

Piercarlo Salari

Pediatra e divulgatore medico-scientifico, Milano

# Tosse e flogosi allergiche delle vie aeree

La tosse è un atto difensivo e protettivo fondamentale, mirato a rimuovere dalle vie aeree muco, sostanze nocive, microorganismi e corpi estranei accidentalmente inalati. Allo stesso tempo, però, essa può rappresentare il primo segno associato a malattie o infezioni delle vie aeree e la sua persistenza può costituire un utile indicatore sotto il profilo clinico. Oltre un centinaio di patologie – la maggior parte delle quali respiratorie – possono causare tosse. Tuttavia, almeno l'80% è rappresentato in particolare da tre condizioni <sup>1</sup>: la rinite posteriore, il reflusso gastroesofageo e naturalmente l'asma bronchiale <sup>2</sup>.

## LA "TOSSE ALLERGICA": IL LEGAME TOSSE/BRONCOCOSTRIZIONE

I riflessi di tosse e broncocostrizione sono meccanismi fisiologici essenziali per preservare l'integrità dell'apparato respiratorio. I processi infiammatori delle vie respiratorie si associano a una *up-regulation* di entrambi, dunque a iperattività della tosse e dell'albero bronchiale, e possono portare all'asma o alla cronicizzazione della tosse. L'evidenza di asma si basa sulla presenza concomitante di infiammazione e iperreattività della muscolatura liscia delle vie aeree, correlata al rilascio di numerosi mediatori pro-infiammatori che attivano i neuroni afferenti primari. In questo contesto di sensibilizzazione neuronale periferica, la tosse può essere dunque un sintomo di riacutizzazione dell'asma <sup>3</sup>. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato una stretta relazione tra la sensibilità del riflesso della tosse e l'infiltrazione eosinofila delle vie aeree. Chang et al. <sup>4</sup> hanno osservato che nei bambini asmatici con tosse fastidiosa, la sensibilità del riflesso della tosse è aumentata durante la

fase acuta severa, ma successivamente scende a livelli simili a quelli nei bambini con asma ma senza tosse. Questo studio è in linea con l'osservazione clinica che nei bambini asmatici la comparsa di tosse preannuncia spesso una riacutizzazione.

Il rapporto tra tosse e gravità dell'asma bronchiale è pertanto complesso e ancora non del tutto caratterizzato. Allo stato attuale si può in ogni caso affermare che non esiste una relazione tra gravità della tosse e ostruzione bronchiale né tra gravità della tosse e soglia di sensibilità dei recettori della tosse <sup>5</sup>: la fisiopatologia della tosse nel bambino asmatico è probabilmente correlata alla disidratazione e/o alla flogosi della mucosa respiratoria. Il raggrinzimento cellulare indotto dalla disidratazione provoca una complessa risposta compensatoria al mo-

### La tosse cronica, o meglio protratta

Nell'adulto la tosse è definita "cronica" quando la sua durata supera le 8 settimane. In pediatria si mantiene su questa linea British Thoracic Society <sup>5</sup>, mentre gli autori di Stati Uniti e Australia/Nuova Zelanda fissano un limite di 4 settimane, a cui normalmente si fa riferimento anche in Europa, perlomeno in età prescolare e quando la tosse è catarrale. Malgrado il comune impiego nella letteratura scientifica internazionale della dicitura "cronica", è forse preferibile in ambito pediatrico parlare di "tosse protratta", soprattutto nei colloqui con la famiglia, onde evitare interpretazioni erranee da parte dei genitori.

Nel bambino è importante la tempestività della diagnosi, principalmente nel caso della bronchite batterica protratta: recenti evidenze studio, infatti, dimostrano che soltanto il 20% dei bambini con tosse cronica guarisce spontaneamente e che nel restante 80% è documentabile una causa precisa e curabile.

mento della riespansione, cosicché le cellule vengono stimulate a rilasciare vari mediatori chimici <sup>7</sup>.

Ovviamente la tosse può assumere carattere stagionale nel bambino che ha sviluppato allergia ai pollini, la cui diffusione è correlata ai periodi di fioritura delle varie specie vegetali, alla relativa distribuzione territoriale e all'andamento stagionale. In questo caso è utile suggerire ai genitori la consultazione dei calendari e bollettini pollinici, pubblicati in tempo reale dall'Associazione Italiana Aerobiologia (AIA; [www.ilpolline.it](http://www.ilpolline.it)) e fruibili anche mediante apposita applicazione per smartphone.

