



# Tosse cronica idiopatica\*

## Un'entità clinica separata?

Rubaiyat A. Haque, MBBS; Omar S. Usmani, MBBS;  
Peter J. Barnes, DM, DSc

**Oggetto dello studio:** Nonostante il successo degli ambulatori specialistici sulla tosse, c'è una crescente attenzione verso un sottogruppo di soggetti affetti da tosse cronica nei quali non è possibile una diagnosi anche dopo un'indagine accurata e sistematica. Chiamiamo questa condizione *tosse cronica idiopatica* (CIC). Scopo di questo studio è confrontare le caratteristiche cliniche di pazienti con CIC con quelle di pazienti affetti da tosse nei quali è stata posta una diagnosi non-CIC per vedere se esiste un modello clinico riconoscibile che distingue i pazienti con CIC da quelli non-CIC.

**Disegno:** Analisi retrospettiva dei registri medici di pazienti affetti da tosse cronica.

**Sede:** Ambulatorio per la tosse cronica del Royal Brompton Hospital, Londra.

**Pazienti:** Cento pazienti con tosse cronica che si sono rivolti all'ambulatorio per la tosse cronica del Royal Brompton Hospital tra ottobre 2000 e febbraio 2004.

**Risultati:** Il settantuno per cento di tutti i pazienti erano donne. L'età media era di 57 anni (intervallo da 19 a 81 anni), con una durata media dei sintomi di 48 mesi (intervallo da 2 a 384 mesi). Le diagnosi principali erano CIC (42%), sindrome rino-bronchiale (22%), malattia da reflusso gastroesofageo (16%), asma (7%) e altre (13%). Nei pazienti con CIC, l'età media al momento dell'accesso all'ambulatorio, l'età alla comparsa della tosse e la percentuale di femmine non erano significativamente differenti dai pazienti non-CIC. I pazienti con CIC avevano una durata media della tosse superiore (72 mesi vs 24 mesi,  $p = 0,002$ ), riportavano con maggiore frequenza un'infezione delle vie aeree superiori (URTI) come fattore scatenante iniziale della tosse (48% vs 24%,  $p = 0,0014$ ) e avevano una soglia per la tosse significativamente inferiore in risposta alla capsaicina (log della concentrazione di capsaicina richiesta per indurre cinque o più colpi di tosse,  $-0,009$  vs  $0,592$ ,  $p = 0,032$ ) rispetto ai pazienti non-CIC.

**Conclusioni:** I pazienti con CIC riferiscono con frequenza una URTI come fattore scatenante la loro tosse che poi dura per anni e mostrano un riflesso della tosse straordinariamente sensibile. Riteniamo che la CIC possa essere un'entità clinica distinta con una patologia sottostante non ancora identificata.

(*CHEST Edizione Italiana 2005; 1:58-61*)

**Parole chiave:** tosse cronica; eziologia; tosse idiopatica

**Abbreviazioni:** C5 = concentrazione di capsaicina richiesta per indurre cinque colpi di tosse; CIC = tosse cronica idiopatica; GERD = malattia da reflusso gastroesofageo; URTI = infezione del tratto respiratorio superiore

\*Dalla Airway Disease Section, National Heart & Lung Institute, Imperial College, Londra, UK.

Manoscritto ricevuto il 24 settembre 2004; revisione accettata il 26 ottobre 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Rubaiyat A. Haque, MBBS, Airway Disease Section, National Heart & Lung Institute, Imperial College, Dovehouse St, Londra, SW3 6LY, UK; e-mail: r.haque@imperial.ac.uk

(*CHEST 2005; 127:1710-1713*)

