

Eziologia della tosse cronica

Adriano Vaghi¹
Noemi Grassi²

La tosse cronica è definita come tosse che perdura per più di 8 settimane, indipendentemente dall'eziologia, ma in assenza di infezione batterica o virale. È oggi considerata una sindrome (sindrome da ipersensibilità della tosse), caratterizzata da tosse fastidiosa in seguito a stimoli di basso livello, determinata da una sovraregolazione dell'attività nei circuiti neurali che normalmente la modulano. L'ipersensibilità neurale spiega come la tosse possa essere innescata più facilmente da stimoli tussivi (ipertussività) così come da stimoli innocui in persone sane come parlare, ridere o mangiare (allotussività).

Vi sono più di 100 cause di tosse tra patologie croniche polmonari o extrapolmonari che possono coinvolgere le afferenze sensitive vagali, ma in questo articolo illustreremo le cause più comuni (Figura 1).

Asma bronchiale e bronchite eosinofila

Oltre al respiro sibilante, la tosse è il sintomo principale dell'asma bronchiale, anche se come tale ha una sensibilità e specificità molto bassa ai fini diagnostici. La diagnosi di asma deve essere sospettata nei soggetti con sintomatologia variabile, scatenata dall'esposizione a stimoli irritativi o allergeni e precedenti episodi di riacutizzazione. In tal caso è necessario, per confermare oggettivamente la diagnosi, effettuare test di funzionalità respiratoria che dimostrino una variabilità dell'ostruzione bronchiale (spirometria con test di broncodilatazione, variabilità della misura del PEF, test di broncoprovocazione). È stato descritto l'asma che si manifesta quasi esclusivamente con una sintomatologia tussigena, "tosse come equivalente asmatico", scatenata da stimoli aspecifici come il riso, l'iperventilazione o i forti profumi.

Un'altra variante è costituita dalla "bronchite eosinofila" che si manifesta esclusivamente come tosse in assenza di iperreattività bronchiale; dal punto di vista anatomo-pa-

¹Già Direttore U.O. Pneumologia, ASST Rhodense - Ospedale "Guido Salvini", Garbagnate Milanese (MI);

²U.O. Pneumologia, ASST Rhodense - Ospedale "Guido Salvini", Garbagnate Milanese (MI)

ngrassi@asst-rhodense.it

Raccolta dell'anamnesi ed esame obiettivo alla presentazione

- Durata della tosse
- Impatto e fattori scatenanti della tosse
- Storia familiare
- Punteggio della tosse (usando la scala VAS o verbale su 10)
- HARQ
- Sintomi associati: gola, torace, gastrointestinale
- Fattori di rischio: ACE-inibitore, fumo, apnee notturne
- Esame obiettivo: gola, torace, orecchio

Valutazione di routine

- Radiografia del torace
- Test di funzionalità polmonare
- ? FeNO
- ? Conta degli eosinofili nel sangue

Gestione iniziale

- Evitare i fattori di rischio
- Iniziare con corticosteroidi (orali o inalatori) o LTRA, in particolare quando FeNO o eosinofili nel sangue sono alti
- Avviare il PPI solo quando sono presenti sintomi peptici o evidenza di reflusso acido

Valutazione di follow-up per la tosse

- Punteggio della tosse (usando la scala VAS o 0-10)
- Sintomi associati



Miglioramento

- Continuare per 3 mesi e tentare la sospensione

Nessun miglioramento

- Considera gli oppiacei a basso dosaggio
- Considera un agente di *promotility*
- Considera il gabapentin
- Considera pregabalin
- Considera una terapia per il controllo della tosse

Valutazione aggiuntiva ove indicata

- Manometria esofagea ad alta risoluzione
- Espettorato indotto per eosinofili
- Espettorato AAFB
- Laringoscopia
- Test di stimolazione bronchiale con metacolina
- TC al torace
- Broncoscopia

Figura 1. Valutazione della tosse negli adulti. VAS = scala analogica visiva; HARQ = *Hull Airway Reflux Questionnaire*; ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; FeNO = frazione di ossido nitrico esalato; LTRA = recettore antagonista dei leucotrieni; PPI = inibitore della pompa protonica; AAFB = alcool e bacilli acido-resistenti; TC = tomografia computerizzata (tradotta da Morice AH et al. Riprodotta con il permesso di © ERS 2021).

tologico è presente un importante infiltrato eosinofilo nella mucosa e nel lume bronchiale, dimostrabile anche utilizzando un test per lo studio citologico dell'espettorato indotto. La bronchite eosinofila, che si manifesta con tosse, assieme alla rinite cronica rappresenta anche il primo momento etiopatogenetico dell'asma professionale con sensibilizzazione agli agenti caratterizzati da un elevato peso molecolare. Solo dopo ripe-

tute esposizioni e persistenza della flogosi può manifestarsi broncoreattività.

