

IL RIFLESSO DELLA TOSSE

La tosse può essere un atto volontario o un riflesso. Come riflesso presuppone *recettori*, una *via afferente*, un *centro*, una *via efferente* e degli *effettori*.

I **recettori**, costituiti sia da *fibre mieliniche che amieliniche*, sono presenti in tutto l'**albero tracheo-bronchiale** e, in misura minore, anche in aree di **orecchio** e **seni paranasali**, **pleura**, **diaframma**, **pericardio**, **esofago**;

dai recettori gli **impulsi afferenti**, convogliati dai *nervi trigemino*, *glossofaringeo*, *laringeo superiore* e soprattutto dal *nervo vago* arrivano al **bulbo**;

qui, a opera dei circuiti neuronali bulbari del **centro della tosse**, attraverso le **vie efferenti somatiche** (**nervo frenico**, **glossofaringeo**, **laringeo ricorrente**, **nervi spinali**), viene scatenata una successione automatica di eventi sugli **effettori muscolari**.

FASI DELLA TOSSE

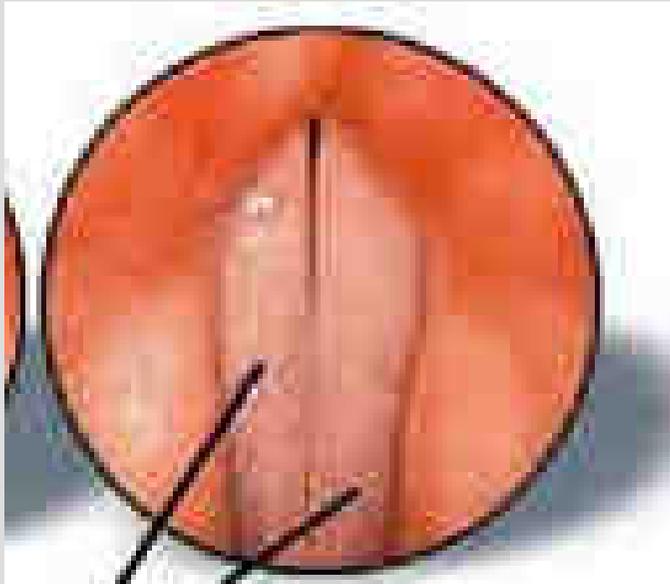
- Inspiratoria
- Compressiva
- Espiratoria
- Della cessazione

FASE INSPIRATORIA



ampia apertura della glottide per contrazione delle **cartilagini aritenoidi** con inspirazione rapida mediamente di 2,5 l di aria (50% della Capacità Vitale) ma con ampia variabilità in relazione allo stimolo e al tipo di recettori.

FASE COMPRESSIVA



- chiusura della glottide e contrazione delle corde vocali per intrappolare l'aria
- forte contrazione dei muscoli addominali e degli altri muscoli espiratori
- elevazione della pressione intrapolmonare (mediamente 100 mmHg ma fino anche a 300 mmHg) con compressione di alveoli e bronchioli
- collassamento della parte non cartilaginea di bronchi e trachea che si riducono a fessure.

FASE ESPIRATORIA



- apertura improvvisa delle corde vocali e dell'epiglottide
- fuoriuscita esplosiva dell'aria verso l'esterno a una velocità che può raggiungere i 120-160 km/h secondo l'entità del flusso e l'area della sezione trasversa
- rilassamento del diaframma e completamento dell'espirazione.

Fase della cessazione

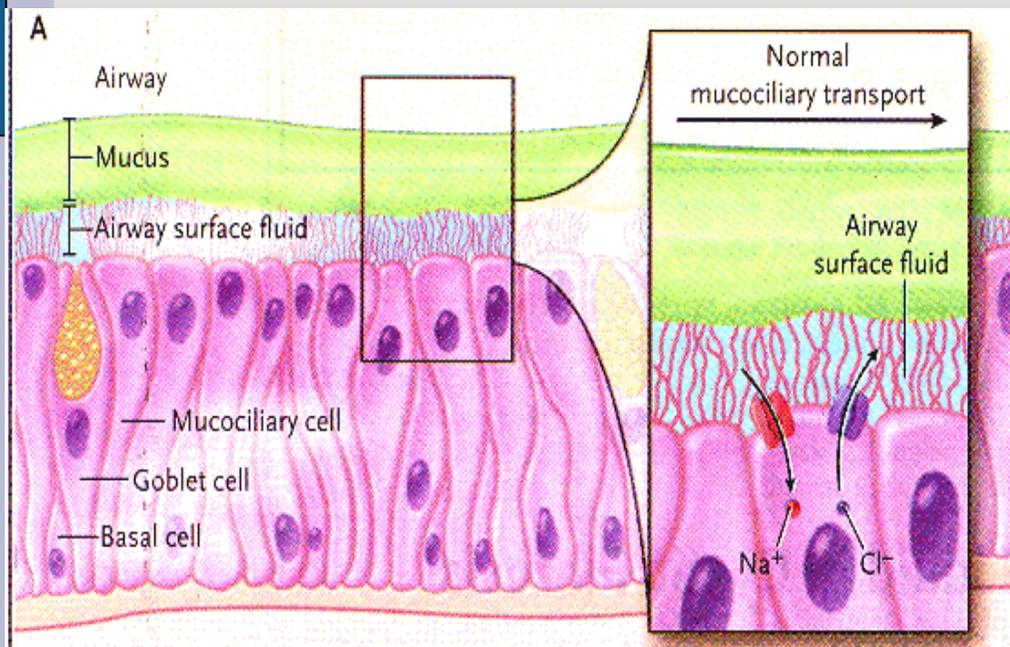
- rilassamento dei muscoli espiratori
- diminuzione della pressione addominale, pleurica e alveolare rispetto alla pressione ambientale.

La chiusura della glottide e la fase espulsiva possono ripetersi diverse volte in assenza della fase inspiratoria. Il risultato del riflesso è che l'aria, costretta a uscire in modo esplosivo dalle vie aeree forzando le fessure bronchiali e tracheali, trascina con sé ogni corpo estraneo eventualmente presente.

