



# Tosse Cronica nelle ILDs

## Introduzione

La tosse cronica, definita come una tosse che persiste per più di 8 settimane, è tra i sintomi più frequenti e di maggior peso sulla qualità di vita dei pazienti con un'interstiziopatia polmonare. Essa inoltre è nella maggior parte dei casi intrattabile e quindi di grande impatto fisico, fisiologico e sociale [1].

La tosse cronica nelle interstiziopatie polmonari è poco trattata negli studi.

In questo documento, per semplicità, affronteremo l'argomento differenziando il sintomo nelle interstiziopatie più frequenti, ossia la fibrosi polmonare idiopatica, sarcoidosi, polmonite da ipersensibilità e ILD associata alla sclerosi sistemica.

## La Tosse

La tosse è un meccanismo protettivo di rimozione di sostanze nocive dalle vie aeree ed è caratterizzata da tre fasi: inspiratoria, espiratoria forzata a glottide chiusa e a glottide aperta [2]. I trigger, meccanici e chimici, sono: stimolo sensorio vagale da laringe e albero tracheobronchiale, convergenza di segnali nel nucleo del tratto solitario e processati nel centro di controllo respiratorio nel midollo allungato, e nei rami efferenti motori nel vago, frenico e nervi spinali dei muscoli laringo-toraco-addomino-pelvici [3]. I centri corticali superiori possono modificare la risposta. Diversi pathway sono coinvolti in questo meccanismo e possono essere in generale classificati in:

- *evocati meccanicamente (fibre tracheali sensitive A-delta o recettori della tosse e meccanosensori delle vie aeree) e*
- *evocati chimicamente (fibre C broncopolmonari e fibre A-delta chemosensoriali)*

L'attivazione dei recettori della tosse e delle fibre C broncopolmonari attiva il meccanismo della tosse, questi recettori non sono sensibili alla capsaicina e all'anestesia rispetto alle fibre C. La famiglia di recettori che determinano variazioni transitorie di potenziale (TRP) sono espressi sui nervi sensoriali delle vie aeree e sono direttamente attivati da stimoli meccanici, chimici e termici. Essi sono coinvolti anche nelle interstiziopatie polmonari. Anche i recettori P2X2/3 sono espressi nelle fibre sensoriali delle vie aeree. Sorprendentemente nessuno studio è stato condotto sulla distribuzione o risposta all'attivazione di questi recettori nelle interstiziopatie polmonari [4].

## La tosse nelle interstiziopatie polmonari

### *IPF*

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è la più frequente tra le polmoniti interstiziali idiopatiche (IIPs). È più comune negli uomini anziani con una storia di fumo di sigaretta; è caratterizzata da una distorsione progressiva parenchimale con una sopravvivenza media di circa 3 anni, nonostante ci sia una grande variabilità nella progressione della malattia [5].

Più dell'80% dei pazienti con IPF ha una tosse cronica. Ryerson et al. hanno creato un database di 242 pazienti con IPF ed esaminato l'associazione clinica e il valore

prognostico della tosse. Inaspettatamente, la tosse era più comune nei non fumatori e negli individui con malattie più avanzate e si è dimostrato come un predittore indipendente di progressione della malattia [6]. Come in altre patologie respiratorie, la tosse nell'IPF si ha prevalentemente durante il giorno [7]. Questo può essere dovuto al fatto che il sonno stesso è potentemente inibitorio per la tosse. Nell'IPF, la tosse intrattabile, oltre alla disabilità della dispnea, ha un impatto importante sulla qualità di vita e non deve essere sottovalutata. Le misure della qualità della vita forniscono informazioni preziose oltre ai parametri fisiologici e sono sempre più impiegate nella ricerca negli outcomes incentrati sul paziente in ciò che lo debilita ed è estremamente difficile da trattare.

