

Cough hypersensitivity and chronic cough

Kian Fan Chung, Lorcan McGarvey, Woo-Jung Song, Anne B. Chang

Kefang Lai, Brendan J. Canning, Surinder S. Birring, Jaclyn A. Smith¹ and

Stuart B. Mazzone

NATURE REVIEWS | **DiSEASE PRIMERS** | June 2022

Abstract

La tosse cronica è presente globalmente e si manifesta in tutti i gruppi di età. Questo disordine rappresenta una sfida per il trattamento in quanto molte condizioni polmonari e extrapolmonari possono presentarsi con tosse cronica e la tosse può essere anche presente senza alcuna identificabile causa sottostante o essere refrattaria alle terapie in grado di migliorare le condizioni associate. La maggior parte dei pazienti con tosse cronica presenta ipersensibilità alla tosse, caratterizzata da aumentata responsività neurale a una varietà di stimoli che affliggono le vie aeree e i polmoni e altri tessuti innervati da terminazioni di nervi comuni. L'ipersensibilità alla tosse si presenta con eccessiva tosse spesso in risposta a stimoli relativamente innocui dando origine a una significativa morbidità psicofisica che influisce in modo importante sulla qualità di vita dei pazienti. La comprensione dei meccanismi che contribuiscono alla tosse cronica e agli eccessivi attacchi di tosse in differenti popolazioni di pazienti e attraverso le diverse fasi della vita sta facendo progressi e ha contribuito allo sviluppo di nuove terapie per la tosse cronica nell'adulto. A causa delle differenze del tipo di patologia, degli organi coinvolti e dei fattori individuali dei pazienti, il trattamento della tosse cronica sta procedendo verso un approccio personalizzato e, in futuro, verso nuove vie per endotipizzare i pazienti con tosse possono rivelarsi di valore nel trattamento.

Riassunto

La tosse è uno dei più comuni sintomi per cui i pazienti si presentano al medico di famiglia e uno di più frequenti lamentati dai pazienti nei servizi di pneumologia e di allergologia. Nelle linee guida la tosse cronica è definita come tosse che persiste per più di otto settimane nell'adulto e più di quattro nei bambini; tuttavia in molti studi epidemiologici si definisce tosse cronica se di durata maggiore di tre mesi quindi manca un reale criterio clinico per distinguere la tosse cronica dalla tosse acuta e di conseguenza per le indagini epidemiologiche.

Nella pratica la tosse cronica è spesso una condizione di lunga durata e gravosa che persiste per molti anni e talvolta anche per decenni nonostante interventi medici esaustivi. Molte malattie polmonari e alcune extrapolmonari possono presentarsi con tosse cronica rendendo impegnativi la diagnosi e il trattamento. Inoltre il 40% dei pazienti adulti inviati a una valutazione specialistica non presenta una causa identificabile (tosse cronica inspiegabile) o presentano una tosse persistente

nonostante un trattamento ottimale o senza condizioni associabili (tosse cronica refrattaria).

È opinione diffusa che la tosse cronica di qualsiasi eziologia nell'adulto rifletta una condizione di ipersensibilità caratterizzata da sforzi di tosse spesso scatenati da bassi livelli di esposizione a stimoli termali, meccanici o chimici. Distinti meccanismi che coinvolgono le vie nervose centrali e periferiche hanno un ruolo in questa ipersensibilità e sono alla base di stimolanti progressi nella scoperta di farmaci soppressivi della tosse.

L'eziologia e il trattamento della tosse sono diversi negli adulti e nei bambini e l'importanza delle ipersensibilità come meccanismo alla base della tosse cronica nei bambini rimane non chiarito.

L'articolo preso in esame è un Primer che quindi prende in considerazione i molteplici aspetti della tosse cronica e discute la prevalenza globale e i meccanismi patogenetici con particolare focus sulle cause più comuni di ipersensibilità alla tosse. Questo primer provvede una panoramica sul corrente stato dell'arte nelle raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento della tosse con commenti sui recenti progressi sull'ipersensibilità alla tosse e sulla tosse cronica che influiranno sui futuri trattamenti.

Dal punto vista epidemiologico, la tosse cronica colpisce circa il 10% degli adulti in varie popolazioni generali e in grado maggiore in Europa, America e Australia rispetto all'Asia.

