



Inquinamento Ambientale e Tosse Cronica

Introduzione

La tosse è un riflesso di difesa fisiologico utile a proteggere le vie aeree dall'aspirazione di secrezioni e/o corpi estranei e dai processi irritativi. Tra i diversi stimoli irritativi, il ruolo trigger degli inquinanti ambientali è stato ipotizzato nel processo patogenetico della tosse cronica e sono diverse le evidenze in letteratura che dimostrano la correlazione tra gli inquinanti ambientali e lo sviluppo della tosse cronica.

L'esposizione cronica ad inquinanti ambientali come fumo di sigaretta, fattori occupazionali o polvere urbana(1-3), infatti, potrebbe alterare il meccanismo di difesa fisiologico a causa dello sviluppo uno stato flogistico cronico determinante ipersecrezione mucosa e tosse cronica(4,5)vf.

Recentemente, un pool di esperti ha analizzato il ruolo degli inquinanti ambientali nello sviluppo della tosse cronica con l'obiettivo di suggerire un approccio utile ad indagare questo elemento quando sospettato(6). Tali aspetti sono stati oggetto di una revisione sistematica che ha analizzato la frequenza di applicazione delle raccomandazioni delle diverse linee guida sulle cause ambientali e lavorative di tosse cronica evidenziando come, nonostante le raccomandazioni pubblicate, tali cause non siano indagate in dettaglio durante le valutazioni dei pazienti con tosse cronica. A causa di questa scarsa applicazione nella pratica clinica, il mancato riconoscimento di un'esposizione ambientale a determinate sostanze inalanti potrebbe ritardare l'adozione di importanti misure preventive o essere il motivo per cui la tosse cronica può rimanere inspiegabile per diverso tempo. (7).

Sviluppo

Secondo gli ultimi dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, si stima che l'inquinamento ambientale (outdoor) nel 2016 abbia causato 4,2 milioni di morti premature in tutto il mondo, sia nelle aree urbane che nelle zone rurali.

Oltre all'inquinamento atmosferico outdoor, il fumo (inquinante indoor) rappresenta un grave rischio per la salute di circa 3 miliardi di persone che cucinano e riscaldano le proprie abitazioni con biomassa, carburanti a cherosene e carbone.

L'inquinamento ambientale ha un impatto notevole su tutti gli organi e gli apparati dell'organismo.

In particolare, la maggiore esposizione delle alte e basse vie aeree dell'apparato respiratorio agli inquinanti ambientali tra cui agenti irritanti, allergeni e noxae chimiche, aumenta il rischio dello sviluppo di tosse acuta o cronica. Diverse evidenze mostrano come gli inquinanti possano aggravare diverse patologie respiratorie come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (8,9), l'asma (9,10), il cancro del polmone(11) e la Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) (12), patologie frequentemente accomunate dalla presenza di tosse.

In risposta all'esposizione ad inquinanti ambientali la tosse può essere un sintomo isolato, espressione dell'esposizione a sostanze inalanti irritanti, o potrebbe essere la manifestazione di una patologia sottostante più significativa.

Ad oggi ci sono dati che mostrano come la tosse potrebbe essere correlata all'esposizione a diversi inquinanti ambientali. Tra questi, inquinanti come gas di scarico di motori diesel, ozono e diossido di zolfo sono stati identificati come possibili responsabili o come con-causa nello sviluppo della tosse cronica(13).

Alcuni dati hanno mostrato inoltre come l'esposizione ad inalanti inquinanti/irritanti durante l'età infantile potrebbe aumentare il rischio di sviluppare problemi respiratori, tra cui la tosse cronica, in età adulta(14,15).

Inquinanti Outdoor

I principali inquinanti outdoor sono la materia particolata (PM), il monossido di carbonio (CO), l'ozono (O₃), il biossido di zolfo (SO₂), il biossido di Azoto (NO₂) e il Piombo (Pb). L'organizzazione mondiale della sanità ha indicato i seguenti agenti come indicatori del livello di inquinamento dell'aria: PM, O₃, NO₂ e SO₂.

