

Volume 1 | Numero  
1  
10 Settembre 2019

# La tosse cronica idiopatica

Se non la cerchi non la trovi

---

*“Amore e tosse non si  
possono nascondere”*

Publio Ovidio Nasone

---

La **tosse** è un **sintomo** respiratorio **comune** a numerose patologie. In alcuni casi, può diventare motivo di profonda **sofferenza** per il paziente ed un vero **enigma diagnostico** per il medico.

## Quando si può parlare di tosse cronica idiopatica?

La **tosse cronica idiopatica** è definita come la tosse che persiste per più di **otto settimane**, e rimane **senza spiegazione**, nonostante il paziente sia stato sottoposto a tutte le indagini diagnostiche suggerite dalle linee guida per la gestione della tosse cronica.



**La TOSSE.** Campagna culturale ed educativa finalizzata ad accrescere la sensibilità e le competenze del clinico sul sintomo respiratorio più frequente.

---

*“La tosse irrobustisce  
gli addominali”*

Barney Stinson

---

In base a tale definizione, in inglese è impiegata la dicitura **“Unexplained chronic cough”**, per sottolineare che la tosse cronica idiopatica è una tosse inspiegabile, apparentemente senza causa.

Diverso, invece, è il concetto di **tosse cronica refrattaria** (“Chronic refractory cough”), che si riferisce ad una tosse che persiste nonostante la causa sia stata verosimilmente individuata e trattata in modo ottimale.

Per questo motivo, una tosse cronica idiopatica può essere definita tale solo al **completamento** dell'intero **iter diagnostico** eziologico della tosse. Ecco perché **“La tosse cronica idiopatica se non la cerchi, non la trovi”!**

## È un problema rilevante?

### Epidemiologia

La tosse cronica idiopatica è un **problema di salute significativo** che interessa una percentuale compresa **tra il 5% ed il 10%** dei pazienti che si rivolgono al medico per tosse cronica. Inoltre, i pazienti affetti da tosse cronica idiopatica rappresentano quasi il 50% dei pazienti indirizzati ad un centro specializzato per il trattamento della tosse. È una condizione **frustrante** per il paziente, ma anche per il medico!

### Qualità di vita ed outcome

I pazienti affetti da tosse cronica idiopatica mostrano rilevanti **alterazioni della qualità della vita**. Tipica è l'associazione con disturbi del sonno, mal di testa, vertigini, vomito, incontinenza urinaria, fratture costali e sincopi.

Alcuni studi di *follow-up* hanno documentato che dopo alcuni anni la tosse cronica idiopatica espone ad un declino più rapido del Volume Espiratorio Massimo nel I Secondo (**FEV<sub>1</sub>**), e che circa il 10% dei pazienti sviluppa caratteristiche spirometriche simili a quelle della broncopneumopatia cronica ostruttiva (**BPCO**).

## Da cosa bisogna partire?

La valutazione iniziale di un paziente affetto da tosse cronica dovrebbe essere basata su **approfondito colloquio** e **raccolta dell'anamnesi, esame clinico** ed esecuzione di una radiografia (**RX**) del **torace**, alla ricerca di segni e sintomi in grado di indirizzare l'iter diagnostico.

### Segnali d'allarme

I principali segnali d'allarme da tenere in considerazione derivano da anamnesi (paziente **fumatore, modifica della tosse o della voce, emottisi, dispnea, espettorato, febbre, perdita di peso, ematemesi, disfagia**) e/o da anomalie dell'esame obiettivo o della radiografia del torace.

### Esposizione ambientale

I fattori ambientali sono spesso associati alla tosse cronica. Oltre al fumo di sigaretta è necessario considerare il livello di esposizione ad **inquinanti atmosferici** e l'entità dell'**inquinamento domestico**.

### Farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)

Il trattamento con ACE-inibitori può causare tosse cronica, soprattutto in pazienti di sesso femminile, di età superiore a 65 anni, che assumono anche farmaci ipolipemizzanti. Spesso la tosse compare nelle prime settimane dall'inizio del trattamento, ma può manifestarsi **anche dopo alcuni mesi**.

## Infezioni

Solitamente, le **infezioni virali** provocano tosse della durata di circa tre settimane, ma in alcuni casi possono essere responsabili dell'insorgenza di tosse cronica. Anche l'infezione da **Bordetella pertussis** può essere associata a tosse acuta, subacuta o cronica.

## Quali patologie escludere?

Se la valutazione iniziale non ha orientato verso alcun indirizzo diagnostico, prima di classificare la tosse come tosse cronica idiopatica è necessario **escludere** e **trattare** le principali patologie che possono essere associate a tosse cronica. Le cause più frequenti di tosse cronica sono rappresentate da patologie delle vie aeree superiori, asma, bronchite eosinofila non asmatica e reflusso gastro-esofageo.

