il contenuto di metano, secondo gas prodotto dalla fermentazione batterica, nell'espirio dei soggetti con flora non produttrice di H₂. Inoltre non sempre i risultati sono facilmente interpretabili, spesso nei bambini molto piccoli, per l'influenza di fattori extraintestinali, come l'iperventilazione.

I ¹³C-BT sono una metodica nata negli ultimi anni, sulla scorta dell'esperienza fatta in ricerca con gli isotopi stabili. Cosa sono gli isotopi stabili? Tutti gli elementi esistono in forma isotopica, presentando un numero costante di protoni, ma un numero variabile di neutroni, quindi possono essere letteralmente "pesati" con uno spettrometro. Il carbo-

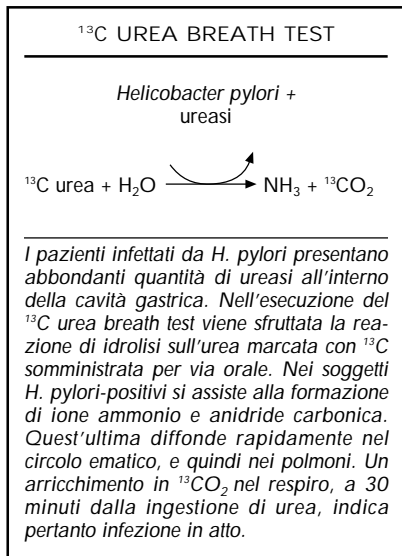


Figura 3

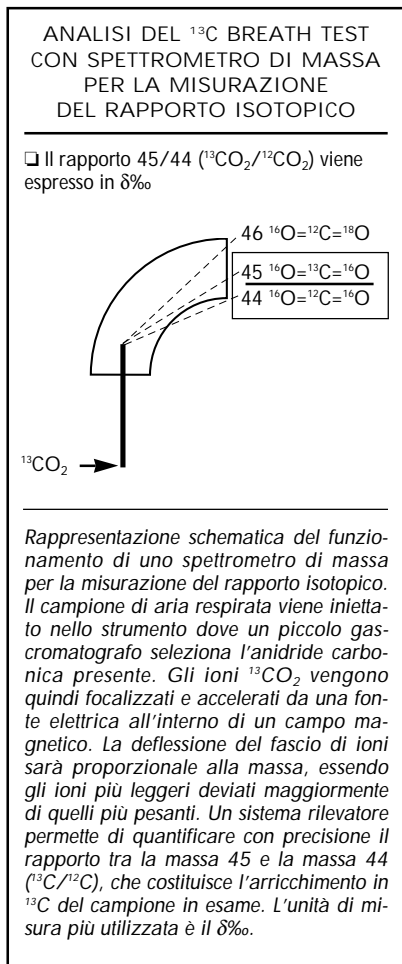


Figura 4

nio esiste in natura al 99% come carbonio 12 e solo all'1% come carbonio 13, l'isotopo stabile, al contrario del carbonio 14 che è radioattivo e presente in natura a concentrazioni minimali.

Dopo aver identificato la funzione fisiologica o patologica da indagare, si prepara un opportuno substrato marcato con ¹³C da impiegare nella reazione biochimica interessata.

Durante l'esecuzione di un ¹³C-BT si segue attivamente il destino del substrato marcato, durante le fasi a cui sono sottoposti tutti i nutrienti ingeriti, come digestione, assorbimento e metabolismo. L'assimilazione del substrato terminerà con l'ossidazione fino ai prodotti terminali del metabolismo, tra cui la CO₂, che essendo marcata con ¹³C è misurabile nell'aria espirata.

È utile illustrare il principio della metodica con il prototipo dei ¹³C-BT, l'urea breath test per la diagnosi di infezione di *Helicobacter pylori*. *H. pylori* è il principale agente eziologico della patologia ulcerosa e dispeptica della prima parte del tratto gastrointestinale. La reazione sfruttata in questo caso è l'idrolisi dell'urea da parte dell'*H. pylori* nella cavità gastrica di soggetti infettati, che darà

luogo a ione ammonio e anidride carbonica; quest'ultima viene assorbita nello stomaco e rapidamente diffonde tramite il circolo ematico al polmone per essere eliminata con il respiro (Figura 3). Il substrato utilizzato consiste in 100 mg di urea marcata con ¹³C al 99% di ¹³C, verso una naturale presenza dell'1%. A questo punto siamo in grado di poter seguire il marcatore (¹³C) che comparirà nell'anidride carbonica prelevata nel respiro dopo 30 minuti dalla somministrazione di urea marcata con ¹³C.

