



# UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICO-VETERINARIE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN MEDICINA VETERINARIA

## ANALISI RETROSPETTIVA SULL'INCIDENZA DI TOSSE NELLA POPOLAZIONE CANINA

Retrospective analysis on the incidence of cough in the canine population

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa SERENA CROSARA

Laureanda:

Alessandra Garuti

ANNO ACCADEMICO 2021/2022



## INDICE

---

ABSTRACT.....	1
1 INTRODUZIONE.....	4
1.1 LA TOSSE.....	4
1.1.1 Il meccanismo della tosse.....	4
1.1.1.1 La via afferente.....	5
1.1.1.2 Il centro della tosse.....	9
1.1.1.3 La via efferente.....	10
1.1.2 La tosse come sintomo di malattia.....	11
1.1.2.1 Iter diagnostico.....	12
1.1.2.2 Anamnesi e classificazione della tosse.....	12
1.1.2.3 Diagnosi differenziali.....	15
1.1.2.4 L'esame obiettivo particolare dell'apparato respiratorio.....	17
1.1.2.5 L'esame radiografico.....	19
1.1.2.6 Gli esami di laboratorio.....	20
1.1.2.7 Altre indagini diagnostiche.....	21
1.1.2.8 Terapia.....	22
1.2 LA TOSSE CARDIACA.....	25
1.2.1 La tosse cardiaca, in assenza di edema polmonare, nei cani di taglia piccola.....	27
1.2.1.1 Il ruolo della tracheobroncomalacia.....	28
1.2.2 La tosse cardiaca, in assenza di edema polmonare, nei cani di taglia medio-grande.....	32
1.2.3 Strumenti diagnostici per distinguere la tosse cardiaca dalla tosse respiratoria.....	32
1.2.4 La tosse cardiaca come sintomo dell'edema polmonare cardiogeno.....	33
1.2.4.1 Prove a favore e a sfavore della tosse come sintomo principale di CHF.....	35
1.2.5 Evidenze attuali sulla tosse cardiaca.....	37

2	STUDIO RETROSPETTIVO .....	39
2.1	MATERIALI E METODI .....	39
2.1.1	Raccolta dati .....	39
2.1.2	Metodologia di studio .....	39
2.1.3	Metodo statistico .....	40
2.2	RISULTATI .....	41
2.2.1	Caratteristiche di base, segnalamento e anamnesi.....	41
2.2.2	Casi di tosse di origine non cardiaca.....	43
2.2.3	Casi di tosse di origine cardiaca.....	44
2.2.4	Confronto tra i casi di tosse di origine non cardiaca e i casi di tosse cardiaca.....	46
2.3	DISCUSSIONE.....	46
3	CONCLUSIONI .....	50
	Bibliografia .....	51

## ABSTRACT

La tosse è un'importante funzione fisiologica per preservare il normale stato di salute delle vie respiratorie; infatti, rappresenta il metodo più efficace per la pulizia delle vie aeree superiori e può essere considerato un meccanismo di difesa innato. Tuttavia, quando eccessiva e inappropriata, può emergere come un sintomo di presentazione primaria di molte malattie, soprattutto a carico delle vie aeree. Infatti, una volta iniziato, il riflesso della tosse può non essere facile da interrompere e, se persistente, può potenzialmente diventare un elemento dannoso fino ad influire negativamente sulla qualità di vita.

Ad assumere particolare importanza è la tosse "cardiaca", ovvero la tosse nei cani affetti da disturbi cardiaci, o la tosse come risultato diretto di edema polmonare cardiogeno conseguente a insufficienza cardiaca congestizia (CHF). La tosse "cardiaca" rappresenta da sempre un dilemma diagnostico. Questo è vero soprattutto per i cani anziani e di piccola taglia, che spesso sono affetti da degenerazione mixomatosa della valvola mitralica (MMVD) e concomitante malattia delle vie aeree. Le patologie croniche degenerative a carico delle vie aeree (come il collasso tracheale, bronchite cronica e tracheobroncomalacia) sembrano rappresentare, insieme alla cardiomegalia con conseguente sollevamento dorsale e compressione della trachea e/o del bronco principale sinistro, i più importanti fattori di morbilità per la comparsa della tosse in questi soggetti. In questo senso, l'obiettivo del presente studio retrospettivo è quello di descrivere la popolazione canina riferita presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico (OVUD) per tosse; in particolare, descrivere l'associazione tra la presenza di tosse e le sue potenziali cause.

## ABSTRACT

Coughing is an important physiological function for maintaining normal airway health; in fact it is the most efficient mechanism for clearing the upper airways and it can be considered an innate defence mechanism. However, when it becomes frequent and severe, it can emerge as a primary presenting symptom of many diseases, especially airway diseases. Indeed, once initiated, the cough reflex cannot be easily interrupted and, if persistent, can potentially become a harmful element to the point of negatively affecting quality of life.

Of particular interest is the 'cardiac' cough, defined as coughing in dogs with cardiac disorders, or coughing as a direct result of cardiogenic pulmonary oedema resulting from congestive heart failure (CHF). "Cardiac' cough has always been a diagnostic dilemma. This is especially true for elderly and small dogs, which are often affected by myxomatous mitral valve degeneration (MMVD) and concomitant airway disease. Chronic degenerative airway diseases (such as tracheal collapse, chronic bronchitis and tracheobronchomalacia) seem to represent, together with cardiomegaly resulting in dorsal lift and compression of the trachea and/or left main bronchus, the most important morbidity factors for the occurrence of cough in these individuals. In this sense, the aim of the present retrospective study is to describe the canine population referred to the University Veterinary Teaching Hospital (OVUD) for cough; in particular, to describe the association between the presence of cough and its potential causes.

### Abbreviazioni utilizzate

ACEi	inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina
APPs	proteine di fase acuta
APR	risposta di fase acuta
BAL	lavaggio broncoalveolare
BM	broncomalacia
BNP	peptide natriuretico di tipo B
CHF	insufficienza cardiaca congestizia
CKCS	Cavalier King Charles Spaniel
CRP	proteina C reattiva
DCM	cardiomiopatia dilatativa
DV	dorso-ventrale
GERD	reflusso gastroesofageo
ICS	corticosteroidi inalatori
LA	atrio sinistro
LA/Ao	rapporto atrio sinistro/aorta
LAE	dilatazione atriale sinistra
LLdx	latero-laterale destra
LLsn	latero-laterale sinistra
MMVD	degenerazione mixomatosa della valvola mitrale
PNDS	sindrome dello scolo retronasale
PPV	valore predittivo positivo
RAR	meccanocettori a rapido adattamento
SAR	meccanocettori a lento adattamento
TBM	tracheobroncomalacia
TC	tomografia computerizzata
TM	tracheomalacia
TRC	tempo di riempimento capillare
TTW	lavaggio transtracheale
VD	ventro-dorsale
VHS	Vertebral Heart Score

**Tabella 1:** Tabella delle abbreviazioni

# 1 INTRODUZIONE

---

## 1.1 LA TOSSE

La tosse è un'importante funzione fisiologica per preservare il normale stato di salute delle vie respiratorie (Ferasin, 2017), impedisce l'aspirazione di materiale estraneo o nocivo e induce la rimozione rapida e forzata dalle vie aeree superiori di sostanze nocive, come per inalazione di particelle estranee, agenti patogeni o eccessive secrezioni bronchiali (Ferasin, 2019). Il tipico riflesso della tosse è caratterizzato da un'iniziale profonda inspirazione, seguita da un rapido e potente atto espiratorio contro la glottide chiusa e infine l'apertura della glottide, la chiusura del rinofaringe e l'espirazione forzata attraverso la bocca, accompagnata da una tipica vocalizzazione causata dalla vibrazione delle corde vocali (Ferasin, 2017).

