

25th October 2014

La tosse (Capitolo 3.0.2)



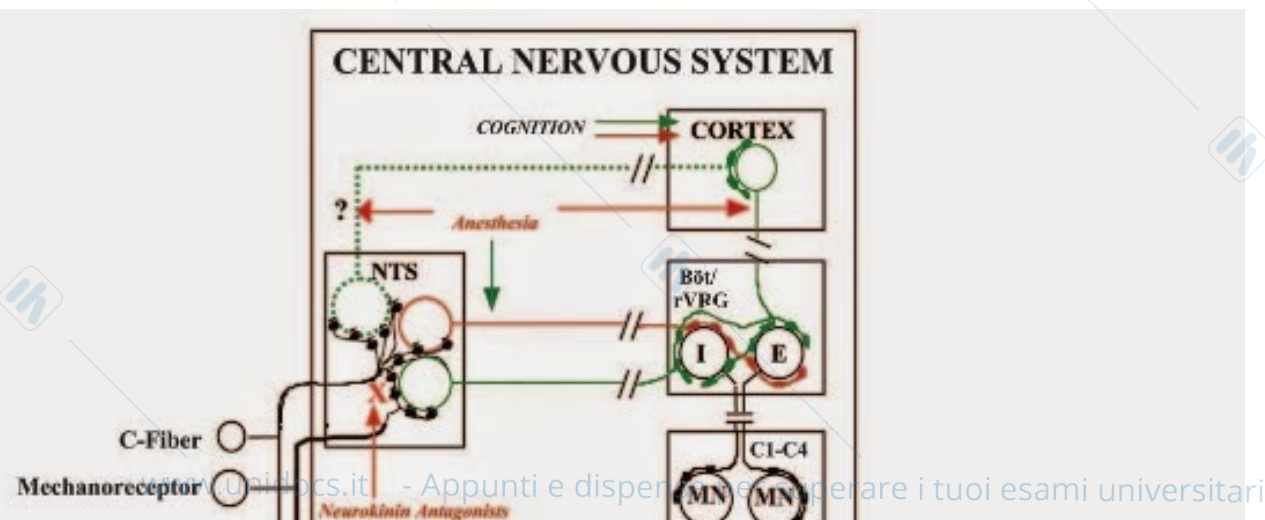
[<http://3.bp.blogspot.com/-1Wu-MHVeHWw/VEi3PwRRZ6I/AAAAAAAAABUw/VjV0Cn0IElo/s1600/Sulpizio-Family-Cardiovascular-Center-and-Thornton-Hospital-Expansion-design-interior-3-588x413.jpg>]

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Durante gli ultimi 25 anni si è andati ad analizzare più volte ed in diverse aree geografiche quali fossero le cause principali della tosse nella popolazione; partendo dall'assunto che sono relativamente ristrette le aree dotate di recettori/nervi in grado di scatenare il riflesso della tosse, il numero di possibili malattie è di entità facilmente definibile. Sempre negli ultimi 25 anni sono stati effettuati 11 differenti studi di frequenza sulle cause di tosse: il quadro compositivo delle diverse eziologie è estremamente variabile: esclusi i pazienti con tosse cronica da fumo o assunzione di ACE-inibitori, le categorie dominanti sono post-nasal drip syndrome, asma e MRGE (malattia da reflusso gastro-esofageo). Tali categorie hanno una frequenza che va dal **34%** al **94%** di tutte le cause eziologiche di tosse; seguono poi la bronchite eosinofila (13%-31%), le forme post-infettive (5-25%), le bronchiti (4-12%) e le forme miste/non diagnosticate. Accenneremo a queste forme nella seconda parte.

ANATOMIA DEL RIFLESSO TUSSIGENO:

La tosse occorre secondariamente a stimoli estremamente variabili, quali l'aspirazione, l'inalazione di particelle, la presenza di patogeni, l'accumulo di secrezioni, la presenza di postnasal drip o di infiammazione; spesso esistono pazienti che vedono compromesso o ridotto questo tipo di riflesso (in particolare gli anziani, i neonati, i trapiantati di polmone, i pazienti con paralisi neuromuscolari) con un maggiore rischio di sviluppare infezioni e polmoniti ab ingestis. La tosse svolge pertanto un **duplice ruolo**: da un lato svolge un ruolo **protettivo** nei confronti delle vie aeree e dei polmoni, mentre dall'altro può diventare eccessiva, non produttiva e **potenzialmente dannosa** per la mucosa aerea (soprattutto in corso di patologie come BPCO, MRGE, ecc...)



Diversi studi condotti su animali e su uomo hanno dimostrato che le afferenze vagali sono responsabili dell'inizio riflesso della tosse; le terminazioni nervose vagali sono abbondantemente distribuite nella mucosa/sottomucosa dell'albero tracheo-bronchiale e del polmone. In questa via afferente sono presenti diverse tipologie di recettori, in particolare i recettori ad adattamento rapido, ad adattamento lento e le fibre C.

Recettori ad adattamento rapido (RAR):

I RAR sono localizzati all'interno ed al di sotto dell'epitelio mucoso delle vie aeree intra/extrapulmonari; si caratterizzano per la loro rapida velocità di adattamento agli stimoli (1-2 secondi) ed una velocità di conduzione attorno agli 4-18 m/sec. La loro attivazione porta ad un broncospasmo riflesso ed alla secrezione di muco tramite la via parasimpatica. Sono recettori particolarmente sensibili al collasso polmonare, al broncospasmo, ed in misura indiretta, alle diverse sostanze chimiche pro-infiammatorie (secondariamente al broncospasmo provocato dalle stesse). Sono quindi definiti come "**recettori dinamici**" che rispondono ai cambiamenti delle proprietà meccaniche delle vie aeree. Sono recettori raramente attivi durante una normale respirazione, che vengono attivati dalle forze meccaniche dinamiche che accompagnano l'insufflazione/deflazione polmonare e divengono ancora più attivi nel caso ci sia un incremento importante del volume polmonare.

In diverse specie animali, però, si sono dimostrati attivi durante la normale respirazione; questo rende difficile comprendere come possano essere gli iniziatori del riflesso tussigeno. Probabilmente tutto questo è spiegabile pensando che i RAR siano coinvolti nel regolare la tosse, ma necessitino o di una via sinergica per dare il via alla tosse, oppure richiedano il **reclutamento di specifici sottopopolazioni** di RAR.

Recettori ad adattamento lento (SAR):

I SAR sono recettori con una distribuzione anatomica differente rispetto ai RAR (e solitamente sono distribuiti nella parete delle vie aeree), sono **molto sensibili alle forze meccaniche** che intervengono durante una normale respirazione; la loro attività incrementa durante l'inspirazione, ed il picco attivatorio si ha poco prima dell'inizio dell'espiazione. Sono fibre coinvolte nel riflesso di Hering-Breuer, che termina l'inspirazione ed inizia l'espiazione quando il polmone è adeguatamente insufflato. La loro attivazione porta ad una inibizione centrale delle respirazione e del drive colinergico, con una inibizione dell'attività frenica e del tono muscolare liscio. Tali recettori non svolgono un ruolo primario nello scatenamento del riflesso tussigeno, ma la loro profonda influenza sul pattern respiratorio può far pensare ad una loro influenza anche nel facilitare il pattern tussigeno ed in altri meccanismi difensivi delle vie aeree (un eccesso di precario facilita l'attività espiratoria per eccessiva attivazione di tali recettori).

Recettori tussigeni:

L'evidenze conflittuali che le Fibre C ed i RAR scatenino la tosse ha portato a pensare all'esistenza di recettori non ancora identificati, chiamati "**recettori tussigeni**", in grado di guidare in maniera primaria l'inizio del riflesso della tosse. Questi recettori putativi probabilmente sono mielinizzati e non sintetizzano neuropeptidi sotto condizioni normali, e questo ha portato a pensare che siano i **RAR extrapolmonari** (laringe, trachea, bronchi primari), la cui irritazione porta a tosse molto rapidamente.

Tali recettori sono assolutamente irresponsivi ai diversi stimoli spasmogeni, autacoidi, sostanza P, neurochinine, ecc..., così come sono irresponsivi ai normali stimoli meccanici (tranne se si superano pressioni ± 100 cm H₂O). Le fibre terminali sono localizzate in abbondanza **nella mucosa delle vie aeree**, con complessi dendritici arborescenti arrangiati in maniera circonferenziale all'asse delle vie aeree, solitamente fra il muscolo liscio e lo strato epiteliale, aderenti alla ECM. Entrambi i nervi Vago (destro e sinistro) rilasciano fibre ipsilaterali.

INTERAZIONI:

Interazione periferica:

Le Fibre C attivate rilasciano diverse sostanze (soprattutto la sostanza P e la neurochinina A) a partire dal terminale nervoso periferico, senza alcun coinvolgimento del SNC e senza generare alcun potenziale d'azione; tale meccanismo prende il nome di **riflesso assonico**. Questo riflesso porta a broncospasmo, secrezione mucosa, vasodilatazione locale, edema, diapedesi leucocitaria, modificazione dell'attività parasimpatica, stimolazione delle cellule endoteliali/epiteliali.

Tutti questi meccanismi hanno una conseguenza attivazione dei RAR locali; non è chiaro ancora però se il riflesso assonico o altre interazioni periferiche fra le Fibre C ed i RAR giochino un ruolo difensivo nella risposta riflessa delle vie aeree. Studi morfologici e funzionali hanno comunque indicato che questo meccanismo non è il principale attore dello scatenamento della tosse nella specie umana. Nonostante questo, esistono buone evidenze per cui l'attivazione delle Fibre C è estremamente effettiva nell'evocare la tosse; questo significa che esistono **altri meccanismi** che, indipendentemente dal riflesso assonico, sono in grado di scatenare la tosse.

Interazione centrale:

L'interazione centrale delle vie afferenti è poco compresa, anche se quello che al momento si conosce è che le Fibre

stimolazione auricolare coinvolge l'integrazione sia delle vie afferenti polmonari che delle vie afferenti auricolari, entrambe trasportate dal Nervo Vago.

