

IL TEST DEL SUDORE

SCOPO, METODO, RISULTATI

COS'È IL TEST DEL SUDORE

Il test del sudore è considerato il test di riferimento per la diagnosi di fibrosi cistica (FC). Il test del sudore dovrebbe essere eseguito presso i Centri di Riferimento per la Diagnosi e la Cura della fibrosi cistica (sifc.it) o presso Laboratori che hanno consuetudine con questo test. Occorre infatti che questo test venga eseguito da personale formato e con molta esperienza, al fine di garantire la corretta applicazione delle Raccomandazioni per la corretta esecuzione ed interpretazione del Test del Sudore (1, 2, 3).

Il test del sudore può essere eseguito in soggetti di qualsiasi età e sesso, purché siano rispettate alcune fondamentali condizioni e si raccolga una quantità adeguata di sudore (leggi più avanti).

Nel caso un individuo non produca una quantità idonea di sudore, il test deve essere ripetuto o nella stessa giornata in altra sede o in altra data.

Se il test del sudore viene richiesto nell'ambito del programma di screening neonatale per FC, il test deve essere eseguito il prima possibile al fine di individuare precocemente il neonato affetto ed avviare tempestivamente le cure necessarie.

METODICA ESSENZIALE RACCOMANDATA

Il test consiste nella determinazione della concentrazione di cloro nel sudore. Questo test non prevede l'uso di aghi. Nella prima parte del test, si induce la sudorazione in una piccola area dell'avambraccio con una sostanza incolore e insapore (la pilocarpina), sotto lo stimolo di una piccola quantità di corrente elettrica (iontoforesi pilocarpinica). Il soggetto che si sottopone al test può avvertire una sensazione di prurito nella sede del test. Questa fase dura circa 5 minuti. Di seguito il sudore viene raccolto o su una carta bibula o su un cartoncino o su una garza oppure tramite un tubicino in plastica avvolto a spirale. Questa fase dura 30 minuti. Il sudore raccolto viene quindi inviato in laboratorio per misurare la concentrazione di cloro. Il tempo tecnico per tale misura non è elevato. Una volta eseguito il test, è bene informarsi sui tempi di risposta, che in genere non dovrebbero superare i due giorni.

ETÀ E CONDIZIONI CLINICHE DEL SOGGETTO PER L'ESECUZIONE DEL TEST

Il test del sudore può essere tentato nei neonati a termine dopo 7 giorni di vita, se ritenuto clinicamente necessario, ma deve essere ripetuto nel caso in cui la quantità di sudore risultasse insufficiente.

Il test del sudore deve essere rimandato nei soggetti disidratati, sottopeso, con patologie sistemiche o affetti da eczema nel sito di stimolazione. Il test dovrebbe essere rimandato anche nei soggetti con edema o in trattamento con cortisone per

via sistemica: in questo caso è preferibile eseguire il test del sudore dopo almeno 4 giorni dalla sospensione del trattamento corticosteroideo, in quanto i cortisonici riducono, seppure in misura limitata, la concentrazione degli elettroliti nel sudore.

REQUISITI NECESSARI DEL LABORATORIO

Ogni centro di riferimento per il test del sudore deve effettuare almeno 200 test/anno e 50 test/operatore. Ogni altro laboratorio non deve eseguire meno test del centro di riferimento nella propria Regione di appartenenza.

La prima condizione necessaria per considerare un campione di sudore idoneo è la quantità di sudore raccolto che non deve essere inferiore a 75 mg se raccolto su carta/garza o 20 microlitri se raccolto con spirali in plastica

È fondamentale che la qualità dell'intera procedura sia sorvegliata attraverso la partecipazione del laboratorio al Controllo di Qualità Interno e a Programmi di Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore.

Nota redazionale. In alcuni centri viene eseguito il test del sudore in doppio, con raccolta sui due avambracci e analisi separata dei due campioni. La concordanza dei valori tra i due test rinforza l'attendibilità del risultato, rappresentando un utile controllo del metodo.

CHE COSA IL TEST MISURA E COME SI ESPRIME IL RISULTATO

Ai fini della diagnosi di fibrosi cistica è raccomandata la misura dello ione cloro (Cl⁻) nel sudore (il risultato è espresso in milliequivalenti per litro o per Kg [mEq/L o mEq/Kg di cloro] oppure in millimole per litro o Kg [mMol/L o mMol/Kg]). Questo analita infatti è quello che meglio correla con il difetto di base di questa malattia, ovvero la mancanza o il malfunzionamento della proteina CFTR, una proteina che principalmente è responsabile del trasporto di ioni cloro a livello dei tessuti epiteliali. In alcuni centri/laboratori, si misura anche il sodio in aggiunta al cloro.

In alcuni centri/laboratori si misurano gli equivalenti di NaCl con metodo conduttivimetrico, che misura la conduttività elettrica del sudore, legata alla concentrazione delle molecole di sale (NaCl) nel sudore e la loro concentrazione viene espressa come mMol/L di NaCl: questa misura è stata validata solo come test di screening e non come test di conferma per la diagnosi di FC, pertanto se il risultato è positivo, deve essere controllato con il test del sudore classico (detto test di Gibson e Cooke) e determinazione dello ione cloro nel sudore.