### 1.1.1 Il meccanismo della tosse

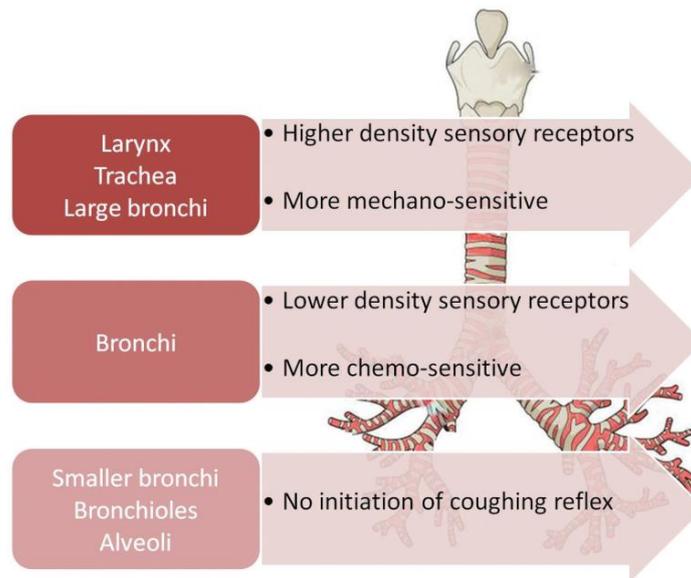
Il meccanismo della tosse coinvolge: i recettori della tosse o nervi sensoriali (su cui agiscono sia stimoli meccanici che chimici), i mediatori dei nervi sensoriali, una via afferente, rappresentata dal nervo vago, il "centro della tosse" (a livello del tronco encefalico) e una via efferente con gli organi effettori (Chang, 1999). Il riflesso della tosse si verifica quando i nervi afferenti (sensoriali) delle vie aeree vengono attivati da sostanze inalate, aspirate o prodotte localmente. I nervi afferenti forniscono input di modifica agli elementi neurali che controllano il respiro nel tronco encefalico, e di conseguenza aiutano a generare il meccanismo della tosse. Inoltre, la tosse può essere avviata anche volontariamente, tuttavia si sa poco circa i percorsi corticali responsabili della tosse volontaria, sebbene probabilmente condividano somiglianze con quei percorsi responsabili della ritenzione volontaria del respiro e di altre modifiche consapevoli della respirazione (Mazzone, 2005).

### 1.1.1.1 La via afferente

La tosse può essere stimolata meccanicamente o chimicamente, sia da fattori endogeni (secrezioni bronchiali durante l'infiammazione delle vie aeree e mediatori dell'infiammazione), che esogeni (inalazione di corpi estranei o irritanti, come fumo, polvere, *etc*), sia da agenti tussigeni (come la capsaicina e l'acido citrico) (Chang, 1999). La sensibilità alla tosse e il tipo di tosse dipendono però non solo dalla natura dello stimolo ma anche dal sito in cui agisce (Widdicombe, 1996). La stimolazione meccanica della laringe provoca un immediato sforzo espiratorio, ovvero il riflesso espiratorio (che, a differenza della tosse, non è preceduto da una profonda inspirazione), mentre la stimolazione delle vie respiratorie distali alla laringe provoca il riflesso della tosse con una fase inspiratoria più prominente. Inoltre, le vie aeree superiori (dalla laringe alla trachea) sono estremamente sensibili alla stimolazione meccanica, al contrario le vie aeree inferiori sono più sensibili alla stimolazione chimica e meno a quella meccanica (Ferasin, 2019).

La tosse è più frequentemente evocata dalla stimolazione dei recettori della tosse nella laringe, nella trachea e nei bronchi, mentre l'irritazione delle vie aeree minori (piccoli bronchi, bronchioli e alveoli) non provoca tosse (Figura 1): infatti il flusso luminale nel tratto inferiore dell'albero respiratorio sarebbe troppo basso per generare forze di taglio sufficienti per eliminare il muco e i detriti delle vie aeree inferiori. In accordo con queste osservazioni, l'edema polmonare non dovrebbe essere causa di tosse, a meno che l'accumulo di liquidi non sia abbastanza grave da accumularsi nelle vie aeree, producendo una tosse umida accompagnata da espettorato macchiato di sangue (Ferasin et al., 2013).

I recettori della tosse, o nervi afferenti delle vie aeree, possono essere classificati in base alla loro sensibilità fisico-chimica, adattamento all'iperinflazione polmonare, neurochimica, origine, mielinizzazione, velocità di conduzione e siti di terminazione nelle vie aeree. Attraverso la combinazione di questi attributi fisiologici e morfologici è possibile identificare tre grandi classi di nervi afferenti nelle vie aeree coinvolti nel riflesso della tosse: i meccanocettori a rapido adattamento (*rapidly adapting mechanoreceptors*, RARs), i meccanocettori a lento adattamento (*slowly adapting mechanoreceptors*, SARs) e le fibre C amieliniche (Mazzone et al., 2003).



**Figura 1: Distribuzione anatomica dei recettori della tosse nel sistema respiratorio**

La tosse può essere evocata dalla stimolazione dei recettori localizzati nella laringe, nella trachea o nei grossi bronchi, mentre l'irritazione dei piccoli bronchi, bronchioli e alveoli non provoca la tosse. Le vie respiratorie più prossimali (dalla laringe alla trachea) sono estremamente sensibili alla stimolazione meccanica, mentre le vie aeree distali sono più chemiosensibili e meno meccanosensibili.

Fonte (Ferasin, 2019)

Sembra ci siano prove evidenti che la stimolazione dei meccano-recettori a rapido adattamento (RAR) determini il riflesso della tosse a livello di rinofaringe e laringe, trachea e grossi bronchi (Widdicombe, 1998). Hanno fibre nervose mielinizzate di piccolo diametro e, sebbene si sappia relativamente poco sulla loro disposizione anatomica nella parete delle vie aeree, studi funzionali suggeriscono che i RAR terminano all'interno o al di sotto dell'epitelio e sono localizzati sia nelle vie aeree intra che extrapolmonari. Questi terminali si collegano a sottili fibre mieliniche vagali, con corpi cellulari principalmente nei gangli nodosi (Widdicombe, 2003). I RAR sono tipicamente differenziati dagli altri nervi afferenti delle vie aeree per il loro rapido (1–2s) adattamento: si tratta di recettori dinamici che rispondono ai cambiamenti nelle proprietà meccaniche delle vie aeree (ad esempio diametro, lunghezza, pressioni interstiziali) (Mazzone et al., 2003). Sono essenzialmente meccanosensibili ma rispondono anche alle soluzioni acide e non isosmolarie. Quindi le loro membrane hanno recettori e canali per quegli stimoli che sono in grado di causare tosse. Tuttavia, *in vitro* i RAR sono insensibili a un'ampia gamma di sostanze chimiche e mediatori che possono produrre tosse: istamina, bradichinina, prostaglandine, 5-idrossitriptamina, capsaicina, tachichinine, *etc.* La spiegazione di questo paradosso è che i

RAR possono essere sensibilizzati o stimolati da eventi meccanici nella parete delle vie aeree, tra cui contrazione della muscolatura liscia, vasodilatazione ed edema, secrezione di muco e diminuzione della compliance polmonare. Tutti questi cambiamenti si verificano in condizioni infiammatorie come l'asma, sia per l'azione diretta dei mediatori dell'infiammazione rilasciati nei tessuti, sia per l'azione locale delle tachichinine rilasciate dai recettori delle fibre C nell'epitelio e nella mucosa (mediando gli effetti riflessi locali noti come "infiammazione neurogena") (Barnes, 2001).

