

Digest

ACCURATEZZA DELLA DIAGNOSI DI ASMA DA SFORZO

HOW ACCURATE IS THE DIAGNOSIS INDUCED ASTHMA AMONG VANCOUVER SCHOOLCHILDREN?

SEEAR M, WENSLEY D, WEST N
Arch Dis Child 2005;90:898-902

Obiettivo di questo studio prospettico osservazionale, pubblicato su *Archives of Diseases in Childhood*, era quello di valutare l'accuratezza della diagnosi clinica di asma indotto da esercizio fisico (asma da sforzo) tra la popolazione pediatrica in età scolare di Vancouver (Canada). Lo studio è stato realizzato in un centro di terzo livello e ha reclutato bambini inviati dal medico curante con diagnosi di asma da sforzo e con storia di un suo cattivo controllo, nonostante il trattamento (persistenza dei sintomi respiratori in base a quanto riferito dal paziente). In un periodo di 18 mesi sono stati arruolati 52 bambini (età media 11,5 anni + 2,7). A tutti è stata valutata la funzionalità respiratoria basale, dopo 5 e 15 minuti da esercizio fisico standardizzato e dopo 10 minuti dalla somministrazione di salbutamolo per aerosol. In base alla risposta ai test e all'anamnesi gli Autori classificavano i bambini in 5 categorie che riportiamo brevemente nel box (vedi). Veniva considerata positiva (presenza di asma da sforzo) una caduta del FEV1 > 10% dopo 5 o 15 minuti dall'esercizio fisico. I risultati hanno messo in evidenza che solo 8/52 bambini (15,4%) presentavano asma da sforzo in base alla definizione data. Dei restanti bambini reclutati, 12 (23%) sono stati classificati come "in scarsa forma fisica" (minor resistenza all'esercizio fisico, tendenza all'obesità); 7 (13,5%) come "con tosse abituale" (tosse esplosiva e disturbante che compare durante il test ma cessa distraendo il bambino, sempre assente durante il sonno, non responsiva alla terapia e non sempre presente durante l'esercizio fisico); 14 (27%) come "con disfunzione delle corde vocali" (incapacità a respirare profondamente e comparsa di disfonia e stridore inspiratorio durante l'esercizio); 11 (21%) sono rimasti senza diagnosi nonostante la storia clinica convincente. Sette di questi si sono sottoposti a un trattamento di un mese con salmeterolo + fluticasone per via inalatoria e 5 han-

no finito il trial riportando un miglioramento dei sintomi (senza modificazione però del quadro spirometrico). Otto bambini che svolgevano attività sportiva agonistica presentavano una storia di accanimento terapeutico e avevano realizzato un numero doppio di consulenze mediche. Nessuno di questi è risultato avere asma da sforzo (6 sono ricaduti nel gruppo "con disfunzione delle corde vocali", 1 in quello "con tosse abituale", 1 non ha ricevuto diagnosi).

Le conclusioni degli Autori sono che solo una piccola percentuale di bambini valutati presso un Centro specialistico per un problema di asma da sforzo poco responsivo al trattamento aveva poi avuto la conferma della diagnosi. L'errore nasceva dal fatto che il bambino veniva etichettato come soggetto con broncolabilità da sforzo solamente in base ai sintomi respiratori riferiti. Gli Autori sottolineano comunque come, per un corretto inquadramento diagnostico, quasi sempre risulti superfluo eseguire il test da sforzo con spirometria, ma siano sufficienti un'attenta anamnesi e una valutazione clinica dei disturbi respiratori durante l'attività fisica. Un editoriale di accompagnamento sottolinea che dallo studio appare evidente una sovrastima dell'asma da sforzo legata a un inquadramento diagnostico superficiale (Helms PJ. Exercise induced asthma: real or imagined? *Arch Dis Child* 2005;90:886-7).

Secondo l'editorialista gli Autori non avrebbero però valutato adeguatamente come fosse controllata nei bambini reclutati la malattia di base (l'asma da sforzo può essere infatti conseguenza di un suo cattivo controllo). L'editoriale sottolinea ancora l'importanza che i bambini asmatici non rinuncino o riducano l'attività fisica e di movimento, con conseguente rischio aumentato di obesità e di peggioramento dell'asma e come il regolare esercizio fisico possa sicuramente migliorare l'asma da sforzo.