Tosse evocata dalla faringe:

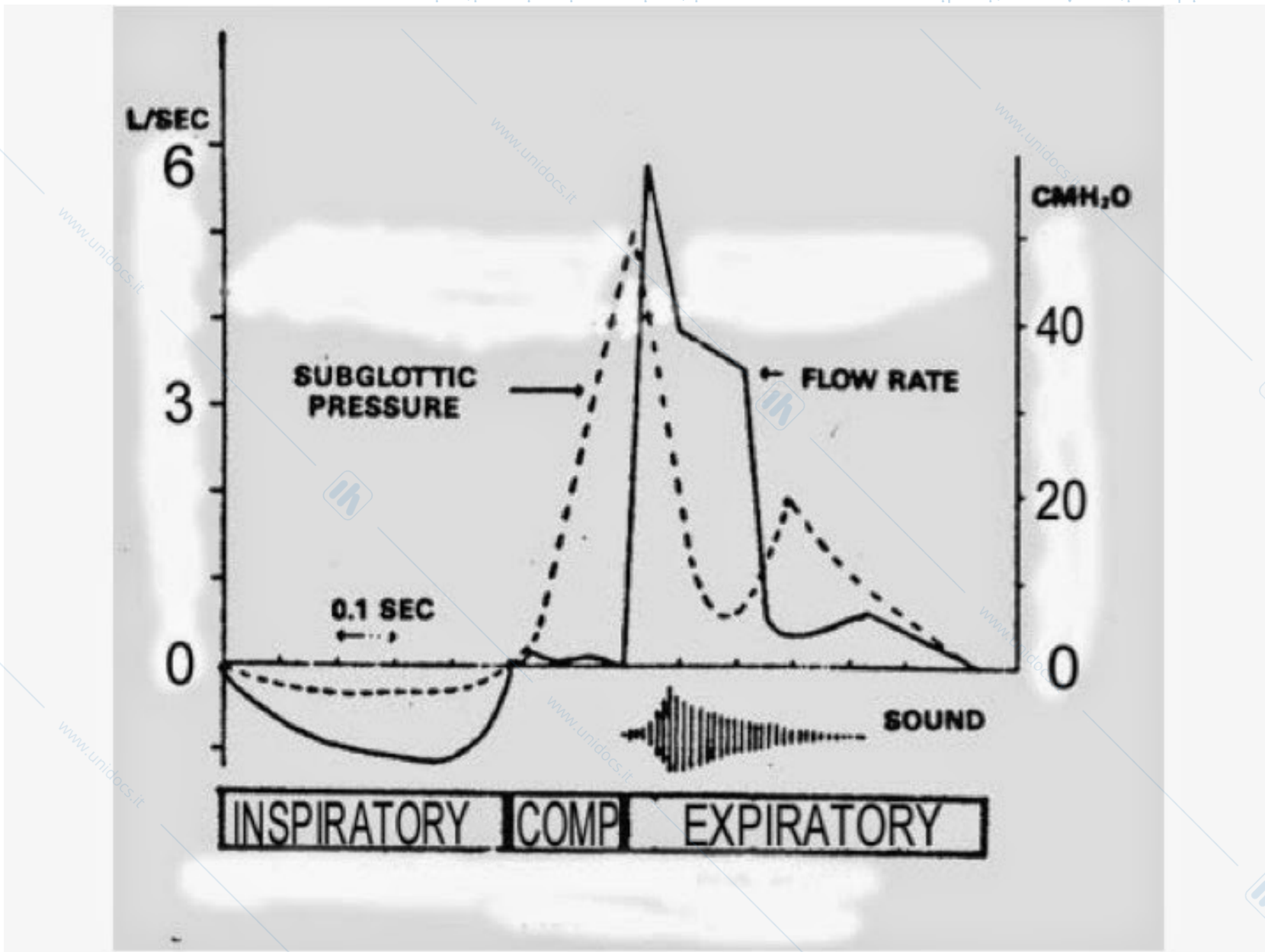
La stimolazione faringea nell'uomo è in grado di iniziare la tosse; è possibile (anche se non ancora provato) che nervi faringei afferenti siano stati originariamente di derivazione vagale, anche se la maggior parte di essi proviene dal Nervo Glossofaringeo (IX nervo cranico) e da branche del Nervo trigemino (V nervo cranico). Le proprietà fisiologiche di tali nervi non sono ancora ben compresi, ma sembrano essere simili a quelli innervanti la laringe, la trachea ed i bronchi.

Tosse evocata dall'esofago:

Esistono diversi studi conflittuali riguardo all'abilità dell'esofago di iniziare la tosse; nei pazienti con malattia da reflusso gastrico spesso si ha tosse, ed uno dei meccanismi (sicuramente il più conosciuto) è che si abbia durante la notte l'**aspirazione di materiale acido** che porta ad irritazione delle vie aeree (ab ingestis). Studi con pHmetria esofagea, hanno dimostrato che esistono comunque pazienti con MRGE e tosse, senza che si abbia inalazione di materiale acido; in questi pazienti l'acidità arriva e non va oltre il terzo medio dell'esofago. Probabilmente esistono nella parete esofagea delle afferenze sensitive che convergono centralmente a regolare/iniziare in parallelo o sovrapposto il riflesso della tosse. Inoltre, cambiamenti di pH dell'esofago riducono marcatamente la concentrazione di capsaicina richiesta per provocare la tosse, indicando come le **modificazioni locali di pH** possono **sensibilizzare il pattern del riflesso** tussigeno.

Tosse volontaria:

La tosse, come la deglutizione, urinare, defecare, ecc... è un'attività posta sotto un forte controllo corticale, che si manifesta sia come inibizione che come tosse volontaria. Tutto questo comporta che gli studi umani sulla tosse vengano effettuati in doppio-cieco, al fine di evitare fenomeni di autosuggestione da parte dei pazienti. Dal punto di vista pratico non è possibile differenziare la tosse volontaria da quella riflessa, dato che il pattern efferente è identico in entrambi i casi. Il pattern centrale di controllo volontario della tosse non è stato ancora ben studiato e compreso.



[<http://3.bp.blogspot.com/-H8gyQ0JSrf0/VEjYkh00L9I/AAAAAAAAABVM/19RR8Xnd23c/s1600/Diapositiva1.jpg>]

Meccanica tussigena:

del tipo **velocità = F/A**, la velocità del flusso d'aria aumenta al decremento dell'area trasversale totale.

Interazione gas-muco:

Il proposito della tosse è quello di pulire le vie aeree, rimuovendo in maniera efficiente il muco, il particolato e le secrezioni che giacciono nelle vie aeree; le **maggiori forze fisiche** che affliggono la rimozione di tali secrezioni sono: la velocità media del flusso d'aria e le proprietà reologiche del muco.

Velocità media del flusso:

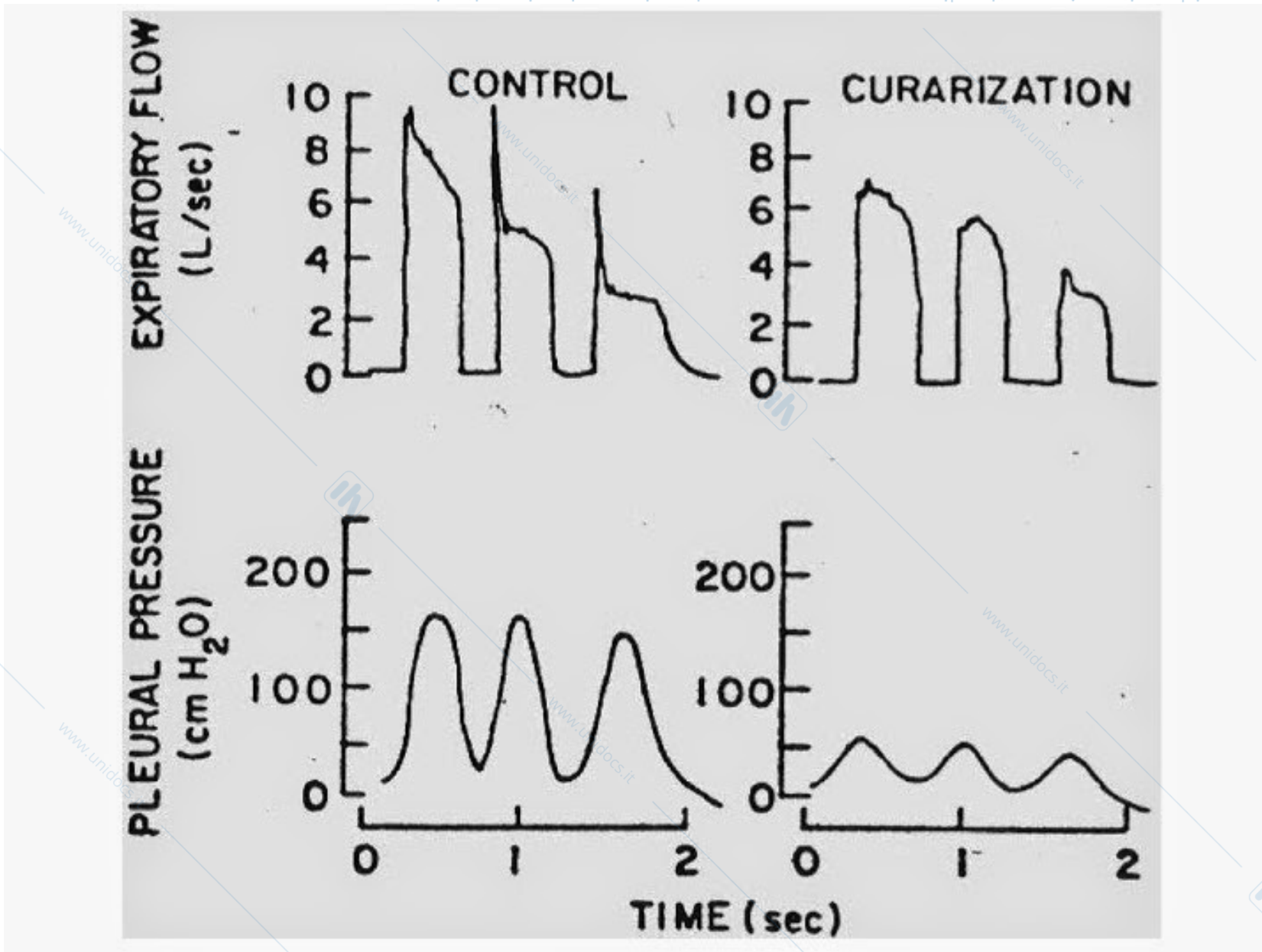
È il maggior determinante della pulizia delle vie aeree, dato che le alte velocità generate durante la tosse (superiori a 2500 cm/sec) promuovono la dispersione del muco liquido nel flusso d'aria, strappando il muco dalla sede locale e sospendendolo in piccole gocce nel flusso d'aria luminale. Questo pattern di flusso d'aria viene detto **flusso misto**. Oltre a questo si associano la formazione di onde di muco in risposta alle alte velocità del flusso d'aria locale (che facilita ulteriormente la rimozione del muco stesso) e la vibrazione delle vie aeree, che facilita la dispersione del muco, promuovendo la clearance locale.

Proprietà reologiche:

Anche le proprietà del muco affliggono l'efficienza funzionale della tosse. Nel flusso bifasico liquido-aria, la clearance del muco è direttamente proporzionale alla profondità del muco, ed inversamente proporzionale alla sua viscosità ed elasticità. Un'eccessiva elasticità ritarda la clearance da parte della tosse, ma facilita la rimozione del muco stesso da parte delle ciglia locali, e viceversa. Per poter accomodare entrambi i meccanismi (mucociliare e tosse), il muco solitamente ha un **livello intermedio di viscosità**.