PATOGENESI

- Clearance muco-ciliare
- Controllo della muscolatura bronchiale

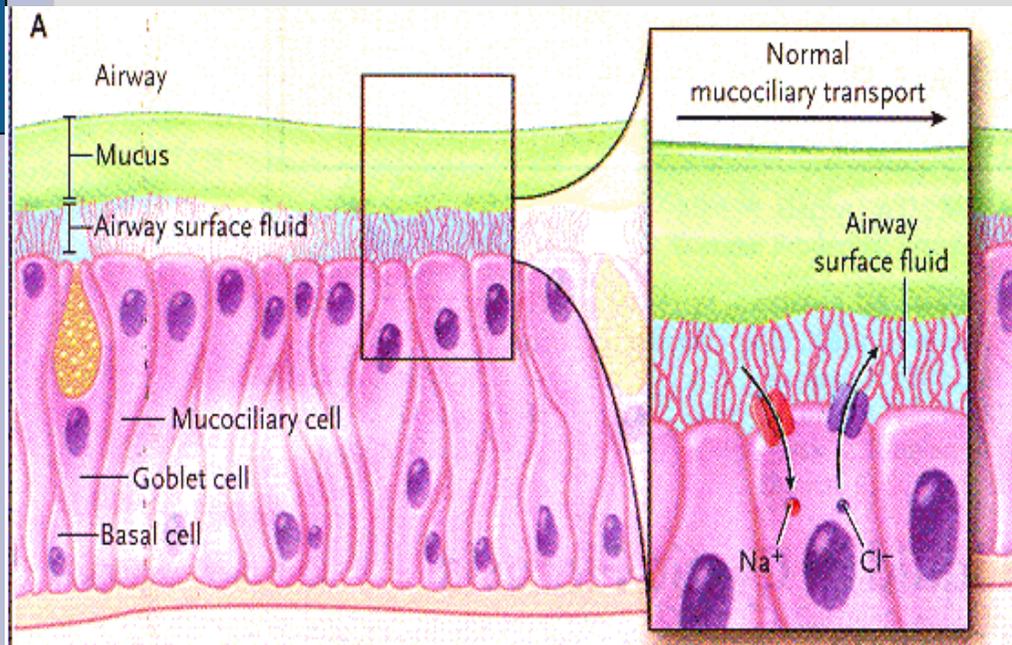
ALTERAZIONI DELLA CLEARANCE MUCO-CILIARE



Tutte le vie respiratorie, dal naso sino ai bronchioli terminali sono umettate da uno strato di muco secreto da cellule mucipare presenti nell'epitelio di rivestimento delle vie aeree e da piccole ghiandole sottomucose.

Oltre a umidificare delle superfici, il muco intrappola il particolato dell'aria inspirata e impedisce che la maggior parte di questo raggiunga gli alveoli.

Clearance mucociliare



Un soggetto sano, non esposto ad agenti irritanti, non ha bisogno del riflesso della tosse per eliminare il normale secreto delle mucose respiratorie perché a questo fine è sufficiente il meccanismo di clearance mucociliare (l'intera superficie delle vie aeree è tappezzata da epitelio cigliato dove circa 200 ciglia per cellula "battono" 10–20 volte al secondo) grazie al quale le minime secrezioni prodotte che giungono in ipofaringe sono automaticamente eliminate con la deglutizione.

CLEARANCE MUCOCILIARE

La tosse si verifica quando il meccanismo di clearance mucociliare non è sufficiente a rimuovere il contenuto delle vie aeree o quando i recettori sono attivati da altri stimoli.

I recettori della tosse sono infatti polimodali e rispondono a stimoli di varia natura che li raggiungono sia **per inalazione** (ad es. polveri, allergeni) sia per aspirazione (ad es. contenuto gastrico) o **per stiramento**:

meccanici: polvere, corpi estranei, compressione o trazione sui recettori da cause estrinseche o intrinseche

chimici: gas, fumi, smog, variazioni di pH

termici: aria molto calda o molto fredda o molto secca

infiammatori: iperemia, edema, ulcerazione, granulomi, essudati sulle superfici mucose

psichici: riflessi stereotipati inconsapevoli ("tic") o volontari (ansia, richiesta di attenzione, disagio).

Controllo della muscolatura bronchiale

Il controllo della muscolatura liscia della parete dei bronchi e dei bronchioli gioca un ruolo importante in molte patologie respiratorie tussigene ed è esercitato da fattori nervosi e da fattori locali.

Il sistema simpatico, mediato da **adrenalina e noradrenalina** che stimolano i beta recettori, determina dilatazione dell'albero bronchiale.

Il sistema parasimpatico, mediato dall'**acetilcolina**, provoca broncocostrizione e può essere attivato da riflessi che originano nel tessuto polmonare scatenati da stimoli irritativi (gas, polveri, fumo, infezioni).

Controllo della muscolatura bronchiale

Oltre all'azione delle fibre nervose parasimpatiche esistono anche ***meccanismi locali costrittivi*** sulla muscolatura bronchiolare:

- varie sostanze liberate nel tessuto polmonare dai **mastociti** durante le reazioni allergiche (**es. l'istamina**) provocano costrizione bronchiolare per **azione diretta**;
- gli stessi **agenti irritanti (polvere, fumo, smog, alcuni gas)** responsabili dei riflessi broncocostrittori **parasimpatici** delle vie aeree possono innescare **reazioni locali non mediate dal sistema nervoso** che determinano costrizione ostruttiva delle vie aeree;
- l'accumulo di **mediatori infiammatori e proinfiammatori (es. bradichinina, sostanza P, prostaglandine)** quale ad esempio si può verificare per effetto di alcuni **farmaci come gli ACE-inibitori** attiva il riflesso della tosse con meccanismo analogo.

APPROCCIO AL PZ: ANAMNESI

- I. Quando è iniziata la tosse e da quanto tempo dura?
- II. Che tipo di tosse è?
- III. In quali momenti della giornata è più frequente?
- IV. Vi sono luoghi o ambienti in cui la tosse si scatena?
- V. Che lavoro ha fatto in passato e qual è la sua occupazione attuale? Ha qualche hobby?
- VI. Fuma? Se sì, quanto e da quanto tempo? Da quanto tempo ha smesso?
- VII. La tosse è stata preceduta da un raffreddore o da sintomi influenzali?
- VIII. Quali farmaci ha assunto recentemente?
- IX. Altri sintomi hanno preceduto o si accompagnano alla tosse?

Esordio e durata

Convenzionalmente la tosse viene distinta in **acuta** (< 3 settimane) e **cronica** (> 3 settimane).

La causa più comune di **tosse acuta** sono le infezioni delle prime vie aeree ma anche alcune malattie più gravi come polmonite o scompenso cardiaco; in questi casi essa si accompagna di solito a segni e sintomi orientativi.

La **tosse di durata superiore alle 3 settimane** indirizza verso broncopatie ostruttive, tumori polmonari, asma, reflusso gastroesofageo (RGE), gocciolamento retronasale, ma occorre ricordare anche la lunga durata sintomatologia della pertosse e il fatto che in alcuni soggetti la tosse può persistere oltre tre settimane anche dopo comuni virosi delle prime vie aeree.

Che tipo di tosse è?

TIMBRO

(in alcuni casi può suggerire il punto di partenza anatomico del riflesso)

una **tosse secca**, "abbaiante" come quella pertussioide dei bambini (ripetuti colpi di tosse durante una singola espirazione seguiti da una profonda inspirazione dalla tipica sonorità) segnala una lesione alta, a livello dell'epiglottide;
un **timbro metallico**, acuto è di provenienza tracheale o bronchiale;
un **timbro grave**, "profondo", indica la presenza di abbondante secreto bronchiale.