Reflusso gastroesofageo

Diversi studi supportano l'ipotesi che il reflusso gastroesofageo (GER) possa essere una delle cause più comuni di tosse cronica che può essere provocata da:

- 1) stimolazione dei recettori esofagei innervati dal vago;

- 2) dismotilità esofagea;
- 3) aspirazione del contenuto gastrico in faringe e in trachea fin nei polmoni; in questi casi potrebbero venire stimolati i recettori acido sensibili presenti sui recettori della tosse (ASIC) oltre che le terminazioni delle fibre C in seguito alla liberazione di mediatori di danno tissutale.

Dal punto di vista anamnestico per orientare la diagnosi può essere utile ricercare la pirosi gastrica e reflusso acido, ma spesso la tosse è l'unico sintomo evidente. I sintomi possono essere presenti a seguito della incontinenza del LES (sfintere esofageo inferiore) che peggiora mangiando o subito dopo aver mangiato per attivazione del riflesso esofago-faringeo, mentre il tono del LES aumenta durante la notte. Il reflusso può raggiungere le vie aeree superiori, portando a un'ampia gamma di sintomi tra cui disfonia, mal di gola e sensazione di bolo. Il test più affidabile per diagnosticare la tosse da GER (associata a reflusso acido) è il monitoraggio del pH esofageo delle 24 ore. La registrazione della tosse mediante un diario o la sincronicità tra tosse ed episodi di acidificazione esofagea possono essere utili per confermare la diagnosi. Il valore predittivo positivo e negativo degli indici derivati dallo studio della pH-metria sono del 89 e 100%, rispettivamente, ma questo non si traduce sempre in una buona risposta alla terapia con inibitori della pompa protonica (PPI) anche nei pazienti con una pH-metria positiva. Infatti, una revisione sistematica non ha rilevato benefici significativi rispetto al placebo degli PPI nei pazienti senza reflusso acido e solo modesti benefici anche nei pazienti con reflusso acido. È stato pertanto supposto che anche il reflusso non acido possa essere un fattore eziologico agendo sempre come fattore di danno tissutale (liberazione di DAMPS tra

cui ATP) così come in molti pazienti potrebbe esservi un reflusso esofago-faringeo meno acido ma non per questo meno fastidioso. Disponiamo attualmente anche di migliori strumenti di indirizzo clinico validati per indagare la tosse indotta da GER o da dismotilità esofagea come l'*Hull Airway Reflux Questionnaire* (HARQ).

Rinite cronica e scolo retronasale

Le secrezioni nasali o sinusali che sciolano nell'ipofaringe e nella laringe possono stimolare i recettori locali della tosse. Questo però implica, in alcuni soggetti, lo sviluppo di particolari processi di sensibilizzazione centrale e periferica oltre che di inibizione dei processi di modulazione della tosse. Il trasporto del muco dal naso e dai seni alla faringe è un processo fisiologico presente in tutti gli individui e può avvenire nei pazienti che hanno subito importanti interventi a livello naso-mascellare. Questionari relativi ai pazienti con tosse e rinosinusite hanno dimostrato che il 74% degli asmatici con rinosinusite e polipi soffre di tosse cronica, ma la percentuale scende nei soli rinitici al 50%, dimostrando un meccanismo di rinforzo della tosse quando più siti e afferenze vagali sono interessati dal processo infiammatorio/irritativo. Le linee guida (LG) per la gestione della tosse dell'American College of Chest Physicians del 2006 hanno suggerito il termine sindrome della tosse delle vie aeree superiori (UACS) per descrivere la varietà di segni e sintomi precedentemente citati da altri sinonimi, tra cui sindrome da gocciolamento postnasale, rinite e rinosinusite. Secondo le UACS, in alcuni pazienti, lo scolo retronasale potrebbe essere accettato come causa della tosse cronica in quanto può agire come fenomeno di sensibilizzazione e di ipersensibilità alla tosse, sebbene

il meccanismo rimanga in parte poco definito come dimostra il fatto che non sempre il trattamento della rinosinusite comporta un sostanziale miglioramento della tosse.

Tosse idiopatica

Una significativa quota (20-30%) di pazienti con tosse cronica presenta una tosse persistente nonostante la negatività di indagini approfondite. In tal caso, si parla di "tosse cronica idiopatica". Sono stati ottenuti risultati terapeutici con farmaci neuromodulatori come gli oppiacei, il gabapentin e gli antagonisti P2X3 con efficacia imprevedibile e variabile nel tempo. Questo suggerisce che alla base vi sia un'alterata risposta neurofisiologica con meccanismi e livelli diversi del complesso circuito della tosse, variabili nel tempo.

Tosse iatrogena

Riguarda circa il 15% dei pazienti che assume ACE inibitori per l'aumentata sensibilità del riflesso della tosse che questi farmaci determinano.