I meccanocettori a lento adattamento (SAR), come i RAR, sono attivi durante il ciclo respiratorio, la loro attività aumenta notevolmente durante la fase inspiratoria e raggiunge il picco appena prima dell'inizio dell'espiazione. Questi recettori sembrano essere associati alla muscolatura liscia delle vie aeree intrapolmonari e, nei cani, possono anche essere localizzati nelle vie aeree extrapolmonari. I SAR, tuttavia, possono essere differenziati dai RAR in alcune specie in base alla velocità di conduzione del potenziale d'azione e, nella maggior parte delle specie, per la loro mancanza di adattamento durante insufflazioni polmonari sostenute (Schelegle, 2001).

Il ruolo dei SAR nel riflesso della tosse è poco conosciuto. Gli studi sull'elaborazione del sistema nervoso centrale suggeriscono che i SAR possano facilitare la tosse. Infatti, è stata proposta una rete centrale per la tosse in cui i SAR sembra possano facilitare questo riflesso attraverso l'attivazione di neuroni di secondo ordine del tronco cerebrale (denominati cellule di pompa). In questo modello, i SAR, attraverso l'attivazione delle cellule di pompa, aprono un "cancello", non ancora identificato nel tronco cerebrale, che si pensa promuova la tosse. Un ruolo eccitatorio delle cellule di pompa nella tosse, tuttavia, è difficile da conciliare con studi che dimostrano che i SAR (attraverso le cellule di pompa) inibiscono altre vie riflesse mediate dai RAR (Mazzone et al., 2003).

Infine, le fibre C afferenti non mielinizzate sono fisiologicamente e morfologicamente simili ai nocicettori non mielinizzati del sistema nervoso somatico e comprendono la maggior parte dei nervi afferenti che innervano le vie aeree. Oltre alla loro velocità di conduzione, le fibre-C afferenti si distinguono da RAR e SAR per la loro relativa insensibilità alla stimolazione meccanica e all'infrazione polmonare e per la loro reattività alla bradichinina e alla capsaicina. Nei cani, le fibre C afferenti alle vie aeree possono essere ulteriormente suddivise in fibre C bronchiali e polmonari, una distinzione basata sia sui siti di terminazione ma anche sulla reattività agli stimoli chimici e meccanici. In particolare, le fibre C polmonari possono non rispondere all'istamina, mentre le fibre C bronchiali (almeno nei cani) sono attivate dall'istamina. I nervi afferenti delle fibre C svolgono un

ruolo chiave nei riflessi difensivi delle vie aeree. Sebbene queste terminazioni afferenti siano polimodali, e quindi rispondano sia alla stimolazione chimica che meccanica, la loro soglia di attivazione meccanica è sostanzialmente superiore a quella di RAR e SAR. Di conseguenza, le fibre C sono generalmente quiescenti durante tutto il ciclo respiratorio ma sono prontamente attivate da stimoli chimici come capsaicina, bradichinina, acido citrico, soluzione salina ipertonica e anidride solforosa. Le risposte riflesse evocate dall'attivazione delle fibre C includono una maggiore attività del nervo parasimpatico delle vie aeree e il chemoriflesso, caratterizzato da apnea (seguita da respirazione superficiale rapida), bradicardia e ipotensione.

Il ruolo delle fibre C broncopolmonari nel riflesso della tosse è controverso. Diverse linee di evidenza supportano l'ipotesi che l'attivazione delle fibre C delle vie aeree provochi la tosse. Ad esempio, presunti stimolanti selettivi delle fibre C delle vie aeree come la capsaicina, la bradichinina e l'acido citrico evocano la tosse negli animali coscienti e nell'uomo. Tuttavia, ci sono anche prove considerevoli per indicare che le fibre C delle vie aeree non evocano la tosse e possano effettivamente inibire la tosse evocata dalla stimolazione dei RAR. Negli animali anestetizzati, ad esempio, la stimolazione delle fibre C non è riuscita costantemente a evocare la tosse, anche se la tosse può essere facilmente indotta in questi animali sondando meccanicamente i siti della mucosa lungo le vie aeree. In conclusione, un'ipotesi ugualmente valida è che la sola stimolazione della fibra C sia semplicemente insufficiente per evocare la tosse, ma dipenda dalle interazioni dei nervi afferenti delle vie aeree sia nella periferia che a livello del sistema nervoso centrale (Mazzone et al., 2003). Inoltre, come già detto in precedenza, sembra che le fibre C producano neuropeptidi (successivamente trasportati ai terminali nervosi centrali e periferici) che gli consentono di agire indirettamente sulla induzione della tosse causando un'inflammatione neurogena con liberazione di tachichinine, quale la sostanza P, capaci, a loro volta, di stimolare i recettori a rapido adattamento (Widdicombe, 1998).

La maggior parte delle fibre nervose sensoriali appena descritte, e che innervano il sistema respiratorio, derivano dai gangli sensoriali vagali. In particolare, è stato recentemente dimostrato che esistono due distinti percorsi sensoriali vagali per gli stimoli che evocano la tosse a livello delle vie aeree. Infatti, si distinguono i gangli vagali superiori (o giugulari) e i gangli vagali inferiori (o nodosi) che si sviluppano da due lignaggi embriologici diversi. Un'importante differenza tra neuroni giugulari e nodosi, con implicazioni per la tosse, risiede nell'organizzazione dei loro terminali periferici e centrali (Figura 2). All'interno del sistema respiratorio, i neuroni giugulari terminano

preferenzialmente in posizioni più prossimali delle vie aeree (laringe, trachea e bronchi principali) mentre le proiezioni dei neuroni nodosi rappresentano la maggior parte dei terminali sensoriali nelle vie aeree e nei polmoni più distali. Sia i gangli nodosi che giugulari proiettano neuroni insensibili agli stimoli meccanici ma chemiosensibili e si tratta essenzialmente delle fibre C amieliniche. Mentre i gangli del nodo, ma non quelli giugulari, inviano neuroni meccanosensibili, ovvero prevalentemente i RAR. In questo modo vi sono due diversi percorsi neuronali sensoriali che controllano la tosse, uno sensibile agli stimoli meccanici, necessario per liberare le vie aeree dal materiale estraneo inalato o aspirato, e uno sensibile agli stimoli chimici, importante per la tosse evocata da sostanze chimiche nocive inalate e/o mediatori rilasciati per via endogena risultanti da processi patologici. Secondo questo modello a “due percorsi”, i sensori dei gangli giugulari sono responsabili dell'induzione diretta della tosse, mentre i sensori di derivazione nodosa non possono innescare direttamente la tosse, ma facilitarne o impedirne l'induzione (Mazzone, 2019). A questo punto, gli impulsi afferenti devono raggiungere il tronco cerebrale e questo avviene prevalentemente attraverso il nervo vago. Per questo motivo il riflesso della tosse può avere origine, oltre che dalle vie aeree (cioè laringe, carena tracheale, biforcazioni bronchiali), anche da strutture extra-respiratorie da esso innervate, come i seni paranasali, l'orecchio esterno e l'orecchio medio, la pleura, il diaframma e gli organi addominali (Verde, 2000).

