



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



CASO CLINICO

Terapia della tosse refrattaria con baclofene

Treatment of recalcitrant cough with baclofen

Paolo Agostinis*, Paola Bardus, Vito Di Piazza, Ferdinando Dassi, Nadia Durigon, Alfio Englaro, Patrizia Grillo, Euro Marchetti, Tiziano Petris, Enzo Sabatini

UO Medicina Interna (Direttore: Dott. Vito Di Piazza), AO Alto Friuli, Ospedale "Sant'Antonio", Tolmezzo (UD)

Ricevuto il 9 giugno 2008; accettato l'11 marzo 2009
disponibile online il 13 luglio 2009

KEYWORDS

Cough;
Baclofen;
GABA.

Summary

Background: Chronic dry cough is a debilitating symptom often refractory to standard antitussive therapy. It may result from increased sensitivity of the cough reflex. Baclofen, an agonist of gamma-aminobutyric acid (GABA), has been shown, in animals, to have antitussive activity via a central mechanism. In normal subjects baclofen has been revealed ability to inhibit capsaicin-induced cough and cough due to angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. In addition, chronic therapy with baclofen has been shown to reduce cough reflex sensitivity in subjects with cervical spinal cord injury.

Clinical cases: We describe two patients with chronic refractory cough who obtained symptomatic improvement after oral baclofen administration. The antitussive effect of baclofen, usually used for treatment of spasticity associated with multiple sclerosis and spinal cord lesions, can be explained by central inhibition, but may also involve peripheral inhibitory mechanisms.
© 2009 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

La tosse si manifesta attraverso l'attivazione di un complesso arco riflesso [1] innescato dalla stimolazione dei recettori della tosse che sono situati non solo nell'epitelio del tratto respiratorio superiore e inferiore, ma anche nel pericardio, nell'esofago, nel diaframma, nello stomaco. Dai recettori gli impulsi sono condotti attraverso nervi afferenti

(vago, glosso-faringeo, trigemino o frenico) al "centro della tosse", nel midollo spinale. Il centro della tosse, che può divenire sotto il controllo dei centri corticali, genera un segnale efferente che viaggia nel nervo vago, frenico e nei nervi spinali motori per giungere alla muscolatura espiratoria che produce la tosse. La tosse secca persistente può essere un sintomo di malattie croniche polmonari (come le neoplasie primitive, le metastasi, la linfoangite carcinomatosa, le interstiziopatie) oppure può dipendere da condizioni extrapolmonari (come la malattia da reflusso gastroesofageo, lo scompenso cardiaco occulto o l'utilizzo di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina,

* Corrispondenza: UO Medicina Interna, Ospedale Sant'Antonio, via Morgagni 18 - 33028 Tolmezzo, UD.

E-mail: paolo.agostinis@ass3.sanita.fvg.it (P. Agostinis).

ACE- inibitori). Un incremento della sensibilità dell'arco riflesso della tosse è stato proposto come potenziale eziologico della tosse cronica non produttiva [2].

Mentre la tosse umida svolge una funzione importante, che è quella di rimuovere e allontanare il muco o il pus dalle vie aeree, e pertanto non va sedata, la tosse secca persistente non solo non ha un'utilità, ma rappresenta anche disturbo irritante e in grado di alterare la qualità di vita e del sonno. Un certo numero di sostanze, sia oppioidi sia non oppioidi, è stato usato per sopprimere la tosse agendo sul centro della tosse. La codeina è l'oppioide tradizionalmente impiegato, sebbene anche la morfina e altri agenti oppioidi agonisti (idromorfone, levorfanolo, oxycodone, oxymorfone) siano in genere efficaci. Spesso il sintomo non è tuttavia responsivo al trattamento antitussigeno standard.

L'acido gamma-aminobutirrico (GABA) è un neurotrasmettitore inibitore del sistema nervoso centrale, recentemente riscontrato nel polmone e in altri tessuti [3]. Il baclofene, un GABA-agonista, comunemente usato per il controllo della spasticità nella sclerosi multipla e nelle lesioni del midollo spinale, si è dimostrato efficace, negli animali, nell'inibire la tosse con un meccanismo centrale [4], con una potenza comparabile o superiore alla codeina [5]. Nei soggetti umani normali ha inoltre dimostrato di inibire la tosse dovuta a capsaicina [6] e ACE-inibitori [7]. In pazienti con lesione del midollo cervicale il baclofene ha infine dato prova di efficacia nel ridurre la sensibilità del riflesso della tosse alla somministrazione di capsaicina per via inalatoria [8].

In questo report segnaliamo l'efficacia terapeutica del baclofene in due pazienti sofferenti per tosse secca persistente, recalcitrante alla terapia con codeina.