Può stupire il fatto che la tosse sia un sintomo così prominente nei pazienti con IPF, una malattia che tradizionalmente coinvolge esclusivamente l'interstizio alveolare, dove l'innervazione neuronale è scarsa. Tuttavia, ci sono una serie di meccanismi che possono svolgere un ruolo nella patogenesi della tosse. L'associazione genetica tra un polimorfismo promotore nel gene MUC5B (che codifica una delle principali mucine delle vie aeree), e sia l'IPF familiare che sporadico, e la sovraespressione di MUC5B nelle piccole vie aeree e nelle cisti nell'IPF, evidenzia un ruolo delle vie aeree periferiche nell'IPF che era stato finora sottovalutato. È interessante notare che l'allele minore (T) è associato a un rischio di IPF notevolmente aumentato, ma è anche legato a un tasso di declino più lento e a una migliore sopravvivenza. L'espressione aumentata di MUC5B nelle vie aeree distali non è osservata nel modello fibrotico dell'NSIP, sia idiopatica che associata a sclerodermia, suggerendo che questo meccanismo è specifico per l'IPF [8]. Sono richiesti ulteriori studi per confermare che la variante MUC5B sia anche associata ad una maggiore prevalenza della tosse come suggerito da Scholand et al [9]. La proliferazione delle cellule bronchiolari specifica dell'IPF rispetto ad altri modelli di ILD era stata originariamente segnalata da Chilosi et al. [10], confermata da studi più recenti [11]. L'attivazione dei meccanismi neurologici della tosse potrebbe svolgere un ruolo cruciale. L'aumento del riflesso della tosse alla capsaicina inalata e alla sostanza P, indipendente dalla riduzione del volume, è osservato nei pazienti con IPF ed è parallelo a livelli elevati di fattori neurotrofici, fattore di crescita nervosa (NGF) e neurotrofici derivati dall'encefalo (BDNF), nell'espettorato indotto e nel tessuto polmonare, suggerendo un aumento della regolazione delle fibre C sensoriali e/o una soglia ridotta alla stimolazione neuronale del riflesso della tosse nelle vie aeree più prossimali, dando origine al concetto di neuroplasticità [12]. La recente scoperta di un microbioma polmonare alterato nei pazienti con IPF potrebbe suggerire la distruzione epiteliale e l'esposizione sensoriale dei nervi come un altro potenziale meccanismo per una risposta esagerata alla tosse [13], come è stato osservato in soggetti sani giapponesi esposti alla sostanza P a seguito di un'infezione del tratto respiratorio superiore [14].

Ulteriori meccanismi dovrebbero includere bronchiectasie da trazione, una dilatazione delle vie aeree più grandi associate alla fibrosi circostante, facilmente identificabili sulla TC, legate ad alterazioni della struttura delle vie aeree che potrebbero contribuire in modo significativo alla patogenesi della tosse. È stato anche dimostrato che le percussioni meccaniche della parete toracica con un oscillatore elettrico cutaneo hanno dimostrato di indurre la tosse in pazienti con IPF rispetto ai controlli sani, in particolare se applicati alle zone basali, che sono preferibilmente coinvolte. Queste osservazioni sostengono l'ipotesi che la distorsione architetturale dell'albero bronchiale possa sensibilizzare o attivare sensori meccanici dell'arco riflesso della tosse o interrompere le vie neuronali inibitorie di tipo C, con una conseguente risposta esagerata della tosse in questi individui [15].

### *ILD granulomatose*

#### Sarcoidosi

La sarcoidosi è una condizione caratterizzata da infiammazione granulomatosa non-caseosa in assenza di una causa infettiva o infiltrativa. La sarcoidosi presenta una vasta gamma di sintomi che riflettono il potenziale di un coinvolgimento multisistemico. Il coinvolgimento polmonare è osservato in oltre il 90% dei pazienti

