

Opinioni: tosse cronica e bronchite eosinofila

di Vincenzo Colorizio e
Antonietta Meccia

Si definisce “tosse cronica” una tosse di durata superiore alle tre settimane. Altri Autori spostano tale limite alle otto settimane, riservando alle tossi di durata inferiore alle tre settimane il termine di *tosse acuta* e a quelle di durata compresa tra le tre e le otto settimane, il termine di *tosse subacuta*. La tosse, pur essendo il sintomo più frequente delle malattie respiratorie, rappresenta solo il 16,5% dei motivi di ammissione in un ambulatorio pneumologico [1,2], mentre è la prima causa di visite presso il pediatra e la terza presso il MMG [3]. Possono provocare tossi più di 100 malattie, quasi tutte respiratorie, ma solo tre sono quelle che, da sole o in associazione, costituiscono più dell’80% [4]: la rinorrea posteriore (PNDS), il reflusso gastroesofageo (GERD) e naturalmente l’asma bronchiale.

Meno descritte in letteratura, poiché poco indagate, sono la tosse variante asma (CVA) [5-12] e la “bronchite eosinofila” (EB) [13,14]. Quest’ultima patologia è molto simile alla CVA, ma se ne distingue per tre caratteristiche: negatività del test

alla metacolina, assenza di variabilità del PEF e sensibilità agli steroidi, ma non ai beta2-agonisti (Tabella 1) [15-17].

Considerazioni

I primi casi di EB sono stati descritti da F. Hargreave su Lancet verso la fine degli anni ‘80, dopo la messa in opera di un metodo affidabile di analisi dell’espettorato indotto.

Successivamente, nell’ambito di pazienti con tosse cronica senza asma evidente, la metodica dello sputo indotto ha mostrato la presenza di eosinofilia nel 10-20% dei casi [14, 19-24]. C.E. Brightling, verso la fine degli anni ‘90 e nel 2000, ha dimostrato, oltre ad una notevole infiammazione delle vie aeree, un incremento del rilascio di sostanze vasoattive e di mediatori della broncocostrizione. Questi Autori hanno definito pazienti con EB quelli che avevano la presenza di eosinofilia nell’espettorato indotto e la negatività del test alla metacolina (BHR-). Riferiscono inoltre che il trattamento con steroidi per via inalatoria [25,26] risulta di solito capace sia di migliorare la tosse che di ridurre l’eosinofilia nello sputo, anche se in alcuni casi è necessario ricorrere agli steroidi orali.

15

TABELLA 1.

V. COLORIZIO, 3° CONGRESSO NAZIONALE AIST, 8 FEBBRAIO 2002, BOLOGNA [18]

BRONCHITE EOSINOFILA (EB)	TOSSE CRONICA VARIANTE ASMA (CVA)
Tosse isolata non produttiva persistente	Tosse isolata non produttiva persistente
Spirometria e PFR normali	Spirometria e PFR normali
<i>Assenza di variabilità del PEF</i>	<i>Presenza di variabilità del PEF</i>
<i>Test alla metacolina negativo (BHR-)</i>	Test alla metacolina positivo (BHR+)
Sputo indotto + per eosinofilia	Sputo indotto + per eosinofilia
<i>Sensibilità agli steroidi</i>	<i>Sensibilità agli steroidi e ai beta2-agonisti</i>

L'iter diagnostico nelle tosse croniche deve prevedere, oltre alle indagini di base (anamnesi accurata, esame clinico, esami di laboratorio di routine, esami funzionali respiratori ed eventuale radiografia del torace), le indagini di approfondimento specifiche per PNDS, GERD e Asma ("triade patogenetica della tosse cronica" secondo Palombini). Per la tosse variante asma e la bronchite eosinofila devono essere considerate indagini di routine specifiche l'esecuzione dell'espettorato indotto e il test di broncoprovocazione alla metacolina, tests dirimenti poiché la positività fa porre diagnosi di CVA, la negatività di EB (Tabella 2).

Se all'origine dell'asma c'è una infiammazione cronica delle vie aeree, nella quale gioca un ruolo fondamentale la presenza di eosinofili, oltre ai mastociti e ai linfociti T, è ipotizzabile che la prima alterazione delle vie aeree sia costituita solo dalla presenza degli eosinofili, marker patognomnico della EB, in passato non rilevabile se non con indagini invasive.

Il successivo incremento della flogosi con l'instaurarsi precoce del rimodellamento delle vie aeree [28] costituisce la seconda alterazione che porterebbe allo sviluppo di una iperreattività bronchiale, marker patognomnico della CVA.