Altre teorie:

Esistono altre teorie che vedono nella tosse un meccanismo di attivazione incrementata della clearance mucociliare, con aumento dell'attività ciliare piuttosto che la dispersione del liquido nel gas. Tale attivazione è secondaria a riflessi neuronali o a forze fisiche che agiscono direttamente sulle cellule locali; lo stress può generare aperture di K-channels, con un incremento del flusso di potassio, portando ad iperpolarizzazione. Rimane comunque una situazione teorica meno probabile rispetto a quella della velocità-proprietà reologiche del muco, dato che il distacco del muco dall'epitelio è un metodo più veloce di pulizia delle vie aeree. La clearance mucociliare mantiene un ruolo maggiore nelle situazioni basali, in cui non si ha l'attivazione del riflesso tussigeno.



www.unidocs.it

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it

[http://3.bp.blogspot.com/-VNPNZ_mf5Vo/VEjYk2KM1_I/AAAAAAAAABVQ/UcBXMCMtRqg/s1600/Diapositiva2.jpg]

INEFFICIENZA DELLA TOSSE:

1) Alterata meccanica tussigena:

www.j

3) Alterata funzione muco-ciliare:

L'apparato muco-ciliare permette di trasportare le secrezioni dalla periferia alle vie aeree prossimali, dove possono essere eliminate dalla tosse. Il **fumo** inibisce l'attività delle ciglia di rimuovere il muco, soprattutto nei pazienti giovani; anche l'**alcol** ed alcuni **farmaci** portano ad un impairment dell'attività ciliare. Il tutto comporta un incremento della stasi di muco locale, con un maggior rischio di sviluppare infezioni e, a lungo termine, bronchiectasie.

TOSSE CRONICA DA ASMA:

Diversi studi prospettici hanno dimostrato che l'asma è la causa eziologica più frequente di tosse cronica (24-29%) nei pazienti adulti non fumatori. Solitamente la tosse si associa alla **dispnea espiratoria** ed ai **sibili**, anche se esiste un sottogruppo di pazienti affetti da una **variante asmatica**, che presentano solamente tosse; diversi studi dimostrano come in questi pazienti siano presenti minori alterazioni anatomico-patologiche e un minor grado di iperresponsività bronchiale.

Valutazione clinica:

Un paziente con tosse isolata va sempre sospettato di avere la **variante asmatica**, dato che l'asma è una condizione eziologica estremamente frequente cui la tosse cronica è associata; in entrambi i casi la diagnosi clinica è estremamente complessa, dato che l'Esame Obiettivo polmonare ed i test di funzionalità polmonare possono essere nella norma. In questi casi si effettua un **test stimolatorio con metacolina** per dimostrare la presenza di iperreattività bronchiale. La **positività del test** supporta l'ipotesi dell'asma come eziologia, anche se la diagnosi è di tipo **ex-iuvantibus** (risposta alla terapia anti-asmatica). La negatività del test ha un VPN estremamente elevato. La dimostrazione di una **buona risposta alla terapia** anti-asmatica ha un forte impatto diagnostico per supportare l'ipotesi di eziologia asmatica.

Table 1—Treatment of Chronic Cough Associated With Asthma*

Study/Year	Age, yr	Study Design	Patients, No.	Treatment	Response Rate, %	Other Details	Quality of Evidence
Cornao et al ⁵ /1979	16–40	Prospective, descriptive	6	Terbutaline (inhaled)	100		Low
Irwin et al ¹³ /1997	55 ± 16†	PRDBPC	15	Metaproterenol (inhaled)	60	In 40%, cough due to other etiologies	Fair
Cornao et al ⁵ /1979	16–40	Prospective, descriptive	6	Theophylline	100		Low
Crimi et al ⁹ /1995	20–76 (44)‡	PRDBPC	82	Theophylline	83	Response rate for all asthma symptoms	Fair
Crimi et al ⁹ /1995	18–55 (37)‡	PRDBPC	43	Nedocromil sodium	78	Response rate for all asthma symptoms	Fair
North American Tilade Study Group ²⁰ /1990	12–70 (35.2)‡	PRDBPC	121	Nedocromil sodium	Improvement in treated patients (p = 0.02)	Patients also on theophylline and oral β-agonists	Fair
Dicpinigaitis et al ⁷ /2002	27–62	PRDBPC crossover	8	Zafirlukast	88	Suppression of cough reflex sensitivity 100%	Fair
Irwin et al ¹³ /1997	55 ± 16†	PRDBPC crossover	15	Beclomethasone dipropionate (inhaled)	60	In 40%, cough due to other etiologies	Fair
Cheriyian et al ¹⁵ /1994		Retrospective, descriptive	10	Prednisone 7–14 d, followed by beclomethasone dipropionate	100	80% required long-term ICSs for cough suppression	Low
Di Franco et al ⁶ /2001	36 ± 16†	PRDBPC	36	Beclomethasone dipropionate (and albuterol)	Improvement in treated patients (p < 0.01)	Compared to placebo and albuterol	Fair
Doan et al ¹⁷ /1992	4–71	Prospective, descriptive	10	Prednisone (20–60 mg/d)	100	Subsequent therapy with ICSs	Low
Shioya et al ²¹ /1998	25–63 (47.1)‡	Prospective, unblinded, uncontrolled	22	Azelastine hydrochloride	Improvement in treated patients (p < 0.001)		Low
Shioya et al ²² /2002	22–69 (44.7)‡	PRDBPC	20	Suplatast tosilate	Improvement in treated patients (p < 0.01)		Fair

*PRDBPC = prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study; ICS = inhaled corticosteroid.

†Values are given as mean ± SD.

‡Values in parentheses are the mean.

[http://4.bp.blogspot.com/-OGYZpoqW4ng/VEjaMjEWcZI/AAAAAAAABVc/zf52HkM53rQ/s1600/Diapositiva1.jpg]

Terapia:

In generale l'approccio terapeutico ai pazienti con **variante asmatica** è identico ai pazienti con asma classico (vedi il

Eziopatogenesi:

L'**eziologia** della patologia non è completamente compresa, anche se si pensa possa essere associata all'esposizione di agenti occupazionali sensibilizzanti e/o a comuni allergeni. Dal punto di vista **patogenetico** esistono delle similitudini con l'asma (analogia nello sputo, ispessimento della membrana basale, infiltrati eosinofili, incremento dei mediatori leucotrienici, ecc...), ma nella bronchite eosinofila non-asmatica si riscontrano alte concentrazioni di mast cells superficiali e dei loro mediatori nell'espettorato. Non è ancora stato ben chiarito il motivo dell'elevata concentrazione di tali cellule nella patologia ed il loro ruolo nel meccanismo patogenetico.

Clinica:

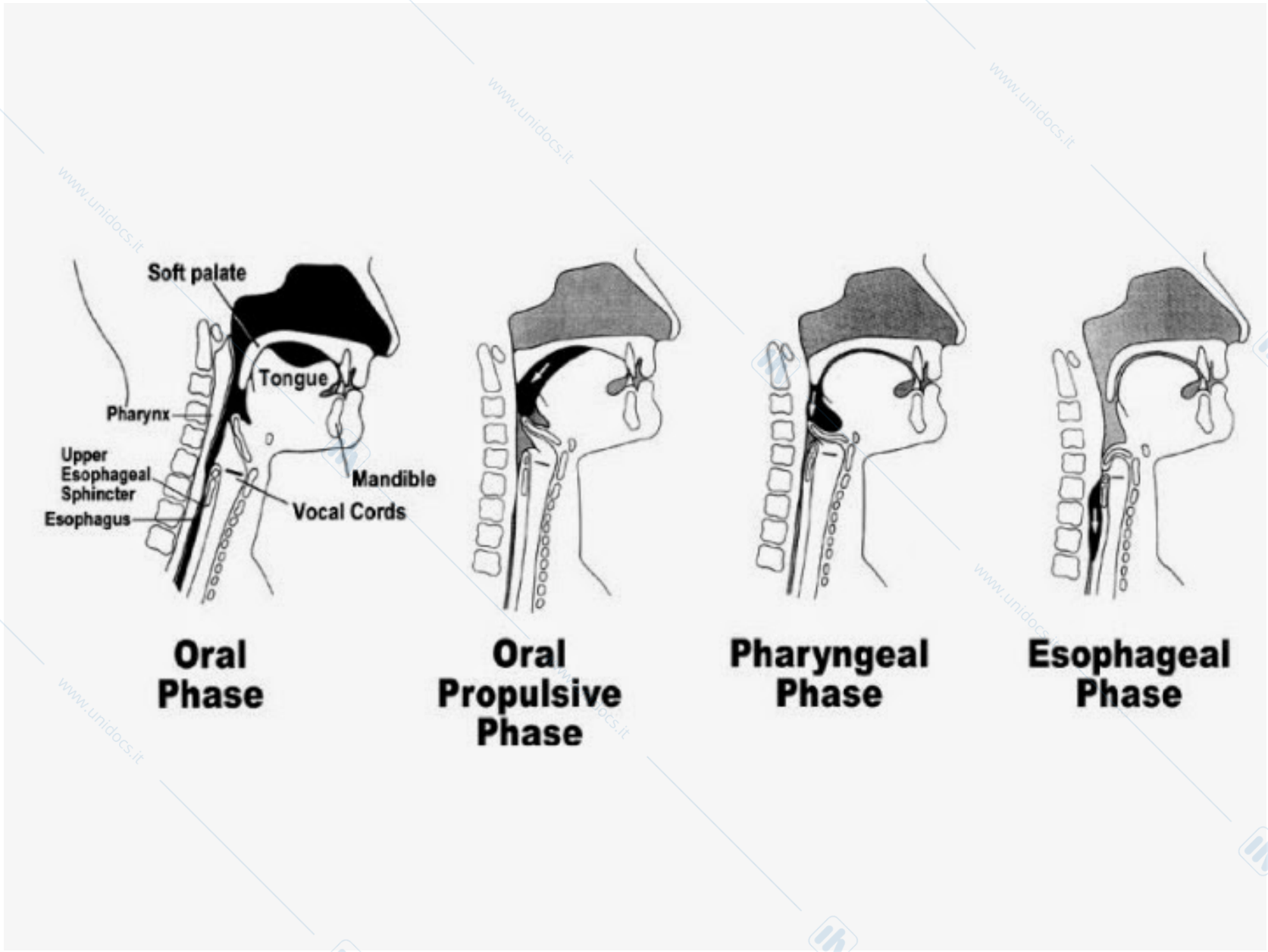
La tosse cronica, definita come tosse che persiste per oltre 8 settimane, è una ragione importante di riferimento allo specialista. La bronchite eosinofila non asmatica viene definita come una condizione clinico-patologica caratterizzata da **tosse cronica** (in pazienti senza sintomi o evidenze di ostruzione bronchiale), **normale reattività bronchiale** ed **eosinofilia nell'espettorato**, che **risponde alla terapia corticosteroidea**. Questo significa che pazienti con tosse cronica e radiografia del torace nella norma, senza segni di ostruzione bronchiale e/o iperreattività delle vie aeree vanno sospettati di bronchite eosinofila non asmatica, confermato dalla forte Eosinofilia nello sputo/BAL e dall'ottima risposta alla terapia corticosteroidea. Va in diagnosi differenziale con le forme d'asma (classica e la variante asmatica); solitamente si differenzia per la presenza di sintomi delle vie aeree superiori, assenza di atopia ed iperreattività bronchiale, ottima risposta alla terapia steroidea.