con sarcoidosi e può colpire sia le vie respiratorie superiori che inferiori. La prevalenza della tosse è stimata tra il 30 e il 50% [16]. Si ritiene che la patogenesi della tosse sia legata principalmente ad una combinazione di coinvolgimento parenchimale che porta alla distorsione delle vie aeree e all'infiammazione granulomatosa della mucosa che causa una limitazione del flusso e iperreattività [17]. Invece i granulomi tendono a seguire una distribuzione perilinfatica e sono quindi invasivi in associazione con i fasci bronchiolo-arteriosi. Una tosse più intensa è osservata tra i pazienti con tracheite granulomatosa rispetto a quelli senza. Inoltre, il coinvolgimento delle vie aeree aumenta man mano che la malattia parenchimale progredisce. L'aumento dell'espressione delle neurotrofine (fattore di crescita nervosa, fattore neurotrofico derivato dall'encefalo, neurotrofina-3) e delle trascrizioni dei recettori ad alta affinità per le neurotrofine (TrkA-C) sono state misurate nelle cellule del lavaggio broncoalveolare (macrofagi, cellule T CD4 e CD8) e nei granulomi dei pazienti con sarcoidosi, suggerendo che la neuromodulazione delle vie aeree possa essere un meccanismo per un riflesso della tosse intensificato [18]. L'adenopatia che causa la compressione estrinseca può raramente essere la causa principale dei sintomi [19]. L'iperreattività delle vie aeree è stata segnalata con tassi variabili da una serie di studi, con la stima più frequentemente segnalata di circa il 20%, e può essere la causa della tosse in una percentuale di pazienti [20].

### Polmonite da ipersensibilità

La polmonite da ipersensibilità (HP) è caratterizzata da un'infiammazione granulomatosa broncocentrica dovuta a una risposta immunitaria esagerata (prevalentemente di tipo IV) in seguito alla ripetuta inalazione di un antigene. L'HP è tradizionalmente classificata in forme acute, sub-acute e croniche (fibrotiche), tutte associate alla tosse. La patogenesi della tosse in questa condizione è poco compresa e si pensa che sia legata in parte alla limitazione del flusso aereo a causa della bronchiolite nella malattia non fibrotica. È possibile che molti dei meccanismi della tosse che si hanno nell'IPF possano essere rilevanti in altre ILD fibrosanti, tra cui l'HP fibrotica. Infatti, una percentuale di pazienti con HP fibrotica ha un decorso clinico e una progressione della malattia simile agli individui con IPF [21].

### *ILD associate alle connettivopatie*

Le manifestazioni polmonari legate ad una malattia reumatica sottostante rappresentano una percentuale significativa dei pazienti con patologia respiratoria. Oltre alla tosse associata a una ILD, c'è una serie di potenziali meccanismi che contribuiscono ad essa. Nella sindrome di Sjogren, la tosse può verificarsi come conseguenza della distruzione linfocitica della mucosa epiteliale ghiandolare tracheale che causa la secchezza delle vie aeree o xerotrachea, o può essere associata ad un'infiammazione linfocitica con iperreattività bronchiale. La distinzione tra i due è rilevante in quanto il trattamento varia, ad esempio la lubrificazione topica sotto forma di soluzione salina nebulizzata per la xerotrachea, e la terapia corticosteroidica inalatoria o sistemica per l'infiammazione linfocitica [22]. Poiché la sclerodermia è la connettivopatia più comunemente associata ad una interstiziopatia, è stata la più studiata, anche in termini dei meccanismi della tosse cronica. Un riflesso della tosse incrementato è osservato nei pazienti con sclerosi sistemica dopo l'inalazione di capsaicina e soluzioni povere di cloro, e questo era mediato da fibre C non mielinizzate e A-delta mielinizzate nei porcellini d'India [23]. L'innervazione sensoriale è prevalentemente delle vie aeree prossimali e i meccanismi della stimolazione neurogenica nei pazienti con sclerosi sistemica possono essere legati ad un quadro infiammatorio come si può vedere nel lavaggio broncoalveolare o a lesioni alle fibre C polmonari, che inibiscono il riflesso della tosse nei gatti anestetizzanti [24]. Esiste una correlazione positiva tra l'estensione della fibrosi e la frequenza e gravità della tosse, che risponde alla terapia immunosoppressiva con ciclofosfamide [25]. Così la distorsione architetturale delle vie aeree può anche promuovere la neuroplasticità in modo simile a quanto ipotizzato nell'IPF. Inoltre, i pazienti hanno spesso dismobilità e dilatazione esofagea con reflusso gastro-esofageo.