Nei bambini la prevalenza della tosse cronica non è definita. In totale la prevalenza è valutata da 1,1% a 21,9%, variabilità dovuta in gran parte ai metodi di classificazione e all'età dei bambini presi in esame. Inoltre non si sa quale impatto possano avere le pregresse infezioni virali sulla tosse cronica tanto più che spesso la tosse era precedente all'infezione stessa. In generale si pensa che nei bambini la tosse cronica si aggiri intorno al 12%. Riguardo a bambini con tosse cronica seguiti da specialisti pneumologi pediatri, il 30,8% non aveva alcuna seria patologia polmonare e il 47% aveva bronchiti batteriche protratte.

Tra i **fattori di rischio**, si includono fattori di rischio ambientali, quali allergeni inquinamento, irritanti occupazionali che possono sensibilizzare e scatenare tosse cronica e fattori di rischio legati al paziente. Sesso ed età sono i fattori legati al paziente con una netta prevalenza della tosse cronica nelle donne di età compresa tra 60 e 70 anni per probabile maggiore sensibilità al riflesso della tosse rispetto ai maschi come dimostrato dal test del riflesso della tosse da capsicina o per maggiore attivazione della corteccia cerebrale somatosensoriale, fenomeno non presente nell'età giovanile. In Cina al contrario non vi sono differenze di età e di sesso per cui anche fattori genetici sono coinvolti.

Tra i **fattori clinici** si includono il fumo di sigaretta (anche se tra i pazienti che si rivolgono a un centro per la tosse cronica i fumatori sono una minoranza) e le infezioni da virus respiratori, come evidenziato da pazienti in seguito a infezione da

Sars-Cov-2 o dopo influenza H1N1. Anche l'infezione da Bordetella pertussis può essere associata a tosse prolungata, debilitante e di difficile trattamento.

In seguito sono descritti dettagliatamente i **meccanismi fisiopatologici** della tosse, sia come riflesso che come fenomeno sotto controllo cognitivo e volontario.

I meccanismi nervosi, la normale induzione della tosse, le vie che determinano il riflesso e le sostanze irritanti sono stati studiati in modelli animali; tuttavia questi studi sono stati contestati in quanto gli animali non presentano tosse spontanea o volontaria ma reagiscono solo a stimoli indotti. Inoltre farmaci che agiscono sulla ipersensibilità indotta non sono risultati utili nell'uomo.

Riguardo la **patogenesi**, sono riportati in modo approfondito i meccanismi neurologici centrali e periferici della tosse e gli stimoli in grado di determinarla.

Da ricordare che il diminuito metabolismo della bradichinina, un potente attivatore delle fibre vagali C, da parte degli ACE inibitori è uno dei meccanismi più frequenti di tosse cronica negli ipertesi trattati con questi farmaci.

L'asma come causa di tosse cronica è trattata ampiamente con un box esplicativo molto completo per sottolineare i punti essenziali delle nostre conoscenze.

Viene anche presa in considerazione l'ipersensibilità laringea nella genesi della tosse cronica con i metodi di studio e le possibilità terapeutiche.

Nella **parte clinica** vengono trattate le caratteristiche cliniche della tosse, le malattie polmonari e extrapolmonari in causa e l'**iter diagnostico** compresi protocolli di diagnosi per l'età pediatrica.

Per quanto riguarda il **trattamento** della tosse cronica, sono presi in esame tutti farmaci attualmente a disposizione, compresi gli effetti collaterali anche gravi degli stessi o le situazioni poco responsive ai farmaci. Tra le opzioni terapeutiche è inclusa la logopedia per quanto non se ne conoscano i meccanismi esatti d'azione.

Gli autori concludono che, a dispetto dei progressi nella comprensione della tosse cronica e del miglioramento degli studi farmacologici, la nostra comprensione della tosse cronica è ancora incompleta e presenta molti interrogativi. Multipli meccanismi e eziologie possono essere alla base dell'ipersensibilità alla tosse e probabilmente possono sottostare endotipi diversi la cui conoscenza permetterebbe una medicina personalizzata e efficace.

Al fine di una corretta fenotipizzazione e endotipizzazione con conseguente miglioramento dei trattamenti, gli autori auspicano la possibilità di effettuare trials clinici più omogenei e che superino l'importante effetto placebo riscontrato finora nelle sperimentazioni cliniche oltre ad estendere questi trials anche all'età pediatrica.