Tratto da: Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra 2005;2:52-4

Per informazioni: www.acp.it; www.csbonlus.org (sezione "Risorsa")

CLASSIFICAZIONE DEI PAZIENTI STUDIATI PER ASMA DA SFORZO

- 1. Exercise induced asthma:** children whose FEV1 fell >10% following standardised exercise test.
- 2. Habit cough:** long standing, explosive, barking, or hacking cough, often dating from a flu-like illness. Socially disruptive but absent during sleep or pleasurable activity. Invariably present when observed during testing; stops briefly when distracted. No response to therapy; inconsistent relation with exercise (e.g. present with soccer but not skateboarding); often present at rest. Normal exercise test.
- 3. Vocal cord dysfunction/sigh dyspnoea:** abrupt onset of inspiratory stridor, dysphonia, and throat "tightness", usually at start of exercise. Inconsistent association with different sports; no response to therapy. Easily precipitated by treadmill test. Normal test results. Variable extrathoracic obstruction often noted on consecutive flow-volume loops. Often also associated with intermittent sighing respirations at rest and a sensation that the lungs could not be filled.
- 4. Poor physical fitness:** complaints of tiredness rather than shortness of breath with exercise; no improvement with medication. Usually no interest or involvement in school sport; considerable encouragement needed during treadmill test. Normal test results; low endurance and treadmill speed. Obesity common but not invariable.
- 5. No diagnosis:** convincing history of exercise associated respiratory complaints but no measurable reduction in FEV1 following exercise; often a past history of asthma.

Digest

NEUROSCIENZE: LA NEVROGLIA NELL'EPILESSIA

AN ASTROCYTIC BASIS OF EPILEPSY

TIAN GF, AZMI H, TAKANO T, ET AL.
Nat Med 2005;11:973

I neuroni dei soggetti con epilessia focale producono degli eventi elettrofisiologici, caratterizzati da una breve serie di punte seguite da un'onda di depolarizzazione: si chiamano PDS (*Paroxysmal Depolarization Shifts*), e costituiscono gli eventi elettrofisiologici elementari dell'epilessia.

Uno dei dogmi più o meno completamente metabolizzati delle neuroscienze è che i segnali delle attività corticali siano un prodotto dei neuroni, e che la glia abbia essenzialmente funzioni ancillari, di supporto e di sostegno. In realtà, via via che passa il tempo, si è fatto sempre più evidente il ruolo della glia, forse ancora ausiliario, di trasporto, di liberazione e di ricaptazione molecolare e di controllo della omeostasi elettrolitica, tutti aspetti con i quali l'attività neuronale è strettissimamente connessa.

Ora un lavoro in vitro, su fettine di ippocampo, eccezionalmente accurato e critico, ci dimostra che questi PDS, prodotti beninteso dai neuroni, sono in realtà indotti in questi ultimi dalla molecola neuroeccitatoria per eccellenza, il glutammato, che viene liberato dagli astrociti circumvicini.

Tian e collaboratori hanno studiato il verificarsi di PDS in vitro, su fettine di ippocampo di topo. L'esposizione delle fettine alla 4-amidopirina, un bloccante dei canali del potassio, provoca fenomeni transitori di depolarizzazione neuronale, con conseguenti treni di potenziali d'azione, aventi i caratteri dei PDS, che indicano la diffusione inter-neuronale dello stimolo, con conseguente risposta ipersincronica di un gruppo neuronale sufficientemente esteso.

Inattesa, la totale inibizione della trasmissione sinaptica mediante tetraidrossina non interrompe questi episodi, che risultano, di fatto, provocati dalle oscillazioni del calcio intracellulare nel citoplasma degli astrociti della nevroglia, i quali liberano glutammato, che eccita contemporaneamente i neuroni adiacenti, superando la necessità di una trasmissione trans-sinaptica.

I farmaci antiepilettici aggiunti al preparato agiscono non sui neuroni ma sugli astrociti, bloccando le oscillazioni ioniche intracellulari e la liberazione di glutammato.