## Cofattori nella tosse nelle ILDs

Una serie di condizioni comuni può aggravare la tosse nelle malattie polmonari interstiziali e una valutazione approfondita deve essere effettuata includendo: sindrome della tosse delle vie aeree superiori (rinosinusite), reflusso gastro-esofageo, e tosse da farmaci (ad es. inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). La rinosinusite è caratterizzata da uno scolo retronasale (post-nasal drip - PND) e può essere trattata con uno steroide nasale, antistaminico o decongestionante (ad esempio pseudoefedrina). Tuttavia, si sostiene che il PND non è necessariamente una causa di tosse, piuttosto un indice di patologia coesistente [26]. Gli ACE-inibitori sono comunemente utilizzati nelle malattie cardiovascolari e possono causare una tosse cronica secondaria all'accumulo di bradichinina. L'insorgenza di una tosse legata all'uso di un ACE-inibitore dovrebbe richiedere la sostituzione del farmaco con un agente alternativo. Questo spesso si traduce nella risoluzione della tosse, ma non necessariamente con un effetto immediato [27].

### *Il ruolo del reflusso gastro-esofageo (GERD) nelle ILDs*

È ormai noto che il reflusso GE sia una delle cause più comuni di tosse cronica. GERD può indurre la tosse attraverso una serie di meccanismi pato-biologici. Il reflusso acido e non acido può irritare il tratto respiratorio agendo come uno stimolo diretto per la tosse. La laringe è scarsamente protetta dagli effetti del GERD ed è vulnerabile all'esposizione al contenuto gastrico, comprese molecole altamente irritanti come gli enzimi proteolitici e i sali biliari. Se il contenuto gastrico riesce ad attraversare la laringe per accedere alle vie aeree inferiori, il riflesso della tosse viene nuovamente stimolato. Insieme a questi meccanismi diretti, ci sono anche meccanismi indiretti che implicano i nervi vagali afferenti condivisi tra l'esofago e le vie aeree che convergono al tronco encefalico. Questa unione tra l'esofago e le vie respiratorie è stata definita riflesso esofageo-bronchiale e il lavoro in questo campo ha portato al suggerimento che la stimolazione dell'esofago distale con il contenuto gastrico sia sufficiente di per sé a causare la tosse [28]. GERD è molto comune nei pazienti con ILD. In uno studio su 65 pazienti ben caratterizzati con fibrosi polmonare idiopatica (IPF), sono stati rilevati livelli anomali di reflusso acido nell'87% di quelli studiati [29]. È interessante notare che in molti di questi pazienti, il reflusso acido era clinicamente silente e in 12 dei 19 pazienti che stavano già ricevendo il trattamento con inibitore di pompa protonica (PPI) per GERD, il reflusso acido persisteva. Savarino e colleghi hanno confrontato la presenza di GERD e aspirazione gastrica in pazienti consecutivi con IPF, pazienti con ILD non-IPF e controlli sani dimostrando che i pazienti con IPF avevano un reflusso gastro-esofageo acido e non-acido significativamente più frequente rispetto ai pazienti con ILD non IPF, che a sua volta erano di più rispetto ai controlli. Il gruppo ha trovato livelli più elevati di acido biliare e di pepsina nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) del gruppo di pazienti con IPF concludendo che questo gruppo è a più alto rischio di aspirazione polmonare di contenuto gastrico [30]. GERD è particolarmente rilevante nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc) dove si stima che la dismotilità esofagea sia un problema in oltre l'85% dei pazienti [31]. Nei pazienti con ILD associata a SSc (SSc-ILD), il peggioramento del GERD è stato associato ad una fibrosi polmonare più grave. Tuttavia, in un successivo studio di pazienti affetti da SSc-ILD da parte di Gilson e colleghi, la gravità del coinvolgimento esofageo non è stata associata al declino della funzionalità polmonare, una volta che è stata presa in considerazione la gravità dell'ILD di base, anche se solo un piccolo numero di pazienti aveva un'estesa ILD [32]. Mentre nessuno di questi studi si è concentrato specificamente sulla tosse, rispetto alla fibrosi polmonare, i risultati disparati osservati suggeriscono che GERD può essere rilevante in un sottoinsieme di individui con SSc-ILD.