### Patologie delle vie aeree superiori

Condizioni patologiche che interessano le vie aeree superiori, quali **rinite allergica**, **rinosinusite**, **laringofaringite**, causano gocciolamento post-nasale ed irritazione della gola e delle prime vie aeree, che si possono presentare clinicamente con **tosse come unico sintomo** fino al 20% dei casi. Inoltre, il protrarsi della patologia può rendere il paziente più tollerante ad eventuali altri sintomi, meno fastidiosi della tosse.

La **fibrolaringoscopia**, l'**imaging dei seni** nasali e la valutazione di eventuali **allergie** sono utili per escludere le patologie delle vie aeree superiori.

### Asma

In alcuni casi, anche l'asma può manifestarsi esclusivamente con tosse cronica.

La **spirometria** seguita da **test di broncoreversibilità** o il **test di provocazione bronchiale** con metacolina sono utili per escludere l'asma. Si suggerisce di effettuare anche **prick-test** e dosaggio delle **IgE sieriche**.

### Bronchite eosinofila non asmatica

È caratterizzata da infiammazione eosinofila senza iperreattività delle vie aeree. Valutazione **allergologica**, misurazione della frazione esalata di ossido nitrico (**FeNO**), terapia empirica con **corticosteroidi** possono indirizzare la diagnosi. Nei casi dubbi si può ricorrere al lavaggio bronco-alveolare (**BAL**).

### Malattia da reflusso gastro-esofageo

La malattia da reflusso gastro-esofageo (**MRGE**) è in grado di innescare la tosse per azione diretta dell'acido sulla mucosa esofagea e/o laringofaringea. Inoltre, mediante azione indiretta, l'aumentata acidità stimola il nervo vago a livello della porzione esofagea distale. Circa il 75% dei pazienti affetti da MRGE non presenta sintomi di bruciore epigastrico (**reflusso silenzioso**).

La **pH-metria esofagea** delle 24 ore, ed eventualmente la **esofagogastroduodenoscopia** possono essere utili per confermare la diagnosi di MRGE.

## E se è tutto negativo?

Bisogna escludere anche le altre patologie meno frequentemente associate a tosse cronica.

### Esami strumentali di secondo livello

Ulteriori esami strumentali come la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (**HRCT**) del **torace**, la **fibrobroncoscopia** e l'**ecocardiogramma** possono essere effettuati nel completamento dell'iter diagnostico.

### Altre malattie respiratorie

Numerose patologie respiratorie possono essere associate a tosse cronica. In ordine decrescente, è importante considerare **BPCO**, bronchiolite, **fibrosi polmonare idiopatica** ed altre malattie polmonari interstiziali, neoplasie polmonari, **bronchiectasie**, infezioni da micobatteri.

### Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS)

La tosse cronica è presente in circa il 35% dei pazienti affetti da OSAS. In questi casi, la tosse cronica è associata a **roncopatia**, tosse notturna, bruciore epigastrico, rinite. Pertanto, l'OSAS deve essere esclusa nei pazienti con tosse cronica e segni clinici delle apnee notturne.

### Aritmie cardiache

È stato dimostrato che alcuni pazienti con **extrasistoli** presentavano tosse cronica correlata a complessi ventricolari prematuri. La risoluzione degli episodi aritmici si associava alla scomparsa della sintomatologia tussigena.

### Tosse somatica

Precedentemente denominata tosse **psicogena**, è una tosse su base psichiatrica che rispecchia i criteri del DSM-5



**Figura 1.** Principali step diagnostici raccomandati nella gestione della tosse cronica.

## Ho trovato la tosse cronica idiopatica! E ora?

Escluse tutte le possibilità di diagnosi eziologica, è possibile porre diagnosi di tosse cronica idiopatica. Tale condizione patologica deve essere trattata in modo adeguato, sebbene il fallimento terapeutico non è da escludere. Un potenziale fattore alla base della tosse cronica idiopatica è la cosiddetta **sindrome da ipersensibilità alla tosse**. Ciò ha capovolto i paradigmi terapeutici, ed ha indotto a trattare la tosse cronica in modo analogo al dolore cronico ed al prurito cronico.

### Neuromodulatori

I neuromodulatori ad azione centrale agiscono sull'aumentata sensibilizzazione neurale coinvolta nella fisiopatologia della tosse cronica. **Amitriptilina, gabapentin, pregabalin e tramadolo** hanno effetti positivi sulla qualità di vita, sebbene possano essere associati ad effetti collaterali. Per tale motivo è importante effettuare una attenta analisi del rapporto rischio-beneficio ed una valutazione dell'efficacia del trattamento dopo sei mesi.