La tosse cronica è un problema comune ancora altamente fastidioso, che frequentemente viene indirizzato agli specialisti. Una tosse è arbitrariamente definita cronica quando persiste per più di 8 settimane, mentre la tosse acuta tende a durare meno di 3 settimane. La tosse che dura tra le 3 e le 8 settimane è talvolta definita *subacuta*.<sup>1</sup> La tosse cronica è stata tradizionalmente considerata come un sintomo, la cui causa è spesso difficile da diagnosticare e trattare. Comunque, con l'introduzione di centri

specializzati per la tosse, che utilizzano protocolli sistematici per la diagnosi e il trattamento, le diagnosi sottostanti sono state identificate ovunque dall'80 al 100% dei casi con risultati terapeutici ugualmente considerevoli.<sup>2-8</sup> In tutti questi centri, le tre cause più frequenti della tosse sono state l'asma, la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e la sindrome rino-bronchiale.<sup>9</sup> La nostra esperienza presso l'ambulatorio della tosse al Royal Brompton Hospital a Londra è stata piuttosto differente. La maggior parte dei pazienti (73%) inviati all'ambulatorio della tosse del Royal Brompton sono già stati visti e valutati da uno specialista pneumologo. Pertanto ci troviamo di fronte ad una popolazione altamente selezionata di pazienti affetti da tosse cronica, la cui diagnosi ha già eluso lo specialista. Trovandoci di fronte ad una così ampia popolazione di pazienti con tosse "idiopatica", siamo nella posizione unica di poter caratterizzare la sindrome da tosse cronica idiopatica (CIC).

#### MATERIALI E METODI

I registri medici di tutti i pazienti inviati all'ambulatorio per la tosse del Royal Brompton tra ottobre 2000 e febbraio 2004 sono stati raccolti e rivalutati. Tutti i pazienti avevano una tosse della durata di almeno 8 settimane. I pazienti erano inviati da medici di medicina generale, specialisti pneumologi e altri specialisti ospedalieri. Dai registri sono state raccolte le seguenti informazioni: nome; data di nascita; sesso; provenienza; precedenti esami da parte di specialisti pneumologi; età al momento della comparsa della tosse; durata dei sintomi; precedenti infezioni delle vie aeree superiori (URTI); abitudine tabagica; risultati del test di provocazione con capsaicina (concentrazione di capsaicina richiesta per indurre cinque colpi di tosse [C5]), test di provocazione con istamina e monitoraggio del pH esofageo nelle 24 ore; diagnosi primarie, secondarie e terziarie; risposta alla terapia.

L'iter diagnostico e il trattamento di questi pazienti erano basati sui protocolli precedentemente descritti da Irwin e coll.<sup>10</sup> Ai pazienti, per i quali l'indagine sistematica non aveva portato ad una diagnosi specifica e nei quali specifici percorsi terapeutici non avevano migliorato i sintomi, è stata data la diagnosi di CIC. I trattamenti specifici somministrati e la durata minima della terapia prima di porre diagnosi di CIC sono stati i seguenti: i casi di sospetta sindrome rino-bronchiale sono stati trattati con una combinazione di antistaminici sedativi (clorfeniramina o bromfeniramina) e un decongestionante (pseudoefedrina) seguiti da uno steroide nasale. La durata della terapia è stata di almeno 2 mesi. La sospetta GERD è stata trattata con alte dosi di inibitori di pompa protonica seguiti da un alginato e infine da un procinetico (metoclopramide). La durata minima del trattamento è stata di 6 mesi. I casi di sospetta asma sono stati trattati dapprima con uno steroide inalatorio unitamente a un  $\beta_2$ -agonista a breve durata d'azione quando richiesto. Se questa terapia risultava inadeguata, il trattamento era aumentato secondo le linee guida della British Thoracic Society sulla terapia dell'asma.<sup>11</sup>

Le caratteristiche cliniche dei pazienti con CIC sono state confrontate con quelle dei pazienti con altre cause identificabili della tosse per valutare se esisteva qualche caratteristica dei pazienti con CIC che potesse distinguerli dagli altri pazienti affetti da tosse. L'analisi statistica dei dati quantitativi (età al momento della prima visita, età al momento della comparsa della tosse,

durata della tosse, log C5) è stata eseguita usando il Test *U* di Mann-Whitney. I dati dicotomici (sesso, precedenti URTI) sono stati analizzati con il test  $\chi^2$ . Tutta l'analisi è stata eseguita utilizzando un software di statistica (Graphpad Prism; Graphpad Software; San Diego, CA).