È richiesto ancora uno studio più ampio controllato del trattamento del GERD in ILD per valutare i benefici sulla fibrosi polmonare o sulla tosse. In un'analisi retrospettiva dei dati di tre studi IPF controllati randomizzati, Lee e colleghi hanno diviso i pazienti dei bracci placebo in due gruppi; coloro che assumono un PPI o un bloccante di H<sub>2</sub> e quelli che non assumono un trattamento antiacido. A 30 settimane,

i pazienti sottoposti a trattamento di soppressione dell'acido al basale hanno avuto una significativa riduzione del declino della funzionalità polmonare, con un calo medio di FVC di 60 mL comparato a 120 mL per quelli non in trattamento [33]. Tuttavia, non si è riportata alcuna differenza nella sopravvivenza o nella progressione della malattia tra pazienti con o senza trattamento PPI nei bracci placebo degli studi del Pirfenidone [34] e Nintedanib [35]. Bisogna notare che in un piccolo studio di pazienti IPF in cui è stata misurata l'impedenza esofagea, la maggior parte del reflusso era non acido al contrario dell'acido. Il trattamento con IPP ad alta dose ha paradossalmente aumentato il reflusso non acido e, anche se riduce il reflusso acido, non ha avuto alcun effetto sulla tosse [36].

## La terapia della tosse nelleILDs

Il trattamento della tosse è legato al processo interstiziale sottostante, quando possibile, oltre a colpire cofattori come rinosinusite e reflusso gastroesofageo. A seconda del tipo diILD sottostante, ci può essere un elemento di malattia reversibile, e il trattamento dell'ILD sottostante (e/o la rimozione di potenziali esposizioni causali nel caso di HP) può anche portare a un miglioramento della tosse. Tuttavia, purtroppo, la riduzione della tosse rimane difficile nella maggior parte dei pazienti conILD, anche a causa della natura progressiva e irreversibile nelleILDs come l'IPF. Inoltre, abbiamo una comprensione limitata dei meccanismi patogeni coinvolti e dei potenziali bersagli farmacologici che potrebbero essere sfruttati. I farmaci oppioidi sono spesso prescritti ma con benefici limitati, anche se il loro uso in combinazione con altre terapie palliative rimane importante nelle fasi più avanzate della fibrosi polmonare [37].

### *Fibrosi polmonare idiopatica*

Hope-Gill et al. hanno dimostrato una ridotta gravità della tosse e sensibilità alla capsaicina inalata e alla sostanza P dopo un mese di prednisolone a 40 mg una volta al giorno in tutti i 6 pazienti trattati con IPF [12]. Tuttavia, gli steroidi possono causare significativi effetti collaterali e le linee guida ne raccomandano l'uso solo in determinate condizioni [38]. Inoltre, lo studio è stato limitato da piccoli numeri e dalla mancanza di un gruppo di controllo. Pirfenidone, un agente anti-fibrotico, e Nintedanib, un inibitore delle tirosin-chinasi, sono gli unici farmaci che hanno dimostrato di rallentare la progressione nei pazienti con IPF fino ad oggi. Ci sono dati limitati che suggeriscano che Pirfenidone possa alleviare la tosse in un sottoinsieme di pazienti con compromissione della funzionalità polmonare da lieve a moderata [39].

La talidomide è un potente agente immunomodulatore con potenziale anti-angiogenico. In un primo studio progettato per valutare il potenziale di talidomide come farmaco per l'IPF, è stato notato che i pazienti in trattamento hanno sperimentato un miglioramento dei sintomi della tosse [40]. Anche se questo studio non è stato creato per valutare questo endpoint, ha fornito la base per uno studio di controllo randomizzato progettato per valutare l'efficacia della talidomide come agente anti-tussivo nell'IPF, mostrando di ridurre l'intensità. Anche se limitato da un numero ridotto (solo 20 pazienti) e la sua natura su singolo centro, questo studio supporta l'uso di talidomide nella tosse indotta dall'IPF [41]. Nel loro insieme, sono necessarie ulteriori ricerche.