PRESENZA O ASSENZA DI ESPETTORATO

La **tosse produttiva** è tipica delle infezioni batteriche (l'aspetto purulento dell'escreato suggerisce un ascesso polmonare);
in quelle virali e in quelle secondarie ad agenti irritanti l'espettorato è in genere **scarso e vischioso**. *Ma a questo riguardo occorre tenere presente che le donne più che gli uomini tendono a inghiottire l'espettorato e ciò ne rende più difficile la valutazione.*
Nell'asma l'escreato è **mucoso, vischioso, difficile da espellere**; nell'edema polmonare è **schiumoso e spesso rosato**.

SANGUE NELL'ESPETTORATO (Emoftoe)

L'emoftoe si verifica con una certa frequenza per rottura di piccoli vasi dovuta allo sforzo della tosse, ma molto spesso impone la necessità di accertarne la provenienza per la sua possibile correlazione con gravi malattie infettive, neoplastiche, cardiovascolari e della coagulazione.

MOMENTO DI INSORGENZA

Una tosse notturna o in rapporto al decubito è presente nell'*insufficienza cardiaca e nel reflusso gastroesofageo (RGE)*;

nel soggetto *fumatore* la tosse occorre tipicamente al risveglio.

La correlazione con i pasti è suggestiva di *ernia iatale o di diverticolo esofageo*,

con i cambiamenti di decubito di *bronchiectasie* e di *flogosi delle alte vie aeree*,

con l'esercizio fisico, specie se intenso e svolto in aria a bassa temperatura, di *asma*.

VI SONO LUOGHI O AMBIENTI IN CUI LA TOSSE SI SCATENA?

La tosse che compare all'aperto tra la primavera e l'autunno o in ambienti polverosi o umidi o al contatto con animali domestici suggerisce l'inalazione di allergeni e una sottostante asma.

Negli ambienti interni di vita e di lavoro con aria condizionata si deve considerare la possibilità di inalazione di agenti irritanti e microbici emessi da impianti contaminati o malfunzionanti.

Gli inquinanti atmosferici (soprattutto ozono, diossido di azoto e diossido di zolfo) possono determinare fenomeni irritativi delle vie aeree che coinvolgono contemporaneamente molte persone soprattutto in rapporto a condizioni atmosferiche tali da produrre un ristagno di masse d'aria in aree urbane fortemente industrializzate.

Che lavoro ha fatto in passato e qual è la sua occupazione attuale? Ha qualche hobby?

ASMA

I lavoratori più esposti a sostanze in grado di causare asma sono quelli a contatto con animali (allevatori, veterinari, laboratoristi), gli addetti dell'industria alimentare, tessile farmaceutica, metallurgica, gli agricoltori, i falegnami, i carpentieri, gli addetti a lavorazioni di pellame, plastica, gomma, verniciatura.

PNEUMOPATIE OCCUPAZIONALI

Un grande numero di sostanze di esposizione professionale, sia polveri inorganiche (es. amianto, silice, carbone, berillio, cemento, ferro, antimonio, arsenico ecc.) che polveri organiche (es. cotone, lino, canapa, cereali, fieno) determinano pneumopatie di vario genere: *ipersecrezione bronchiale, malattie ostruttive, malattie interstiziali.*

Fuma? Se sì, quanto e da quanto tempo? Da quanto tempo ha smesso?

Il calore e i residui della combustione danneggiano *l'epitelio* respiratorio, compromettono la *clearance mucociliare* e innescano una *reazione flogistica* che provoca tosse.

Anche la *cessazione dal fumo* può accompagnarsi per qualche tempo ad accentuazione della tosse per la *ripresa dell'attività delle cellule cigliate e della clearance mucociliare*.

La tosse è stata preceduta da un raffreddore o da sintomi influenzali?

Rinovirus, adenovirus e virus influenzali sono gli agenti eziologici più frequentemente in causa.

La fase acuta delle infezioni virali delle vie aeree superiori è una malattia autolimitante con un decorso di una, due settimane;

il protrarsi della tosse oltre tale termine, pur potendo verificarsi in soggetti particolarmente reattivi, deve far pensare al permanere di gocciolamento retronasale, di complicanze a carico di seni paranasali, tonsille, orecchio, a un asma non diagnosticata precedentemente o al coinvolgimento delle vie aeree inferiori.

Quali farmaci ha assunto recentemente? Iatrogenesi

ACE-inibitori, sartani o beta-bloccanti
ASA o FANS presenti in numerosi
prodotti da banco per
automedicazione e che possono
slatentizzare un'iperreattività
bronchiale o peggiorare un asma già
noto, oppure determinare
gastropatie con tosse da reflusso

Altri sintomi hanno preceduto o si accompagnano alla tosse? Diagnosi differenziale

La presenza o l'assenza di sintomi di accompagnamento, insieme con i dati dell'esame obiettivo, sono cruciali per la formulazione delle ipotesi diagnostiche.

La tosse come sintomo isolato è relativamente rara. Più frequentemente sono in gioco gruppi di sintomi che orientano una prima, approssimativa ricerca eziologia, ad esempio:

- 1) febbre, mialgie (processi infettivi),
 - 2) dispnea (asma, scompenso cardiaco, embolia polmonare),
 - 3) dolore toracico (pleurite),
 - 4) rinorrea e rinolalia (patologia delle alte vie),
 - 5) disturbi dispeptici (malattia da reflusso gastroesofageo)
- ecc.

Esame obiettivo del paziente con tosse

Esame obiettivo	Alla ricerca di...	Ipotesi diagnostica
Ispezione della faringe	Flogosi della mucosa Tonsillite	Faringiti e tonsilliti virali e batteriche Gocciolamento retronasale Reflusso gastroesofageo
Rinoscopia	Flogosi della mucosa Ostruzioni	Gocciolamento retronasale Riniti Poliposi
Otoscopia	Flogosi del timpano e del condotto uditivo Corpo estraneo	Otite Presenza di corpo estraneo
Ispezione e palpazione della regione sottomandibolare, del collo e della fossa sovraclaveare	Linfoadenopatie	Faringite e laringite batterica Tumori polmonari Tumori mediastinici Metastasi Tubercolosi Sarcoidosi Linfomi
Torace: ispezione, palpazione, percussione, auscultazione polmonare	Anomalie della motilità toracica, attenuazione o accentuazione dei suoni respiratori, rumori aggiunti	Malattie polmonari e pleuriche Scompenso cardiaco
Esame cardiovascolare: pressione arteriosa, auscultazione cardiaca, esame dei vasi del collo, dell'addome e degli arti inferiori	Turbe del ritmo, soffi cardiaci, turgore giugolare, sfregamenti pericardici, epatomegalia, edemi, segni di trombosi venosa profonda	Scompenso cardiaco Pericardite Aneurisma aortico Embolia polmonare
Esame addominale	Anomalie dell'escursione diaframmatica, dolore epigastrico o ipocondriaco, epatomegalia, ascite	Patologia gastroesofagea Ascesso subfrenico Scompenso cardiaco

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Le condizioni patologiche che presentano la tosse come sintomo principale o secondario sono oltre un centinaio e hanno gravità molto diversa.

