

# Patogenesi della tosse

**Adriano Vaghi<sup>1</sup>**  
**Noemi Grassi<sup>2</sup>**

Nella scorsa edizione di *Pneumorama* (Anno XXVII, n. 105) avevamo pubblicato un articolo sull'eziologia della tosse a uso dello pneumologo, riteniamo utile completare l'argomento entrando nei meccanismi regolatori di questo sintomo così comune ma spesso misterioso.

La tosse rappresenta uno dei più importanti presidi di difesa dell'apparato respiratorio, finalizzato a impedire l'inhalazione di sostanze nocive o a rimuoverle, quando sono presenti nell'albero tracheo-bronchiale.

Il caratteristico *pattern* motorio della tosse è relativamente semplice, costituito da un'inspirazione iniziale, una breve espirazione contro una glottide chiusa e infine un'espirazione forzata con la glottide aperta. Nonostante questa apparente semplicità, i meccanismi neurali che portano alla sua realizzazione sono molto complessi.

Possiamo infatti distinguere diversi schemi motori e di regolazione della tosse:

- ▶ la tosse come atto prevalentemente riflesso innescato da stimoli irritativi presenti nel tratto respiratorio a partenza dalle fibre nervose sensoriali vagali che coinvolgono prevalentemente il tronco encefalico senza controllo o regolazione cosciente;
- ▶ più comunemente la tosse caratterizzata da diversi livelli di controllo volontario o cognitivo; infatti, può essere iniziata volontariamente, solitamente in presenza della sensazione di uno stimolo irritativo, e può essere efficacemente soppressa anche in presenza di un'intensa sollecitazione sensoriale periferica.

## Sensori periferici per la tosse

Le vie aeree e i polmoni sono densamente innervati da una popolazione eterogenea di fibre sensoriali periferiche la maggior parte di origine vagale, che rispondono in modo differenziale a numerosi stimoli chimici e meccanici.

<sup>1</sup>Già Direttore U.O. di Pneumologia, ASST Rhodense - Ospedale "Guido Salvini", Garbagnate Milanese (MI);

<sup>2</sup>U.O. di Pneumologia, ASST Rhodense - Ospedale "Guido Salvini", Garbagnate Milanese (MI)  
[ngrassi@asst-rhodense.it](mailto:ngrassi@asst-rhodense.it)

Questi neuroni originano dai gangli vagali nodoso e giugulare, posti bilateralmente lungo il decorso del nervo in prossimità della base del cranio. Ogni neurone invia un assone periferico che termina come estremità sensoriale all'interno del laringe, delle vie aeree o del parenchima polmonare e un assone centrale che termina nel tronco cerebrale dove invia i segnali degli stimoli periferici ai circuiti neurali pontini che controllano la fisiologia respiratoria.

I recettori della tosse hanno origine dal ganglio nodoso e sono costituiti da fibre mieliniche di tipo A; sono distribuiti principalmente nelle grandi vie aeree (laringe, trachea, bronchi principali). Sono meccanorecettori polimodali caratterizzati da una bassa soglia meccanocettiva, un rapido adattamento allo stimolo e conduzione dei potenziali d'azione abbastanza lenti (5 m/s). Le fibre mieliniche di tipo A terminano perifericamente, come altri meccanorecettori polmonari, con una o più arborizzazioni amieliniche di varia complessità collocati solitamente al disotto della membrana basale dell'epitelio.

Un secondo tipo di recettori afferenti vagali ha origine dal ganglio giugulare e presenta una spiccata sensibilità verso un'ampia gamma di stimoli chimici e infiammatori che si associano a un danno tessutale ma molto meno sensibile agli stimoli meccanici. Sono pertanto definiti come nocicettori o chemosensori, caratterizzati da un'elevata espressione dei canali ionici attivati dalla capsaicina (TRPV1). Si tratta di fibre amieliniche (fibre di tipo C) o che presentano una scarsa guaina mielinica (fibre A delta) con terminazioni sensitive intraepiteliali vicino al lume bronchiale.