Infine, la persistenza dell'esposizione del paziente ai fattori di rischio per asma (la "sottodiagnosi" e/o la "sottoterapia") conduce alle alterazioni caratteristiche dell'a-

TABELLA 2.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE TOSSI CRONICHE
V. COLORIZIO, AMBIENTE E POLMONE, CALEIDOSCOPIO ITALIANO; 156, APRILE 2002 [27]

	SPIRO	METACOLINA	EOSINOFILIA	NO	MEDIATORI
Asma	+	+	+	+	+
CVA	--	+	+	+	+
EB	--	--	+	+	+
PNDS	-	-	-	-	-
GERD	-	-	-	-	-

TABELLA 3.

IPOTESI PATOGENETICA DELL'ASMA BRONCHIALE [29]
(V. COLORIZIO, XXXVII CONGRESSO NAZIONALE AIPO
17 OTTOBRE 2003, NAPOLI)

Flogosi (<i>Bronchite Eosinofila - EB</i>)
Flogosi + Iperreattività bronchiale (<i>CVA</i>) (rimodellamento delle vie aeree)
Flogosi + BHR + Broncostruzione (<i>ASMA</i>)

sma lieve intermittente, che ha come marker patognomnico la broncostruzione rilevabile con i comuni test di funzionalità respiratoria, oltre ai classici sintomi e segni (Tabella 3).

Sulla scorta della suddetta ipotesi patogenetica e dei dati preliminari della nostra casistica clinica delle tosse persistenti, sin dal 1997 [26] proponiamo l'integrazione della Classificazione di gravità dell'asma bronchiale secondo GINA con l'inserimento di un nuovo livello, LIVELLO 0, segnatamente il Livello 0A definito "a rischio" per la bronchite eosinofila e il Livello 0B definito "asma molto lieve intermittente" per la tosse variante asma (Tabella 4).

Conclusioni

L'inserimento della bronchite eosinofila e della tosse variante asma nella Classificazione di gravità dell'asma bronchiale consente di eseguire una vera prevenzione dell'asma, sia da un punto di vista educazionale (conoscenza dei fattori di rischio) che da un punto di vista terapeutico (utilizzo precoce di farmaci antinfiammatori), con l'obiettivo di ridurre il crescente impatto socio-economico [30].

Infine, poiché la metodica dello sputo indotto (al contrario del test alla metacolina) è attualmente poco diffusa, sarebbe opportuno l'individuazione almeno di un Servizio Regionale di riferimento, ospedaliero o territoriale, per l'esecuzione e la gestione dell'esame [31].

TABELLA 4.

CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ DELL'ASMA BRONCHIALE, INTEGRAZIONE CON IL LIVELLO "O"

V. COLORIZIO, A. MECCIA: PNEUMORAMA, ANNO VII N. 23, 2/2001 - MODIFICATA

GRAVITÀ	SINTOMI	PEF	FARMACI DI FONDO	FARMACI SINTOMATICI
Livello 4	ASMA		Terapia quotidiana	β_2 agonisti inalatori s-a
Livello 3	PERSISTENTE		Terapia quotidiana	β_2 agonisti inalatori s-a
Livello 2	CRONICO		Terapia quotidiana	β_2 agonisti inalatori s-a
Livello 1	ASMA INTERMITTENTE LIEVE		Terapia intermittente GINA non indispensabile <i>Steroidi inalatori</i> <i>(e/o antileucotrienici</i> <i>e/o cromoni)</i>	β_2 agonisti inalatori s-a
Livello 0 OB Asma molto lieve intermittente	Sintomo intermittente <i>tosse variante asma (CVA)</i>	Variabilità giornaliera	Terapia intermittente <i>steroidi inalatori</i> <i>(e/o antileucotrienici</i> <i>e/o cromoni)</i>	β_2 agonisti inalatori s-a
0A a rischio	<i>tosse</i> <i>bronchite eosinofila</i> EB	assenza variabilità	cicli più brevi	non indispensabili

BIBLIOGRAFIA

[1] Pela R. Tosse persistente di origine sconosciuta: un problema assillante per lo pneumologo. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio, 1998; 13 (3): 226-228

[2] Anzalone G, Silvestri M, Marcucci G, Mennuti A, Paladini A. An underestimated cause of chronic cough: thyroid diseases. Supplement of the Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine, 1999; 159 (3): A830

[3] Zanasi A. Tosse: aspetti generali. Pneumorama, 1998; anno IV n. 12, 65-69

[4] Melillo G e Melillo E. Tosse cronica degli adulti. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio, 2004; 19/1 p. 35-44