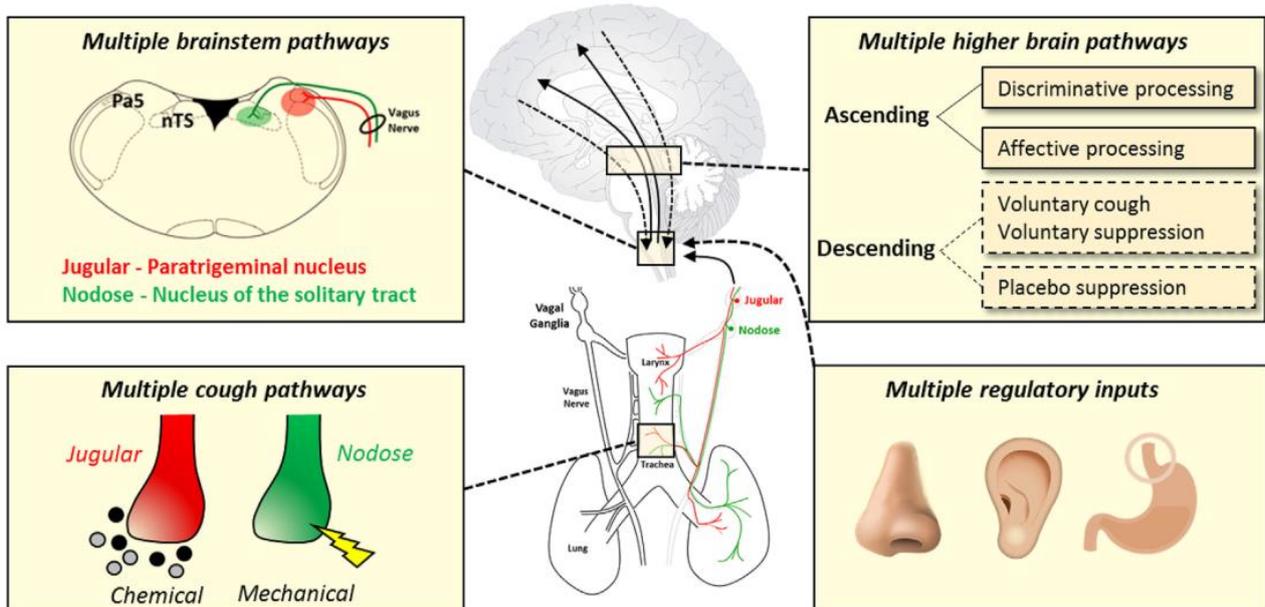
#### **1.1.1.2 Il centro della tosse**

Il vecchio concetto di "centro della tosse" nel tronco encefalico è stato scartato alla luce della recente comprensione dei circuiti neuronali della tosse e della sua relazione con il meccanismo responsabile della generazione del ritmo respiratorio (Mazzone, 2002). I neuroni di entrambi i gangli si proiettano centralmente sul tronco encefalico midollare, ma non sugli stessi nuclei di elaborazione sensoriale. I neuroni del nodo hanno terminazioni ben descritte nel nucleo del tratto solitario, il principale nucleo viscerale di elaborazione sensoriale nel cervello. Al contrario, i neuroni dei gangli giugulari terminano nelle regioni di elaborazione sensoriale somatica del complesso nucleare del trigemino, in particolare dentro e intorno al nucleo paratrigemino. Questo contribuisce a generare distinti circuiti sensoriali del tronco encefalico e della tosse cerebrale, che presumibilmente codificano per risposte diverse in base agli stimoli che agiscono sulle vie aeree. La tosse può inoltre essere indotta, facilitata o inibita da vie discendenti che forniscono un controllo volontario

sulla tosse. Collettivamente, questi diversi meccanismi neurobiologici regolano la tosse e i cambiamenti nel funzionamento di ciascuno possono contribuire in modo differenziato allo sviluppo della tosse nella malattia (Mazzone, 2019).

### 1.1.1.3 La via efferente

Gli impulsi efferenti del riflesso della tosse sono trasmessi ai muscoli respiratori, attraverso il nervo frenico e altri nervi motori spinali, e alla laringe (per la chiusura della glottide), attraverso i rami laringei ricorrenti del vago (Verde, 2000). Dunque, gli organi effettori coinvolti nel riflesso della tosse sono i muscoli espiratori (in quanto la generazione della tosse comporta una espirazione forzata), che includono i muscoli addominali, il diaframma e i muscoli intercostali, i muscoli delle vie aeree superiori e la glottide (Widdicombe, 2003).



**Figura 2: Processi neurali che regolano la tosse**

Le fibre sensoriali che innervano il sistema respiratorio derivano dai gangli vagali superiori (o giugulari) e dai gangli vagali inferiori (o nodosi). I neuroni giugulari innervano preferenzialmente le vie aeree prossimali e sono strettamente chemiosensibili; i neuroni del nodo, invece, innervano le vie aeree più distali e i polmoni e rispondono a stimoli principalmente di tipo meccanico. Nel tronco encefalico, gli input sensoriali nodosi e giugulari terminano in nuclei di elaborazione diversi contribuendo a generare distinti circuiti sensoriali del tronco encefalico e della tosse cerebrale, che presumibilmente codificano per risposte diverse in base agli stimoli che agiscono sulle vie aeree. La tosse può inoltre essere indotta, facilitata o inibita da vie discendenti, che forniscono un controllo volontario sulla tosse, e da input sensoriali provenienti da fonti non polmonari, tra cui naso, orecchio ed esofago.

Fonte (Mazzone, 2019)

### **1.1.2 La tosse come sintomo di malattia**

Il riflesso della tosse rappresenta il metodo più efficace per la pulizia delle vie aeree superiori e può essere considerato un meccanismo di difesa innato. L'alterazione o l'assenza del riflesso della tosse può risultare dannoso e persino fatale nella malattia (Chung, 2003). D'altro canto, la tosse, non è sempre un meccanismo difensivo, quando eccessiva e inappropriata può emergere come un sintomo di presentazione primaria di molte malattie delle vie aeree. Essa può anche rappresentare un segno importante di una malattia sottostante non strettamente associata alle vie aeree, come la sindrome dello scolo retronasale (postnasal drip syndrome, PNDS), o il reflusso gastroesofageo (gastroesophageal reflux disease, GERD) e, se persistente, può potenzialmente diventare un elemento dannoso. Infatti, una volta iniziato, il riflesso della tosse può non essere facile da interrompere e, grazie alla vibrazione delle corde vocali durante la fase espiratoria esplosiva, ne risulta inevitabilmente la tipica vocalizzazione della tosse. Quando è persistente, la tosse può anche influenzare la qualità della vita interferendo con il sonno, la respirazione, l'esercizio fisico e con la capacità di alimentarsi e di bere. Inoltre, occasionalmente, può causare sincope, incontinenza urinaria e fecale, dolore muscolare ed esaurimento (Ferasin, 2019). Circa una persona su tre viene svegliata da un attacco di tosse ogni anno (Janson et al., 2001) e, allo stesso modo, molti cani che tossiscono possono tenere svegli i loro proprietari di notte, facendo sì che quest'ultimi richiedano una visita dal veterinario (Ferasin, 2019). Spesso, la famigerata "tosse notturna" viene segnalata semplicemente perché l'animale dorme nella camera da letto del proprietario, mentre l'animale potrebbe non essere sorvegliato durante il giorno (Ferasin, 2017). La presentazione frequente ed evidente della tosse rende, quindi, questo sintomo un disturbo molto comune e che viene spesso segnalato ai medici e ai veterinari in tutto il mondo (Ferasin, 2019).