I criteri per formulare ipotesi diagnostiche sono:

- 1 la durata temporale del sintomo per cui si distinguono convenzionalmente la **tosse acuta** (di durata inferiore a 3 settimane) e **tosse cronica** (oltre tre settimane);
- 2 la **presenza o l'assenza di segni e sintomi associati**, il cui valore predittivo è intorno al 50%.

Tosse acuta: Infezioni delle vie aeree superiori

Esse sono la causa più comune di tosse acuta.

Soprattutto nella stagione invernale *rinovirus, adenovirus, virus influenzali e parainfluenzali* sono gli agenti eziologici più frequentemente in causa.

I virus determinano un **danno dell'epitelio** respiratorio *con esposizione delle fibre nervose del sistema colinergico vagale* che, stimulate dall'infiammazione e dalle secrezioni, scatenano gli accessi di tosse.

La fase acuta delle infezioni virali delle vie aeree superiori è una **malattia autolimitante** con un *decorso di una-due settimane*;

il protrarsi della tosse oltre tale termine, in alcuni casi anche fino a otto settimane, pur potendo verificarsi in soggetti particolarmente reattivi, deve far pensare al permanere di **gocciolamento retronasale**, di **complicanze batteriche** a carico di seni paranasali, tonsille, orecchio, a un **asma** non diagnosticata precedentemente o al coinvolgimento delle **vie aeree inferiori**.

Tosse acuta: Tracheobronchite acuta

Si manifesta con tosse persistente, inizialmente poco produttiva ma che lo diventa nel giro di pochi giorni.

E' dovuta a una flogosi circoscritta alla mucosa della trachea e dei bronchi ed è di solito preceduta da un'infezione delle vie aeree superiori che può essere anche molto lieve.

Nella maggioranza dei casi la tracheobronchite acuta è causata dagli stessi virus che causano le infezioni del tratto aereo superiore;

la superinfezione batterica è segnalata dal modificarsi delle caratteristiche dell'escreato che da mucoide diventa purulento.

Le principali cause di tosse acuta

Cause più frequenti

Infezioni delle vie aeree di origine virale o batterica

Pertosse, morbillo

Asma

Riacutizzazione BPCO

Rinite allergica o da irritanti ambientali

Cause meno frequenti

Processi irritativi dell'orecchio esterno

Insufficienza cardiaca

Polmonite, pleurite

Aspirazione di corpo estraneo

Embolia polmonare

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva

TOSSE CRONICA

Una tosse di durata superiore alle tre settimane riconosce molteplici cause, di varia gravità.

Quelle più comuni sono legate a *forme post-infettive a lenta risoluzione, al fumo di tabacco, al gocciolamento retronasale, all'asma bronchiale, al reflusso gastroesofageo (RGE), alla broncopneumopatia cronica ostruttiva*

Talvolta la tosse persistente può essere sostenuta **da più fattori scatenanti compresenti**, come ad esempio reflusso gastroesofageo (RGE) e asma, cardiopatia congestizia e pneumopatia cronica.

Il valore dei *dati anamnestici e obiettivi* è molto elevato ai fini della diagnosi differenziale, potendo la diagnosi clinica essere certa in oltre la metà dei casi.

La *radiografia del torace* in tutti i casi di tosse cronica inspiegabile è un buon esame di primo livello, facilmente disponibile e poco costoso.

Ulteriori accertamenti vanno eseguiti di volta in volta secondo criteri di costo beneficio tenendo conto del grado di invasività.

CAUSE DI TOSSE CRONICA: respiratorie

Tabella 1. Sedi anatomiche dei recettori della tosse e principali patologie correlate

Sede anatomica dei recettori	Principali patologie tussigene dell'apparato respiratorio
Laringe, faringe, seni paranasali	Laringiti e faringiti virali e batteriche Edema della glottide Sinusiti Gocciolamento retronasale Neoformazioni benigne e maligne delle prime vie aeree
Trachea e bronchi	Tracheiti e bronchiti virali e batteriche Iperreattività bronchiale, asma Pertosse, morbillo Patologie da inquinamento ambientale e occupazionale Corpi estranei Bronchiectasie Fibrosi cistica Neoplasie Compressione estrinseca Farmaci e sostanze (ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, ASA, additivi alimentari)
Parenchima polmonare	Polmoniti virali e batteriche Ascessi Tubercolosi Pneumoconiosi, fibrosi interstiziali Alveoliti Embolia e infarto polmonare Neoplasie primitive e secondarie
Pleura	Pleuriti Empiema Pneumotorace Neoplasie

CAUSE DI TOSSE CRONICA: non respiratorie

Tabella 2. Malattie non respiratorie causa di tosse

Orecchio

Corpi estranei
Otitis

Mediastino

Adenopatie (tubercolosi, linfomi, metastasi, sarcoidosi)
Neoplasie (dermoidi, teratomi, neurofibromi, timomi)
Gozzo endotoracico
Aneurisma aortico
Pericardite

Cuore

Insufficienza cardiaca congestizia (edema interstiziale)

Esofago

Reflusso gastroesofageo
Ernia iatale
Diverticolo esofageo
Fistole esofago-tracheali