I campioni d'aria vengono raccolti prima della somministrazione del substrato e poi a determinati intervalli, chiedendo al paziente di soffiare con una cannucina in una provetta da 10 ml, oppure utilizzando, per i pazienti più piccoli, un semplice sistema collegato ad una mascherina.

I campioni possono essere conservati a lungo e spediti a distanza per l'analisi, essendo materiale biologicamente inerte.

L'analisi si esegue con "spettrometri di massa per la determinazione del rapporto isotopico", che riescono a discriminare la CO₂ contenente ¹²C, con peso 44, dalla CO₂ contenente ¹³C, con peso

APPLICAZIONI DIAGNOSTICHE ATTUALMENTE DISPONIBILI

Substrato	Indicazione
lattosio	intolleranza al lattosio sindrome da contaminazione dell'intestino tenue
glucosio	
urea	¹³ C-breath test infezione da <i>Helicobacter pylori</i>

Tabella II

PRINCIPALI TEST UTILIZZATI PER LA RICERCA CLINICA IN GASTROENTEROLOGIA E NUTRIZIONE

Funzione indagata	Enzima testato	Substrato marcato con ¹³ C
Svuotamento gastrico		acido ottanoico
Funzionalità epatica	cP450	aminopirina fenilalanina
Digestione lipidi	lipasi	triottanoina (MCT) trioleina (LCT) trigliceride misto colesteril-ottanoato
Digestione carboidrati	amilasi lattasi saccarasi	amido lattosio saccarosio

Tabella III

45 (Figura 4). Il rapporto tra questi due pesi fornirà l'arricchimento nell'aria espirata (espresso in $\delta\%$) e permetterà di diagnosticare infezione da *H. pylori* quando la differenza tra il valore δ a 0 e 30 minuti sarà superiore a 5. L'urea breath test così eseguito presenta sensibilità e specificità dell'ordine del 98-99% e rappresenta il miglior mezzo diagnostico per l'infezione, pur non fornendo dati sul tipo di lesione causata dall'*H. pylori*.

Le metodiche attualmente disponibili per una pratica clinica quotidiana sono illustrate nella *Tabella II*.

La *Tabella III* riporta altre principali indicazioni di ^{13}C -BT per la gastroenterologia, l'epatologia e la nutrizione clinica, descritte in letteratura per adulti e bambini. Con queste metodiche è possibile studiare la motilità gastrica e intestinale, ed esplorare la funzionalità epatica nei vari domini dell'epatocita. In tutti questi test il principio applicato è simile all'urea breath test, l'unica ma importante differenza consiste nella maggiore complicazione.

I lavori di nutrizione clinica pubblica-

ti si sono focalizzati soprattutto sullo studio della funzionalità pancreatica, in particolare sulla lipolisi utilizzando svariate molecole di trigliceridi, a lunga e a media catena, per monitorizzare e svelare maldigestione.

Grande interesse, tuttavia limitato dagli altissimi costi del substrato, esiste per il ^{13}C -BT per il lattosio.

L'utilizzo di ^{13}C permetterebbe infatti l'impiego di concentrazioni di lattosio più basse di quelle impiegate per l' H_2 BT, e più vicine alla quantità normalmente consumata dai bambini.

In conclusione, si può affermare che il gastroenterologo pediatra ha oggi a disposizione una batteria di breath test (H_2 e ^{13}C) che può essere utilizzata in malattie e condizioni cliniche ad alta prevalenza nei bambini, come l'intolleranza al lattosio e la patologia gastroduodenale da *H. pylori*.

I BT sono semplici da eseguire, non invasivi, possono essere ripetuti più volte poiché non contengono radiazioni, e infine consentono un'accurata capacità diagnostica, superiore spesso a manovre invasive.

Bibliografia

1. Levitt MD, Donaldson RM: Use of respiratory hydrogen (H_2) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J Lab Clin Med* 75, 937-45, 1970.
2. Johnson AO, Semanya JG, Buchowski MS, Enwonwu CO, Scrimshaw MS: Correlation of lactose maldigestion, lactose intolerance, and milk intolerance. *Am J Clin Nutr* 57, 399-401, 1993.
3. de Boissieu D, Chaussain M, Badoual J, Raymond J, Dupont C: Small-bowel bacterial overgrowth in children with chronic diarrhea, abdominal pain, or both. *J Pediatr* 128, 203-207, 1996.
4. Graham DY, Klein PD, Evans DJ, Alpert LC, Opekun AR et al: *Campylobacter pylori* detected non-invasively by the ^{13}C urea breath test. *Lancet* i, 1174-1177, 1987.
5. Amarri S, Weaver LT: ^{13}C -breath test to measure fat and carbohydrate digestion in clinical practice. *Clinical Nutrition* 14, 149-54, 1995.