Casi clinici

Caso 1

Un uomo di 59 anni, affetto da cirrosi epatica di origine tossico-dismetabolica in classe A di Child-Pugh, presentava da alcuni mesi tosse secca e persistente, refrattaria alla somministrazione di codeina. L'esame obiettivo all'ingresso evidenziava all'ispezione "spider naevi" su cute rosea ed eritema palmare. Al torace non erano auscultabili rumori patologici. L'addome era piano con epatomegalia a profilo bozzuto e lieve splenomegalia. Non erano presenti ascite né edemi declivi. Gli esami ematici di routine rilevavano modesta piastrinopenia (PTL 100.000/mm³) e lieve incremento di GGT (95 UI/L). La radiografia e la TC del torace (fig. 1) mettevano in luce multiple lesioni focali in sede di parenchima, in entrambi i polmoni, in un quadro suggestivo per secondarietà. L'ecografia epatica con mezzo di contrasto di seconda generazione e la TC spirale epatica trifasica evidenziavano una massa epatica con pattern contrastografico compatibile con tumore primitivo del fegato, nell'ambito di un'epatopatia cronica evoluta. I valori di alfafetoproteina pervenivano patologici (>1.000 ng/mL), mentre risultavano normali gli altri marcatori neoplastici (CEA, CA 19.9, CA 125, PSA, LDH). La biopsia della lesione epatica ne confermava la primitività ed era istologicamente compatibile con epatocarcinoma. L'esofago-gastroduodenoscopia, la colonscopia, la TC addominale sui restanti organi dell'addome, l'ecografia del collo e della prostata erano normali.



Figura 1 TC del polmone con mezzo di contrasto. In entrambi i polmoni sono presenti multiple formazioni solide rotondeggianti, di dimensioni variabili da pochi millimetri a 2 cm circa, alcune in regione subpleurica, compatibili con metastasi.

Caso 2

Una donna di 65 anni veniva ricoverata per tosse secca e dispnea da sforzo, sintomi di vecchia data. All'ispezione presentava ippocratismo digitale. All'auscultazione del torace aveva crepitii alle basi, più pronunciati a sinistra. Il fegato era palpabile a due dita dall'arco costale e il margine inferiore affilato e di consistenza aumentata. Gli esami ematici documentavano alterazione delle prove di funzionalità epatica con screezio di transaminasi e aumento di fosfatasi alcalina (ALT 80 UI/L, GGT 150 UI/L, ALP 450 UI/L). L'emo-gasanalisi arteriosa metteva in evidenza una lieve ipossiemia (pO₂ 64 mmHg); l'enzima ACE era nei limiti di norma. La radiografia del torace e la TC del torace ad alta risoluzione erano significative per un quadro di fibrosi (fig. 2), mentre la spirometria rilevava una lieve alterazione della capacità del transfert del CO (DLCO 62%). La biopsia transbronchiale documentava un quadro di fibrosi con qualche accumulo leucocitario. Il BAL sulla lingua era positivo per linfocitosi

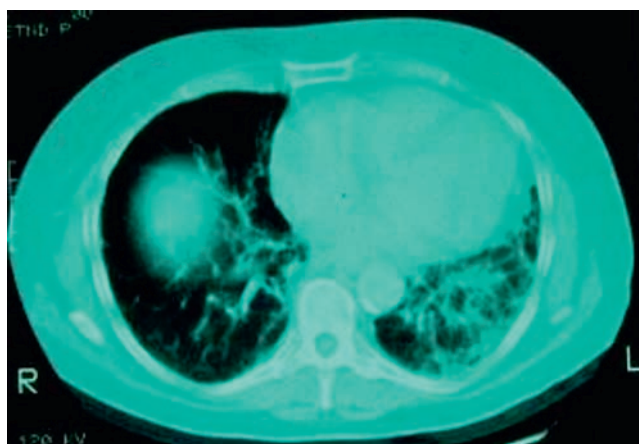


Figura 2 TC del polmone ad alta risoluzione. Entrambi i polmoni, in sede basale, presentano un aspetto "a vetro smerigliato", più accentuato alla base sinistra, in un quadro compatibile con fibrosi polmonare.

con ratio CD₄/CD₈ pari a 9. La biopsia epatica, eseguita per alterazioni delle transaminasi e per un pattern ecografico di epatopatia cronica evoluta, confermava l'ipotesi di sarcoidosi.

La paziente iniziava un trattamento con prednisone e azatioprina. Successivamente, per il persistere della tosse secca, le veniva somministrata la codeina, tuttavia senza vantaggi.

Metodi

I pazienti hanno fornito il consenso informato all'assunzione orale di baclofene. Nessun altro farmaco antitussigeno né morfina e altri agenti oppioidi agonisti sono stati somministrati ai pazienti durante il trattamento con baclofene.

Risultati

Entrambi i pazienti hanno risposto alla somministrazione orale di baclofene alla dose di 12,5 mg tid. Il miglioramento del sintomo si è avuto alla terza giornata, con posologia 6,25 mg tid. Dal quarto giorno la posologia è stata portata a 12,5 mg tid e il controllo della tosse si è avuto in sesta giornata. Il baclofene, alla dose di 12,5 mg tid, ha ridotto drasticamente la frequenza e la severità degli accessi.