Nota redazionale. I tempi richiesti per avere una risposta ufficiale scritta dei risultati del test dipendono dall'organizzazione dei centri/laboratori. In linea di massima potrebbe essere pronta in un paio di giorni.

TABELLA DEI RISULTATI ED INTERPRETAZIONE ANALITICA

<u>Intervalli di riferimento analitici:</u>			
	<u>Età</u>	<u>Intervallo</u>	<u>Interpretazione</u>
CLORO e SODIO	fino a 6 mesi	≤29 mEq/L	Valore normale, molto bassa probabilità di FC
		30-59 mEq/L	Valore intermedio (borderline), suggestivo ma non diagnostico per FC
		≥60 mEq/L	Valore elevato, supporta la diagnosi di FC
	oltre i 6 mesi	≤39 mEq/L	Valore normale, bassa probabilità di FC
		40-59 mEq/L	Valore intermedio (borderline), suggestivo ma non diagnostico per FC
		≥60 mEq/L	Valore elevato, supporta la diagnosi di FC
EQUIVALENTI DI NaCl		≤49 mmol/L	Valore normale, bassa probabilità di FC
		≥50 mmol/L	Valore elevato: confermare con dosaggio del cloro, con metodo classico

Il referto del test del sudore deve sempre riportare informazioni minime indispensabili per la corretta interpretazione. Va indicato il metodo con cui il test è stato eseguito e la quantità di sudore (per ciascuna raccolta) su cui si è misurato il Cloro o la conduttività elettrica (mMol NaCl). Il risultato numerico del test, ovvero la concentrazione di cloro nel sudore, deve essere sempre accompagnato da adeguata interpretazione analitica e laddove possibile anche da commento da parte del clinico in quanto la diagnosi di fibrosi cistica costituisce un atto medico

che si avvale di test di laboratorio (test del sudore, indagine genetica, screening neonatale), ma anche di dati clinici (presenza di segni/sintomi suggestivi di fibrosi cistica, familiarità, ecc).

I valori che ricadono nella fascia intermedia (borderline) sono di difficile interpretazione, pertanto spesso viene richiesto un ulteriore test del sudore o l'esecuzione di un'indagine genetica di II-III livello per la ricerca delle mutazioni responsabili della Fibrosi Cistica.

VARIABILITÀ DEI RISULTATI DEL TEST

Alcuni studi hanno indagato la variabilità intra-individuale del cloro nel sudore in vari gruppi di soggetti, sia affetti da fibrosi cistica che soggetti sani. Questi studi hanno evidenziato che il cloro nel sudore, come qualsiasi altra sostanza in analisi, è suscettibile di variabilità sia nello stesso individuo nel tempo, sia tra individui dello stesso gruppo (malati, sani). La variabilità intra-individuale è elevata in tutti i gruppi (malati e sani) ma risulta essere maggiore nei soggetti sani. Questa variabilità è causata da diversi fattori: uno studio in particolare (4) ha messo in luce l'influenza della stagione, che potrebbe rendere conto dello stato di idratazione del soggetto. È importante sapere che il test del sudore, se ripetuto nel tempo allo stesso individuo, può dare risultati diversi, talvolta anche in intervalli diagnostici diversi. Questo fenomeno di *up and down* caratterizza soprattutto quei valori di cloro al primo test del sudore che risultano intermedi (borderline). In questi casi, in cui il test del sudore non è dirimente ai fini della diagnosi di malattia, è possibile che i clinici richiedano ulteriori approfondimenti diagnostici come l'indagine genetica estesa del gene CFTR, la Misura della Differenza di Potenziali Nasali o la Misura delle Correnti Intestinali.

Va comunque tenuto presente che valori di cloro nel sudore nell'intervallo patologico difficilmente nel tempo diventeranno normali; come pure valori di cloro nell'intervallo normale solo in pochi soggetti possono diventare borderline o patologici nel tempo e questi richiedono sempre supplemento di indagini.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

È fondamentale eseguire il test del sudore in laboratori/centri di riferimento per la diagnosi di fibrosi cistica in cui il test viene eseguito secondo le raccomandazioni internazionali, da operatori esperti e che sanno indirizzare il soggetto con valori dubbi o patologici del test del sudore a Centri Clinici di Riferimento per accertamenti diagnostici e clinici di approfondimento.

Referenze

1. *Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore. Test del Sudore: raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati (Seconda Edizione). Settembre 2017*
2. *Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK 2nd version (these guidelines supersede the 2003 guidelines) an evidence based guideline; March 2014*

3. *CLSI. Sweat testing: specimen collection and quantitative chloride analysis. 4th ed. CLSI guideline C34. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019*
4. *Cirilli N, Raia V, Rocco I, De Gregorio F, Tosco A, Salvadori L, Sepe AO, Buzzetti R, Minicuci N, Castaldo G. Intra-individual biological variation in sweat chloride concentrations in CF, CFTR dysfunction and healthy pediatric subjects. *Pediatr Pulmonol* 2018;1-7*

A cura di:

Dr.ssa Natalia Cirilli – Coordinatrice Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore -
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e la Cura della Fibrosi Cistica.
AOU Ospedali Riuniti, Ancona