Prognosi:

La storia naturale della patologia non è stata ancora ben compresa (lo studio prospettico più lungo ha una durata di 10 anni su 12 pazienti). Il **66%** dei pazienti vede una persistenza dell'infiammazione, il **16%** dei pazienti va incontro ad ostruzione bronchiale fissa (anche se il FEV₁ rispetto ai pazienti di controllo non è significativamente ridotto), il **9%** sviluppa asma ed il **3%** va incontro a risoluzione spontanea.

Terapia:

La terapia antiinfiammatoria con corticosteroidi (Budesonide 400 mg inalatori) e/o terapie d'evitamento degli allergeni chiamati in causa sembra essere abbastanza efficace: i pazienti migliorano sul lato sintomatico, dell'eosinofilia e delle modificazioni locali della parete bronchiale (solitamente in 2 settimane). Non esistono linee



[http://3.bp.blogspot.com/-1HkViAxIjyw/VEjh_uCOw5I/AAAAAAAAABVs/o899BuT8r_o/s1600/Diapositiva1.jpg]

Non esistono caratteri clinici peculiari della tosse che fa pensare alla presenza di MRGE, dato che la tosse può essere produttiva/secca, notturna/diurna, ecc... ed il sintomi gastro-intestinali sono silenti nel 75% dei casi. La patologia va comunque considerata, sia per l'alta prevalenza epidemiologica, sia quando concomitano situazioni che portano la probabilità diagnostica al **91%** (assenza di fattori irritativi chiari, radiografia del torace nella norma, no asma, ecc...). La **diagnosi** si pone con la dimostrazione della presenza di MRGE (esofagoscopia e pHmetria sono diagnostiche, mentre laringoscopia/broncoscopia dimostrano il meccanismo patogenetico chiamato in causa) e con la sua **attenuazione con terapia anti-reflusso** (che risulta diagnostico).

Terapia:

E' estremamente importante; da un lato perché svolge un importante ruolo diagnostico, dall'altro perché se la tosse è provocata da MRGE con meccanismo di tipo 1/2 si è di fronte a rigurgiti spesso importanti, che possono lesionare esofago ed alte/basse vie aeree. La terapia è quella convenzionale per la MRGE (step up/step down), anche se bisogna tenere in considerazione che la diagnosi eziologia di MRGE non va esclusa al primo fallimento della terapia. E' necessario utilizzare i dosaggi adeguati dei giusti farmaci per il giusto periodo di tempo.

TOSSE CRONICA DA BRONCHITE ACUTA:

La **bronchite acuta** è una condizione clinico-patologica caratterizzata prevalentemente da tosse (con/senza produzione di muco) per un massimo di 3 settimane. Il **raffreddore** è invece una condizione clinica caratterizzata da un'infezione delle alte vie aeree, accompagnata da rinorrea, starnuti, mal di gola e tosse. E' estremamente importante porre una diagnosi differenziale fra le due condizioni, dato che sono di difficile differenziazione clinica e/o spesso concomitano. Diversi studi hanno cercato di trovare una metodologia univoca di diagnosi differenziale, ma non è stato possibile trovare tale metodo. La **diagnosi differenziale** rimane quindi **molto difficile**. E' estremamente importante ricordare che pazienti con tosse (produttiva/secca) inferiore alle tre settimane non vanno immediatamente diagnosticati come affetti da bronchite acuta, fino all'esclusione di polmoniti, raffreddore, asma, esacerbazione di BPCO, ecc...

Epidemiologia:

Negli USA la tosse è uno dei sintomi più comuni di visite mediche, e la diagnosi di bronchite acuta è una delle più

Eziopatogenesi:

dal punto di vista **eziologico** i virus sono i patogenesi più frequentemente chiamati in causa (**90%** dei casi), anche se la diagnosi eziologica (quando viene effettuata) risulta positiva nel 16%-30% dei casi. Fra i **virus** più comuni si ha l'influenza A-B, la parainfluenza, il virus respiratorio sinciziale, i Coronavirinae, i Rhinovirinae e gli Adenoviridae. Fra i **batteri** più comuni si dimostrano infezioni (solitamente sovrainfezioni) da *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis* e *B. parapertussis*. Su tali infezioni esistono al momento in letteratura pochi dati.

I **meccanismi patogenetici** delle bronchiti acute sono complicati e spesso multifattoriali; solitamente iniziano con un danno mucoso, lesioni epitaliali e rilascio di mediatori pro-infiammatori. Spesso si ha ostruzione bronchiale transitoria e/o iper-responsività locale (**40%** pazienti), con modificazioni reversibili della FEV₁ superiori al 15% (nel **17%** dei pazienti); il tutto tende a risolversi entro 6 settimane.

Diagnosi:

La diagnosi di bronchite acuta va sospettata in tutti i pazienti che presentano un'insorgenza improvvisa di tosse (con/senza espettorato), una volta che si è posta una diagnosi differenziale con altre patologie (polmoniti, raffreddore, asma ed esacerbazione di bronchiti croniche). E' estremamente importante la **diagnosi differenziale** con le **polmoniti**, che solitamente viene posta con radiografie del torace che dimostrano la presenza di infiltrati parenchimali. A livello clinico esistono dei dati che fanno propendere per una polmonite (con indicazione ad una radiografia) in caso di tachicardia oltre 100 bpm, tachipnea oltre 24 atti/min, temperatura oltre 38°C e/o auscultazione polmonare anomala. La valutazione della quantità/qualità dello sputo non è utile nella diagnostica differenziale fra le due patologie e non esistono analisi sierologiche completamente univoche da poter utilizzare.

Terapia:

L'analisi della letteratura dimostra come pochissimi pazienti affetti da Bronchite Acuta vengano correttamente trattati, molto spesso per un sovrautilizzo delle terapie attuabili da parte del medico.

- **Antibiotici:** non sono utili, dato che la malattia è prevalentemente virale. Il 65%-80% dei pazienti lo utilizza, ma analisi multivariate e meta-analisi hanno dimostrato che non porta ad alcun miglioramento nella storia naturale della malattia, anche nei pazienti fumatori e/o con BPCO. L'unica eccezione viene fatta nel sospetto di

Epidemiologia:

Negli USA, il National Center for Health Disease ha stimato che oltre 16 milioni di pazienti sono affetti da BPCO (14 milioni con bronchite cronica, 2 milioni con enfisema), e probabilmente si ha una sottostima della reale prevalenza di patologia di oltre il 50%. Nel mondo, la WHO stima una prevalenza di oltre 23,6 milioni di pazienti adulti (13,9% della popolazione adulta) affetta da BPCO.

Eziologia:

Nei paesi occidentali, la causa principale è il **fumo di sigaretta**, responsabile dell'85-90% di tutte le cause. Tale fumo contiene oltre 400 diverse sostanze (il cui ruolo preciso per ogni sostanza non è stato completamente chiarito), che portano a tosse cronica e decremento della funzionalità polmonare. Anche il **fumo passivo**, soprattutto in aree lavorative è responsabile dell'insorgenza di BPCO, con un rischio correlato direttamente alla durata espositiva ed all'intensità. Altri **fattori di rischio** sono l'età avanzata, il Sesso maschile, patologie respiratorie giovanili, infezioni locali ricorrenti, asma e pneumopatie professionali (cotone, lana, lana di vetro, oli misti, cemento, silice, silicati, vanadio, ecc...).

PATOGENESI:

1) Meccanismo infiammatorio:

Nei pazienti affetti da Bronchite Cronica si dimostrano delle alterazioni strutturali importanti, secondarie all'estesa infiammazione che viene a crearsi nelle vie aeree locali e che si automantiene. Si ha un'iperproduzione di alcune **citochine locali**, in risposta allo stimolo irritativo del fumo; si ha iper-produzione di IL₁, IL₆, IL₈, IL₁₀, TNF α , che si possono riscontrare anche nell'espettorato di tali pazienti. Si ha un incremento locale delle **cellule infiammatorie** (soprattutto neutrofili e macrofagi), che giocano un ruolo primario nell'infiammazione, determinando a lungo termine le alterazioni tissutali locali, poi irreversibili.

2) Meccanismo neurogenico:

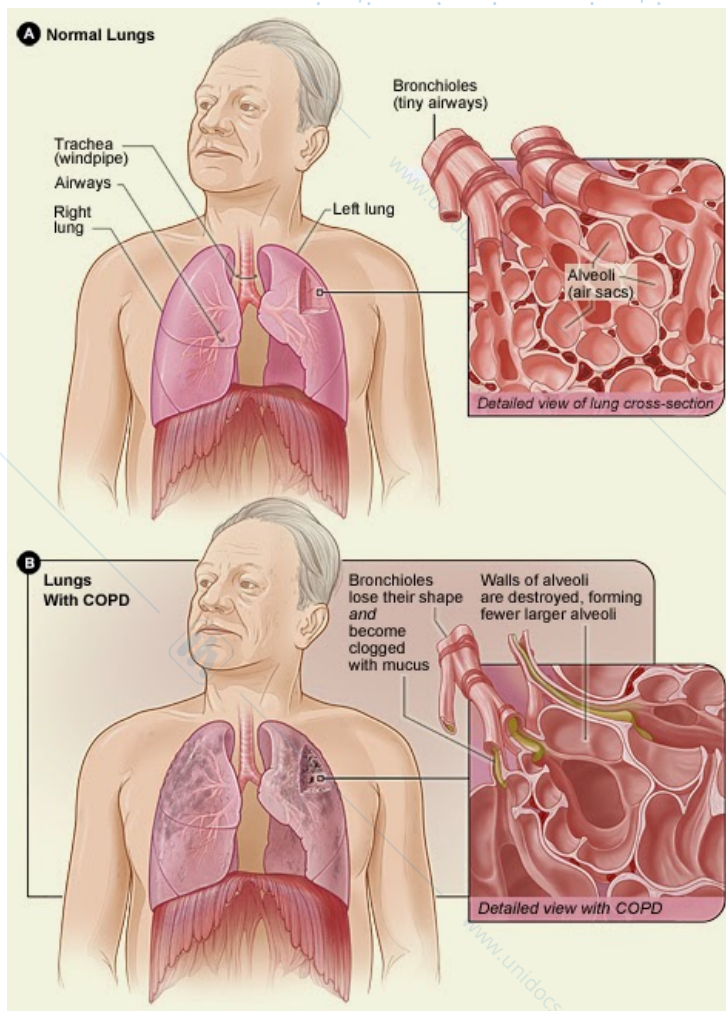
E' un meccanismo che può amplificare il ruolo del danno infiammatorio in questo gruppo di patologie; esistono recettori delle fibre nervose che contengono **tachichinine** (sostanza P, neurochinina A e B, ecc...) che vengono rilasciate dopo uno stimolo irritativo-infiammatorio locale.

FISIOPATOLOGIA:

del tasso di mortalità da BPCO. Tali alterazioni portano ad un decremento della FEV₁ e ad un incremento dell'ospedalizzazione, che comportano un peggioramento della sopravvivenza globale.

