



# Asma e Tosse Cronica

## Introduzione

In condizioni fisiologiche la tosse rappresenta un importante meccanismo protettivo per le vie aeree, ma in alcune casi può diventare eccessiva, inefficace e potenzialmente nociva (1).

La tosse può essere definita come acuta (se dura meno di 3 settimane), subacuta (quando ha una durata compresa tra 3 e 8 settimane) e cronica (quando persiste per più di 8 settimane) (2,3).

## Epidemiologia e costi

La tosse cronica è un problema estremamente rilevante a livello globale (3,4), poiché rappresenta una delle prime cause di visita ambulatoriale presso il medico di medicina generale o presso lo specialista pneumologo (2). Inoltre essa comporta anche un notevole costo in termini di spesa sanitaria (acquisto di farmaci sintomatici, visite ambulatoriali periodiche, ecc).

Da sottolineare e non sottovalutare che la tosse cronica rappresenta il sintomo più comune nei pazienti affetti da asma bronchiale (5).

## Asma e tosse

L'asma è una patologia cronica delle vie aeree caratterizzata dalla presenza di sintomi quali tosse, dispnea, wheezing (respiro sibilante), dolore o senso di costrizione toracica, risvegli notturni (6,7). I sintomi possono variare notevolmente nel tempo per frequenza e intensità, possono essere più intensi di notte o nelle prime ore del mattino e sono associati a un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo di grado variabile, solitamente reversibile, e a iperreattività bronchiale; talvolta l'ostruzione bronchiale può divenire irreversibile (6-8).

La patogenesi della tosse è complessa e non ancora del tutto chiarita. L'irritazione dei recettori tussigeni situati nelle vie aeree da parte di stimoli meccanici o chimici (acido, calore, molecole proinfiammatorie, nicotina, ecc) stimola l'arco riflesso della tosse (1) che è formato da:

- *Pathway afferente: fibre sensitive vagali situate nell'epitelio ciliato delle vie aeree, a loro volta divise in Rapidly Adapting Receptors (RAR), Slowly Adapting Stretch Receptors (SARs) e fibre C*
- *Centro della tosse a livello del tronco encefalico*
- *Pathway efferente: fibre vagali, del nervo frenico e motoneuroni spinali che innervano diaframma, parete addominale e muscoli*
- 

La patogenesi della tosse nell'asma è stata attribuita soprattutto alla broncoostruzione (5,9) e all'infiammazione cronica delle vie aeree, ma recenti evidenze hanno sottolineato come la sintomatologia tussigena possa essere facilitata da una ipersensibilità del riflesso della tosse o da una sottostante disfunzione neuronale presente in questi pazienti (5).

Uno scarso controllo dei sintomi dell'asma è associato ad un aumento del rischio di riacutizzazioni (7). In particolare la tosse cronica è associata alla severità della patologia asmatica, ad un peggior controllo della malattia e ad una peggior prognosi (5). La sintomatologia tussigena associata all'asma è in genere ricorrente o persistente, può essere isolata o associata agli altri sintomi caratteristici e può essere innescata da fattori esterni quali l'esercizio fisico, la risata o il pianto eccessivo, l'esposizione ad allergeni/tabacco/forti odori o profumi (7). In genere la tosse è

secca e stizzosa, con accessi ravvicinati più o meno frequenti, ma può anche essere produttiva soprattutto se sono presenti comorbidità quali le bronchiectasie; la tosse, come gli altri sintomi precedentemente descritti, può peggiorare nelle ore notturne o essere più intensa al risveglio (7). Inoltre la tosse può comparire nei pazienti asmatici anche durante o dopo un'infezione delle vie respiratorie e può essere uno dei primi segnali premonitori dell'insorgenza di una crisi asmatica. La tosse cronica è considerato uno dei "treatable traits" dell'asma bronchiale e il controllo di tale sintomo è estremamente importante per migliorare l'andamento della patologia e la qualità di vita dei pazienti (8).

## Impatto sulla qualità di vita e possibili complicanze

Le persone che convivono con la tosse cronica hanno una significativa riduzione della loro qualità di vita e vivono una situazione di grande stress psicofisico. Infatti per molti pazienti tale sintomo risulta invalidante poiché limita fortemente diverse attività fisiche (sport, attività ludiche con figli o animali, etc), sociali e di relazione (quali ad esempio andare al cinema o al bar con gli amici) (7). Inoltre l'insorgenza di tosse durante le ore notturne inficia pesantemente la qualità del sonno di questi pazienti. E' importante indagare l'impatto della tosse sui disturbi del sonno e sulle normali attività quotidiane (6), anche attraverso l'ausilio di alcuni questionari (5) quali ACT (Asthma Control Test), o AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire). Per tutti i motivi suddetti la tosse cronica può essere causa di ansia e depressione nel paziente asmatico che si sente molto limitato in tutte le sue attività: risulta dunque essenziale trattare l'impatto psicologico della malattia, che deve essere indagato e chiarito durante la raccolta anamnestica anche tramite questionari dedicati come il Beck Depression Inventory.