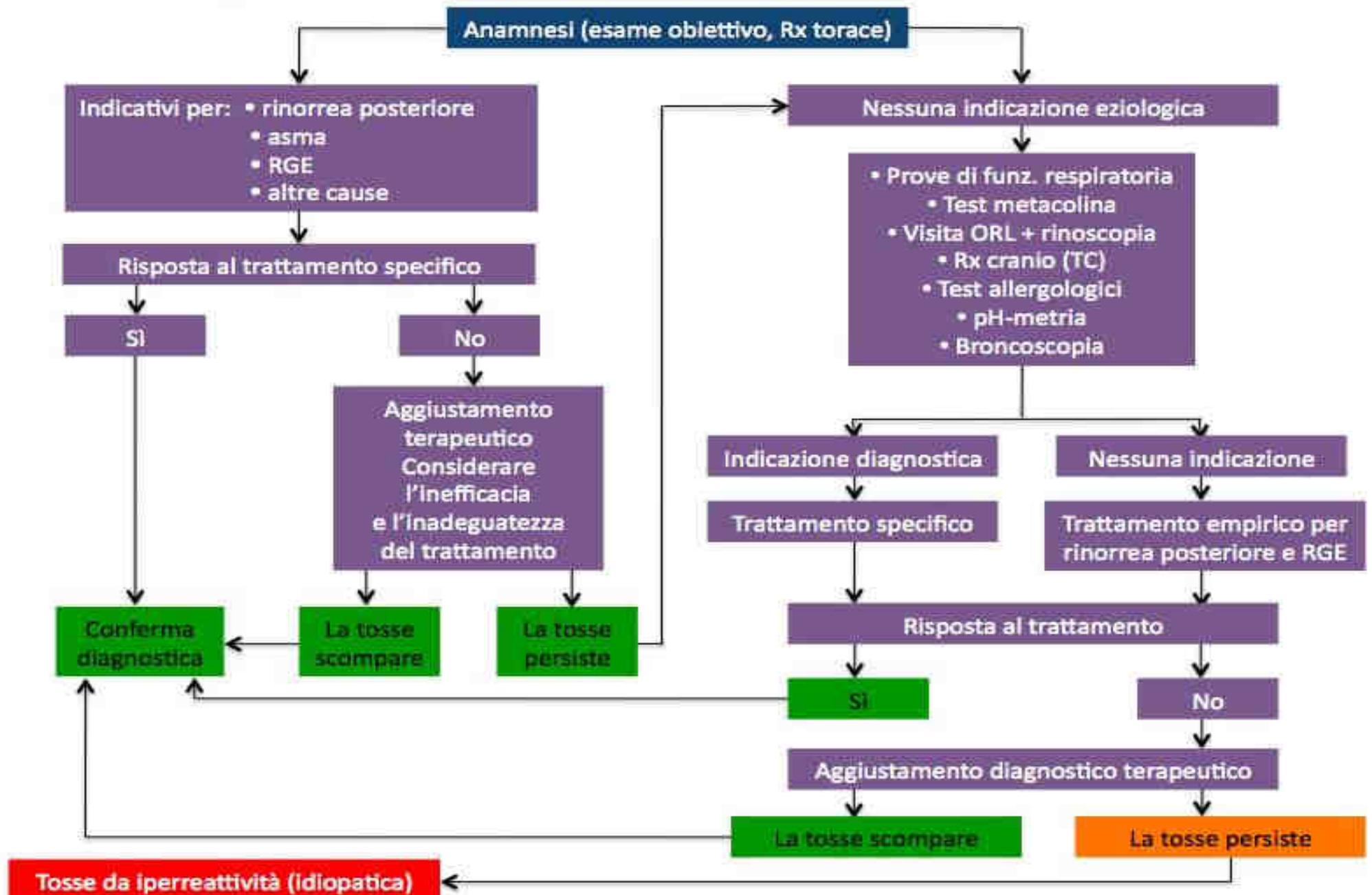
Organi sottodiaframmatici

Ascesso subfrenico, ascesso epatico

Sistema nervoso centrale

Compromissione della deglutizione da patologie degenerative

ALGORITMO DELLA TOSSE CRONICA



TOSSE COME SINTOMO ISOLATO

Farmaci e alimenti

Esposizione ad agenti irritanti

Fumo

Gocciolamento retronasale (Post Nasal Drip Syndrome --> PND)

Reflusso gastroesofageo (RGE)

Asma

Bronchite cronica

Neoplasie

Condotto uditivo

Cause "psicogene"

Tosse cronica idiopatica

FARMACI E ALIMENTI

La tosse senza altri sintomi e segni, con esame obiettivo di totale normalità, esordita in pieno benessere, senza neppure il minimo rapporto con le comuni virosi delle vie respiratorie o con esposizione ad agenti irritanti, è una condizione relativamente poco frequente che richiede in primo luogo l'esclusione di farmaci potenzialmente causali, primi fra tutti e facilmente individuabili gli **ACE-inibitori** – che provocano tosse nel 5–20% dei casi – e, in minor misura, i **sartani**.

Di solito la tosse iatrogena compare precocemente rispetto all'inizio della terapia ma può manifestarsi anche a distanza di molti mesi.

Il meccanismo patogenetico di tale effetto collaterale non è stato completamente chiarito, ma potrebbe essere in relazione all'*accumulo a livello bronchiale di bradichinina, di sostanza P e/o di prostaglandine normalmente degradate dall'enzima di conversione dell'angiotensina.*

Meno facile e più elusivo, in assenza di indizi anamnestici di precedenti reazioni allergiche o di ipersensibilità, è correlare una tosse isolata con l'assunzione di **beta-bloccanti**, **aspirina** e **FANS** o con l'ingestione di additivi, conservanti e coloranti alimentari (**salicilati**, **tartrazina** e **metabisolfiti**, questi ultimi contenuti nella birra e nel vino): tali sostanze possono *slatentizzare una iperreattività bronchiale o peggiorare uno stato asmatico già noto.*

ESPOSIZIONE AD AGENTI IRRITANTI

Inquinanti atmosferici, sostanze presenti nell'ambiente di lavoro o inalazione accidentale di prodotti di uso domestico (ad es. detersivi, deodoranti ecc..) per esposizioni occasionali di lieve entità possono determinare fenomeni irritativi delle vie aeree *con scarsa o nulla obiettività*.

Il dato anamnestico è facilmente rilevabile e *spesso la relazione di causa ed effetto è ipotizzata dallo stesso paziente*.

FUMO

La tosse è un sintomo comune nei fumatori, è presente al mattino al risveglio, è moderatamente produttiva e l'accesso è di intensità e durata variabile a seconda dell'entità e del periodo di esposizione (lingua nera e macchie giallo scuro sulle dita sono tipiche del forte fumatore).

E' dovuta alla *flogosi bronchiale* e viene di solito considerata "normale" dal fumatore e per molto tempo non è motivo di consultazione medica; quando ciò avviene (l'esame obiettivo può essere normale) è importante anzitutto capirne le motivazioni, se è ricerca di aiuto a supporto della decisione di smettere di fumare o se qualcosa è cambiato nelle caratteristiche della tosse o se sono comparsi altri sintomi, ad esempio dispnea da sforzo.

Soprattutto in queste due ultime circostanze, oltre all'inizio della relazione di aiuto per la cessazione del fumo, è utile far eseguire una *radiografia del torace* (ed eventualmente una TC polmonare) e le *prove di funzionalità respiratoria* per la diagnosi di neoplasie e broncopneumopatia cronica ostruttiva.

GOCCIOLAMENTO NASALE (PND)

Talvolta le condizioni che lo determinano (riniti, sinusiti ecc.) sono clinicamente silenti o si presentano con sintomi e segni molto sfumati.

La loro assenza non esclude pertanto questa ipotesi diagnostica e, in caso di tosse isolata inspiegabile, può essere opportuna una consulenza otorinolaringoiatria.

Gocciolamento nasale

E' la causa più comune di tosse sia acuta che cronica.

Spesso è il paziente stesso a orientare la diagnosi, riferendo una sensazione di "qualcosa che scende in gola", una frequente **necessità di schiarirsi la voce**, la presenza di secrezioni o di **senso di ostruzione nasali** e, più raramente, di *cefalea frontale o dolore al volto*.