#### RISULTATI

Le informazioni sono state raccolte da un totale di 100 nuovi pazienti consecutivi tra ottobre 2000 e febbraio 2004. Settantatre di questi pazienti erano stati precedentemente visti e valutati per la loro tosse da uno specialista pneumologo. Settantuno erano femmine. L'età media dei pazienti al momento della prima visita era di 57 anni (intervallo da 19 a 81 anni). L'età media al momento della comparsa della tosse era di 48,5 anni (intervallo da 19 a 76 anni). La durata media dei sintomi era di 48 mesi (intervallo da 2 a 384 mesi). Solamente 3 pazienti erano fumatori e 45 erano ex-fumatori, con un numero medio di pacchetti-anno di 19,3.

La causa della tosse è stata identificata in 58 pazienti, cinquanta dei quali hanno risposto con successo alla terapia. Gli altri 8 pazienti hanno mostrato qualche risposta al trattamento, ma con persistenza della tosse. In 42 pazienti non è stata identificata una causa. Pertanto in questi pazienti è stata posta diagnosi di CIC. Questo gruppo consisteva in 25 pazienti nei quali tutti i risultati delle indagini erano negativi e 17 pazienti nei quali le indagini suggerivano una possibile causa ma la terapia specifica non ha portato ad un beneficio sostanziale. La frequenza di tutte le cause primarie è riassunta nelle Tabelle 1 e 2.

Le caratteristiche dei 42 pazienti con CIC sono state confrontate con quelle dei 58 pazienti nei quali era stata fatta un'altra diagnosi. Per gli scopi di questa analisi quest'ultimo gruppo è stato descritto come *non-CIC*. Questi risultati sono sintetizzati nella Tabella 3 e nelle Figure 1-3. I pazienti con CIC avevano un'età media di 57 anni (intervallo da 32 a 81 anni). L'età media di inizio della tosse in questo gruppo era di 46,5 anni (intervallo da 27 a 71 anni) e il 76% erano femmine. I rispettivi valori per i pa-

**Tabella 1—Diagnosi primitiva dei pazienti con tosse cronica**

Diagnosi primitiva	Pazienti, N.
CIC	42
Sindrome rino-bronchiale	22
GERD	16
Altre (vedi Tabella 2)	13
Asma	7 (3 variante con tosse, 4 classica)
Totale	100

**Tabella 2—Altre cause di tosse**

Diagnosi	Pazienti, N.
Tosse post-virale	6
Tosse indotta da ACE-inibitori	2
BPCO	2
Bronchiectasie	1
Infezione da Bordetella pertussis	1
Sindrome dell'unghia gialla	1
Totale	13

zienti non-CIC erano di 58 anni (intervallo da 19 a 78 anni), 49,5 anni (intervallo da 19 a 76 anni) e 69%. Nessuna di queste caratteristiche era significativamente diversa tra i due gruppi. La durata media della tosse nel gruppo CIC era di 72 mesi (intervallo da 8 a 324 mesi), rispetto ai 24 mesi (intervallo da 2 a 384 mesi) nel gruppo non-CIC ( $p = 0,002$ ). Venti pazienti del gruppo CIC (48%) hanno descritto l'inizio della loro tosse come scatenato da una URTI, rispetto a 14 pazienti del gruppo non-CIC (24%) e questa differenza era statisticamente significativa ( $p = 0,014$ ). I dati del test di provocazione con capsaicina erano disponibili in 25 pazienti con CIC e 20 pazienti non-CIC. Il gruppo CIC ha mostrato un'umentata sensibilità alla tosse con un log C5 medio di  $-0,009$ , rispetto a  $0,592$  del gruppo non-CIC ( $p = 0,032$ ).