La tosse cronica, qualora molto severa e persistente, può inoltre causare diverse complicanze come dolori osteomuscolari, cefalea, vertigini, vomito, sincope, aritmie cardiache e pneumotorace (2).

## Diagnosi

Per capire se la tosse può essere correlata all'asma bronchiale sono essenziali:

- *Una corretta ed approfondita anamnesi: chiedere se la tosse è secca o produttiva, se è associata ad altri sintomi respiratori (dispnea, wheezing, senso di costrizione toracica, ecc), se si manifesta con accessi ravvicinati e ripetuti, se peggiora di notte o al risveglio, se compare in relazione a determinate esposizioni (allergeni ambientali, animali, fumo di sigaretta, inquinamento atmosferico, assunzione di farmaci, risata etc) (10)*
- *Esame obiettivo con auscultazione del paziente*
- *Test di funzionalità respiratoria: spirometria con eventuale reversibilità con SABA*
- *Eventuale test di provocazione bronchiale con Metacolina qualora le prove di funzionalità respiratoria risultassero nella norma*
- *Eventuale TC torace se si sospetta la presenza concomitante di bronchiectasie*

Gli adolescenti nati pretermine con basso peso alla nascita sono più predisposti a sviluppare tosse cronica, wheezing e asma(6). La diagnosi di asma nei bambini con storia di wheezing è più probabile se hanno tosse elicitata dall'esercizio fisico, dalla risata o dal pianto, in assenza di infezioni respiratorie(7).

## Diagnosi differenziale

E' importante ricordare tutte le situazioni che possono presentare tosse cronica come sintomo e che sono da differenziare dall'asma bronchiale(2,6,7):

- *Bronchite cronica*
- *Uso di farmaci (es ACE inibitore)*
- *Fibrosi cistica*
- *Discinesia ciliare*
- *Tosse postinfettiva (pertosse, tosse post virale)*
- *Chronic upper airway cough syndrome o postnasal drip syndrome (PNDS): può causare irritazione di gola e delle prime vie aeree tramite la stimolazione della mucosa faringea da parte di materiale infiammatorio nelle secrezioni nasali (11); fino al 20% dei casi si manifesta con tosse come unico sintomo*
- *Tosse del fumatore*
- *Inducible laryngeal obstruction (detta anche vocal cord dysfunction, VCD)*
- *Bronchite eosinofilica non asmatica (NAEB)*
- *Inalazione cronica di alimenti*
- *Tumori*
- *Interstiziopatie*
- *Scompenso cardiaco*
- *Rinite e rinosinusite*
- *Bronchiectasie*
- *Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)*

Un FEV1 normale o elevato in un paziente con frequenti sintomi respiratori suggerisce una diversa origine della sintomatologia (ad es. malattie cardiache, tosse da gocciolamento retro-nasale o malattia da reflusso gastro-esofageo).capire se la tosse può essere correlata all'asma

## Comorbidità

Alcune delle patologie precedentemente citate si associano frequentemente all'asma bronchiale, rendendo talvolta difficile comprendere la causa prevalente della tosse cronica. Ad esempio, rinite, rinosinusite e bronchiectasie sono frequenti comorbidità riscontrabili nei pazienti asmatici.

Anche obesità, GERD e asma sono fortemente associate e si alimentano tra loro (12). La malattia da reflusso gastroesofageo è più frequente nei pazienti asmatici rispetto alla popolazione generale ed è spesso causa di tosse secca, scatenata per lo più dallo stimolo acido: questo può rappresentare un fattore di confondimento nella gestione della sintomatologia tussigena. Inoltre alcuni farmaci per l'asma come i beta2 agonisti o la teofillina potrebbero causare relaxatio dello sfintere esofageo inferiore (7,11).

Un'altra patologia causa di tosse cronica e frequentemente associata all'asma bronchiale è la Swallowing-related cough (SRC): è collegata al postnasal drip, probabilmente è scatenata da un'irritazione laringea e facilitata da una ipersensività della laringe (H).

In pazienti anziani con storia di tabagismo o di esposizione a polveri inalanti bisognerebbe considerare la diagnosi di sindrome overlap asma-BPCO (7).

## Terapia e management

La prima strategia terapeutica da effettuare è sicuramente quella di allontanare eventuali trigger tussigeni (contatto con animali, aria fredda, esercizio fisico, ecc) (6). Di solito la tosse nei soggetti asmatici non migliora con l'assunzione di antitussivi né di antibiotici ma solo con l'assunzione di farmaci specifici per la terapia dell'asma bronchiale, quali ICS,SABA, LABA,LAMA, LTRA (7); se il sintomo persiste in

assenza di infezioni respiratorie è probabilmente una spia del fatto che terapia non è adeguata o che l' esposizione al trigger sta continuando (7). E' sempre molto importante ricordare di verificare ad ogni visita di controllo l'aderenza al trattamento da parte del paziente e il corretto utilizzo del device inalatorio.