Mentre nell'individuo sano il riflesso della tosse è naturalmente evocato nel corso della giornata senza che questo se ne accorga, durante il decorso clinico di una malattia sono due i principali meccanismi responsabili nella produzione della tosse. In primo luogo, la stimolazione diretta dei recettori sensoriali dalle secrezioni delle vie aeree, corpi estranei e compressione di tipo meccanico (ad es. masse toraciche, trauma toracico, versamento pleurico). In secondo luogo, l'aumento anomalo della sensibilità dei recettori della tosse o la riduzione della soglia per l'induzione del riflesso della tosse, che porta alla comparsa di tosse persistente anche in risposta a stimoli normalmente innocui. Quest'ultimo è anche

indicato come "sensibilità alla tosse potenziata" e riflette la complessità della plasticità del riflesso della tosse, che è dovuto essenzialmente a cambiamenti nella sensibilità delle vie neurali che controllano la tosse. Questo spiega perché la tosse rappresenta spesso una sfida medica e perché le attuali strategie terapeutiche per il suo trattamento sono solo moderatamente efficaci (Mazzone, 2005).

### **1.1.2.1 Iter diagnostico**

Al fine di giungere ad una diagnosi e ad un corretto approccio terapeutico, è necessario intraprendere un accurato iter diagnostico basato su una valutazione sistemica che tenga in considerazione, oltre all'anamnesi, indagini di laboratorio ed esami diagnostici diretti nei siti anatomici dei ricettori della tosse (compresi nella via afferente del riflesso della tosse). Questo dovrebbe incoraggiare a considerare come potenziali cause di tosse sia condizioni polmonari che extra-polmonari. La valutazione diagnostica iniziale di un paziente con tosse comprende in genere, oltre all'anamnesi completa, l'esame fisico, radiografie del torace e un esame emocromocitometrico. Ulteriori test diagnostici verranno selezionati sulla base delle informazioni ottenute da queste procedure (Hawkins, 2014)

### **1.1.2.2 Anamnesi e classificazione della tosse**

Un primo passo essenziale per intraprendere un corretto iter diagnostico è raccogliere una accurata anamnesi: è improbabile che essa da sola fornisca sufficienti informazioni a sostegno di una diagnosi per la tosse, tuttavia, un'anamnesi attenta dovrebbe includere domande sulla durata e le caratteristiche della tosse e sugli eventuali altri sintomi ad essa associati (McGarvey, 2003). I proprietari degli animali domestici spesso non riescono a fornire una terminologia corretta o una descrizione accurata del sintomo, quindi la registrazione audio-video del loro animale domestico può essere molto utile (Ferasin, 2017). Infatti, altri segni clinici parossistici respiratori, faringei o gastrointestinali (inclusi riflesso espiratorio, starnuto, starnuto inverso, respiro affannoso, conati di vomito e vomito) possono simulare o essere confusi con la tosse (Peckens).

Un primo sintomo che può essere erroneamente confuso con la tosse è il riflesso espiratorio. Si tratta di un altro importante meccanismo difensivo delle vie respiratorie ed è indotto dalla stimolazione (di tipo meccanico o chimico) delle corde vocali o della trachea. Consiste in uno sforzo espiratorio forzato contro la glottide chiusa, che non è preceduto da

un'inspirazione profonda, seguito dall'apertura della glottide e da una fase espulsiva. Questo riflesso si osserva spesso nei cani e suona come uno "sbuffo". La distinzione tra la tosse ed il riflesso espiratorio è importante poiché presentano meccanismi e funzioni fisiologiche diverse. Il riflesso della tosse è preceduto da una profonda inspirazione che attira aria nei polmoni per aumentare la forza della successiva fase espulsiva, favorendo l'eliminazione di muco e materiale estraneo dalla trachea e dai bronchi, come si osserva frequentemente nelle malattie delle vie aeree inferiori caratterizzate da eccessive secrezioni bronchiali che tendono ad accumularsi nel lume bronchiale. Al contrario, il riflesso espiratorio dalla laringe, caratterizzato dall'assenza della profonda inspirazione, impedisce l'ingresso di materiale nocivo nelle vie aeree. Pertanto, la presenza di tosse potrebbe suggerire una malattia delle vie aeree inferiori, come le malattie bronchiali, mentre il riflesso espiratorio è più frequentemente associato ad un'irritazione delle vie aeree superiori. Inoltre, anche l'inibizione farmacologica dei due riflessi è diversa poiché, ad esempio, la codeina, alla dose anti-tussigena, ha un'azione minima sul riflesso espiratorio (Widdicombe, 2006).

Tuttavia, anche il riflesso dello starnuto e lo starnuto inverso possono essere erroneamente confusi con la tosse. Lo starnuto è un riflesso protettivo involontario che consente di espellere l'aria dai polmoni attraverso il naso e la bocca in maniera improvvisa ed esplosiva per liberare le vie aeree superiori. Viene attivato quando irritanti chimici o fisici stimolano i recettori sub epiteliali nel naso e può verificarsi nelle malattie del naso, dei seni paranasali e del rinofaringe o essere secondario a malattie delle vie aeree inferiori o sistemiche (López, 2017).

Invece, lo starnuto inverso è un suono forte, a volte violento e inspiratorio che si manifesta senza preavviso. Durando da pochi secondi a qualche minuto, può dare ai proprietari l'impressione che si stia verificando distress respiratorio. L'irritazione della mucosa rinofaringea provoca spasmi dei muscoli faringei, che portano all'ostruzione del passaggio dell'aria a livello della laringe e al trasferimento di secrezioni e materiale estraneo all'orofaringe per la deglutizione. È un sintomo comune, e di solito senza conseguenze, ma qualora dovesse verificarsi frequentemente andrebbero indagati i disturbi nasofaringei come un corpo estraneo, l'acaro nasale *Pneumonyssoides caninum*, infezioni virali, rinite allergica o intrappolamento epiglottico del palato molle (López, 2017).

A questo punto, una volta identificato il problema, dovrebbero essere poste domande appropriate al fine di capire il tipo di tosse e la sua gravità, in quanto anche la gravità della tosse può essere percepita in modo diverso dai diversi proprietari (Ferasin, 2017).

Una prima classificazione della tosse può essere fatta sulla base della sua durata, sebbene si tratti di una classificazione piuttosto arbitraria. La tosse che dura da meno di 3 settimane è definita "acuta". Di solito deriva da un'infezione virale del tratto respiratorio superiore (ad esempio la tosse del canile) e spesso si risolve spontaneamente, sebbene la tosse post-infettiva a volte possa persistere per un periodo di tempo più lungo. Al contrario se la tosse è presente per almeno 8 settimane è definita "cronica", definendo così un periodo di sovrapposizione, compreso tra le 3 e le 8 settimane (tosse "subacuta") (McGarvey, 2003).