Recentemente, un **antagonista del recettore della neurochinina-1 (overpitant)** si è rivelato essere efficace nel migliorare in modo oggettivo e soggettivo la tosse cronica, ma sono necessari più estesi studi randomizzati controllati.

Gli **antagonisti dei recettori P2X3**, quali **gefapixant** e **BLU-5937**, si sono rivelati essere dei potenti farmaci anti-tussigeni, caratterizzati da un eccellente profilo di sicurezza e tollerabilità. I recettori P2X3 sono canali ionici ATP-dipendenti, espressi da neuroni afferenti primari. L'ATP rilasciato da tessuti danneggiati o infiammati nelle vie aeree agisce sui recettori P2X3 dei neuroni afferenti primari, innescando così la depolarizzazione e la genesi di potenziali d'azione che vengono trasmessi centralmente e interpretati come stimolo a tossire. Inibendo i recettori P2X3 dei neuroni sensoriali primari, tali farmaci **bloccano l'ipersensibilizzazione del riflesso della tosse**. Studi di fase 3 sono in corso per confermare l'efficacia e la sicurezza di gefapixant.

### Altri approcci farmacologici

Non è stato riscontrato alcun miglioramento della tosse cronica idiopatica dopo il trattamento con **esomeprazolo, eritromicina o azitromicina**.

I **corticosteroidi inalatori** non sono efficaci nel trattamento della tosse cronica in pazienti non asmatici, e senza eosinofilia nell'espettorato indotto.

La documentata efficacia di **ipratropio bromuro** sulla gravità della tosse può essere ricondotta al suo effetto inibitorio sui recettori TRPV1; tuttavia, sono necessari ulteriori studi su popolazioni più ampie prima che questo farmaco venga introdotto nelle linee guida.

### Terapia non farmacologica

Interventi non farmacologici effettuati da **fisioterapisti e logopedisti** mirano ad istruire i pazienti sulla tosse, a fornire loro tecniche di soppressione della tosse ed esercizi di respirazione e deglutizione, migliorare l'idratazione laringea ed effettuare *counselling* psico-educazionale per ottenere un migliore controllo della tosse.

## Cosa aspettarci dal futuro?

La gestione della tosse cronica secondo le attuali linee guida consente un trattamento efficace in buona parte dei casi. Le nuove teorie di **ipersensibilità neurale periferica e centrale**, unitamente all'individuazione di “**neurofenotipi**”, hanno permesso di compiere importanti progressi nella comprensione dei meccanismi implicati nella patogenesi della tosse cronica idiopatica e refrattaria. Sulla base di questi risultati, sono stati sviluppati **nuovi promettenti farmaci**, il cui impatto clinico è in fase di studio.

## Bibliografia

1. McGarvey L, Gibson PG. **What Is Chronic Cough? Terminology.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Jul - Aug;7(6):1711-1714.
2. Yousaf N, Montinero W, Birring SS, Pavord ID. **The long-term outcome of patients with unexplained chronic cough.** Respir Med. 2013 Mar;107(3):408-12.
3. Millqvist E. **The Problem of Treating Unexplained Chronic Cough.** Chest. 2016 Mar;149(3):613-4.
4. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW; CHEST Expert Cough Panel. **Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report.** Chest. 2018 Jan;153(1):196-209.
5. Perotin JM, Launois C, Dewolf M, Dumazet A, Dury S, Lebargy F, Dormoy V, Deslee G. **Managing patients with chronic cough: challenges and solutions.** Ther Clin Risk Manag 2018 Jun 6;14:1041-1051.
6. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. **Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report.** Chest. 2016 Jan;149(1):27-44. doi: 10.1378/chest.15-1496. Epub 2016 Jan 6.
7. Matera MG, Rogliani P, Zanasi A, Cazzola M. **Bronchodilator therapy for chronic cough.** Pulm Pharmacol Ther. 2017 Dec;47:88-92.
8. Smith J, Allman D, Badri H, Miller R, Morris J, Satia I, Wood A, Trower M. **The Neurokinin-1 Receptor Antagonist Orvepitant is a Novel Antitussive Therapy for Chronic Refractory Cough: Results from a Phase 2 Pilot Study (VOLCANO-1).** Chest. 2019 Aug 14. pii: S0012-3692(19)31451-5.
9. Garceau D, Chauret N. **BLU-5937: A selective P2X3 antagonist with potent anti-tussive effect and no taste alteration.** Pulm Pharmacol Ther. 2019 Jun;56:56-62.
10. Muccino D, Green S. **Update on the clinical development of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist for the treatment of refractory chronic cough.** Pulm Pharmacol Ther. 2019 Jun;56:75-78.

*La TOSSE*

*Campagna culturale ed educativa realizzata con il contributo non condizionato di*