Talvolta il **gocciolamento nasale è clinicamente silente** o paucisintomatico; per questo motivo non è opportuno escludere a priori questa ipotesi diagnostica e in presenza di una tosse inspiegabile è spesso opportuna la consulenza ORL

Rinoscopia (esempio)



Gocciolamento nasale

Il meccanismo tussigeno di questa condizione a multipla eziologia risiede nella ripetuta stimolazione meccanica delle vie afferenti che hanno le loro terminazioni recettoriali nell'ipofaringe e che sono rese *più sensibili* da alterazioni flogistiche.

La tosse, che è caratterizzata da **brevi sequenze di 2–3 colpi**, compare prevalentemente **di giorno** o **dopo il passaggio dal clino all'ortostatismo**. L'esame obiettivo non specialistico può rilevare iperemia ed edema della mucosa nasale e la presenza di secrezioni in faringe.

La sindrome da gocciolamento retronasale riconosce **varie cause**: sinusiti, rinofaringiti post-infettive, rinite allergica stagionale e perenne, rinite vasomotoria, rinofaringiti da irritanti ambientali, rinite da abuso farmacologico e di sostanze.

La **terapia** è quella della malattia causale. I provvedimenti "generali", validi indipendentemente dalla causa scatenante la tosse, consistono nell'igiene ambientale, nella rimozione delle secrezioni nasali con soluzioni saline, nell'eventuale utilizzo per brevi periodi di decongestionanti nasali.

REFLUSSO GASTROESOFAGEO (RGE)

In circa la metà dei casi il RGE è clinicamente silente da un punto di vista gastroenterologico e tosse e mal di gola ne rappresentano gli unici sintomi.

Già da molti anni il reflusso gastroesofageo (RGE) è stato messo in relazione ad alcune patologie respiratorie: la tosse cronica, l'asma e la BPCO.

I meccanismi fisiopatologici chiamati in causa sono essenzialmente tre e possono essere contemporaneamente presenti in uno stesso soggetto:

1. microaspirazione del contenuto gastrico nel tratto respiratorio inferiore
2. risalita del contenuto gastrico solo fino al faringe con stimolazione dei recettori della tosse presenti nelle alte vie respiratorie
3. reflusso gastrico limitato al tratto esofageo inferiore con aumento della reattività bronchiale di origine vagale riflessa.

RGE: sintomi tipici

I sintomi tipici del reflusso sono la **pirosi**, riferita come sensazione di bruciore retrosternale e il **rigurgito acido** (a volte questi sintomi possono essere così lievi da non essere spontaneamente segnalati);

più raramente occorrono *disfagia, odinofagia, eruttazione* che spesso compaiono dopo i pasti o in posizione supina.

RGE: sintomi extragastrici

Il reflusso è correlato anche a sintomi extradigestivi, a carico dell'**apparato respiratorio** (tosse, asma, bronchite cronica, polmonite da aspirazione, sleep apnea), **cardiaco** (extrasistolia, tachiaritmie) e **ORL** (mal di gola, raucedine, laringite, granulomi delle corde vocali, bolo faringeo, stenosi subglottica).

Alcuni studi hanno identificato il RGE quale fattore eziologico nel:

20–40% dei soggetti con tosse persistente,

55–80% di quelli con raucedine di difficile risoluzione,

60% di quelli con laringite cronica e mal di gola,

25–50% di quelli con bolo faringeo.

Il gruppo di pazienti con sintomi extradigestivi sembra avere alcune caratteristiche peculiari:

non presenta di solito i sintomi classici della malattia da RGE,

ha una bassa prevalenza di lesioni esofagee (tranne gli asmatici) e

può rispondere al trattamento empirico con inibitori di pompa protonica (IPP), spesso associato a procinetici ed antireflusso. In molti lavori viene data indicazione a protrarre la terapia con IPP per 2–3 mesi .

La risposta dei sintomi respiratori e ORL alla terapia con IPP è variabile e non predicibile: ci si deve attendere una risposta positiva nel 50–70% dei casi.

RGE: sintomi extragastrici

Un altro sintomo di RGE, meno frequente, ma che può essere di difficile interpretazione in sede di diagnosi differenziale è il **dolore toracico**, presente nel *60% dei soggetti con dolore toracico di origine non cardiaca*.

Ma *reflusso acido e cardiopatia coronarica a volte coesistono* e nitrati e calcioantagonisti, spesso usati nella terapia di questi pazienti, possono *ridurre la pressione dello sfintere esofageo inferiore (LES) e la validità delle contrazioni dell'esofago distale* predisponendo o aggravando il reflusso.

RGE ed Asma bronchiale

Queste condizioni cliniche sono spesso associate e molti asmatici presentano danni della mucosa esofagea.

Nessun esame è in grado di dimostrare in modo affidabile quando un'asma sia associata o indotta da RGE ma alcuni **criteri clinici** consentono di porre il **sospetto**. Essi sono:

- 1) insorgenza in età adulta
- 2) assenza di allergie
- 3) scarsa risposta alla terapia medica antiasmatica correttamente impostata ed eseguita
- 4) la presenza di tosse notturna
- 5) l'accentuazione della sintomatologia dopo i pasti o in posizione supina.

La migliore strategia costo-efficacia nella valutazione del RGE quale fattore di esacerbazione dell'asma è un tentativo terapeutico con **IPP ed antireflusso** assunti giornalmente **per almeno 3 mesi**.

RGE e TOSSE CRONICA

Nei pazienti con tosse cronica si può sospettare la presenza di RGE silente soprattutto quando gli accessi hanno **insorgenza improvvisa**, specie nelle **ore notturne** o in concomitanza con i **pasti** o dopo assunzione di **alcolici** o durante i **cambi di postura**.

Gli altri criteri che consentono di correlare le due condizioni sono:

- 1) una radiografia del torace normale
- 2) assenza di abitudine al fumo o di esposizione ad agenti irritanti
- 3) nessuna assunzione di ACE-inibitori o sartani
- 4) un test alla metacolina negativo
- 5) assenza di gocciolamento retronasale.

Può inoltre essere utile l'esecuzione di una laringoscopia per evidenziare edema ed eritema della laringe e delle corde vocali anche se questi reperti non sono specifici.

NEOPLASIE

Neoplasie polmonari, pleuriche e mediastiniche sono causa di tosse e, anche se raramente essa si presenta come sintomo isolato, un paziente con tosse cronica inspiegabile specie se in presenza di fattori di rischio (es. esposizione professionale ad agenti cancerogeni, fumo) deve essere indagato in questa direzione.

Una radiografia del torace negativa non consente l'esclusione di questa ipotesi e in alcuni casi si rende necessaria la consulenza specialistica per impostare un iter diagnostico che può comprendere esami invasivi (broncoscopia, biopsie ecc.).

CONDOTTO Uditivo

Anche se è molto raro che un corpo estraneo o un'infezione nel condotto uditivo esterno sia causa di tosse senza altri sintomi (es. dolore, ovattamento uditivo) questa ipotesi va considerata nel caso di una tosse persistente e incomprensibile.

L'otoscopia risolve molto velocemente la questione.