Invece, la classificazione della tosse come "umida" o "secca" si basa, rispettivamente, sulla presenza o meno di espettorato. La tosse "umida" o "produttiva" è associata al rilascio di espettorato (muco, essudato, liquido edematoso o sangue) dalle vie aeree al cavo orale. Gli animali raramente espettorano il liquido, ma spesso lo deglutiscono dopo un episodio di tosse. Questo può rendere difficile classificare la tosse come produttiva o non produttiva, tuttavia, non sentire o vedere prove di produttività non esclude la possibilità della sua presenza. La tosse produttiva è più comunemente causata da malattie infiammatorie o infettive delle vie aeree o degli alveoli (ad esempio tracheobronchiti infettive e polmoniti) e da insufficienza cardiaca. L'emottisi, ovvero la tosse con sangue, è invece un segno clinico insolito che si verifica più comunemente negli animali con filariosi cardiopolmonare o neoplasia polmonare. Cause meno comuni di emottisi sono infezioni micotiche, corpi estranei, grave insufficienza cardiaca congestizia, malattia tromboembolica, torsione del lobo polmonare e alcuni disturbi emorragici sistemici come la coagulazione intravascolare disseminata (Hawkins, 2014).

Al contrario, la tosse "secca" è caratterizzata da poca o nessuna produzione di espettorato ed è in genere causata da bronchiti allergiche, malattie del sistema respiratorio, filariosi cardiopolmonare e malattie del sistema circolatorio (Kakabutr et al., 2017). Tra queste due forme esistono però sostanziali sovrapposizioni. Inoltre, la durata e le caratteristiche della tosse non sempre sono di aiuto diagnostico poiché l'approccio diagnostico e l'esito sono quasi identici, indipendentemente dal fatto che la tosse sia produttiva o meno (Ferasin, 2017).

Anche l'ambiente domestico e le abitudini degli animali possono fornire elementi utili per una diagnosi di successo. Gli animali domestici che vivono in casa possono essere esposti a irritanti che potrebbero rappresentare la causa della tosse, come acari della polvere, muffe, cenere del camino, forfora, polvere della lettiera, spray, deodoranti e fumo di sigaretta. L'anamnesi può rivelare il contatto con altri cani presso pensioni, saloni di

toelettatura nei pochi giorni precedenti l'insorgenza di una tosse acuta, suggerendo una possibile malattia infettiva, soprattutto negli animali giovani e non vaccinati. Gli animali domestici con tosse che vivono in aree endemiche per *Dirofilaria immitis* (responsabile della filariosi cardiopolmonare) o *Angiostrongylus vasorum* dovrebbero essere testati per questi parassiti. La presenza geografica di questi parassiti cambia rapidamente ed è importante conoscerne la potenziale prevalenza delle diverse regioni (Ferasin, 2017).

### **1.1.2.3 Diagnosi differenziali**

Per procedere con l'iter diagnostico (visita clinica ed eventuali esami di laboratorio e indagini diagnostiche) bisogna tenere in considerazione le principali diagnosi differenziali della tosse. La tosse è per lo più indotta da stimoli provenienti dalle vie aeree, con le vie aeree superiori più frequentemente coinvolte rispetto a quelle inferiori. La tosse può quindi essere associata ad una infiammazione delle vie aeree (ad esempio bronchiti) o ad un collasso dinamico e statico delle stesse, che è una delle cause più comuni di tosse nei cani. Questo disturbo consiste nella debolezza della parete della trachea o dei bronchi principali e sulla base della sua estensione si parla di: tracheomalacia, quando è coinvolta solo la trachea in una sua porzione o per intero; broncomalacia, quando sono coinvolti solo i bronchi; tracheobroncomalacia, se sono coinvolti sia la trachea che i bronchi (Bottero et al., 2013). L'intensità della tosse è utile per dare priorità alle diagnosi differenziali. La tosse associata a un'infiammazione delle vie aeree (ad esempio bronchite) è spesso forte, aspra e parossistica e tende a manifestarsi più frequentemente al risveglio o durante e dopo l'esercizio o l'esposizione all'aria fredda. Invece i cani affetti da collasso delle vie aeree presentano tipicamente una tosse persistente, secca e parossistica, talvolta associata a dispnea di vario grado. La tosse associata al collasso tracheale è spesso descritta "a verso d'anatra" e, se il sintomo deriva da una malattia tracheale, può essere generalmente indotto dalla palpazione della trachea (sebbene sia possibile il coinvolgimento simultaneo delle vie aeree più profonde) o esacerbato dalla pressione sul collo, come quella dovuta al collare dell'animale. Al contrario, condizioni parenchimali, come la sola polmonite, possono non indurre la tosse o indurre una tosse lieve, a meno che il processo nocivo non si estenda alle vie aeree (ad esempio broncopolmonite e produzione di espettorato). Allo stesso modo l'edema polmonare cardiogeno e non cardiogeno non provoca tosse (Ferasin, 2017) (Hawkins, 2014). Ciò può essere facilmente estrapolato dal fatto che il riflesso della tosse non è presente nel tratto respiratorio più

profondo. I pazienti con edema polmonare si presenteranno piuttosto con dispnea/tachipnea, anche se occasionalmente possono tossire se c'è irritazione delle vie aeree concomitante o se la quantità di liquido nello spazio alveolare è abbastanza grave da raggiungere le vie aeree superiori e stimolare i recettori della tosse, come occasionalmente osservato nei cani di taglia grande con edema polmonare fulminante.

In riferimento alla cosiddetta “tosse cardiaca”, questa definizione viene utilizzata per definire l'origine della tosse nei cani affetti da disturbi cardiaci (Guglielmini et al., 2009).

L'edema polmonare cardiogeno, dovuto ad insufficienza cardiaca congestizia (congestive heart failure, CHF), nei cani si manifesta generalmente con tosse (in genere lieve e umida), oltre che con dispnea e tachipnea (Ware, 2014).

La degenerazione mixomatosa della valvola mitrale (MMVD) è la malattia cardiovascolare più diffusa nei cani e la tosse è un sintomo di presentazione comune nei soggetti affetti da questa malattia (Ljungvall, 2017). Infatti, la cardiomegalia, in particolare la dilatazione atriale sinistra (LAE), è associata a un aumentato rischio di tosse nei cani con malattia cronica degenerativa della valvola mitrale, anche in assenza di edema polmonare o congestione, e vi è un rischio dieci volte maggiore di tosse se coesistono LAE e malattia delle vie aeree. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che sembra esserci una debole associazione tra LAE e collasso delle vie aeree nei cani con MMVD e quindi l'infiammazione delle vie aeree sottostante (dovuta a collasso tracheale, tracheobroncomalacia o bronchiti croniche) potrebbe rappresentare la principale causa di tosse in questi pazienti (Ferasin et al., 2013). I risultati dell'esame fisico, dell'esame radiografico del torace, dei marker di danno cardiaco, dell'esame ecocardiografico ed eventualmente dell'elettrocardiogramma sono sicuramente utili per definire l'origine dei sintomi respiratori (l'argomento verrà trattato nel dettaglio successivamente) (Ware, 2014). Infine, sono da tenere in considerazione anche condizioni non strettamente associate alle vie aeree e che possono essere causa di tosse come il reflusso gastroesofageo (GERD), la sindrome da gocciolamento postnasale (PNDS) e l'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) o beta-bloccanti, che sebbene siano cause comuni di tosse nelle persone, sono riportate solo occasionalmente negli animali (Ferasin, 2017).