- Il caso 1 ha assunto la terapia per circa 4 mesi, fino al decesso, avvenuto per trombosi portale neoplastica e coma epatico.
- Il caso 2 è in trattamento da 6 mesi.

Entrambi i pazienti hanno ben tollerato la terapia con baclofene.

Discussione

Il baclofene, sostanza GABA-agonista, ha dimostrato di avere un effetto antitussigeno in animali, attraverso un'azione centrale [4], ed in soggetti umani sani [6], con una potenza uguale o superiore a quella della codeina [5]. Il baclofene, inoltre, in volontari sani, è stato in grado di sopprimere la tosse dovuta a capsaicina [6] e ACE-inibitori [7]. In soggetti con lesione del midollo cervicale il baclofene ha ugualmente dimostrato efficacia nel diminuire la tosse da capsaicina [8]. Gli studi che esaminano gli effetti della terapia GABA-agonista con baclofene sull'apparato respiratorio negli uomini sono limitati e vi sono pochi report circa l'uso di questa sostanza nel trattamento della tosse patologica [8,9].

Nel presente lavoro abbiamo riportato i casi di due pazienti affetti da tosse cronica persistente refrattaria alla codeina che hanno ottenuto una remissione del sintomo con il baclofene, riferendo un miglioramento dopo circa una settimana alla posologia di 12,5 mg tid.

Il meccanismo d'azione della tosse coinvolge la stimolazione di almeno due tipi di recettori situati nel tratto respiratorio: i "Rapidly Adapting Receptors" (RAR), che veicolano lo stimolo lungo le fibre mieliniche del nervo vago, e i "C-fiber receptors", che afferiscono a fibre non mieliniche [1]. I RAR causano tosse direttamente inviando l'impulso al sistema nervoso centrale, mentre i C-fiber receptors possono mediare la tosse attraverso il rilascio di neuropeptidi nelle vie respiratorie che successivamente attivano i RAR [1]. L'effetto antitussigeno del baclofene negli uomini può

essere spiegato grazie sia a un'inibizione centrale, probabilmente mediante l'iperpolarizzazione delle terminazioni delle fibre nervose afferenti dell'arco riflesso [3], sia a meccanismi inibitori periferici, per esempio il rilascio di neuropeptide protussigeno o "sostanza P" dai neuroni afferenti primari nella trachea [10]. I più comuni eventi avversi associati all'uso di baclofene, non lamentati dai pazienti di cui sopra, includono una transitoria sonnolenza, vertigine, debolezza e fatica [11], che solitamente cessano spontaneamente nonostante l'utilizzo continuo del farmaco.

Conclusioni

La tosse refrattaria ai comuni antitussigeni risulta essere un problema rilevante in modo particolare in malattie polmonari croniche, infiammatorie o neoplastiche. Gli antitussigeni comunemente usati possono rappresentare una terapia non soddisfacente. Inoltre, spesso, gli antitussigeni oppioidi possono avere effetti indesiderati come sedazione, nausea, stipsi, potenziale rischio di abuso. Per tale ragione, un antitussigeno non oppioide, in grado di ridurre la sensibilità dell'arco riflesso della tosse, avrebbe un significato terapeutico rilevante. Questo report, in accordo con precedenti osservazioni [8-9], segnala l'efficacia del baclofene in due pazienti con tosse refrattaria, proponendo ulteriori ricerche sul baclofene o altri GABA-agonisti nel trattamento della tosse patologica, soprattutto nei casi di inefficacia della codeina.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995;8(7):1193-202.
- [2] Choudry NB, Fuller RW. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur Respir J* 1992;5(3):296-300.
- [3] Ong J, Kerr DI. GABA-receptors in peripheral tissues. *Life Sci* 1990;46(21):1489-501.
- [4] Bolser DC, DeGennaro FC, O'Reilly S, Chapman RW, Kreutner W, Egan RW, et al. Peripheral and central sites of action of GABA-B agonists to inhibit the cough reflex in the cat and guinea pig. *Br J Pharmacol* 1994;113(4):1344-8.
- [5] Chapman RW, Hey JA, Rizzo CA, Bolser DC. GABA-B receptors in the lung. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14(1):26-9.
- [6] Dicipinigitis PV, Dobkin JB. Antitussive effect of the GABA-agonist baclofen. *Chest* 1997;111(4):996-9.
- [7] Dicipinigitis PV. Use of baclofen to suppress cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother* 1996;30(11):1242-5.
- [8] Dicipinigitis PV, Grimm DR, Lesser M. Baclofen-induced cough suppression in cervical spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81(7):921-3.
- [9] Dicipinigitis PV, Rauf K. Treatment of chronic, refractory cough with baclofen. *Respiration* 1998;65(1):86-8.
- [10] Ray NJ, Jones AJ, Keen P. GABA-B receptor modulation of the release of substance P from capsaicin-sensitive neurones in the rat trachea in vitro. *Br J Pharmacol* 1991;102(4):801-4.
- [11] Package insert. Liorsesal (baclofen). Ardsley, NY: Ciba-Geigy, December 1988.