TERAPIA:

- **Terapia eziologica:** l'unica terapia realmente efficace sul decorso della storia naturale della malattia e sulla qualità della vita del paziente è la terapia d'evitamento, così da impedire l'esposizione del paziente alla sostanza irritante. Diversi studi hanno dimostrato che la cessazione del fumo porta ad un miglioramento dei sintomi nel 90% della popolazione, con una cessazione della tosse (ad un anno) fra il 94-100%.
- **Antibiotici:** l'utilizzo preventivo di tali farmaci, al fine di prevenire esacerbazioni di malattia, è stato studiato, ed è stato dimostrato un minimo (ma significativo) decremento dei giorni di malattia durante un'esacerbazione acuta di malattia. Vale soprattutto per la popolazione BPCO con multiple esacerbazioni (oltre 3 all'anno) con l'uso di Claritromicina.
- **Igiene broncopolmonare:** la terapia fisica con drenaggi posturali e/o percussione del torace non si è dimostrata efficace nella terapia della tosse di questi pazienti. Pertanto non viene raccomandato l'utilizzo.
- **Broncodilatatori:** l'utilizzo di B-agonisti short acting porta ad un incremento della funzione polmonare, della dispnea e della tolleranza all'esercizio; non si hanno modificazioni significative sulla produzione di escreato, anche se si ha una riduzione del volume del muco stesso.
- **Teofillina:** viene poco utilizzata, soprattutto nei pazienti anziani, per l'elevato rischio di Side Effects (soprattutto interazione con altri farmaci). E' stata comunque dimostrata una sua efficacia nel miglioramento della tosse in questi pazienti.
- **Corticosteroidi:** esistono poche evidenze che giustificano l'utilizzo di corticosteroidi in questi pazienti; solitamente si associano a B-agonisti long acting per ridurre il tasso di esacerbazione della BPCO in pazienti con FEV₁ di base inferiore al 50%.
- **Mucolitici:** l'utilizzo orale di N-acetil-cisteina è stato ampiamente studiato in questi pazienti, e si è dimostrato estremamente efficace nel miglioramento della sintomatologia generale e nella riduzione del rischio di esacerbazioni. Non sono farmaci utilizzati durante le esacerbazioni stesse.
- **Soppressori della tosse:** vengono utilizzati raramente e per brevi periodi, solamente quando l'entità della tosse è tale da portare ad un netto peggioramento della qualità della vita del paziente. Si utilizza codeina e/o dextrometorfano.



[http://4.bp.blogspot.com/-pR14usDshNI/VEjiiK18EII/AAAAAAAAABWM/oATEp-bZCoM/s1600/copd_2010.jpg]

Eziopatogenesi:

Solitamente si ha in oltre il 30% delle situazioni evidenza di un'infezione **virale** (Rhinovirinae, Coronaviridae, Orthomyxoviridae B e Paramyxoviridae). Questi agenti provocano un'alterazione della clearance muco-ciliare, con una maggiore stasi di muco ed un peggioramento delle condizioni cliniche del paziente. In alcune situazioni si possono avere delle **sovrainfezioni batteriche**, solitamente dai patogeni che in questi pazienti albergano lungo le basse vie respiratorie (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, ecc.), favorite anche dalla stasi mucosa. E'

Epidemiologia:

Nella popolazione adulta (esposta in media a 2,2 infezioni virali annue) la frequenza di malattia è estremamente variabile, andando a localizzarsi fra l'11-25% durante tutto l'anno, con picchi del 25-50% durante epidemie di *M. pneumoniae* e *B. pertussis*.

Eziopatogenesi:

I microrganismi più frequentemente associati a tale patologia sono i **virus respiratori** (RSV, Influenza, Parainfluenza, Adenoviridae) e batteri come ***M. pneumoniae***, ***C. pneumopniae***, ***M. catarrhalis*** e ***B. pertussis***. L'esatto evento **patogenetico** non è stato ben chiarito, ma si sa che si ha una distruzione dell'integrità epiteliale delle prime basse vie aeree (ipofaringe/laringe), con diffusione importante dell'infiammazione locale. Al **BAL** è stata dimostrata un'elevata concentrazione di linfociti e neutrofili, mentre alla **biopsia locale** si è dimostrata bronchite linfocitica. Il danno mucoso importante, con desquamazione delle cellule epiteliali ed esposizione della membrana basale porta ad un lieve incremento di responsività dei recettori tussigeni, che provocano tosse, ipersecrezione mucosa e riduzione della clearance ciliare.

Diagnosi:

La diagnosi è prevalentemente **Clinica**, mediante anamnesi ed esame obiettivo; nel caso di sospetto infettivo da *M. pneumoniae* si deve effettuare uno studio sierologica per confermare la diagnosi. **Fattori di rischio** per infezione da *M. pneumoniae* sono l'età scolare, reclute militari, tarda estate/autunno, ecc...

Terapia:

La malattia solitamente è **autolimitante**, risolvendosi entro 8 settimane. Non si effettua terapia antibiotica, ma solo **terapia corticosteroidica** (Prednisone 30-40 mg a scalare in 2-3 settimane) o **Ipratropio inalatorio** per le forme più gravi.

TOSSE DA PERTOSSE:

La Pertosse è una condizione patologica di tipo infettivo provocata dall'infezione da *B. pertussis*, microrganismo

Diagnosi:

- **Clinica:** dal punto di vista clinico si dimostra una malattia acuta cui segue tosse persistente per 2 settimane, associato a vomito post-tussigeno, il tipico suono da pertosse e/o la presenza i parossismi spastici severi.
- **PCR virale:** è la tecnica che permette in maniera rapida ed efficace di effettuare una diagnosi di certezza, mediante analisi dell'espettorato. Si ha una sensibilità diagnostica del 80-100%.
- **Sierologia:** viene poco utilizzata, prevalentemente per studi epidemiologici, dimostrando la presenza di IgM/IgG anti-Bordetella. Presenta una sensibilità diagnostica del 99%.

Terapia:

Studi prospettici hanno dimostrato che la terapia con Eritromicina (40-50 mg/Kg die nei bambini, 1-2 g die negli adulti) per due settimane si dimostra efficace. In caso di intolleranza all'Eritromicina si utilizza il Trimetoprim/Sulfametazolo. Non vengono utilizzati B-agonisti, antistaminici, corticosteroidi, ecc... dato che non sono stati dimostrati efficaci.

TOSSE DA PNEUMOPATIE INTERSTIZIALI:

Le pneumopatie interstiziali sono una condizione clinico-patologica caratterizzata da un'ampia gamma di disordini polmonari che affliggono in maniera diffusa l'interstizio polmonare, con un'infiammazione di intensità variabile. L'**interstizio polmonare** viene confinato allo spazio anatomico compreso fra la membrana basale dell'epitelio e le cellule endoteliali.

Le pneumopatie interstiziali possono essere estremamente variabili; solitamente comprendono patologie sistemiche (come patologie autoimmuni), patologie tossiche o patologie idiopatiche (come la fibrosi polmonare idiopatica). E' estremamente importante ricordare che oltre il 50% dei pazienti con pneumopatie interstiziali vede come causa della tosse il concomitare di altri tipi di malattia (Wegener, MRGE, ecc...).

Epidemiologia:

Esistono dati certi sul trattamento della tosse in questi pazienti. In alcune situazioni d'utilizzo della **terapia corticosteroidica orale** sembra ridurre la severità/intensità della tosse (misurata con stimolo da sostanza P/Capsaicina), anche se tale terapia non modifica la sopravvivenza/qualità della vita dei pazienti. Anzi, a lungo termine possono associarsi diversi Side Effects.

SARCOIDOSI:

È una condizione cronica, multisistemica, di tipo granulomatoso ad eziologia sconosciuta, che si caratterizza per un coinvolgimento delle strutture Linfatiche, Polmonari, Oculari e/o dermatologiche. Il **coinvolgimento polmonare** si ha in oltre il **90%** dei pazienti e solitamente è quello che determina il quadro clinico principale.

- **Epidemiologia:** possono essere coinvolte tutte le razze, età ed entrambi i sessi, con una prevalenza che varia dal 10% all'80% in base al tipo di studi e caratteristiche del paziente. Quando si effettua uno studio radiologico di screening, oltre il 50% dei pazienti risulta asintomatico; nel caso di sintomi, oltre l'**80%** della popolazione presenta tosse.
- **Eziopatogenesi:** l'eziologia non è nota, ma quello che si dimostra è un significativo coinvolgimento delle vie aeree, con distorsione parenchimale, patologia endobronchiale e compressione estrinseca delle stesse vie aeree. Si può avere (in oltre il 50% dei pazienti) coinvolgimento delle piccole vie aeree, indipendentemente dallo status fumatore/non fumatore.
- **Anatomia patologica:** la malattia si caratterizza per la presenza di infiammazione granulomatosa all'interno e attorno alle vie aeree di piccolo/grosso calibro, a volte fino ad arrivare alla completa distruzione delle strutture anatomiche. La presenza di ostruzione locale, iper-responsività bronchiale ed il coinvolgimento polmonare infiammatorio sono i maggiori determinanti della Tosse.
- **Diagnosi:** è relativamente complessa e richiede una valutazione intensiva del paziente; si pone diagnosi in base al quadro clinico, all'analisi anatomopatologica (granulomi non-caseosi) e all'esclusione di altre cause. La radiografia del torace può risultare suggestivo di patologia.
- **Terapia:** la terapia corticosteroidica è il trattamento di scelta della sarcoidosi, dimostrandosi efficace nel miglioramento della sintomatologia, parametri spirometrici e radiografia del torace entro 6-24 mesi.

POLMONITE DA IPERSENSIBILITÀ:

Viene anche chiamata "polmonite allergica estrinseca" ed è una patologia polmonare diffusa caratterizzata da una reazione immunologica all'inalazione ripetuta di allergeni finemente dissolti nell'aria. Rappresenta una patologia da risposta di tipo IV (cellulo-mediata). Le molecole che possono provocare malattia si classificano in tre categorie:

TOSSE DA TUBERCOLOSI:

La tubercolosi è una condizione clinico-patologica ad eziologia infettiva, provocata da *M.tuberculosis*, diffusa in tutte le aree geografiche del mondo, anche se con una diversa distribuzione di prevalenza. E' estremamente diffusa nei paesi in via di sviluppo, con una **mortalità annua** di 1,9 milioni di pazienti ed un'**incidenza** di 1,9 milioni di pazienti annui. 9 milioni annui di pazienti sviluppa la forma attiva della malattia. In generale, fra tutte le cause di tosse, la tbc non è una delle forme più frequenti, ma la sua elevata contagiosità, morbilità e mortalità la portano in **diagnosi differenziale** con altre patologie molto più precocemente.

Diagnosi:

E' estremamente importante valutare l'**area geografica** in cui il paziente risiede o ha risieduto nel lungo periodo (anche nel caso di sospetto di infezione fungina), dato che il principale Fattore di rischio è la residenza in aree geografiche ad alto rischio di tubercolosi la positività al test mantoux e/o una sintomatologia congrua per tubercolosi.

- **Clinica:** prevede tosse cronica (che rappresenta il sintomo principale), emottisi (di intensità variabile) e dolore toracico. Possono associarsi segni sistemici, come calo ponderale, iperidrosi notturna, febbre, astenia, perdita d'appetito, ecc...
- **Esami diagnostici:** nel caso di sospetta Tbc si prosegue con uno studio radiografia del torace e raccolta dell'escreato per esame colturale (su terreno selettivo per BAAR).