Tali inquinanti derivano principalmente dalla produzione industriale, incendi, roghi di rifiuti e dalle emissioni legate ai trasporti. Le particelle più fini, tra le più pericolose, sono quelle con un diametro inferiore a 2.5 micrometri, prodotte maggiormente dai veicoli, dagli incendi delle foreste, dalla combustione agricola, da alcuni processi industriali e da altri tipi di combustione. Per quanto riguarda la materia particolata (PM), costituita da particelle di carbonio su cui si aggregano altri elementi, microbi o metalli pesanti(9), una delle fonti principali di PM aerotrasportata sono le emissioni diesel che nelle grandi città sono responsabili fino al 90% della quota di PM registrata(16). Gli effetti cronici dell'esposizione ad emissioni diesel sono stati valutati in diversi studi e la prevalenza della tosse cronica variava dal 29 al 37% tra i soggetti fumatori e tra 8 e 16% nei soggetti non fumatori(17). Altri fonti di PM sono gli incendi boschivi e i roghi di materiale di rifiuto.

Altro inquinante outdoor è il biossido di azoto (NO₂), un radicale libero che gioca un importante ruolo nell'inquinamento atmosferico. Rappresenta una delle maggiori cause di disturbi respiratori come la tosse cronica nelle aree urbane(18). Gli studi in letteratura che hanno valutato l'associazione tra NO₂ e tosse cronica sono molteplici(19,20). Tra questi, lo studio SPALDIA ha dimostrato come l'incremento di 10 µg/m³ dei livelli di NO₂ era associato all'aumento della prevalenza della tosse cronica(21).

Il biossido di zolfo (SO₂) rappresenta anch'esso uno degli agenti più irritanti per l'apparato respiratorio. Oltre agli effetti acuti, potrebbe essere correlato all'incidenza della tosse cronica(13). A tal riguardo, nello studio SPALDIA non sono stati riportati dati sull'associazione tra SO₂ e tosse cronica. Tali dati sono stati però evidenziati in altri studi europei che hanno dimostrato questa associazione (22).

Infine l'ozono (O₃) è un agente ossidante e un inquinante ambientale molto potente e tossico che ha come organo bersaglio principale l'apparato respiratorio (13,23,24). L'esposizione anche a basse concentrazioni di ozono determina la comparsa di diversi sintomi respiratori tra cui la tosse cronica(25). Nonostante questo, ci sono diversi studi che hanno valutato l'associazione tra l'esposizione all'ozono e la tosse cronica con il riscontro di risultati controversi.

Inquinanti Indoor

Gli inquinanti indoor sono gli stessi presenti nell'aria esterna (outdoor) ma in concentrazioni generalmente ridotte. Ci sono però degli inquinanti, tra quelli già menzionati, che derivano direttamente dagli ambienti interni. Le fonti principali sono rappresentate dai fumi provenienti dai processi di combustione di solidi come il carbone, dal fumo di sigaretta e dalla scarsa ventilazione(26,27)

La combustione comporta la produzione di agenti quali CO, NO₂, PM. Il processo di cottura dei cibi porta alla formazione di idrocarburi policiclici aromatici (PAHs) che possono presentarsi in forma gassosa, generalmente in parte maggioritaria, o particolata(28). Altri prodotti derivati dalla combustione sono composti organici volatili come il benzene e la formaldeide. La combustione del carbonio è responsabile della produzione di altre sostanze tossiche come arsenico, fluoro, selenio e mercurio(29). Un altro agente indoor è il radon, un gas che viene prodotto dal decadimento nucleare del radio a livello del suolo sotto gli edifici, e che rappresenta la fonte più importante di esposizione alle radiazioni ionizzanti per l'apparato respiratorio negli ambienti scarsamente ventilati (30).

Meccanismo

I meccanismi in grado di spiegare la correlazione tra esposizione ad inquinanti e lo sviluppo della tosse sono molteplici. Gli effetti diretti delle particelle di gas o di particolato possono agire stimolando i recettori della tosse o indurre direttamente l'asma bronchiale (31,32).