Anche i β -bloccanti possono provocare ipertono bronchiale e tosse in soggetti con iperreattività bronchiale, mentre farmaci come i bifosfonati o gli antagonisti dei canali del calcio possono peggiorare la malattia da reflusso preesistente, causando un aumento della tosse.

Tosse cronica in altre malattie

La maggior parte delle malattie respiratorie croniche è associata alla tosse. La compressione, infiltrazione, stenosi e distorsione delle vie aeree che si verifica nelle bronchiectasie, nel cancro del polmone, nella fibrosi cistica, nella bronchite cronica, nella TBC e nella fibrosi polmonare così come nella sarcoidosi o nella linfangite può produrre tosse per effetti meccanici sui re-

cettori vagali ma anche a causa di processi di sensibilizzazione periferica. Anche in corso di scompenso cardiaco, il polmone umido espone al rischio di tosse. Tra le interstiziopatie quelle che più spesso esordiscono con sola o prevalente tosse cronica sono alcune forme iatrogene (da amiodarone o metotrexato o sulfasalazina), da sarcoidosi, sindrome di Sjogren, arterite a cellule giganti (rara), sindrome di Wegener. La non rara associazione tra malattie infiammatorie croniche intestinali e tosse è mediata in prevalenza dallo sviluppo di bronchiectasie. Cause decisamente rare di tosse cronica sono: tracheobroncomalacia, per esempio dopo protratta intubazione, tracheobroncomegalia (nei maschi: sindrome di Mounier-Kuhn), infiltrazione amiloide della trachea, policondrite ricorrente (da sospettare specialmente se v'è interessamento infiammatorio dei padiglioni auricolari e/o delle cartilagini nasali), papillomatosi respiratoria ricorrente (in adolescenti o giovani adulti), compressione del X o XI nervo cranico, neurofibroma del X, neuropatia autonoma diabetica con dismotilità esofagea, *deficit* di vitamina B12.

Tosse cronica e fumo

Vi sono evidenze epidemiologiche che dimostrano una relazione tra l'esposizione cumulativa al fumo e la tosse cronica così come la storia di fumo e il consumo attuale di sigarette sono predittori della frequenza della tosse misurata oggettivamente.

Contrariamente a questi risultati, studi effettuati in fumatori abituali che non presentavano nessuna patologia fumo correlata hanno dimostrato che questi soggetti hanno una ridotta sensibilità del riflesso della tosse alla capsaicina inalata. Un recente studio ha dimostrato che il fumo cronico induce una sorta di adattamento corticale

allo stimolo irritativo del fumo con una minor attivazione delle aree cerebrali connesse “all’urgenza di tossire” (aree prefrontali) e una maggior attivazione di quelle medio cerebrali e del tronco cerebrale che regolano le afferenze sensitive bloccandole. Per questo si può verificare un aumento transitorio della tosse entro il primo mese dalla sospensione del fumo.

Conclusioni

La tosse cronica riconosce nella maggior parte dei casi una causa e, quindi, una possibile cura. Solo la valutazione anamnestica e clinica permette di orientare verso l’eziologia più probabile in una prospettiva di costo/efficacia del relativo iter diagnostico. Tuttavia, la tosse cronica idiopatica rappresenta un problema non raro, definibile a posteriori in assenza di una diagnosi al termine di un corretto iter diagnostico.

Bibliografia di riferimento

- ANDO A, MAZZONE SB, FARRELL MJ. *Altered neural activity in brain cough suppression networks in cigarette smokers.* Eur Respir J 2019;54:1900362.
- DĄBROWSKA M, ARCIMOWICZ M, GRABCZAK EM, ET AL. *Chronic cough related to the upper airway cough syndrome: one entity but not always the same.* Eur Arch Otorhinolaryngol 2020;277:2753-9.
- ING AJ, NGU MC, BRESLIN AB. *Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux.* Am J Respir Crit Care Med 1994;149:160-16.
- MCGARVEY L, GIBSON PG. *What is chronic cough? Terminology.* J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7:1711-4.
- MORICE AH, MILLQVIST E, BIEKSIENE K, ET AL. *ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children.* Eur Respir J 2020; 55:1901136.
- QUIRCE S. *Eosinophilic bronchitis in the workplace.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:87-91.
- SONG WJ, CHUNG KF. *Exploring the clinical relevance of cough hypersensitivity syndrome.* Expert Rev Respir Med 2020;14:275-84.



F&P myMask

F&P myMask è l'APP nata per facilitare l'utilizzo delle maschere Fisher & Paykel.

Un vero aiuto nel momento del bisogno



Una **guida semplice** con video passo-passo che offre un accesso rapido alle istruzioni per il corretto **posizionamento** della maschera, le **regolazioni** di precisione, la **pulizia** quotidiana e la pulizia settimanale di tutte le sue parti esplicando nel dettaglio le modalità di **smontaggio** ed **assemblaggio**.

Non richiede registrazione ed è scaricabile dagli store digitali




www.fphcare.com