La tosse può rispondere meno ai broncodilatatori rispetto agli altri sintomi respiratori (wheeze, dispnea, costrizione toracica) (8). Questo tipo di tosse refrattaria sembra migliorare in maggior misura con alcuni farmaci come LTRA e LAMA rispetto ad altri; è stato proposto anche l'impiego della Termoplastica Bronchiale, la cui effettiva utilità è controversa (5). Per quanto concerne la tosse incoercibile, è stato ipotizzato l'impiego di lidocaina nebulizzata, ma anche in questo caso l'utilità effettiva di tale opzione è ad oggi molto discussa (13).

## E se ho solamente la tosse? Cough Variant Asthma (CVA)

La tosse cronica può essere presente come il principale sintomo respiratorio, o talvolta come unico sintomo, associato a iperreattività bronchiale: in tal caso si parla di "Cough Variant Asthma" (CVA), più comune negli adulti rispetto ai bambini (7,14). La tosse in questi pazienti è prevalentemente notturna. La funzione polmonare può essere normale ed è importante avere conferma della diagnosi tramite il test di provocazione bronchiale con Metacolina, il quale se risulta negativo essenzialmente esclude la patologia. La CVA deve essere distinta dalla Bronchite Eosinofila, patologia in cui i pazienti presentano tosse ed eosinofilia nell'espettorato ma hanno normali valori spirometrici e normale reattività bronchiale (2,7,14). Controverso appare l'utilizzo del FeNO e del FEF25-75 come ulteriori markers per identificare la variante CVA (Cough Variant Asthma) e differenziarla dalla Bronchite eosinofila (15,16).

Ancora non è chiaro l'esatto meccanismo patogenetico alla base della CVA ma si pensa che, come per gli altri tipi di asma bronchiale, siano coinvolti la broncocostrizione, l'infiammazione cronica e l'iperattività dei recettori per la tosse e delle terminazioni vagali (14).

I pazienti affetti da CVA rispondono bene alla terapia per l'asma, come i corticosteroidi inalatori, ed hanno quindi un'ottima prognosi a lungo termine (2,14). Raramente vengono impiegati corticosteroidi per os ma possono essere necessari in caso di riacutizzazione (14).

## Bibliografia

1. Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Andò F, Alfieri A, De Blasio F. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2012 Jun 18 [cited 2019 Dec 2];7(1):5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958367>
2. Poulou V, Tiew PY, How CH. Approaching chronic cough. *Singapore Med J*. 2016 Feb 1;57(2):60–3.
3. 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* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 2];153(1):196–209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29080708>
4. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: A systematic review and meta-analysis. Vol. 45, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2015. p. 1479–81.
5. Niimi A, Fukumitsu K, Takeda N, Kanemitsu Y. Interfering with airway nerves in cough associated with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Dec [cited 2019 Dec 2];59:101854. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31683030>

6. British thoracic society. British guideline on the management of asthma  
KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF  
RECOMMENDATIONS. Scottish Intercoll Guidel Netw. 2014;
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management  
and Prevention, 2019 [Internet]. 2019. Available from:  
[www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
8. Heaney LG. Cough and severe asthma. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet].  
2017 [cited 2019 Dec 2];47:72–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28986204>
9. Satia I, Badri H, Woodhead M, O’Byrne PM, Fowler SJ, Smith JA. The  
interaction between bronchoconstriction and cough in asthma. *Thorax*  
[Internet]. 2017 [cited 2019 Dec 2];72(12):1144–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28235887>
10. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al.  
International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and  
treatment of severe asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited  
2019 Mar 13];43(2):343–73. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24337046>
11. Kamimura M, Mouri A, Takayama K, Mizutani T, Hamamoto Y, Iikura  
M, et al. Cough related to swallowing in asthma patients. *Asia Pac  
Allergy*. 2019;9.
12. Gupta S, Lodha R, Kabra SK. Asthma, GERD and Obesity: Triangle of  
Inflammation. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Dec  
2];85(10):887–92. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29127618>
13. Slaton RM, Thomas RH, Mbathi JW. Evidence for therapeutic uses of  
nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough and asthma.  
*Ann Pharmacother* [Internet]. 2013 Apr [cited 2019 Dec 2];47(4):578–  
85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23548650>
14. Corrao WM. Pearls and pitfalls in the diagnosis of cough variant  
asthma. *Allergy asthma Proc* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2019 Dec  
2];39(6):466–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30401324>
15. Song W-J, Kim HJ, Shim J-S, Won H-K, Kang S-Y, Sohn K-H, et al.  
Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in  
predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults  
with chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy  
Clin Immunol* [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Apr 19];140(3):701–9.  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28088474>
16. Liu X, Wang X, Yao X, Wang Y, Sun Y, Zhang L. Value of Exhaled  
Nitric Oxide and FEF25-75 in Identifying Factors Associated With  
Chronic Cough in Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*  
[Internet]. 2019 Nov [cited 2019 Dec 2];11(6):830–45. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31552718>



Campagna culturale ed educativa realizzata con il contributo non condizionato di