Gli effetti indiretti delle polveri lavorative e degli allergeni sono fortemente associati con lo sviluppo di sinusiti infettive o non infettive, tosse asmatiforme e bronchiti croniche, tutte situazioni in cui lo stimolo della tosse è scatenato dall'infiammazione sostenuta dai mediatori infiammatori o dalla stimolazione neurogena(33–35). Il rimodellamento dei recettori e dei circuiti neurali indotti dallo stimolo cronico da parte di queste sostanze potrebbe contribuire all'incremento della sensibilità della tosse anche dopo la rimozione del trigger originale(36–38). Inoltre, la tosse cronica potrebbe essere anche sostenuta dall'acquisizione di comportamenti risultanti dall'esposizione cronica a questi inalanti, determinando lo sviluppo di una sindrome da tosse somatica(39,40)

L'esposizione ambientale ad inalanti può quindi causare o riacutizzare la tosse cronica, spesso con un meccanismo non IgE-mediato. Gli inalanti irritanti per l'apparato respiratorio includono gas, polveri, vapori e fumi. Tali agenti possono causare lo sviluppo di una bronchite cronica semplice, di una BPCO(13,41) o di asma bronchiale (42). Gli effetti descritti risultano accentuati nei soggetti fumatori (43).

Inoltre, hobbies particolari possono esporre il soggetto allo sviluppo di tosse cronica a causa dell'esposizione ad inalanti irritanti come vapori, gas e fumi derivati da prodotti come la colla per modellismo, dell'utilizzo di pitture e solventi, di prodotti per la pulizia e di altri potenziali inalanti irritanti.

Diagnosi

L'identificazione di agenti inalanti ambientali come possibile causa di tosse cronica dipende in primo luogo dalla raccolta di una dettagliata anamnesi riguardo l'esposizione del paziente. Come accennato, l'identificazione di hobbies o di particolari attività di svago risulta di assoluta importanza in quanto potrebbero esporre il paziente ad emissioni potenzialmente responsabili del quadro clinico.

Le diverse cause della tosse devono essere indagate analizzando la storia clinica del paziente, l'esposizione professionale o ambientale ad inalanti e le comorbidità (es. malattia da reflusso gastroesofageo, post nasal drip ecc). Fondamentale risulta inoltre, per l'esclusione di tutte le cause organiche e/o allergiche, l'ausilio degli esami clinici, strumentali e laboratoristici (spirometria, radiografia del torace, prick-test, espettorato indotto, valutazione clinica naso e faringe). Quando la tosse cronica viene diagnosticata sulla base del contesto clinico ed in associazione a delle anomalie riscontrate alle prove di funzione respiratoria o alla radiografia del torace, il miglioramento del quadro clinico-strumentale-radiologico dopo la rimozione dell'esposizione ad uno specifico fattore ambientale potrebbe essere utile ad associare ulteriori patologie respiratorie a specifici agenti ambientali sospetti. In ogni caso, tale conferma oggettiva è spesso difficile da raggiungere nella pratica clinica durante lo studio di un paziente che lamenta tosse cronica.

In definitiva, la diagnosi e l'identificazione del ruolo dell'esposizione ambientale nella tosse cronica si basa sulla documentazione di una patologia sottostante e sulla storia di esposizione compatibile con il tempo di comparsa e con la durata della tosse.

Implicazioni Cliniche e Gestione

Come discusso, le evidenze presenti in letteratura che sottolineano come gli agenti ambientali inquinanti o irritanti possano essere potenziali triggers per lo sviluppo della tosse cronica sono sempre maggiori.

La gestione della tosse cronica secondaria all'esposizione ad agenti ambientali non IgE-mediata è basata sulla gestione farmacologica del sintomo e sulla possibile

identificazione dell'antigene sospetto in modo da evitare future esposizioni che potrebbero altrimenti risultare nocive per il paziente.

Conclusioni

L'inquinamento ambientale rimane una delle principali cause di molteplici patologie respiratorie, inclusa la tosse cronica.

Nel percorso diagnostico della tosse cronica, la valutazione del contributo dell'esposizione ambientale ad inalanti irritanti si basa sulla documentazione della patologia sottostante attraverso i dati clinici, gli esami strumentali, radiologici, laboratoristici e sul dato anamnestico di esposizione in relazione al tempo di insorgenza e di durata della tosse.