La terapia prevede un isolamento del paziente fino alla completa assenza di contagiosità dello stesso e la terapia con i classici farmaci anti-tubercolari.

TOSSE CRONICA DA BRONCHIOLITE:

La bronchiolite è una condizione clinico-patologica caratterizzata da un **coinvolgimento infiammatorio** delle **piccole vie aeree** (con un diametro interno inferiore a 2 mm) che **non contengono strutture cartilaginee**. Viene considerata una patologia non-bronchiectasica suppurativa delle piccole vie aeree. La **tosse** può essere la

È importante effettuare un'**anamnesi/esame obiettivo**, cui associare **test di funzionalità respiratoria** (spirometria) e **studi radiografici** (come la radiografia del torace e la HRCT); la HRCT non è in grado di visualizzare le strutture più piccole di 2 mm, per cui una sua negatività non esclude la presenza di malattia. Può comunque dimostrare segni diretti (dilatazione delle piccole vie aeree, nodularità nelle piccole vie aeree) e/o segni indiretti (attenuazione parenchimale "a mosaico" o scanning espiratorio). Nelle situazioni cliniche più dubbie, il ruolo diagnostico di certezza lo gioca lo **studio anatomo-patologico** (biopsia e/o broncoscopia).

Terapia:

La terapia per questo tipo di pazienti va adattata alla specifica causa eziologica (terapia antibiotica per *M. pneumoniae*, terapia corticosteroidica per collagenopatie, ecc...).

TOSSE DA IBD:

Le **Inflammatory Bowel Disease** sono delle patologie di tipo infiammatorio localizzate prevalentemente a livello intestinale e/o del tubo gastroenterico ma che possono dare anche un coinvolgimento extra-intestinale, con interessamento polmonare. La patologia può coinvolgere tutto l'albero bronchiale (dalla laringe agli alveoli), ripetendo le anomalie patologiche che si ritrovano nell'intestino (granulomi, linfociti, neutrofili, fibrosi, lesioni distruttive). Tale interessamento può essere secondario alla **malattia di per sé**, alla **terapia utilizzata** e/o all'insorgenza di **infezioni**.

Epidemiologia:

La prevalenza della Colite Ulcerosa (UC) e del Morbo di Chron (CD) supera i 100:100.000 abitanti, con un'**incidenza** di manifestazioni extra-intestinali che supera il **40%** (anche se il polmone è uno degli ultimi organi ad essere coinvolto).

Eziopatogenesi:

La patogenesi della tosse non è nota; probabilmente l'infiammazione prominente delle vie aeree gioca un ruolo fondamentale. Si ha necrosi, bronchiolite obliterante, granulomi ed infiammazione linfocitica nelle vie aeree, con produzione di muco purulento (anche se a volte si può avere tosse secca). In questi pazienti si ha **iper-reattività bronchiale** ed **ostruzione delle vie aeree**, che può peggiorare con l'attività di malattia a livello intestinale.

Eziologia:

Le cause eziologiche sono tante e differenti; un metodo funzionale per la loro classificazione è in base alla distribuzione focale/generale della sede di bronchiectasie. Diversi studi hanno dimostrato che un fattore eziologico ben determinato viene ritrovato nel 47% dei pazienti, con un impatto prognostico-terapia importante per il paziente nel 15% dei casi. La loro distribuzione può essere una **distribuzione focale** per ostruzione bronchiale da corpi estranei, neoplasie, broncolitiasi o compressione estrinseca (linfonodi, neoplasie, ecc...) e pregresse polmoniti da diversi microrganismi; dall'altro lato possono avere una **distribuzione generalizzata** come nel caso di fibrosi cistica, immunodeficienze primarie o secondarie (ipogammaglobulinemia, soprattutto di tipo IgG), in caso di discinesia ciliare primitiva, micosi allergica broncopolmonare, infezione cronica da M. avium complex, inalazione/aspirazione di tossici, artrite reumatoide, IBD, o patologie congenite (come nel caso non raro di deficit di α_1 -antitripsina, tracheobroncomegalia, deficit di cartilagine, Young syndrome, sequestro polmonare o sindrome di Marfan).

Patogenesi:

Le diverse noxe patogene provocano un **accumulo di muco locale** (post-irritativo), che tende ad **accumularsi** all'interno dei bronchi, associato ad uno **stato infiammatorio locale** (neutrofili, T-cells, citochine, elastasi/collagenasi, ecc...) A questo può anche associarsi infiammazione/fibrosi del parenchima polmonare che può portare ad una **trazione esterna** della parete bronchiale. Tutto ciò porta ad una deformazione/distruzione della parete bronchiale, con un incremento del diametro luminale, favorendo la stasi di muco e l'infiammazione. Si scatena così un circolo vizioso progressivo ed autoalimentante. Le bronchiectasie si associano anche ad una proliferazione arteriosa bronchiale e/o a malformazioni artero-venose, predisponendo alcuni pazienti allo sviluppo di

Emottisi ricorrente.

Anatomia patologica:

Dal punto di vista anatomico-patologico esiste una diverse modalità di **classificazione** morfologica delle bronchiectasie (cilindrica, varicosa, cistica, ecc...), ma tale classificazione non trova alcun riscontro pratico d'utilità nel determinare l'eziologica, la stratificazione prognostica e/o la terapia, per cui viene poco utilizzata ai fini pratici.

Clinica:

l'utilizzo di tali farmaci per il trattamento eziologico migliori anche l'evoluzione delle bronchiectasie.

- **Mucolitici:** lo scopo di tali farmaci (N-acetil-cisteina, DNAasi) è quello di facilitare la clearance tracheo-bronchiale di muco alterando la composizione del muco stesso. Diversi trials hanno dimostrato la loro inefficacia, per cui vengono riservati solamente a pazienti con Fibrosi Cistica.
- **Agenti anti-infiammatori:** l'utilizzo di terapia corticosteroidica trova spazio nel trattamento dell'asma e della BPCO. Il loro uso in pazienti con bronchiectasie è indicato in pazienti affetti da tali patologie, ma è controindicato a lungo termine nei pazienti con Fibrosi Cistica, per l'elevato rischio di effetti collaterali.
- **Antibiotici:** la somministrazione sistemica/inalatoria di antibiotici è stata ampiamente studiata. La terapia a lungo termine migliora la sintomatologia del paziente, ma ha poco impatto sull'evoluzione della patologia, con il rischio di insorgenza di resistenze microbiche.
- **Igiene broncopolmonare:** la fisioterapia toracica (percussione, vibrazione, drenaggio posturale, ecc...) sono pratiche relativamente comuni, utilizzate per facilitare l'espettorazione del muco. Tale terapia ha modesti effetti sia dal punto di vista sintomatico che sulla storia naturale della malattia.
- **Chirurgia:** non esistono studi clinici controllati che comparano la chirurgia con scelte più conservative. L'intervento si associa ad un eccellente risultato terapeutico ed è associato a pochi rischi post-operatori. Viene comunque limitato a pazienti che posseggono bronchiectasie localizzate, eccezion fatta per il paziente con Fibrosi Cistica che beneficiano di un doppio trapianto polmonare.

Terapia delle esacerbazioni:

L'esacerbazione di malattia da parte di sovrainfezioni batteriche è spesso responsabile di un'elevata quota di morbilità; la **terapia antibiotica** è la terapia cardine di questi pazienti. Porta a modificazioni nella quantità/qualità dell'escreato, nella dispnea, tosse, febbre, ecc...

TOSSE CRONICA DA NEOPLASIA POLMONARE:

Il tumore broncogeno del polmone è la patologia maligna più letale nei paesi occidentali (con un'incidenza di oltre 172.000 casi annui), cui si associano tutte le altre neoplasie metastatiche a livello polmonare. Diversi studi hanno dimostrato che alla diagnosi, oltre il **65%** dei pazienti **presenta tosse**, di **tipo produttivo** in oltre il **25%** degli stessi. In generale comunque, i pazienti con neoplasia polmonare presentano **solo il 2%** della popolazione con tosse



[[http://2.bp.blogspot.com/-](http://2.bp.blogspot.com/-i_YsQ6W7EZE/VEjihwcvyl/AAAAAAAAABWU/KmIN9CmFxoE/s1600/Screen%2BShot%2B2013-09-24%2Bat%2B11.43.35%2BAM.png)

[i_YsQ6W7EZE/VEjihwcvyl/AAAAAAAAABWU/KmIN9CmFxoE/s1600/Screen%2BShot%2B2013-09-24%2Bat%2B11.43.35%2BAM.png](http://2.bp.blogspot.com/-i_YsQ6W7EZE/VEjihwcvyl/AAAAAAAAABWU/KmIN9CmFxoE/s1600/Screen%2BShot%2B2013-09-24%2Bat%2B11.43.35%2BAM.png)]

Fisiopatologia:

Qualsiasi tipologia di neoplasia polmonare può provocare tosse, sapendo che questa compare quando si ha un interessamento neoplastico delle vie aeree (e non del parenchima polmonare); l'evento fisiopatologico può essere di **tipo Ostruttivo** (per crescita intraluminal e stimolo dei recettori tussigeni) o di **tipo Compressivo** (solitamente associato a Dispnea). **Complicanze** che possono associarsi sono la Polmonite post-ostruttiva (l'ostruzione bronchiale facilita la stasi di muco e batteri, a volte peggiorata dalla concomitanza di BPCO), Emottisi (da erosione dei vasi bronchiali) e/o Fistola tracheo-esofagea.

Diagnosi:

90% dei casi, miglioramento nel 51-90% dei casi). Non esistono ancora studi controllati randomizzati prospettici su tale terapia.

Terapia farmacologica: esistono diversi farmaci che possono agire sulla tosse, sia a livello Centrale (oppiacei e non), che a livello Periferico (ad azione diretta/indiretta). A volte si utilizzano farmaci per patologie concomitanti (asma, BPCO, ecc...), ma la terapia per pazienti con esclusivamente neoplasia polmonare prevede l'utilizzo di coideina, idrocodone, dextrometorfano e/o sodio cromoglicato. Gli Opioidi sono fra i farmaci più utilizzati in questi pazienti, che meglio sopprimono la tosse, con una responsività media del 70% alla dose di 10 mg die di Idrocodone.