CAUSE PSICOGENE

Può capitare che un paziente offra al medico una possibile diagnosi della sua "strana tosse apparentemente senza motivo" correlandola a un momento personale difficile o particolarmente stressante.

Nella cultura popolare esiste la nozione di "tosse nervosa". Pur non potendosi escludere che si tratti effettivamente di un atto stereotipato simile ai "tic" o della necessità indotta dall'ansia di allentare la tensione o richiamare l'attenzione, la tosse psicogena deve rimanere una diagnosi di esclusione.

Tosse cronica idiopatica

In rari casi di tosse persistente, nonostante accurate ricerche, non è possibile rinvenire alcun fattore eziologico del sintomo, né evidenziare iperreattività bronchiale.

L'ipotesi più probabile è che si tratti di un *difetto di regolazione dell'arco riflesso tussigeno* per abbassamento di soglia dei recettori.

ASMA

In alcuni pazienti la tosse può essere l'unico sintomo dell'asma. La tosse può essere continua oppure, più frequentemente, in relazione allo sforzo fisico o prevalentemente notturna.

E' poco produttiva, specialmente nei soggetti più giovani, e l'eventuale presenza di espettorato non è di per sé segno di un'infezione batterica quanto di ostruzione al passaggio delle secrezioni.

Le linee-guida GINA affermano le seguenti definizioni e raccomandazioni relativamente all'asma:

“l'asma è una **malattia infiammatoria cronica** delle vie aeree. L'infiammazione cronica delle vie aeree determina un **aumento della reattività bronchiale**; in queste condizioni, quando esposte a vari fattori di rischio, le vie aeree diventano ostruite e il flusso aereo è limitato (attraverso l'ostruzione bronchiale, la formazione di tappi di muco e di processi infiammatori)”

Gli attacchi asmatici (o riacutizzazioni) sono episodici, ma l'infiammazione delle vie aeree è cronicamente presente.

BRONCHITE CRONICA

E' definita dalla presenza di tosse produttiva per almeno 3 mesi in ciascuno di 2 anni consecutivi in assenza di altre patologie polmonari (ad es. bronchiectasie) o cardiache.

Essa non è necessariamente associata a diminuzione del flusso aereo e questo termine pertanto non è utilizzato nella definizione di broncopneumopatia cronica ostruttiva di cui viene piuttosto considerata come fattore di rischio.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO o COPD)

La BPCO definisce un gruppo di malattie polmonari croniche contraddistinte dalla presenza di una diffusa ostruzione cronica intratoracica del flusso aereo, caratterizzata da

un rapporto FEV_1 / FVC (VEMS/CVF) $< 70\%$,

Irreversibili o solo parzialmente reversibili,

più o meno lentamente progressive,

confermate dalla spirometria che non si modifica significativamente, spontaneamente o con il trattamento, durante un anno di osservazione, indipendentemente dalla presenza di sintomi specifici

Per la diagnosi e il trattamento della BPCO sono disponibili le linee-guida Internazionali della Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

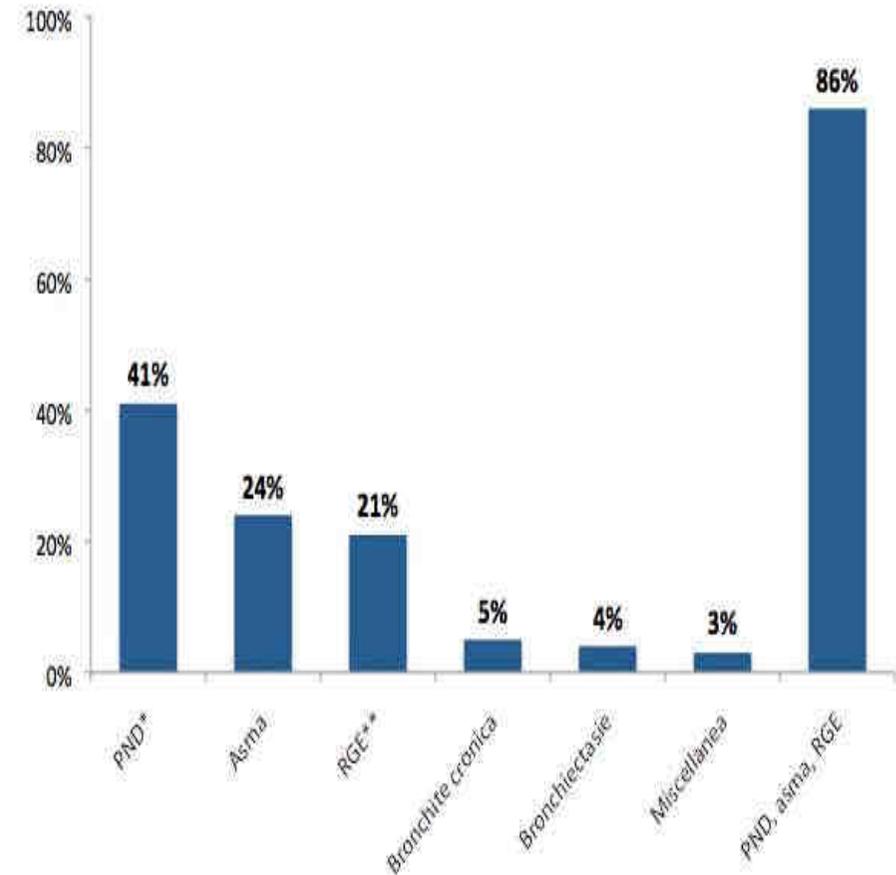
LE CAUSE PIU' FREQUENTI DI TOSSE CRONICA

Oltre l'80% dei casi di tosse cronica è ascrivibile a tre cause:

gocciolamento retronasale, reflusso gastroesofageo (RGE), asma (v.tab. a lato).

Oltre a queste cause, per la rilevanza non solo epidemiologica della patologia ma anche per l'importanza di una diagnosi precoce per la prevenzione di gravi forme di insufficienza respiratoria è necessario considerare la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Figura 3. Le cause più frequenti di tosse cronica



* PND (postnasal drip), gocciolamento retronasale

** RGE, reflusso gastroesofageo

Modificato da: DISEP2, ed. italiana.

COMPLICANZE

- 1) indolenzimento della muscolatura toracica e addominale
- 2) Raucedine
- 3) disturbo del sonno
- 4) incontinenza urinaria
- 5) peggioramento della dispnea in cardiopatici in compenso labile per affaticamento dei muscoli respiratori
- 6) emottisi in pazienti in terapia anticoagulante orale o con malattie emorragiche
- 7) crisi sincopale da diminuzione della gettata cardiaca per la marcata positivizzazione della pressione intratoracica con diminuzione del ritorno venoso
- 8) dislocazione o malfunzionamento di cateteri intravascolari
- 9) rottura di una bolla enfisematosa con rischio di pneumotorace
- 10) trauma laringeo e tracheobronchiale
- 11) fratture costali, rare in soggetti sani, devono far sospettare fratture patologiche (mieloma, osteoporosi e metastasi osteolitiche)
- 12) erniazione inguinale
- 13) lesione di ferite chirurgiche per distruzione dei punti di sutura.
- 14) Nei pazienti a rischio di complicanze va effettuata la terapia sedativa del sintomo tosse.