Infine, la gestione della tosse cronica secondaria all'esposizione a fattori ambientali prevede l'utilizzo di una terapia farmacologica appropriata e l'evitare future esposizioni ad agenti ambientali sospetti per essere responsabili del processo irritativo.

Bibliografia

1. Yelin E, Katz P, Balmes J, Trupin L, Earnest G, Eisner M, et al. Work life of persons with asthma, rhinitis, and COPD: A study using a national, population-based sample. *J Occup Med Toxicol*. 2006;1(1):1–9.
2. Groneberg DA, Fischer A. Occupational medicine and toxicology. *J Occup Med Toxicol*. 2006;1(1):1–2.
3. Groneberg DA, Nowak D, Wussow A, Fischer A. Chronic cough due to occupational factors. *J Occup Med Toxicol*. 2006;1(1):1–10.
4. Chung KF, Groneberg DA. Effects of cigarette smoke on pulmonary homeostasis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;32(2):167.
5. Springer J, Groneberg DA, Pregla R, Fischer A. Inflammatory cells as source of tachykinin-induced mucus secretion in chronic bronchitis. *Regul Pept*. 2005;124(1–3):195–201.
6. Tarlo SM, Altman KW, Oppenheimer J, Lim K, Vertigan A, Prezant D, et al. Occupational and Environmental Contributions to Chronic Cough in Adults: Chest Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150(4):894–907.
7. Tarlo SM, Altman KW, French CT, Diekemper RL, Irwin RS. Evaluation of occupational and environmental factors in the assessment of chronic cough in adults. *Chest* [Internet]. 2016;149(1):143–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-1877>
8. Faustini A, Stafoggia M, Colais P, Berti G, Bisanti L, Cadum E, et al. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *Eur Respir J*. 2013;42(2):304–13.
9. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(8):1059–71.
10. Karakatsani A, Analitis A, Perifanou D, Ayres JG, Harrison RM, Kotronarou A, et al. Particulate matter air pollution and respiratory symptoms in individuals having either asthma or chronic obstructive pulmonary disease: A European multicentre panel study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2012;11(1):1–16.
11. Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airoidi L, et al. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer*. 2006;119(1):169–74.
12. Conti S, Harari S, Caminati A, Zanobetti A, Schwartz JD, Bertazzi PA, et al. The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *Eur Respir J* [Internet]. 2018;51(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00397-2017>