### ILD granulomatose

Non sono stati eseguiti studi controllati randomizzati dedicati al trattamento della tosse nei pazienti conILD granulomatose. Una revisione sistematica che valuta l'efficacia del corticosteroide (orale o inalato) in individui con sarcoidosi polmonare includeva 13 studi controllati randomizzati di metodologia variabile [42]. Gli autori hanno concluso un miglioramento dei sintomi (compresa la tosse), dell'RX torace e della spirometria in un periodo di 3-24 mesi, anche se i risultati non potevano essere estrapolati in modo affidabile per determinare l'effetto sulla progressione della malattia oltre i 2 anni. Una valutazione rischio-beneficio deve essere fatta sull'introduzione della terapia steroidea, in particolare se somministrato per via orale.

Nei pazienti con polmonite da ipersensibilità, il pilastro del trattamento è alla gestione della condizione sottostante, con l'evitamento dell'agente sensibilizzante, nei casi in cui questo venga identificato, insieme alla terapia immunosoppressiva e/o corticosteroidi [43].

### *Sclerosi sistemica*

Nei pazienti con SSc-ILD progressiva, il trattamento con ciclofosfamide è associato alla stabilizzazione dell'FVC ad un anno rispetto al placebo, con un miglioramento rispetto al placebo visto nei pazienti con ILD più estesa [44]. Nello studio Scleroderma Lung Study I (SLS I), la frequenza e la gravità della tosse hanno risposto favorevolmente al trattamento di 12 mesi con ciclofosfamide orale. Questo beneficio non era più presente dopo un anno dall'interruzione del trattamento, parallelamente al peggioramento dell'FVC, suggerendo che è necessario un trattamento continuo con agenti immunosoppressivi alternativi. Probabilmente quindi il miglioramento nella tosse deriva dal trattamento dell'ILD sottostante. Tuttavia, c'è un numero sottostante di pazienti con tosse che non risponde in modo soddisfacente ai trattamenti disponibili.

## Trattamento mirato ai pathways nervosi

Un'etiologia neuropatica per la tosse è suggerita da un miglioramento della tosse idiopatica cronica dopo il trattamento con amitriptilina [45] e Gabapentin [46] e si pensa che un'azione sul sistema nervoso centrale medi questo effetto in parte. La lidocaina nebulizzata è risultata utile nei pazienti con tosse refrattaria anche se il suo uso nella malattia polmonare interstiziale è aneddótico [47]. La famiglia di recettori TRP presenti sui nervi vagali sensoriali dell'arco riflesso della tosse offrono uno di questi obiettivi farmacologici e aprono le porte a nuovi antagonisti [48].

## Conclusioni

Sono stati fatti progressi nella comprensione della patologia della tosse cronica [49]. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per chiarire i complessi percorsi coinvolti nella patogenesi della tosse cronica nell'ILD. Si spera che questo porterà all'identificazione di nuovi agenti terapeutici per alleviare questo sintomo invalidante e spesso intrattabile.

## Bibliografia

- [1] S. Faruqi, R.D. Murdoch, F. Allum, A.H. Morice, On the definition of chronic cough and current treatment pathways: an international qualitative study, *Cough* 10 (2014) 5.
- [2] K.F. Chung, I.D. Pavord, Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough, *Lancet* 371 (9621) (2008) 1364–1374.
- [3] J.G. Widdicombe, Neurophysiology of the cough reflex, *Eur. Respir. J.* 8 (7) (1995) 1193–1202.
- [4] I. Pintelon, I. Brouns, I. De Proost, F. Van Meir, J.P. Timmermans, D. Adriaensen, Sensory receptors in the visceral pleura: neurochemical coding and live staining in whole mounts, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 36 (5) (2007) 541–551.
- [5] J. Gribbin, R.B. Hubbard, I. Le Jeune, C.J. Smith, J. West, L.J. Tata, Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK, *Thorax* 61 (11) (2006) 980–985.
- [6] C.J. Ryerson, M. Abbritti, B. Ley, B.M. Elicker, K.D. Jones, H.R. Collard, Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis, *Respirology* 16 (6) (2011) 969–975.
- [7] A.L. Key, K. Holt, A. Hamilton, J.A. Smith, J.E. Earis, Objective cough frequency in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *Cough* 6 (2010) 4.