Sono pertanto presenti due percorsi sensoriali neuronali che possono innescare la tosse: una via più diretta, in gran parte rifles-

sa, che protegge in modo rapido ed efficace le vie aeree centrali, per esempio da aspirazioni acide o dalla presenza di particelle estranee o depositi di muco (recettori meccanici e acido sensibili derivati dal ganglio nodoso) e una via specializzata nel riconoscimento di sostanze volatili inalate, rintracciabile in prossimità del lume delle vie aeree dove sono poste le terminazioni delle fibre C. Si tratta pertanto di due sistemi integrati atti a offrire la più ampia difesa all'apparato respiratorio. Quest'ultima viene abolita dalla anestesia profonda e può essere evocata solo nel modello animale cosciente, dimostrando la necessità di una integrazione e di una via discendente corticale, mentre gli stimoli meccanici intensi, di provenienza dei neuroni sensitivi del ganglio nodoso, possono evocare tosse anche nel modello animale anestetizzato confermando che si tratta di un meccanismo riflesso che non necessita di integrazione corticale.

### Afferenze pontine

I neuroni presenti nei gangli nodosi proiettano le fibre ascendenti sensitive attivate da stimoli meccanici e chimici (variazioni di pH, inalazione soluzioni a basso contenuto di cloro) nelle aree commissurali, mediali, dorsolaterali e ventrolaterali caudali del nucleo del tratto solitario, mentre le afferenze provenienti dal ganglio giugulare, attivate da stimoli chimici/infiammatori, arrivano in prevalenza a livello del nucleo del trigemino.

A loro volta i neuroni di secondo ordine presenti nel tronco encefalico proiettano le loro fibre ad altri nuclei del tronco a livello corticale dove evocano la sensazione di "urgenza di tossire" al midollo e ai neuroni effettori dove innescano una risposta riflessa e il *pattern* motorio della tosse. L'entità e le caratteristiche degli impulsi periferici

e corticali sono in grado di riconfigurare dinamicamente l'attività dei centri respiratori e di modificare lo schema ritmico dell'atto respiratorio. Questo fenomeno è reso possibile dall'esistenza di neuroni dotati di flessibilità funzionale capaci cioè di far parte di reti nervose diverse (reti neurali multifunzionali) coinvolte sia nella genesi del normale ritmo respiratorio che in quella del *pattern* motorio caratteristico di vari riflessi respiratori, e in particolare del riflesso della tosse.

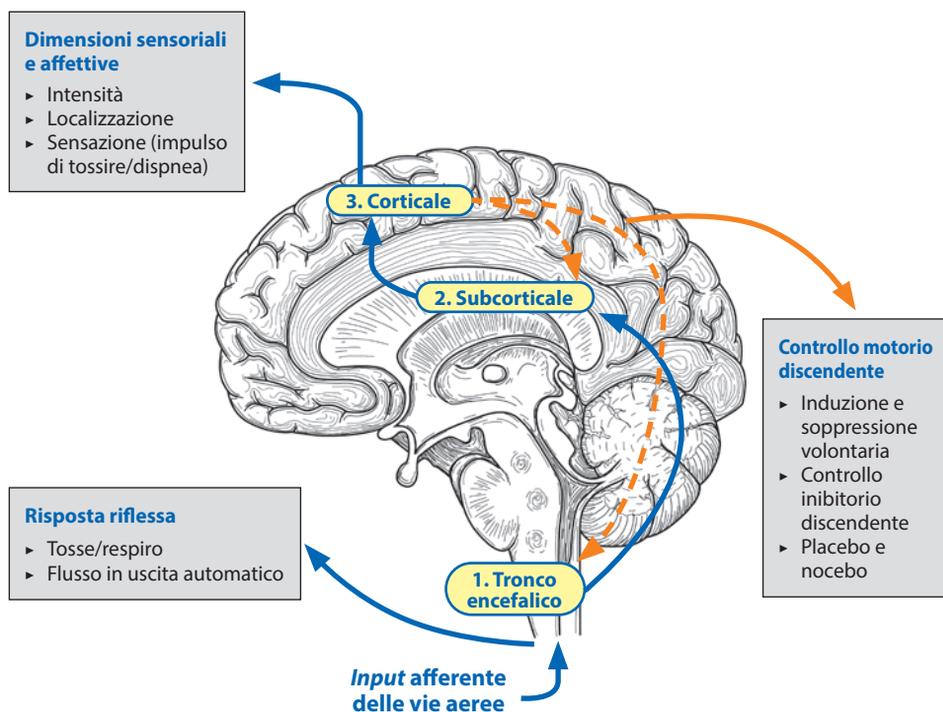
### Controllo corticale della tosse

In questi ultimi anni sono stati effettuati sostanziali progressi nella descrizione dei processi centrali che controllano e modulano le afferenze sensitive della tosse utilizzando

tecniche di *imaging* come risonanza magnetica nucleare e TC cerebrale funzionali.