TOSSE CRONICA DA ACE-INIBITORI:

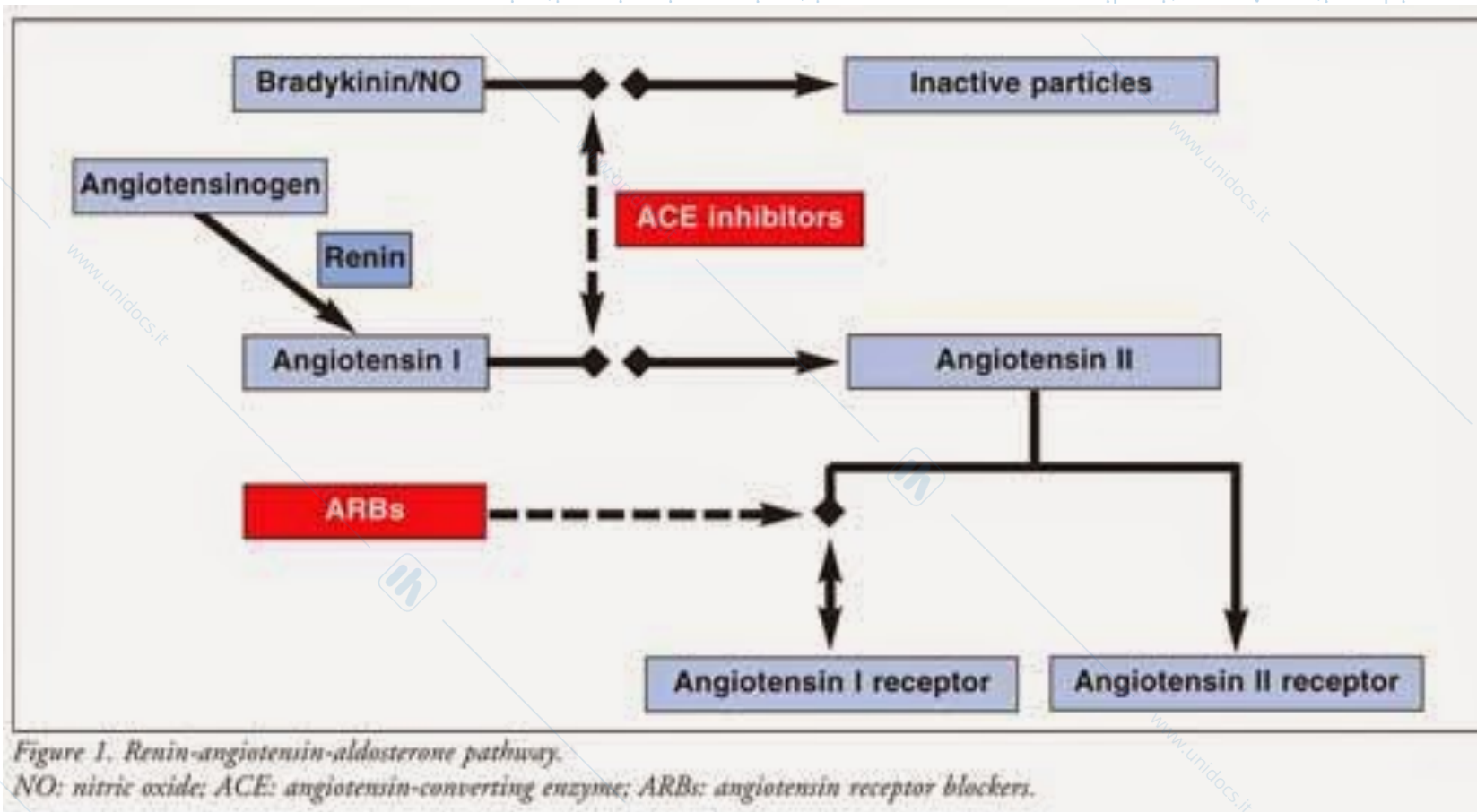
La tosse è uno degli effetti collaterali più frequenti e fastidiosi della terapia cronica con ACE-inibitori (effetto dose-indipendente), e solitamente è di tipo **secco**, associandosi ad una **sensazione di tipo prurito/bruciore** in gola. L'**incidenza** di tale complicanza si ha nel **5-35% dei pazienti** in terapia; diversi studi prospettici hanno comunque dimostrato che rappresentano solo lo **0-3% di tutte le cause** di tosse cronica.

Patogenesi:

Non è ancora stata completamente chiarita, soprattutto per la presenza di diversi dati contraddittori fra loro nei diversi studi. Il blocco dell'enzima ACE porta all'accumulo di bradichinina e sostanza P (solitamente degradati dall'enzima stesso), che arriva ad accumularsi nelle vie aeree, favorendo il rilascio di prostaglandine, che inducono a loro volta tosse. Tale meccanismo comunque non sembra il più rilevante, dato che diversi studi hanno dimostrato che questi pazienti presentano una ridotta sensibilità allo stimolo pro-tussigeno con capsaicina (e non un'enhancement di sensibilizzazione), che si risolve alla sospensione della terapia.

Clinica:

La malattia può presentarsi in tutte le categorie di pazienti, soprattutto nelle donne, non fumatori e nella razza Cinese. La tosse tende a presentarsi **entro ore dalla somministrazione** della prima dose (dato anamnestico importante), più raramente entro settimane/mesi, **risolvendosi entro 1-4 settimane** dalla sospensione del farmaco (raramente entro 3 mesi). La **Diagnosi** si pone quando il paziente sviluppa tosse entro poco tempo dall'assunzione di ACE-inibitore e questa si risolve entro 1-4 settimane dalla sospensione della terapia.



[http://2.bp.blogspot.com/-ik3Sqq1_qgY/VEji8VkmEil/AAAAAAAAABWc/lvXMy7TfBow/s1600/207_CrossReactivity.jpg]

TOSSE DA DIALISI PERITONEALE:

I pazienti che ricevono dialisi peritoneale sono pazienti ad elevato rischio di sviluppare tosse cronica; diversi studi hanno riportato una prevalenza del 22% in questi pazienti (verso un 7% di prevalenza in pazienti in terapia con emodialisi), indicando un'alta prevalenza di sintomatologia durante la terapia a lungo termine.

Patogenesi:

Esistono diversi meccanismi patogenetici responsabili della sintomatologia tussigena provocata dalla dialisi peritoneale:

Esistono numerose sostanze che possono portare a diversi danni lungo le vie aeree, con meccanismi via via sempre differenti. In ambito **ambientale** si annoverano allergeni, fumo, agenti respiratori irritanti outdoor/indoor, ecc..., mentre a livello **occupazionale** si hanno allergeni ed irritanti professionali (spesso chimici). I principali **meccanismi patogenetici** riscontrabili in tali pazienti sono soprattutto Atopia (IgE-mediata) con fenomeni allergici collegati, Irritazione delle basse vie aeree e delle alte vie aeree. Esistono ancora comunque meccanismi sconosciuti.

Diagnosi:

Le patologie più frequentemente collegate sono asma, BPCO, bronchite eosinofila, polmonite da ipersensibilità, pneumoconiosi, ecc... e tutte queste possono essere provocate sia da fattori ambientali che occupazionali. Un'**accurata anamnesi** è quindi il metodo diagnostico che pone il **Sospetto clinico**. Il Fumo di sigaretta può aggravare i danni provocati da patologie pre-esistenti e/o di tipo occupazionale, essendo a sua volta un irritante ambientale.

Terapia:

Si deve studiare ancora molto la storia naturale e l'evoluzione prognostica di queste patologie, ma sicuramente una **terapia eziologica** d'evitamento è estremamente importante (per il miglioramento sintomatico e prognostico del paziente).

CAUSE INFREQUENTI DI TOSSE:

La tosse rappresenta la causa più frequente di riferimento al medico di base; solitamente la tosse acuta (inferiore a 3 settimane) vede sempre un raggiungimento diagnostico, mentre la tosse cronica (superiore alle 8 settimane) trova diagnosi nell'**80-95%** dei casi. Esistono patologie **estremamente rare** o che **non danno sintomi specifici** che possono essere diagnosticate solamente con un forte sospetto clinico. Non si pone diagnosi di forme idiopatiche fino all'esclusione delle cause più rare.

Classificazione:

- **Patologie polmonari:** esistono una serie di condizioni cliniche primitive del polmone/vie aeree che può portare a tosse. Soprattutto si ha Tracheo/Broncomalacia, Stenosi, Tracheo-Broncomegalia, Amiloidosi Polmonare (quadro differente dall'amiloidosi sistemica), aspirazione corpi estranei, broncolitiasi, calcificazioni linfonodali

TOSSE IDIOPATICA:

Per **Tosse Idiopatica** si intende una condizione clinico-patologica che permane con inspiegata (dal punto di vista eziologico) nonostante un'appropriatezza e completa valutazione diagnostica da parte del clinico. Tale condizione presenta una differenza **prevalenza**, che va da **0-33%** nei diversi studi, molto spesso legato alla differente accuratezza diagnostica da parte del clinico nello studiare la causa della tosse (anamnesi, studi radiografici dei seni paranasali, mancato uso della terapia ex-iuvantibus, non valutazione delle cause più rare, ecc...).

A volte, nonostante un'accuratezza diagnostica impeccabile, alcuni pazienti manifestano forme di tosse idiopatica. Tali pazienti spesso sono Donne e molte volte hanno patologie autoimmuni (spesso con ipotiroidismo). Nei pazienti con tosse idiopatica si ha un'elevazione dei mediatori locali di **infiammazione** (PG, LT, istamina, ecc...) dimostrabile mediante BAL, spesso con un incremento locale di linfociti.

TOSSE NEL PAZIENTE IMMUNOCOMPROMESSO:

Dal 1998, quando sono uscite le prime linee guida dell'ACCP sul trattamento e valutazione diagnostica della tosse, sono uscite poche informazioni concernenti la tosse in pazienti immunocompromessi. La **tosse acuta** è un sintomo estremamente frequente nei pazienti con HIV, e molto spesso le cause sono da ricercarsi nelle stesse condizioni patologiche che provocano tosse nei pazienti immunocompetenti. Le **cause più frequenti** sono le infezioni delle alte vie aeree (33,4%), la bronchite acuta (16%), la sinusite acuta (5,3%), la polmonite batterica (4,8%) e la polmonite da P. carinii (3,9%).

È estremamente importante ricordarsi che nel determinismo delle cause eziologiche di tosse in questo gruppo di pazienti gioca un ruolo fondamentale la **natura** e la **severità** del difetto immunologico. Pazienti con **neutropenia prolungata** (inferiore a $500/\text{mm}^3$) spesso presentano non solo infezioni polmonari/sinusali batteriche, ma anche micosi invasive, compreso P. carinii. Pazienti con **infezione da HIV** hanno una correlazione con i livelli di CD₄ (cut off di 200 cellule/ml). Va anche valutata l'**area geografica** di distribuzione della malattia in corso nel paziente, sia per eventuali infezioni fungine che per la concomitanza di infezioni HIV e tubercolosi.

(nervosismo, ira, intolleranza, ecc...), **ridotta abilità funzionale lavorativa**, ecc... E' quindi fondamentale valutare il paziente dal punto di visita globale e cercare di trattare la tosse (direttamente e/o indirettamente), per migliorare la qualità della vita ed evitare complicanze.