[5] Spelman R. Two-Years follow up of the management of chronic or recurrent cough in children according to an asthma protocol. Br. J. Gen. Pract, 1991; 41 (351): 406-409

[6] Doan T, Patterson R, Greenberger PA. Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone. Ann. Allergy, 1992; 69 (6): p. 505-509

[7] Cheriyan S, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. Ann. Allergy, 1994; 73 (6): 478-480

[8] Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Cough receptor sensitività and bronchial responsiveness in patients with only chronic non-productive cough: in view of effect of bronchodilator therapy. J. Asthma, 1994; 31 (6): 463-472

[9] Johnson D, Osborn LM. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. J. Asthma, 1991; 28 (2): p. 85-90

[10] Koh YY, Chae SA, Min KU. Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma. Clin. Exp. Allergy, 1993; 23 (8): p. 696-701

[11] Cecarini L, Marchesani F, Pela R, Sanguinetti CM. Tosse cronica persistente nell'adulto. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio, 1999; 14/S-1:11

[12] Rutila P, Metso T, Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation in primary health-care patients with prolonged cough. European Respiratory Journal, 2000; 16/31: 99s-P773

[13] Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Cough sensitivity and severity before and after inhaled budesonide in patients with isolated cough and eosinophilic bronchitis. Supplement of the Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine, 1999; 159 (3): A96

[14] Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Cough sensitivity and severity before and after inhaled budesonide in patients with isolated cough and eosinophilic bronchitis. Supplement of the Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine, 1999; 159 (3): A96

[15] Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic non-productive cough: in view of effect of bronchodilator therapy. J. Asthma, 1994; 31 (6): p. 463-472

[16] 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: p. 640-647

[17] Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation. Airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. European Respiratory Journal, 2000; 15: p. 682-6

[18] Colorizio V. Tossi croniche: CVA e Bronchite eosinofila (EB). Atti del Congresso AIST, 2002: Bologna, 8 febbraio

[19] Doan T, Patterson R, Greenberger PA. Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone. Ann. Allergy, 1992; 69(6): p. 505-509

[20] Cheriyan S, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. Ann. Allergy, 1994; 73 (6): p. 478-480

[21] Rutila P, Metso T, Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation in primary health-care patients with prolonged cough. European Respiratory Journal, 2000; 16/31: 99s-P773

[22] Laloo UG, Barnes PJ, Chung KF. Pathophysiology and clinical presentations of cough. J. Allergy Clin. Immunol., 1996; 98 (5Pt 2): pS91-96

[23] Mc Garvey LPA, Forsythe P, Heaney LG, MacMahon J, Ennis M. Prostaglandin E2 and F2a concentrations in bronchoalveolar lavage fluid from non-asthmatic coughers, cough variant asthmatics and healthy subjects. Supplement of the Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine, 1999; 159 (3): A 97

[24] Krawiec ME, Trudeau JB, Chu HW, Halliday JL, Westcott JY, Langmack E, Wenzel SE. Markers of airway inflammation in wheezing children. Supplement of the Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine, 1999; 159 (3): A 98

[25] Colorizio V, Meccia A. Percorsi diagnostici e terapeutici dei sintomi broncostruttivi: Lotta contro la Tuberculosis e le Malattie Polmonari Sociali, 1998; anno LXVIII, n. 3: 143-170 V

[26] Colorizio V, Meccia A. Classificazione di gravità dell'asma bronchiale: livello "zero" per una migliore gestione della malattia? Lotta contro la Tuberculosis e le Malattie Polmonari Sociali, 1997; anno LXVII, n. 2-3: p. 212-216

[27] Colorizio V. Ambiente e polmone. Caleidoscopio Italiano; 156, aprile 2002

[28] Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M et al. Airway remodelling in cough variant asthma. Lancet, 2000; 356 (9229), p. 564-565

[29] Colorizio V. CVA e Bronchite Eosinofila (EB). Atti del XXXVII Congresso Nazionale AIPO, 2003; Napoli, 17 ottobre


[30] Pignata P, Schiano Morello M, Cocco G. Adesione dei medici italiani alle linee guida per la terapia dell'asma. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio, 1998; 13: p. 240-243

[31] Bruni GF et al. Atti del 4° Congresso Nazionale di Pneumologia, 2002; Roma 6-9 novembre

Guida
Educazionale
per il Paziente

Tosse

*Riconoscere e trattare
un problema con molte cause*



AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

Department of Health and Science Policy
Committee on Health and Science Policy
Consensus Panel on Managing Cough
as a Defense Mechanism and as a Symptom

**La prima
Guida
Educazionale
dell'American
College
of Chest
Physicians
in italiano**