Commento

Che l'epilessia rappresenti un episodio di ipersincronismo dell'attività neuronale non è in dubbio, ma la sede del difetto primario, nei neuroni, nella glia o in entrambi (forse in misura diversa caso per caso), è ancora da definire. Il possibile ruolo protettivo, o viceversa facilitante, della glia nei riguardi dei fenomeni epilettici è d'altronde facile da intendere: da una parte gli oligodendrociti, produttori delle guaine mieliniche, rappresentano i guardiani dell'isolamento neuronale extrasinaptico (isolamento che sembra rompersi durante l'episodio epilettico di ipersincronia neuronale); e viceversa la rete formata dagli astrociti, che lega tra loro le sinapsi neuronali, appare come lo strumento naturale per interferire con la trasmissione intersinaptica. Di più, gli astrociti ricaptano sia gli ioni che i neuro-

trasmettitori rilasciati dai neuroni nello spazio interstiziale e, a loro volta, ne liberano e concorrono così robustamente a modificare il contesto eccitatorio/inibitorio inter-neuronale (Ransom B, Behar T, Nedergaard M. New roles for astrocytes. Trends Neurosci 2003;26:520).

Che gli astrociti possano essere implicati nella genesi delle epilessie, in particolare delle epilessie post-lesionali, è suggerito in primo luogo dalle note alterazioni morfologiche degli astrociti in vicinanza delle lesioni: alterazioni (gliosi). In passato si era pensato a un effetto "irritativo" della "cicatrice" gliale, ma più di recente è stato visto che gli astrociti "malcreciuti" in vicinanza delle lesioni presentano anomalie nella capacità di ri-captare e liberare il neurotrasmettitore eccitante per eccellenza, il glutammato, e che la sua liberazione è indotta fisiologicamente dalle piccole oscillazioni nella concentrazione intracellulare dei calcio-ioni (Tashiro A, Goldberg J, Yuste R. Calcium oscillations in neocortical astrocytes under epileptiform conditions. J Neurobiol 2002;50:45).

Nell'esperienza di Tian e collaboratori, un singolo astrocita si dimostra in grado di produrre, mediante la liberazione di glutammato, una corrente simultanea in tutti i neuroni adiacenti, anche in assenza di trasmissione intersinaptica dello stimolo. Questo fenomeno (inibito, a livello di astrocita, da farmaci antiepilettici) riproduce molto bene, in laboratorio, quanto accade in un accesso convulsivo. In vivo, l'accesso comincia con un PDS, cioè con un'attivazione neuronale più ampia e più larga del solito, indotta dal glutammato su un tipo di recettori (AMPA) e mantenuto poi, sempre dal glutammato, su un altro tipo di recettori più lenti (NMDA).

Gli astrociti possono essere implicati sia nella produzione dell'accesso, indotto da oscillazioni di calcio-ioni al loro interno, sia nel suo mantenimento, legato a uno squilibrio ionico extracellulare, con aumento del potassio e diminuzione del calcio, che a sua volta mantiene il rilascio di glutammato da parte degli astrociti (Rogawski MA. Astrocytes get in the act in epilepsy. Nat Med 2005;11:919).

Negli ultimi anni sono stati individuati alcuni errori monogenici responsabili di epilessie benigne familiari del bambino, per lo più a carico dei canali ionici, più raramente dei recettori per il glutammato. Ma non dobbiamo restare costretti a un'interpretazione monocausale delle epilessie. Anzi, non dobbiamo dimenticare che la predisposizione alle convulsioni (a cominciare dalle convulsioni febbrili, continuando con gli EEG caratterizzati da PDS, ma senza epilessia clinica, e finendo con le epilessie lesionali) segue un modello ereditario di tipo poligenico (Bianchi A, et al. Genetica dell'epilessia. In: "Malattie genetiche" di Cao A, Dallapiccola B, Notarangelo LD, pag. 637, Piccin ed. 2004), e che ogni episodio, apparentemente casuale, è dovuto al sommarsi di più condizioni facilitanti. Tutto questo può forse apparire come una speculazione irrilevante per la pratica medica; ma non cesseremo di pensare che la comprensione della fisiologia e la patogenesi degli eventi siano un bisogno ineliminabile del medico. D'altra parte, anche la ricerca farmacologica si sta orientando sulla sperimentazione di molecole attive sulla componente gliale dell'episodio epilettico; e già per la gabapentina e il valproato, questo ruolo sembra dimostrato dalle esperienze di Tian e collaboratori.