Sono stati descritti diversi *pattern* funzionali centrali relativi alla genesi e al controllo della tosse (Figura 1):

- ▶ il "bisogno di tossire", che si associa a un aumento dell'attività neurale in una ampia rete cerebrale che comprende l'attivazione del tronco cerebrale, le attività della corteccia (somatosensoriale, dell'insula, medio-cingolata, orbitofrontale), dell'area motoria e del cervelletto;
- ▶ il controllo dell'induzione della tosse e la tosse volontaria, data dall'attivazione di regioni cerebrali diffuse nella corteccia (sensomotrice - area motoria supplementare, orbitofrontale, dell'insula,



**Figura 1.** Schema del processo centrale relativo alla genesi e al controllo della tosse (mod. da Mazzone SB et al., 2016).

medio-cingolata), nel talamo ventrale e mediodorsale, nel caudato, nel putamen e nel cervelletto. Le vie corticospinali discendenti regolano la tosse puramente volontaria in cui non sono presenti *input* sensoriali ascendenti e non si verifica l'attivazione del tronco e del midollo spinale;

- ▶ due reti di soppressione della tosse identificate negli esseri umani utilizzando l'*imaging* cerebrale funzionale.
  - ▷ La prima può essere dedotta dagli studi che hanno analizzato la tosse dopo somministrazione del placebo; questa rete si sovrappone al sistema di analgesia discendente che modula la percezione del dolore; viene attivata dalla corteccia prefrontale dorsolaterale, necessaria per la modulazione cognitiva e l'elaborazione sensoriale.
  - ▷ La seconda può essere reclutata volontariamente e si sovrappone con un'altra rete di soppressione comunemente descritta nel cervello richiesta per l'inibizione della risposta motoria - insula anteriore, area motoria supplementare, corteccia cingolata motoria e giro frontale inferiore destro. Ciò è in linea con le prove che mostrano l'attivazione di queste regioni durante l'apnea volontaria e l'inibizione dell'attivazione di *pattern* motori e non motori non respiratori.

### Tosse cronica

Ricordiamo che la tosse cronica è definita come tosse che dura più di 8 settimane in assenza di qualsiasi infezione batterica o virale.

Indipendentemente dall'eziologia, la tosse cronica è oggi considerata una sindrome

(sindrome da ipersensibilità alla tosse) caratterizzata da una tosse fastidiosa anche per stimoli di bassa intensità, conseguente a una sovraregolazione (ipersensibilità) dell'attività nei circuiti neurali che normalmente regolano la tosse che può verificarsi a livello periferico o pontino-cerebrale:

- ▶ sensibilizzazione periferica; una maggiore sensibilità alla tosse e una maggiore frequenza della tosse potrebbero riflettere un aumento della sensibilità (riduzione della soglia di attivazione) dei neuroni sensoriali primari vagali che mediano la tosse in seguito a un aumentato rilascio periferico di mediatori infiammatori come citochine, PGE2, PGD2, interferoni, TNF $\alpha$ , idrogenioni, fattori neurotrofici e adenosina trifosfato (ATP), ognuno dei quali può attivare i propri recettori presenti sulle fibre nervose. Pertanto l'inibizione dei suddetti recettori può giocare un ruolo importante nella soppressione della tosse come è stato dimostrato utilizzando il gefapixant;
- ▶ modulazione centrale; è possibile individuare due differenti meccanismi, che possono però essere complementari.
  - ▷ Sensibilizzazione centrale, dovuta a un'alterata elaborazione neurale nel tronco cerebrale o a livello corticale in modo da esaltare gli *input* sensoriali in arrivo dai recettori periferici rendendoli molto più reattivi.
  - ▷ Riduzione della soppressione corticale discendente che normalmente controlla la tosse.