### **RICHIAMI ESSENZIALI ALLA FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA**

L'asma è un processo flogistico a carico delle vie aeree caratterizzato da ostruzione bronchiale reversibile ed è a una delle cause più frequenti di tosse secca, che spesso si accentua di notte o nelle prime ore del mattino e dopo sforzo fisico. La diagnosi di asma è relativamente agevole al riscontro, oltre che della tosse, di sibili espiratori e dispnea. La tosse isolata, invece, non è di per sé suggestiva di asma, sebbene l'asma possa presentarsi con tosse isolata e in letteratura sia segnalata una condizione di tosse persistente in assenza di broncospasmo, definita "tosse variante dell'asma" (*cough variant asthma*), illustrata più avanti.

Un'insidia da evitare consiste nel classificare come asmatica una tosse isolata, in quanto comporta il rischio di una diagnosi erronea di asma o tosse variante dell'asma e di conseguente iperprescrizione di farmaci antiasmatici. Orientamenti utili verso un sospetto di asma o tosse variante asma sono invece l'esclusione di altre ipotesi diagnostiche, la risposta a farmaci broncodilatatori e la ricaduta alla sospensione del trattamento antiasmatico.

### **UN FENOTIPO PARTICOLARE: LA TOSSE VARIANTE DELL'ASMA**

Come già accennato, la tosse variante asma è caratterizzata da tosse isolata non produttiva persistente con spirometria e quadro radiografico normali (Tab. I). L'iperreattività bronchiale è dimostrabile attraverso la positività del test alla metacolina, che risulta invece negativo nella bronchite eosinofila, patologia con cui va posta la diagnosi differenziale. Altri elementi caratterizzanti sono il riscontro di aumentati livelli di ossido

nitrico esalato e presenza di eosinofili nell'espettorato. La tosse risponde rapidamente ai broncodilatatori, agli steroidi inalatori e alla terapia antileucotriena <sup>8</sup> e condivide alcune caratteristiche tipiche dell'asma allergica come la presenza di atopia, una lieve infiammazione eosinofila delle vie aeree e il rimodellamento di queste ultime.

Secondo il modello proposto da Chang et al. in bambini asmatici un fattore scatenante può indurre flogosi delle vie respiratorie che, in presenza di iperreattività delle vie aeree, si esprime con sibilo e dispnea. Di questi bambini asmatici soltanto alcuni presentano anche tosse tra i sintomi, ossia quelli con aumentata sensibilità dei recettori della tosse durante le riacutizzazioni della patologia. In soggetti non asmatici, viceversa, l'ipersensibilità dei recettori della tosse potrebbe essere responsabile di tosse isolata. Alcuni di questi bambini presentano iperreattività durante gli episodi di tosse. Alcuni di loro potrebbero sviluppare asma classico o asma con tosse quale sintomo predominante <sup>9</sup>. È stato anche teorizzato che bambini con tosse variante dell'asma siano un sottogruppo di soggetti asmatici con una soglia di wheezing più elevata. Nei bambini con questo fenotipo clinico il trattamento di prima scelta è rappresentato dai corticosteroidi inalatori.

### **LE POTENZIALITÀ DEL GLICEROLO**

Come accennato, ancora numerosi gli aspetti da chiarire sul rapporto tra il sintomo tosse e l'asma, quale paradigma per eccellenza della flogosi allergica. Se le varie componenti fisiopatologiche richiedono un trattamento mirato per esempio a base, a seconda dei casi, di corticosteroidi, broncodilatatori o altre classi di farmaci, la tosse, che ha un notevole impatto sulla qualità di vita del bambino e della sua famiglia <sup>10</sup>, rimane un sintomo che viene affrontato con modalità differenti. Senza entrare nel merito delle opzioni terapeutiche, può essere utile ribadire che l'interazione sinergica tra gli agenti irritanti, il processo infiammatorio e la tosse si ripercuote inevitabilmente sull'equilibrio omeostatico delle cellule mucosali (Fig. 1).

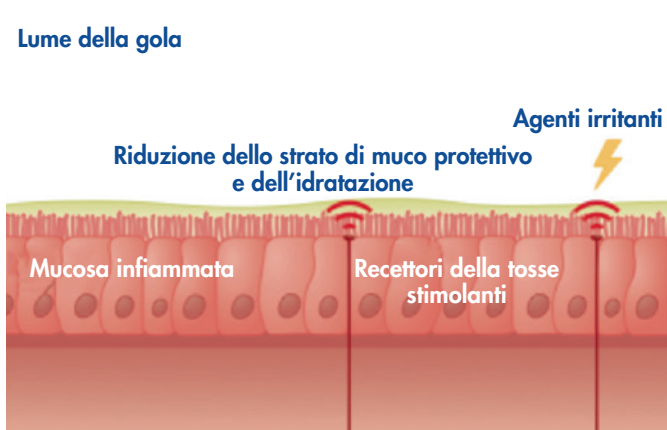
In tale contesto il glicerolo si propone come una strategia interessante e vantaggiosa, in particolare nel bambino per una serie di prerogative che saranno ora illustrate e giustificano la sua caratterizzazione in un

**Tabella I.**Tosse nell'asma e nell'infiammazione eosinofila. Criteri di diagnosi differenziale (da Lougheed et al., 2012, mod.)<sup>12</sup>.

