

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 (si può trovare l'elenco su 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 e interpretazione del test del sudore* (1-4).

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 (vedi più avanti).

Nel caso un individuo non produca una quantità sufficiente 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.

Dall'avvento della terapia con i modulatori di CFTR, il dosaggio del cloro nel sudore viene anche impiegato per verificare l'efficacia della terapia e l'aderenza alla terapia (5).

Inoltre il test del sudore si esegue sia nei soggetti con inquadramento diagnostico CFSPID (neonati positivi allo screening neonatale ma che non soddisfano i criteri diagnostici per FC) (6) sia nei pazienti classificati come CFTR-RD (malattia correlata a disfunzione del CFTR) (7). In alcuni di questi casi infatti può accadere che con l'avanzare dell'età compaiano segni/sintomi suggestivi di FC e/o aumenti la concentrazione del cloro nel sudore.

METODICA ESSENZIALE RACCOMANDATA

Il test consiste nella determinazione della concentrazione di cloruro 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 chimica (la pilocarpina), sotto lo stimolo di una piccola quantità di corrente elettrica (iontoforesi). Il soggetto che si sottopone al test può avvertire una sensazione di prurito nella sede del test. Questa fase dura circa 5 minuti. Successivamente il sudore viene raccolto o su carta o 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 cloruro. Il tempo tecnico per tale misura non è elevato. 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 eseguito nei neonati a termine dopo 2 settimane di vita e con un peso minimo di 2-2,5 kg; se ritenuto clinicamente necessario, può anche essere

tentato dopo le prime 48 ore di vita. In ogni caso deve essere ripetuto se la quantità di sudore raccolta 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. Il test del sudore deve essere evitato nei soggetti portatori di pacemaker, defibrillatore e placche metalliche e nei pazienti in infusione con soluzione fisiologica.

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 cloruro (Cl^-) nel sudore (il risultato è espresso in millimoli per litro, mmol/L). Questo analita infatti è quello che meglio correla con il difetto di base di questa malattia, ovvero la mancanza/carenza o il malfunzionamento della proteina CFTR, una proteina che principalmente è responsabile del trasporto di ioni cloruro a livello dei tessuti epiteliali.

In pochi Centri/laboratori, si misura anche il sodio in aggiunta al cloro. In pochi Centri/laboratori si possono ancora misurare 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 confermato con misura della concentrazione di cloruro nel sudore .

TABELLA DEI RISULTATI E INTERPRETAZIONE ANALITICA

Intervalli di riferimento analitici:			
	Età	Intervallo	Interpretazione
CLORO e SODIO	fino a 6 mesi	≤ 29 mmol/L	Valore normale, molto bassa probabilità di FC
		30-59 mmol/L	Valore intermedio (borderline), suggestivo ma non diagnostico per FC
		≥ 60 mmol/L	Valore elevato, supporta la diagnosi di FC
	oltre i 6 mesi	≤ 39 mmol/L	Valore normale, bassa probabilità di FC
		40-59 mmol/L	Valore intermedio (borderline), suggestivo ma non diagnostico per FC
		≥ 60 mmol/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

Il referto del test del sudore deve sempre riportare informazioni minime indispensabili per la corretta identificazione/provenienza del soggetto e interpretazione del risultato. Va indicato il metodo con cui il test è stato eseguito (metodo di stimolazione e raccolta del sudore e metodo di analisi) e la quantità di sudore raccolta (per ciascun test). Il risultato del test, ovvero la concentrazione di cloro nel sudore, deve essere sempre accompagnato da adeguata interpretazione analitica con, ove necessario, anche indicazione di ulteriori approfondimenti (ripetizione del test del sudore, esecuzione di indagine genetica o di altri test per valutare in modo più accurato la funzione del canale CFTR) e/o valutazione da parte di uno specialista FC.

È necessario far presente che il referto del test del sudore non può mai esprimere un giudizio sulla diagnosi di fibrosi cistica, in quanto la diagnosi di fibrosi cistica costituisce un atto medico.

Dal 2022 il Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore raccomanda l'uso di due modelli di referto: uno specifico per il test del sudore a scopo diagnostico e uno specifico per i pazienti in trattamento con i modulatori di CFTR.

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 (8) 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](#) (Terza Edizione Bis). Luglio 2023
- 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. Marzo 2014
- 3) CLSI. Sweat testing: specimen collection and quantitative chloride analysis. 5th ed. CLSI guideline C34. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2024
- 4) Cirilli N, et. al; ECFS Diagnostic Network Working Group. Standards of care guidance for sweat testing; phase two of the ECFS quality improvement programme. J Cyst Fibros. 2022 May;21(3):434-441

- 5) Zemanick ET, et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros.* 2025 Mar;24(2):246-254
- 6) Munck A, et. al; ECFS Neonatal Screening Working Group. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2015 Nov;14(6):706-13.
- 7) Castellani C, De Boeck K, De Wachter E, Sermet-Gaudelus I, Simmonds NJ, Southern KW; ECFS Diagnostic Network Working Group. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Updated diagnostic criteria. *J Cyst Fibros.* 2022 Nov;21(6):908-921.
- 8) Cirilli Net al. Intra-individual biological variation in sweat chloride concentrations in CF, CFTR dysfunction and healthy pediatric subjects. *Pediatr Pulmonol* 2018;1-7

A cura di:

Dott.ssa Natalia Cirilli – Coordinatore Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore - Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e la Cura della Fibrosi Cistica. AOU delle Marche, Ancona.

Rev.: Giugno 2025