La conferma che alla base del fenotipo clinico del paziente con tosse refrattaria cronica vi possa essere una alterazione dei sistemi periferici e centrali che modulano la tosse è data dalle recenti osservazioni nelle quali questi pazienti dimostrano una

maggiore sensibilità all'inalazione della tosse evocata dalla capsaicina. Utilizzando tecniche di *imaging* cerebrale funzionale, è stato dimostrato che questi soggetti dimostrano una maggiore attività neurale nelle aree del tronco cerebrale, nel nucleo del mesencefalo cuneiforme, nei nuclei del mesencefalo del rafe e della sostanza grigia periacqueduttale, che sono le aree cerebrali sovraregolate nei pazienti con ipersensibilità alla tosse cronica e che manifestano "necessità di tossire" e che si configurano in modo analogo a quanto si verifica nel dolore cronico. I soggetti con ipersensibilità alla tosse mostrano, inoltre, ridotti livelli di attivazione nella rete centrale connessa alla soppressione volontaria della tosse (diminuzione dell'attività nella corteccia prefrontale dorsomediale, nella corteccia cingolata media anteriore e nel giro frontale inferiore).

### Sintesi

I soggetti con tosse cronica, tosse presente per più di 8 settimane, che si presenta come "frequente e urgente necessità di tossire" presentano una sindrome da ipersensibilità alla tosse caratterizzata da una tosse fastidiosa e insistente anche per stimoli di bassa intensità. Questa ipersensibilità è conseguente a una sovraregolazione, conseguente a una sensibilizzazione dei recettori afferenti vagali periferici associata a una sovra-attività dei circuiti neurali che normalmente regolano la tosse le cui cause risiedono in fenomeni di sensibilizzazione centrale. A questo fenomeno consegue una riduzione della soglia di eccitabilità dei neuroni che riconfigurano il *pattern* ritmico respiratorio in quello atto a produrre il *pattern* motorio della tosse. L'ipersensibilità alla tosse può, inoltre, essere la conseguenza della riduzione dell'efficacia delle

vie inibitorie discendenti; si tratta di vie discendenti con attività simile a quelle che sono in grado di modulare negativamente la percezione del dolore e che in questo caso, analogamente al dolore cronico, potrebbero perdere l'effetto inibitorio sulle stimolazioni irritative e assumere un'attività di tipo amplificante le afferenze sensitive periferiche.

### Bibliografia di riferimento

- ANDO A, FARRELL MJ, MAZZONE SB. *Cough-related neural processing in the brain: a roadmap for cough dysfunction?* *Neurosci Biobehav Rev* 2014;47:457-68.
- ANDO A, SMALLWOOD D, MCMAHON M, ET AL. *Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control.* *Thorax* 2016;71:323-9.
- CHUNG KF, MCGARVEY L, MAZZONE SB. *Chronic cough as a neuropathic disorder.* *Lancet Respir Med* 2013;1:414-22.
- MAZZONE SB, MCLENNAN L, MCGOVERN AE, ET AL. *Representation of capsaicin-evoked urge-to-cough in the human brain using functional magnetic resonance imaging.* *Am J Resp Crit Care Med* 2007;176:327-32.
- MAZZONE SB, UNDEM BJ. *Vagal afferent innervation of the airways in health and disease.* *Physiol Rev* 2016;96:975-1024.
- MORICE AH, FONTANA GA, SOVIJARVI ARA, ET AL.; ERS Task Force. *The diagnosis and management of chronic cough.* *Eur Respir J* 2004;24:481-92.
- MORICE AH, MILLQVIST E, BIEKSIENE C, ET AL. *ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children.* *Eur Respir J* 2020; 55:1901136.
- SMITH JA, KITT MM, MORICE AH, ET AL.; Protocol 012 Investigators. *Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial.* *Lancet Respir Med* 2020;8:775-85.
- SONG WJ, CHUNG KF. *Exploring the clinical relevance of cough hypersensitivity syndrome.* *Expert Rev Respir Med* 2020;14:275-84.
- VAGHI A, GRASSI N. *Eziologia della tosse cronica.* *Pneumorama* 2022; 27(105):29-33.