#### DISCUSSIONE

All'interno di un'ampia popolazione di pazienti con tosse cronica esiste un piccolo sottogruppo nel quale una indagine approfondita non porta alla diagnosi. Considerato che la maggior parte dei pazienti che si sono rivolti all'ambulatorio della tosse del Royal Brompton sono stati studiati senza successo da uno specialista pneumologo, questo sottogruppo costituisce un'ampia percentuale dei pazienti che vediamo. Abbiamo descritto questo gruppo come affetto da CIC. Il 42% dei nostri pazienti con tosse

**Tabella 3—Confronto delle caratteristiche di pazienti CIC e non-CIC\***

Variabili	CIC	non-CIC	Valore di p
Età media, anni	57	58	NS
Età media all'esordio, anni	46,5	50	NS
Sesso femminile, %	76	66	NS
Durata media della tosse, mesi	72	24	0,002
Storia di URTI, %	48	24	0,014
Log C5 medio	$-0,009$	$0,592$	0,032

\*NS = non significativo.

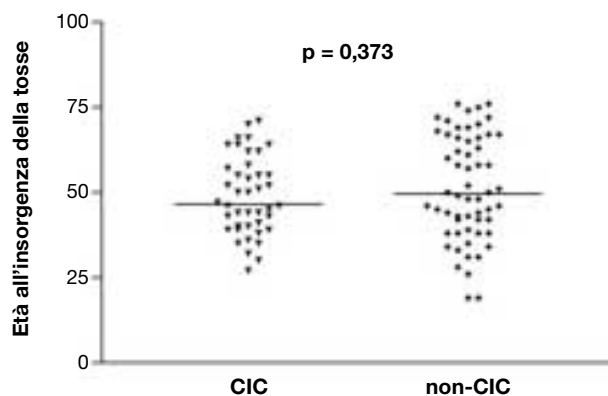


FIGURA 1. Confronto dell'età al momento della comparsa della tosse in pazienti CIC e non-CIC.

hanno CIC, e questa è la diagnosi più comune nel nostro ambulatorio specialistico. Questo contrasta completamente con i risultati di altri studi sulla tosse.<sup>2-8</sup> Il nostro gruppo CIC probabilmente consiste in una varietà di malattie non ancora identificate; tuttavia, nelle caratteristiche di questi pazienti è emerso un pattern identificabile. L'andamento classico è di una URTI che inizialmente scatena la tosse. L'infezione si placa, ma la tosse persiste. In alcuni di questi pazienti la tosse si calma entro pochi mesi; in questo caso si parla di tosse post-virale. In altri la tosse persiste per anni. Questi pazienti si rivolgono più volte a medici di base, specialisti pneumologi o otorinolaringoiatri e hanno, solitamente, sperimentato molti cicli di terapia empirica, tutti inefficaci. Descrivono una sintomatologia di riflesso della tosse intensamente sensibile. I cibi friabili, come pane e biscotti, insieme a odori forti di profumi o di cibi scatenano la loro tosse. Talvolta il ridere o l'aumento della frequenza respiratoria è sufficiente a provocare la tosse. Questa aumentata sensibilità della tosse è oggettivamente dimostrata dall'aumentata

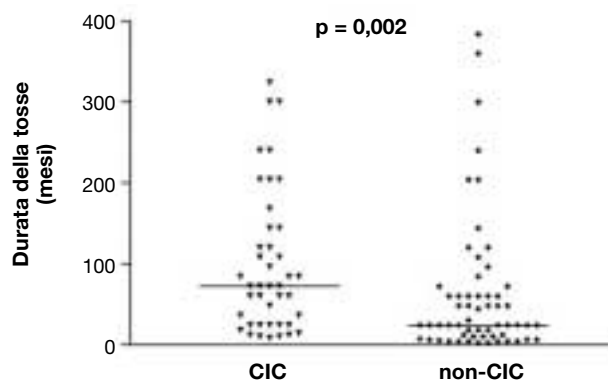


FIGURA 2. Confronto della durata della tosse in pazienti CIC e non-CIC.