13. Practice C. American thoracic society statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):787–97.
14. Gehring U, Cyrus J, Sedlmeir G, Brunekreef B, Bellander T, Fischer P, et al. Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J.* 2002;19(4):690–8.
15. Pan G, Zhang S, Feng Y, Takahashi K, Kagawa J, Yu L, et al. Air pollution and children's respiratory symptoms in six cities of Northern China. *Respir Med [Internet].* 2010;104(12):1903–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.07.018>
16. Shah SD, Cocker DR, Miller JW, Norbeck JM. Emission Rates of Particulate Matter and Elemental and Organic Carbon from In-Use Diesel Engines. *Environ Sci Technol.* 2004;38(9):2544–50.
17. Groneberg-Kloft B, Kraus T, Van Mark A, Wagner U, Fischer A. Analysing the causes of chronic cough: Relation to diesel exhaust, ozone, nitrogen oxides, sulphur oxides and other environmental factors. *J Occup Med Toxicol.* 2006;1(1):1–8.
18. Koo LC, Ho JHC, Ho CY, Matsuki H, Shimizu H, Mori T, et al. Personal exposure to nitrogen dioxide and its association with respiratory illness in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(5 I):1119–26.
19. Kattan M, Gergen PJ, Eggleston P, Visness CM, Mitchell HE. Health effects of indoor nitrogen dioxide and passive smoking on urban asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):618–24.
20. Vuille JC, Sennhauser FH, Neu U, Kunzle T, Grize L, Gassner M, et al. Respiratory Health and Long-term Exposure to Air Pollutants in Swiss Schoolchildren. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):122–9.
21. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. *Pneumologie.* 1997;51(12):1105–6.
22. Bhalla DK. Ozone-induced lung inflammation and mucosal barrier disruption: Toxicology, mechanisms, and implications. *J Toxicol Environ Heal - Part B Crit Rev.* 1999;2(1):31–86.
23. Mudway IS, Kelly FJ. Ozone and the lung: A sensitive issue. *Mol Aspects Med.* 2000;21(1–2):1–48.
24. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet.* 2002;360(9341):1233–42.
25. Oberdörster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000;74(1):1–8.
26. Zhang J, Smith KR. Indoor air pollution: A global health concern. *Br Med Bull.* 2003;68:209–25.
27. Jiang XQ, Mei XD, Feng D. Air pollution and chronic airway diseases: What should people know and do? *J Thorac Dis.* 2016;8(1):E31–40.
28. Zhao P, Yu KP, Lin CC. Risk assessment of inhalation exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in Taiwanese workers at night markets. *Int Arch Occup Environ Health.* 2011;84(3):231–7.
29. Finkelman RB, Belkin HE, Zheng B. Health impacts of domestic coal use in China. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(7):3427–31.
30. Wang J, Meisenberg O, Chen Y, Karg E, Tschiersch J. Mitigation of radon and thoron decay products by filtration. *Sci Total Environ [Internet].* 2011;409(19):3613–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.06.030>
31. Maier KL, Alessandrini F, Beck-Speier I, Hofer TPJ, Diabaté S, Bitterle E, et al. Health effects of ambient particulate matter - Biological mechanisms and inflammatory responses to in vitro and in vivo particle exposures. *Inhal Toxicol.* 2008;20(3):319–37.
32. Deering-Rice CE, Shapiro D, Romero EG, Stockmann C, Bevans TS, Phan QM, et al. Activation of transient receptor potential ankyrin-1

- by insoluble particulate Material and Association with asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;53(6):893–901.
33. 33. Biring SS, Parker D, Brightling CE, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Induced Sputum Inflammatory Mediator Concentrations in Chronic Cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(1):15–9.
34. 34. Grace M, Birrell MA, Dubuis E, Maher SA, Belvisi MG. Transient receptor potential channels mediate the tussive response to prostaglandin E2 and bradykinin. *Thorax.* 2012;67(10):891–900.
35. 35. Liu M, Liu K, Zhu N, Xia J, Chen X. Inflammatory mediators in induced sputum and airway hyperresponsiveness in cough variant asthma during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Mediators Inflamm.* 2012;2012.
36. 36. Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *NeuroImmune Biol.* 2003;3(C):437–49.
37. 37. Paton JFR. Pattern of cardiorespiratory afferent convergence to solitary tract neurons driven by pulmonary vagal C-fiber stimulation in the mouse. *J Neurophysiol.* 1998;79(5):2365–73.
38. 38. Altman KW, Noordzij JP, Rosen CA, Cohen S, Sulica L. Neurogenic cough. *Laryngoscope.* 2015;125(7):1675–81.
39. 39. Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T, Feinstein A, Chang AB, Newcombe PA, et al. Somatic cough syndrome (previously referred to as psychogenic cough) and tic cough (previously referred to as habit cough) in adults and children: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2015;148(1):24–31.
40. 40. Haydour Q, Alahdab F, Farah M, Barrionuevo P, Vertigan AE, Newcombe PA, et al. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: A systematic review. *Chest* [Internet]. 2014;146(2):355–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0795>
41. 41. Waked M, Salame J, Khayat G, Salameh P. Correlates of COPD and chronic bronchitis in nonsmokers: Data from a cross-sectional study. *Int J COPD.* 2012;7:577–85.
42. 42. Vandenas O, Wiszniewska M, Raulf M, De Blay F, Gerth Van Wijk R, Moscato G, et al. EAACI position paper: Irritant-induced asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(9):1141–53.
43. 43. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Katz PP, Balmes J, Sidney S, et al. revisited. 2009;64(1):6–12.



Campagna culturale ed educativa realizzata con il contributo non condizionato di