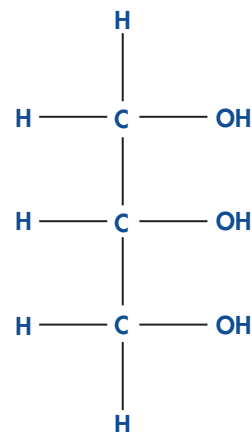
Condizione patologica	Asma	Tosse variante dell'asma	Bronchite eosinofila
Iperreattività delle vie aeree	Sì	Sì, meno sensibile	
Ipersensibilità dei recettori della tosse	Normale	Normale/aumentata	Aumentata
Presenza di eosinofili nell'espettorato	Normale/aumentata	Normale/aumentata	Aumentata
Risposta ai broncodilatatori	Sì	Sì	No
Risposta ai corticosteroidi	Sì	Sì	Sì
Effetto broncoprotettivo dell'inspirazione profonda	No	No	Sì

**Figura 1.**

Impatto dei vari fattori esterni e della tosse sulla mucosa faringea.

**Figura 2.**

Struttura chimica del glicerolo.



documento OMS di alcuni anni fa tra i demulcenti (cioè calmanti) "sicuri, popolari ed economici"<sup>11</sup>. Esso è un liquido inodore, incolore, viscoso e con un gusto dolce (circa 60-80% volte di più del saccarosio), aspetto, questo, determinante in considerazione sia della palatabilità sia dell'ipotesi secondo cui il gusto dolce modula la tosse a livello del nucleo del tratto solitario, influenzando probabilmente la sintesi di oppioidi endogeni. Il glicerolo contiene tre gruppi idrossilici alcolici (Fig. 2) che gli conferiscono idrofilia e capacità di assorbire le molecole d'acqua presenti nell'ambiente circostante – da cui la sua azione umettante (ovvero in grado di mantenere l'umidità – presenta elevata viscosità, riduce l'attrito tra le superfici in movimento e possiede proprie-

tà emollienti e lenitive, oltre ad essere del tutto privo di tossicità nel sistema digestivo.

Alla luce di queste caratteristiche si può spiegare perché il glicerolo forma una pellicola protettiva, che idrata e lubrifica la mucosa faringea, permettendo così di calmare l'irritazione associata alla tosse, senza peraltro alterare il riflesso di quest'ultima.

Il glicerolo, infine, viene impiegato da lunga data in prodotti di consumo quotidiano come alimenti e medicinali e il suo profilo di sicurezza gli ha valso il riconoscimento dalla FDA (*Food and Drug Administration*) come sostanza GRAS (*Generally recognized as safe*) e la possibilità di impiego già dal sesto mese di vita.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Melillo G, Melillo E. *Tosse cronica degli adulti*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2004;19:35-44.
- <sup>2</sup> Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. *Etiologies of chronic cough in pediatric cohorts: CHEST guideline and expert panel report*. Chest 2017;152:607-17.
- <sup>3</sup> Ioan I, Poussel M, Coutier L, et al. *What is chronic cough in children?* Front Physiol 2014;5:322.
- <sup>4</sup> Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, et al. *Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough*. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1935-9.
- <sup>5</sup> Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. *British Thoracic Society guidelines recommendations for the assessment and management of cough in children*. Thorax 2008;63(Suppl 3):iii1-iii15.
- <sup>6</sup> Newson T, McKenzie S. *Cough and asthma in children*. Pediatr Ann 1996; 25:156-8.
- <sup>7</sup> Turcotte SE, Loughheed MD. *Cough in asthma*. Curr Opin Pharmacol 2011;11:231-7.
- <sup>8</sup> Niimi A. *Cough, asthma, and cysteinyl-leukotrienes*. Pulm Pharmacol Ther 2013;26:514-9.
- <sup>9</sup> Chang AB, Gibson PG. *Relationship between cough, cough receptor sensitivity and asthma in children*. Pulm Pharmacol Ther 2002;15:287-91.
- <sup>10</sup> Newcombe PA, Sheeld JK, Chang AB. *Parent cough-specific quality of life: development and validation of a short form*. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1069-74.
- <sup>11</sup> World Health Organization. *Cold and cough remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children - 2001*.
- <sup>12</sup> Loughheed MD, Turcotte SE, Fisher T. *Cough variant asthma: lessons learned from deep inspirations*. Lung 2012;190:17-22.