Elenco delle diagnosi differenziali per la tosse nel cane:

- Infiammatorie: riniti, tracheiti, sinusiti, rinofaringiti, tonsilliti, laringiti, tracheiti, bronchiti, polmoniti, broncopolmoniti, ascessi polmonari
- Infettive:

Batteriche: ad esempio Mycoplasma e Bordetella

Parassitarie: migrazione di larve di nematodi intestinali, *Dirofilaria immitis*, *Angiostrongylus vasorum*, altri parassiti polmonari

Virali: ad esempio il Cimurro del cane

Fungine: ad esempio coccidioidomicosi

- Allergiche: asma (con broncospasmo), broncopneumopatia eosinofila
- Degenerative: paralisi laringea, collasso tracheale, broncomalacia, broncoectasia
- Traumatiche: strangolamento, annegamento, inalazione di corpi estranei, contusione del torace
- Cardiovascolare: edema polmonare cardiogeno, cardiomegalia con concomitante malattia delle vie aeree, cardiomegalia senza concomitante malattia delle vie aeree, effusione pericardica, effusione pleurica, embolismo polmonare
- Neoplastiche: neoplasie laringee, neoplasie tracheali, neoplasie polmonari, neoplasie mediastiniche, metastasi polmonari
- Gastrointestinali: reflusso gastroesofageo, fistola tracheoesofagea, fistola broncoesofagea, disfagia
- Farmaci/tossici/irritanti: ACE-inibitori, Beta-bloccanti, bromuro di potassio, inalazione di fumo, inalazione di fumi chimici
- Condizioni miscelanee: edema polmonare non cardiogeno, polmonite da aspirazione, fibrosi polmonare idiopatica, torsione di un lobo polmonare, discinesia ciliare primaria, *etc.*

Fonti: (Ferasin, 2017) e (Gough, 2015)

#### **1.1.2.4 L'esame obiettivo particolare dell'apparato respiratorio**

L'esame obiettivo particolare dell'apparato respiratorio comprende la misurazione della frequenza respiratoria, la valutazione del colore delle mucose e del tempo di riempimento capillare (TRC), l'osservazione del pattern respiratorio e l'auscultazione del torace e del collo.

La frequenza respiratoria a riposo può essere utilizzata come indicatore della funzione polmonare nei pazienti che non sono ancora in distress respiratorio. La sua misurazione andrebbe idealmente effettuata a casa dal proprietario, risparmiando al paziente lo stress dovuto alla visita, e in condizioni normali dovrebbe rimanere al di sotto dei 20 atti

respiratori/minuto. Tuttavia, una frequenza fino a 30 atti respiratori/minuto è generalmente considerata normale durante un esame fisico di routine (Hawkins, 2014).

Per quanto riguarda il colore delle mucose, normalmente dovrebbero essere rosa. La cianosi, in cui le mucose sono bluastre, è un segno di grave ipossiemia e indica che l'aumento dello sforzo respiratorio non compensa sufficientemente il grado di disfunzione respiratoria. Il pallore delle mucose, invece, è un segno più comune di ipossiemia acuta derivante da malattie respiratorie.

Pazienti in difficoltà respiratoria derivanti da malattie del tratto respiratorio inferiore, escluse le grandi vie aeree, presentano tipicamente respiri rapidi e spesso superficiali, aumento degli sforzi espiratori o inspiratori, o entrambi, e polmone anormale all'auscultazione. Pazienti con grave ostruzione delle vie aeree intratoraciche (trachea intratoracica e/o grossi bronchi) hanno generalmente una frequenza respiratoria da normale a leggermente aumentata, a cadenza prolungata e faticosa, e suoni espiratori udibili o auscultabili (Hawkins, 2014).

Particolare attenzione andrebbe riposta nella auscultazione delle vie aeree superiori e dei polmoni. L'auscultazione dovrebbe essere eseguita in un luogo tranquillo e con l'animale calmo. Inizialmente si effettua l'auscultazione della laringe e della trachea. I suoni anormali derivanti da malattie delle vie aeree extratoraciche sono generalmente più forti durante l'inspirazione.

Stertore e sbuffi discontinui possono essere indicativi di patologie a carico delle cavità nasali della faringe a causa di ostruzioni derivanti da anomalie strutturali come palato molle allungato, masse ostruenti ed eccessivo muco o essudato. Stridore e sibili, cioè suoni acuti e continui, si verificano negli animali con condizioni ostruttive della laringe, come paralisi laringea, neoplasie, infiammazioni e corpi estranei, e nei soggetti affetti da collasso tracheale.

Successivamente si procede con l'auscultazione dei polmoni: i campi polmonari cranioventrali, centrali e dorsali su entrambi i lati destro e sinistro. I normali suoni polmonari sono descritti come un miscuglio di suoni "bronchiali" e "vescicolari", sebbene tutti i suoni provengano dalle grandi vie aeree. I suoni bronchiali sono più prominenti nelle regioni centrali dei polmoni e sono suoni tubolari simili nel carattere a quelli udibili sopra la trachea, ma più silenziosi. Invece i suoni vescicolari sono più prominenti nei campi polmonari periferici e sono suoni morbidi. I suoni polmonari anormali sono descritti come suoni respiratori aumentati (in alternativa, suoni polmonari aspri), crepitii o sibili. L'aumento dei suoni respiratori è comune nei pazienti con edema polmonare o polmonite. I crepitii

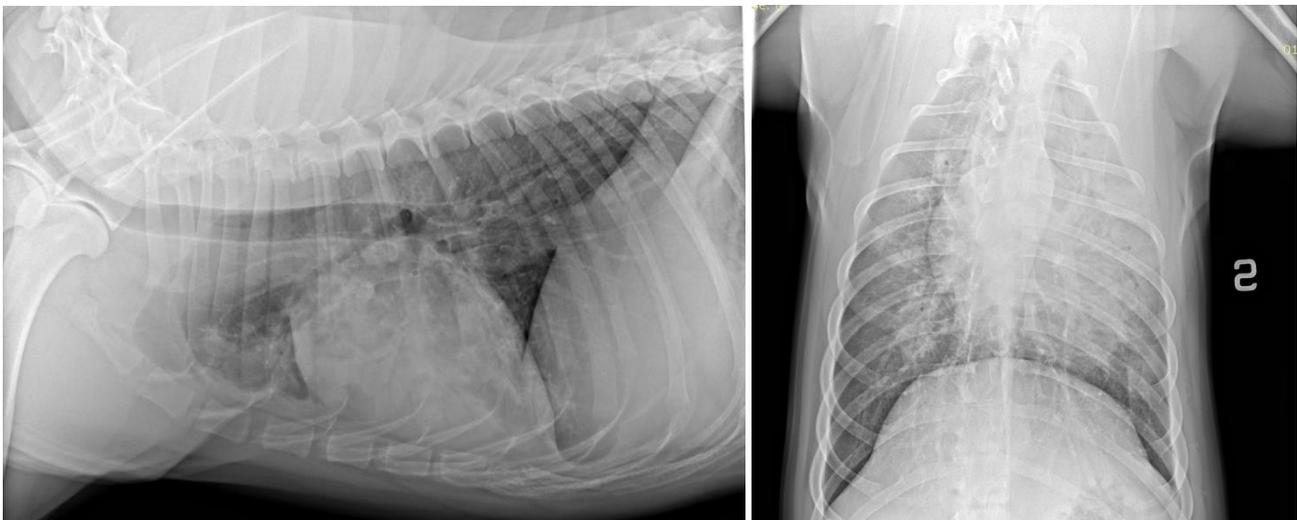
sono rumori discontinui non musicali che suonano come la carta che si accartoccia o le bolle che scoppiettano, e sono dovuti all'improvvisa chiusura delle vie aeree durante l'espiazione e l'improvvisa riapertura delle vie aeree durante l'inspirazione. Essi sono provocati dalle malattie che inducono la formazione di edema o essudato all'interno delle vie aeree (ad es. edema polmonare, polmoniti infettive o da aspirazione, bronchite) e alcune polmoniti interstiziali, in particolare la fibrosi interstiziale. I sibili sono suoni musicali, continui che indicano la presenza di restringimento delle vie aeree. Il restringimento può verificarsi a causa di broncocostrizione, ispessimento della parete bronchiale, essudato o fluido all'interno del lume bronchiale, masse intraluminali o compressione delle vie aeree esterne. Al contrario, la diminuzione dei suoni polmonari su uno o entrambi i lati del torace si verifica in caso di versamento pleurico, pneumotorace, ernia diaframmatica o lesioni di massa (Ferasin, 2017) (Hawkins, 2014).