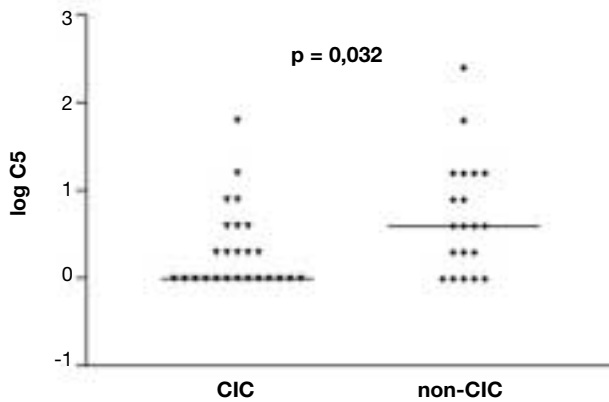


FIGURA 3. Confronto della sensibilità alla capsaicina in pazienti CIC e non-CIC.

sensibilità alla capsaicina quando la si confronta con altri tipi di tosse diagnosticata.

I meccanismi della CIC sono, attualmente, sconosciuti, anche se l'aumentata sensibilità al test di provocazione con capsaicina indica che il riflesso della tosse è notevolmente aumentato. Questo fenomeno potrebbe essere simile ad altre iperalgesie sensitive dove esiste un'abbassamento cronico della soglia sensitiva allo stimolo.<sup>12,13</sup> Questo potrebbe essere dovuto ad una lesione del nervo sensitivo ed è probabile che il nervo sensitivo si danneggi durante alcune URTI. Per concludere, crediamo che nella maggior parte di soggetti non selezionati con tosse cronica uno studio sistematico possa portare ad una diagnosi specifica e la tosse possa essere trattata con successo. Tuttavia, in molti pazienti senza diagnosi esiste un pattern caratterizzato da URTI, lunga storia di tosse e aumentata sensibilità della tosse. L'associazione di CIC con una URTI che scatena la tosse potrebbe essere un indizio dell'etiologia di questa condizione. La CIC potrebbe essere una variante della "tosse post-virale", ma con un andamento clinico estremamente prolungato. Un'infezione respiratoria virale minore potrebbe portare ad una risposta infiammatoria persistente nelle alte vie aeree nei soggetti suscettibili, che porterebbe ad aumentata sensibilità della tosse e a tosse persistente per lungo

tempo dopo il superamento dell'infezione iniziale. Data la natura debilitante della CIC dal punto di vista sociale ed il pesante impatto sulla qualità della vita, tali pazienti hanno diritto ad una maggiore ricerca allo scopo di individuare la vera natura della patologia sottostante ed instaurare un trattamento antitussigeno veramente efficace.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343:1715-1721
- 2 Poe RH, Harder RV, Israel RH, et al. Chronic persistent cough: experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989; 95:723-728
- 3 Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:640-647
- 4 O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, et al. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:374-380
- 5 McCarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53:738-743
- 6 Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116:279-284
- 7 Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:406-410
- 8 Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:413-417
- 9 Morice AH. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:253-259
- 10 Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114(Suppl):133S-181S
- 11 British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58(suppl 1):i1-i94
- 12 Carr MJ, Udem BJ. Pharmacology of vagal afferent nerve activity in guinea pig airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16:45-52
- 13 Morice AH, Geppetti P. Cough 5: the type 1 vanilloid receptor; a sensory receptor for cough. *Thorax* 2004; 59:257-258