- [8] N.K. Harrison, Idiopathic pulmonary fibrosis: a nervous cough?, *Pulm. Pharmacol. Ther.* 17 (6) (2004) 347–350.
- [9] M.B. Scholand, R. Wolff, P.F. Crossno, et al., Severity of cough in idiopathic pulmonary fibrosis is associated with MUC5 B genotype, *Cough* 10 (2014) 3.
- [10] M. Chilosi, V. Poletti, A. Zamò, et al., Aberrant Wnt/beta-catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis, *Am. J. Pathol.* 162 (5) (2003) 1495–1502.
- [11] A. Prasse, Unexpected contribution of airway-derived epithelial cells to IPF progression, in: *ERS Congress Symposium, 2015*.
- [12] B.D. Hope-Gill, S. Hilldrup, C. Davies, R.P. Newton, N.K. Harrison, A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168 (8) (2003) 995–1002.
- [13] P.L. Molyneaux, M.J. Cox, S.A. Willis-Owen, et al., The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 190 (8) (2014) 906–913.
- [14] U. Katsumata, K. Sekizawa, H. Inoue, H. Sasaki, T. Takishima, Inhibitory actions of procaterol, a beta-2 stimulant, on substance P-induced cough in normal subjects during upper respiratory tract infection, *Tohoku J. Exp. Med.* 158 (1) (1989) 105–106.
- [15] R.M. Jones, S. Hilldrup, B.D. Hope-Gill, R. Eccles, N.K. Harrison, Mechanical induction of cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *Cough* 7 (2011) 2.
- [16] N.K. Harrison, Cough, sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis: raw nerves and bad vibrations, *Cough* 9 (1) (2013) 9.
- [17] V.S. Polychronopoulos, U.B. Prakash, Airway involvement in sarcoidosis, *Chest* 136 (5) (2009) 1371–1380.
- [18] A. Ricci, S. Mariotta, C. Saltini, et al., Neurotrophin system activation in bronchoalveolar lavage fluid immune cells in pulmonary sarcoidosis, *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis.* 22 (3) (2005) 186–194.
- [19] R.P. Baughman, R. Shipley, S. Desai, et al., Changes in chest roentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation, *Chest* 136 (2) (2009) 526–535.
- [20] F. Shora, A. Menzies-Gow, N. Goh, E. Renzoni, The airways and Sarcoidosis, in: D. Mitchell, A. Wells, S. Spiro, D. Moller (Eds), *Sarcoidosis*, Hodder Arnold, United Kingdom, 2012, pp. 203–213.
- [21] J.S. Vourlekis, M.I. Schwarz, R.M. Cherniack, et al., The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis, *Am. J. Med.* 116 (10) (2004) 662–668.
- [22] M. Kokosi, E.C. Riemer, K.B. Highland, Pulmonary involvement in Sjögren syndrome, *Clin. Chest Med.* 31 (3) (2010) 489–500.
- [23] A.J. Fox, P.J. Barnes, A. Dray, Stimulation of guinea-pig tracheal afferent fibres by non-isosmotic and low-chloride stimuli and the effect of frusemide, *J. Physiol.* 482 (Pt 1) (1995) 179–187.
- [24] M. Tatar, S.E. Webber, J.G. Widdicombe, Lung C-fibre receptor activation and defensive reflexes in anaesthetized cats, *J. Physiol.* 402 (1988) 411–420.
- [25] A.C. Theodore, C.H. Tseng, N. Li, R.M. Elashoff, D.P. Tashkin, Correlation of cough with disease activity and treatment with cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease: findings from the Scleroderma Lung Study, *Chest* 142 (3) (2012) 614–621.
- [26] A.H. Morice, Post-nasal drip syndrome—a symptom to be sniffed at?, *Pulm. Pharmacol. Ther.* 17 (6) (2004) 343–345.
- [27] K.E. Berkin, S.G. Ball, Cough and angiotensin converting enzyme inhibition, *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 296 (6632) (1988) 1279.
- [28] J.A. Smith, L.A. Houghton, The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes, *Cough* 9 (1) (2013) 12.
- [29] G. Raghu, T.D. Freudenberg, S. Yang, et al., High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis, *Eur. Respir. J.* 27 (1) (2006) 136–142.