Commento

La tosse cronica ha sempre rappresentato un momento critico ai fini di un suo corretto trattamento e un punto di incontro tra allergologi e pneumologi che in un

certo numero di casi non riescono a risolvere il problema nonostante i trattamenti a disposizione utilizzati in modo ottimale. Talvolta il sintomo tosse non viene valutato attentamente per quanto sia estremamente pesante per il paziente e richiederebbe un attento esame anche con uso anche di appositi questionari ed eventuali test di screening e prevenzione.

Questo **Primer free su PMC** e quindi facilmente fruibile contiene tutte le informazioni attualmente conosciute sulla tosse cronica, sintomo talvolta trascurato ma molto gravoso per il paziente. Questo Primer, non eccessivamente lungo e molto completo, ricco di tabelle, figure, algoritmi diagnostici e box esplicativi, fa un punto sulle più attuali conoscenze intorno alla tosse cronica, ci fa ricordare nozioni magari dimenticate nel tempo e ci introduce al concetto di ipersensibilità alla tosse, situazione che può presentarsi in tutti i tipi di tosse, mediata da meccanismi nervosi periferici e centrali per cui sono necessari trattamenti combinati al di là dei trattamenti tradizionali, tra cui importante la logopedia.

L'uomo è l'unico appartenente al regno animale in grado di provocarsi e mantenere la tosse volontariamente o no e questa capacità inficia studi ottenibili sperimentalmente.

Al momento conosciamo dei meccanismi nervosi centrali e periferici di questa patologia ma molti altri restano sconosciuti nonostante il miglioramento delle tecniche e ci pongono sempre nuovi punti interrogativi.

Nell'articolo, oltre alle cause polmonari e extrapolmonari della tosse cronica e all'iter diagnostico necessario, sono presi in esame tutti i trattamenti attualmente disponibili di cui alcuni però risultano di scarsa utilità o gravati da eccessivi effetti collaterali.

Si cerca attualmente di endotipizzare i vari tipi di tosse cronica e di ipersensibilità alla tosse per darci un numero maggiore di farmaci, anche in fase avanzata di studio, con azioni precise sui vari distretti interessati ma per ora nulla che possa giungere rapidamente nelle mani del clinico.

Nell'articolo si insiste particolarmente sul rapporto asma/tosse e si riprende in considerazione la tosse come variante asma, cioè quei casi in cui la tosse è il primo sintomo dell'asma stessa e su cui i trattamenti anche ottimali possono risultare inefficaci tanto più che in laboratorio le vie della broncocostrizione e della tosse possono essere inibite separatamente.

Come allergologi spesso siamo contattati come prima linea dai pazienti con tosse cronica spesso asmatici o con altre patologie tussigene ben identificabili in cui i trattamenti anche più idonei non ottengono gli effetti sperati per cui è necessaria la collaborazione di altri specialisti.

Oppure, se abbiamo la fortuna di collaborare con un centro della tosse cronica, facciamo parte (talvolta iniziale) di un percorso diagnostico/terapeutico che vede coinvolti numerosi specialisti e l'inserimento di metodiche extra farmacologiche. Da questa collaborazione (pneumologo, otorinolaringoiatra, gastroenterologo,

dietologo, logopedista) si riesce a ottenere un risultato terapeutico totale favorevole anche fino all' 80% dei casi apparentemente irrisolvibili di tosse cronica e/o di ipersensibilità alla tosse.

Questo aggiornamento così approfondito, può aiutarci nella routine quotidiana nel ricercare le eventuali cause della tosse cronica (magari non le ricordiamo proprio tutte) oltre ad approfondirne la parte neurologica e ricordarci quanto siano importanti gli stimoli specifici e aspecifici e gli inquinanti ambientali a cui spesso non si pensa.

E così l'allergologo si trova davanti a questo work out aggiornato per stabilire le cause intra e extrapomonari della tosse cronica in modo da rivolgersi agli specialisti più idonei per aiutarlo nella gestione di un paziente allergico o non allergico ma sempre difficile a cui però possiamo migliorare notevolmente la qualità di vita. E come sempre questo comporta studio, conoscenza, attenzione e pazienza (tanta).