- **Complicanze cardiovascolari:** ipotensione arteriosa, aritmie iper/ipocinetiche, dislocazione CVC, sincopi, rotture vascolari (sottocongiuntivali, nasali, anali), emorragie sopracoroidali.
- **Sintomi costitutivi:** iperidrosi, anoressia, nervosismo/astenia.
- **Complicanze gastroenteriche:** MRGE, emorragia gastrica (post-gastrostomia percutanea), rottura di cisti epatiche, ernie (inguinali, di parete, ecc...), disfunzioni di eventuali gastrostomie, sindrome di Mallory-Weiss, rottura splenica.
- **Complicanze genitourinarie:** inversione vescicale tramite uretra, incontinenza urinaria.
- **Complicanze muscoloscheletriche:** rottura diaframmatica, incremento (asintomatico) delle CPK da rottura dei retti diaframmatici, fratture costali, deiscenza di suture sternali.
- **Complicanze neurologiche:** radiculopatia acuta cervicale, embolia cerebrale gassosa, rinoliquorrea, sincope, vertigini, cefalea, disfunzione shunt intraventricolari, attacchi epilettici, dissezione dell'arteria vertebrale.
- **Complicanze oftalmologiche:** enfisema orbitario compressivo spontaneo, emorragie intraoculari.
- **Complicanze psicosociali:** ipocondria verso patologie severe, alterazioni del proprio stile di vita e delle relazioni sociali.
- **Complicanze respiratorie:** esacerbazione dell'asma, erniazione polmonare sia intercostale che sovraclavicolare, idrotorace (per pazienti con dialisi peritoneale), trauma laringeo.
- **Complicanze cutanee:** petecchie/porpore, deiscenze di ferite chirurgiche.

TERAPIA DELLA TOSSE:

TERAPIE NON FARMACOLOGICHE:

La clearance delle vie aeree può essere alterata nei pazienti con disturbi che sono associati a disfunzioni meccaniche locali (debolezza muscolare), alterazioni del muco (fibrosi cistica), alterazioni nella clearance ciliare (discinesie, alcol, ecc...) o difetti strutturali (bronchiectasie, anomalie congenite, ecc...). Esistono una serie di **terapie**

addominale possono manifestare un **movimento paradoss**o dell'addome durante la tosse, tale da rendere la tosse stessa meno efficace. La riduzione di tale movimento sia mediante compressione manuale del torace o dell'addome, sia bendando l'addome stesso migliorano l'efficacia della tosse, con un picco di flusso espiratorio che migliora del **14-100%**. Da ricordarsi che nei pazienti con **ostruzioni bronchiali** (soprattutto in caso di BPCO) tale manovra **è sconsigliata** per l'effetto decrementale che ha sul picco di flusso espiratorio. Tale manovra richiede assistenza esterna e può non essere tollerata (quindi inefficace) in paziente con torace rigido, osteoporosi, post-chirurgia addominale e/o in presenza di catetere intra-addominale.

Tecniche non assistite:

Sono una serie estremamente variabile di terapie fisiologiche che non necessitano di intervento da parte di terzi e logisticamente risultano meno scomode da attuare da parte del paziente. Da alcuni studi preliminari, sembra che a lungo termine diano minori complicanze delle tecniche assistite.

- **Forced Expiratory Technique:** i pazienti con patologie croniche delle vie aeree possono avere una compliance anormale delle vie aeree centrali, tali da portare al collasso durante la tosse, peggiorando la clearance delle secrezioni. Tale manovra consiste nell'eseguire una/due espirazioni forzate senza chiusura della glottide, partendo da volumi polmonari medi fino a volumi minimi, cui segue una respirazione rilassata. Siccome la pressione intrapolmonare durante tale manovra è minore di quella che si ha durante la tosse, si ha una minore compressione delle vie aeree ed una migliore clearance delle secrezioni. La manovra **è consigliata** in pazienti con BPCO, ostruzioni bronchiali e Fibrosi Cistica.
- **Drenaggio autogenico:** è una tecnica che utilizza un flusso espiratorio controllato durante la respirazione profonda, per mobilizzare le secrezioni contenute nelle vie aeree periferiche, muovendole centralmente. Si ha una **prima fase** di **distacco del muco** dalle piccole vie aeree (respirando a bassi volumi polmonari), segue una **seconda fase** di **collezione del muco** nelle vie aeree medie (respirando a medio-bassi volumi polmonari), terminando con una **terza fase** di **evacuazione del muco** dalle vie aeree centrali (respirando a medio-alti volumi polmonari). Segue tosse per espettorare il muco raccolto nei bronchi. La metodica è stata validata nei **BPCO**, viene attualmente utilizzata come alternativa al drenaggio posturale, essendo ugualmente efficace, ma meno scomoda e non richiede assistenza da parte di terzi.
- **Training rinforzante:** pazienti con patologie neuromuscolari possono avere una debolezza inspiratoria/espiratoria che porta a riduzione della forza e dell'efficacia tussigena. Il **training rinforzante** può aiutare questi pazienti a migliorare l'efficacia della tosse, incrementando il volume d'aria inspirato nella prima fase (per i muscoli inspiratori) e la velocità d'espulsione dell'aria (per i muscoli espiratori). Tale metodica è stata

un'efficacia simile ed un'ottima alternativa alla fisioterapia toracica.

- **Respirazione meccanica:** esistono diverse modalità di incremento del volume inalatorio durante la fase inspiratoria della tosse che inoltre incrementa l'efficacia della tosse stessa. Pazienti con patologie neuromuscolari e/o debolezza muscolare possono avvantaggiarsi di tale metodica, che porta ad un miglioramento del volume inalatorio, con un **incremento del picco di flusso espiratorio di oltre 4 volte** rispetto alla norma.
- **Stimolazione elettrica:** la stimolazione elettrica dei muscoli addominali può anche incrementare la pressione espiratoria, con il vantaggio di non richiedere la presenza di assistenza esterna da parte di terzi. La tosse prodotta da stimolazione elettrica è associata con un flusso espiratorio uguale alla tosse manualmente assistita. Può essere una modalità utile soprattutto in pazienti con danni al midollo spinale.



[<http://2.bp.blogspot.com/-JZQX4->

[CuHEk/VEjjLfo1eUI/AAAAAAAAABWk/p8DXqCBLk0I/s1600/Respironics-CA3000-A.jpg](http://2.bp.blogspot.com/-JZQX4-CuHEk/VEjjLfo1eUI/AAAAAAAAABWk/p8DXqCBLk0I/s1600/Respironics-CA3000-A.jpg)]

TERAPIE FARMACOLOGICHE:

Bloccanti della tosse:

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

clinica, soprattutto nei pazienti con bronchite cronica; **l'unica eccezione** viene fatta per **l'ipratropio**, utilizzato nei pazienti con infezioni delle alte vie aeree (l'assorbimento generale è solo del 7%) e/o bronchite cronica. Il loro utilizzo reale, pertanto, rimane ancora modesto.

Farmaci ad azione periferica:

Tali farmaci sono una categoria di sostanze che possono sopprimere il riflesso tussigeno modulando l'eccitabilità dei recettori sensitivi della tosse; sono farmaci **raccomandati** come terapia sintomatica a breve termine in pazienti con **bronchite acuta/cronica** e **neoplasie polmonari**; **non vengono raccomandati** nelle **infezioni delle alte vie aeree** per la loro efficacia limitata. I farmaci più utilizzati sono la **Levodropropizina** (ad azione sulle fibre C afferenti) con un'azione soppressiva nel **75%** dei pazienti e la **Moruisteina** (attiva nel trattamento della BPCO e nelle infezioni delle alte vie respiratorie), entrambe non approvate negli USA.

Farmaci ad azione centrale:

Sono composti che si pensa agire ad uno o più livelli del SNC, anche se la sede precisa di tale azione non è ancora stata ben studiata; si pensa ad un ruolo primario del **tronco cerebrale**, con inibizione del controllo motorio. E' possibile che tali farmaci modificano l'eccitabilità della tosse interagendo con il **pathway sovrapiombino** che media la sensazione della soppressione volontaria della tosse. I farmaci consigliati sono la **Codeina** ed il **Dextrometorfano** (con azione soppressiva nel **40-60%** dei pazienti) soprattutto per la terapia sintomatica a breve termine della **BPCO**; l'efficacia di tali farmaci nell'infezioni delle alte vie aeree è minore, per cui non vengono consigliati. Il **Diidrocodone** e la **Diidrocodeina** hanno un'azione nei pazienti con tosse da neoplasia polmonare (comunque informazioni ottenute da studi non controllati).

Farmaci ad azione efferente:

Sono composti che interferiscono con il braccio efferente del riflesso tussigeno, definito dall'**azione spinale** del farmaco. Anche se tale definizione sembra sovrapporsi all'azione centrale, tali farmaci sopprimono l'eccitabilità del percorso spinale **fino ai motoneuroni muscolari** addominali. Si pensa che questo possa **migliorare lo sforzo respiratorio** intenso **associato con tosse ripetitiva**, rappresentando un'utile aggiunta alle terapie specifiche esistenti. Il **Baclofen** (miorilassante) è un esempio di farmaco con tale effetto terapeutico a livello spinale, dimostrato sia a livello animale che umano (per tosse di **tipo irritativo**); sembra anche agire nella **tosse da ACE-inibitori**. Non viene consigliato nella terapia di bronchite acuta/cronica.

cieco, l'efficacia di tale terapia. Porta ad un **incremento della clearance** di muco (pazienti con bronchite) e **migliora il funzionamento ciliare** nei pazienti con Fibrosi Cistica.

- **Terbutalina:** farmaco che si è dimostrato efficace in combinazione con la fisioterapia toracica e drenaggio posturale nei pazienti con bronchiectasie.
- **DNAasi:** due diversi studi ne hanno valutato l'efficacia terapia sulla clearance locale e sul miglioramento della tosse; **nessuno di questi ha dimostrato una reale efficacia** rispetto ai controlli. Esiste qualche efficacia nel miglioramento dei valori spirometrici in pazienti con Fibrosi Cistica.
- **Mannitolo:** studi placebo-controllo in doppio cieco hanno dimostrato che l'inalazione di polvere umidificata di mannitolo **migliora la clearance** nei pazienti con **Fibrosi Cistica**; esiste anche un **miglioramento della funzionalità ciliare** simile alla soluzione salina ipertonica.

TERAPIE FUTURE:

Esistono numerosi studi prospettici in corso al momento che cercano di sviluppare nuove terapie anti-tussigene dirette verso una specifica eziologia di tosse, ma anche dirette verso quelle forme di **tosse idiopatica** o **non-specifica**, che spesso provoca complicanze psico-fisiche nei pazienti.

Antagonisti recettori Vanilloide:

L'agente pro-tussigeno Capsaicina (estratto del peperoncino) viene ampiamente utilizzato in clinica per produrre tosse in maniera dose-dipendente; esso agisce sui recettori **VR₁** (Vanilloid Receptor 1), localizzati a livello dei neuroni nocicettivi periferici, ma anche nel SNC. Si stanno quindi sviluppando **antagonisti** di tale recettore.

Agonisti selettivi dei recettori oppiacei:

Gli agonisti dei **m-receptor** (come la Codeina) sopprimono la tosse a spese di side effects quali sedazione, depressione respiratoria, nausea, costipazione, rischio di abuso, ecc.... Lo sviluppo di farmaci con la stessa azione, ma senza tali side effects si stanno sviluppando, soprattutto con azione agonista verso i **d-receptor**. Esistono **recettori orfani** per sostanze simil-oppiacee identificate nel SNC/SNP dei mammiferi, ma anche nei polmoni; ligandi endogeni (come la Nocicettina/Orfanina FQ) si sono dimostrati efficaci nell'inibire la tosse indotta da capsaicina in modelli animali.

Antagonisti recettori tachichinine:

Nelle vie aeree umane, le cellule infiammatorie sembrano essere la sorgente maggiore di tachichinine, che