TERAPIA

La terapia della tosse coincide con quella della patologia causale o con la rimozione dei fattori scatenanti (ad esempio inquinanti ambientali, fumo ecc.).

La terapia sintomatica, con farmaci sedativi della tosse, si basa su alcuni principi generali:

1. non deve essere instaurata, in genere, nelle tossi molto produttive perché la tosse è un meccanismo utile per l'eliminazione delle secrezioni
2. può essere instaurata per diminuire il disagio in corso di patologie benigne e autolimitate
3. deve essere instaurata in pazienti a rischio di complicanze o in ambito di cure palliative.

Farmaci Antitosse

I farmaci antitosse sono classificati in base al loro meccanismo d'azione, centrale o periferico.

I farmaci ad azione centrale agiscono elevando la soglia del centro bulbare della tosse,

quelli periferici agiscono sui recettori o sulle vie efferenti

Tabella 8. Farmaci antitosse ad azione centrale

Sostanza	Dose	Principali effetti collaterali
Stupefacenti		
Codeina*	10-20 mg 3-4 volte al dì (max 120 mg/die)	Vertigini, cefalea, agitazione, tachicardia, disturbi visivi, nausea, stipsi
Diidrocodeina	10 mg ogni 4-6 ore	Come codeina
Non stupefacenti analoghi alla codeina		
Destrometorfano	15-30 mg 3-4 volte al dì	Sonnolenza, disturbi gastrointestinali
Miscellanea		
Cloperastina	10-20 mg 3 volte al dì	Rara, lieve sonnolenza
Levocloperastina	Come cloperastina	Idem
Butamirato	5-10 mg 3-4 volte al dì	Idem
Pipazetato	20-40 mg 3 volte al dì	Idem
Nepinalone	10 mg 3 volte al dì	Idem

* I preparati commerciali utilizzano la codeina in associazione con altre sostanze (Edera helix, efedrina, feniltossolamina, feniramina)

Il derivato oppioide più usato è la **codeina**. I suoi effetti collaterali sono nettamente inferiori a quelli di altri oppioidi, ma l'uso prolungato oltre 1-2 mesi può indurre dipendenza. Nell'adulto la posologia massima giornaliera non deve superare 120 mg die. I più comuni effetti collaterali sono vertigini, sonnolenza, cefalea, disturbi visivi, agitazione, tachicardia, nausea, vomito e stipsi.

Tabella 8. Farmaci antitosse ad azione centrale

Sostanza	Dose	Principali effetti collaterali
Stupefacenti		
Codeina*	10-20 mg 3-4 volte al dì (max 120 mg/die)	Vertigini, cefalea, agitazione, tachicardia, disturbi visivi, nausea, stipsi
Diidrocodeina	10 mg ogni 4-6 ore	Come codeina
Non stupefacenti analoghi alla codeina		
Destrometorfano	15-30 mg 3-4 volte al dì	Sonnolenza, disturbi gastrointestinali
Miscellanea		
Cloperastina	10-20 mg 3 volte al dì	Rara, lieve sonnolenza
Levocloperastina	Come cloperastina	Idem
Butamirato	5-10 mg 3-4 volte al dì	Idem
Pipazetato	20-40 mg 3 volte al dì	Idem
Nepinalone	10 mg 3 volte al dì	Idem

* I preparati commerciali utilizzano la codeina in associazione con altre sostanze (*Edera helix*, efedrina, feniltossolamina, feniramina)

Un derivato della codeina, la **diidrocodeina** (paracodina) ha effetti del tutto analoghi. E' opportuna particolare attenzione nella somministrazione di codeina e paracodina nei seguenti casi:

- 1) nel paziente anziano in cui sono possibili fenomeni allucinatori
- 2) negli epilettici per aumentato rischio di crisi convulsive
- 3) nei soggetti con cardiopatie aritmogene per l'effetto vagolitico della codeina che determina aumento della frequenza ventricolare
- 4) nelle uropatie ostruttive per aumentato rischio di ritenzione urinaria.

Altri farmaci ad azione centrale

Altri farmaci ad azione centrale, analoghi della codeina, con potenza antitussigena talvolta inferiore ma con *assenza di effetto narcotico* sono il **destrometorfano** e il **dimemorfano**, i cui effetti indesiderati più comuni sono *sonnolenza* e *disturbi gastrointestinali* di solito di lieve entità. Con tutti questi farmaci bisogna evitare l'assunzione di alcolici.

Esiste poi un gruppo eterogeneo di farmaci ad azione centrale, non correlati agli oppioidi, con diversi meccanismi di azione (*antistaminici*, *papaverinosimili*) tra cui il più noto e il più studiato è la **cloperastina**.

FARMACI AD AZIONE PERIFERICA

Essi agiscono con due diversi meccanismi di azione: azione diretta sui recettori della tosse o sulle vie nervose efferenti.

FARMACI CHE AGISCONO SUI RECETTORI

Il farmaco più utilizzato è la **levodropropizina**, di buona tollerabilità (possibili rari e transitori effetti collaterali gastrointestinali) ma che per una efficace azione antitussigena deve essere utilizzata a dosaggio pieno.

FARMACI CHE AGISCONO SULLE VIE EFFERENTI

Agiscono sull'arco efferente sostanze atropinosimili che si utilizzano per via aerosolica; inibendo il principale mediatore nervoso – l'acetilcolina – esse indeboliscono la risposta sugli effettori. L'**ipratropio bromuro** è un anticolinergico con scarsi effetti sistemici la cui azione antitussigena è dovuta all'*antagonismo a livello bronchiale della risposta effettrice vagale*.

Balsamici, fluidificanti, mucolitici, mucoregolatori

Non vi sono in letteratura dati certi sull'efficacia antitussiva di questo gruppo eterogeneo di farmaci (*guaiacetisal*, *guaifenesina*, *acebrofillina*, *ambroxol*, *bromexina*, *carbocisteina*, *erdosteina*, *sobrerolo*), dei quali il più studiato è l'*N*-acetilcisteina per la possibilità di favorire il rallentamento del declino della funzionalità polmonare nella broncopneumopatia cronica ostruttiva.

FKT RESPIRATORIA

Il drenaggio delle secrezioni nelle gravi affezioni respiratorie che ne determinano iperproduzione (ad esempio in alcuni casi di broncopneumopatia cronica ostruttiva, nelle bronchiectasie) è efficacemente ottenuto con la fisiokinesiterapia respiratoria, di particolare importanza tutte le volte che per *caratteristiche reologiche del muco o per le condizioni generali del paziente* il meccanismo espulsivo della tosse risulti poco efficace.