- [30] E. Savarino, R. Carbone, E. Marabotto, et al., Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients, *Eur. Respir. J.* 42 (5) (2013) 1322–1331.
- [31] S. Weston, M. Thumshirn, J. Wiste, M. Camilleri, Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders, *Am. J. Gastroenterol.* 93 (7) (1998) 1085–1089.
- [32] M. Gilson, D. Zerkak, J. Wipff, et al., Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases, *Eur. Respir. J.* 35 (1) (2010) 112–117.
- [33] J.S. Lee, H.R. Collard, K.J. Anstrom, et al., Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials, *Lancet Respir. Med.* 1 (5) (2013) 369–376.
- [34] M. Kreuter, W. Wuyts, E. Renzoni, et al., Antacid therapy and progression free survival in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), in: *ERS Congress Symposium*, 2015.
- [35] G. Raghu, B. Crestani, Z. Bailes, R. Schlenker-Herceg, U. Costabel, Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib, in: *ERS Congress Symposium*, 2015.
- [36] C.E. Kilduff, M.J. Counter, G.A. Thomas, N.K. Harrison, B.D. Hope-Gill, Effect of acid suppression therapy on gastroesophageal reflux and cough in idiopathic pulmonary fibrosis: an intervention study, *Cough* 10 (2014) 4.
- [37] NICE, *Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, 2013.
- [38] K.K. Brown, Chronic cough due to chronic interstitial pulmonary diseases: ACCP evidence-based clinical practice guidelines, *Chest* 129 (suppl. 1) (2006), 180S–5S.
- [39] A. Azuma, Y. Taguchi, T. Ogura, et al., Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment, *Respir. Res.* 12 (2011) 143.
- [40] M.R. Horton, S.K. Danoff, N. Lechtzin, Thalidomide inhibits the intractable cough of idiopathic pulmonary fibrosis, *Thorax* 63 (8) (2008) 749.
- [41] M.R. Horton, V. Santopietro, L. Mathew, et al., Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial, *Ann. Intern Med.* 157 (6) (2012) 398–406.
- [42] N.S. Paramothayan, T.J. Lasserson, P.W. Jones, Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2005), (2): CD001114.
- [43] J.I. Kokkarinen, H.O. Tukiainen, E.O. Terho, Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung, *Am. Rev. Respir. Dis.* 145 (1) (1992) 3–5.
- [44] D.P. Tashkin, R. Elashoff, P.J. Clements, et al., Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease, *N. Engl. J. Med.* 354 (25) (2006) 2655–2666.
- [45] R.W. Bastian, A.M. Vaidya, K.G. Delsupehe, Sensory neuropathic cough: a common and treatable cause of chronic cough, *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 135 (1) (2006) 17–21.
- [46] N.M. Ryan, S.S. Birring, P.G. Gibson, Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 380 (9853) (2012) 1583–1589.
- [47] K.G. Lim, M.A. Rank, P.Y. Hahn, K.A. Keogh, T.I. Morgenthaler, E.J. Olson, Long-term safety of nebulized lidocaine for adults with difficult-to-control chronic cough: a case series, *Chest* 143 (4) (2013) 1060–1065.
- [48] S.J. Bonvini, M.A. Birrell, J.A. Smith, M.G. Belvisi, Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside, *Naunyn Schmiedeb. Arch. Pharmacol.* 388 (4) (2015) 401–420.
- [49] Garner J, Geroge PM, Renzoni E. Cough in interstitial lung disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;35:122-128.doi:10.1016/j.pupt.2015.10.009.





Campagna culturale ed educativa realizzata con il contributo non condizionato di