Anche il sistema cardiovascolare andrebbe valutato attentamente. La presenza di un soffio può indicare la presenza di una cardiopatia sottostante. Un soffio da insufficienza mitralica è un frequente reperto accidentale nei cani anziani di piccola taglia portati dal medico per la tosse come sintomo principale. I cani con insufficienza cardiaca congestizia sono quasi sempre tachicardici e, quando presente, la tosse è solitamente lieve. Altri segni di malattia cardiaca includono tempo di riempimento capillare prolungato, polso debole o irregolare o deficitario, turgore giugulare, ascite o edema sottocutaneo, ritmo di galoppo. Le radiografie toraciche e l'ecocardiografia sono indagini necessarie per indagare questi sintomi (Hawkins, 2014).

#### **1.1.2.5 L'esame radiografico**

Le radiografie del collo e del torace sono sempre indicate nella prima fase diagnostica. L'esame radiografico è l'esame di elezione per la localizzazione dei processi patologici e per definirne l'estensione, sia in termini di sistema di organi (cardiaco, polmonare, mediastinico, pleurico), sia identificando l'area di coinvolgimento all'interno del tratto respiratorio inferiore (vascolare, bronchiolare, alveolare, interstiziale). Inoltre, consente di restringere e dare priorità alle diagnosi differenziali e, successivamente, di monitorare la progressione della malattia e la risposta al trattamento. Sfortunatamente, l'esame radiografico ha una scarsa sensibilità nell'individuare il collasso dinamico delle vie aeree, la tracheobronchite infettiva o le infezioni parassitarie.

Per una corretta esecuzione dell'esame radiografico del torace, dovrebbero essere effettuate almeno due proiezioni: la latero-laterale (LLdx) e la ventro-dorsale (VD) (Figura 3). Ovviamente la sensibilità nell'individuare le eventuali lesioni aumenta se si effettuano entrambe le proiezioni latero-lateri (destra, LLdx, e sinistra, LLsn). Spesso, al posto della VD, si preferisce eseguire una proiezione dorso-ventrale (DV) per ridurre al minimo lo stress negli animali in difficoltà respiratoria. La proiezione DV permette una migliore visualizzazione dei vasi polmonari e viene effettuata per valutare le arterie polmonari dorsali negli animali con sospetta filariosi cardiopolmonare, tromboembolismo polmonare o ipertensione polmonare. Le radiografie dovrebbero essere effettuate sull'animale fermo, con gli arti anteriori estesi, nella fase di massima inspirazione e impostando i tempi di esposizione adeguati (Hawkins, 2014).



**Figura 3: Immagini radiografiche di polmonite nel cane**

Cane, Rottweiler, di un anno, con polmonite. Radiografie del torace, in proiezione latero-laterale destra (A) e in proiezione ventro-dorsale (B).

Fonte (Reparto di Diagnostica per Immagini dell'OVUD)

#### **1.1.2.6 Gli esami di laboratorio**

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, è indicato innanzitutto eseguire un esame emocromocitometrico. L'emocromo dei pazienti con malattia delle vie respiratorie inferiori può mostrare anemia da malattia infiammatoria, policitemia secondaria a ipossia cronica e dovrebbe includere la conta differenziale dei globuli bianchi, che può rivelare neutrofilia nelle malattie infiammatorie o eosinofilia e basofilia nelle infezioni parassitarie o fungine (Hawkins, 2014).

Particolare attenzione andrebbe riposta anche nella valutazione della proteina C reattiva (C-reactive protein, CRP) che rappresenta una delle principali proteine di fase acuta (acute-phase proteins, APPs) nei cani. La risposta di fase acuta (acute-phase response, APR) è parte del sistema di difesa innato dell'ospite e consiste in una reazione non specifica che si verifica in risposta a varie possibili cause di lesione tissutale, inclusi i processi infettivi, immunologici, neoplastici e traumatici. L'APR è principalmente mediata da citochine proinfiammatorie, tra cui interleuchina-6, interleuchina-1 e fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ , secrete dalle cellule infiammatorie locali come monociti e macrofagi. Ciò induce cambiamenti nelle proteine di fase acuta, prodotte principalmente nel fegato, tra cui in particolare la proteina C reattiva (Petersen et al., 2004).

La concentrazione sierica della CRP è molto bassa negli animali sani, ma aumenta rapidamente in seguito agli stimoli: queste caratteristiche la rendono un utile marker di attività infiammatoria in corso. In particolare, è stato condotto uno studio prospettico con lo scopo di indagare le concentrazioni di CRP nelle varie malattie respiratorie dei cani e di determinare se la CRP può essere utilizzata come biomarcatore nella diagnosi di malattia respiratoria batterica. Lo studio è stato condotto su un totale di 106 cani con malattie respiratorie (17 con tracheobronchite batterica, 20 con bronchite cronica, 20 con broncopneumopatia eosinofila, 12 con fibrosi polmonare idiopatica canina, 15 con edema polmonare cardiogeno e 22 con polmonite batterica) e 72 controlli sani, misurando la CRP sul siero. Le diagnosi di malattie respiratorie sono state confermate attraverso i risultati clinici e di laboratorio, la diagnostica per immagini e metodi diagnostici selezionati come analisi citologiche e microbiologiche di campioni respiratori, ecocardiografia e istopatologia. I risultati dello studio indicano che la CRP può essere utilizzata come biomarcatore aggiuntivo, specialmente nella diagnosi della polmonite batterica (Viitanen et al., 2014).

#### **1.1.2.7 Altre indagini diagnostiche**

A questo punto, tenendo in considerazione le informazioni raccolte e la presenza di eventuali sintomi concomitanti, come febbre, anoressia, perdita di peso o abbattimento del sensorio, si decide quali eventuali ulteriori test diagnostici eseguire.

Esami delle feci, come il test fecale di Baermann, dovrebbero essere considerati per tentare l'identificazione dei vermi polmonari. Sono disponibili test sierologici per la

rilevazione di *Dirofilaria immitis* e *Angiostrongylus vasorum* e il loro uso è raccomandato in tutti gli animali con tosse che vivono in aree endemiche.

La broncoscopia può essere presa in considerazione per un'ulteriore valutazione dei pazienti con tosse e ha un potenziale diagnostico più elevato in casi selezionati, come corpi estranei inalati, collasso dinamico o statico delle vie aeree, bronchite cronica e vermi polmonari. Inoltre, la broncoscopia offre l'opportunità di campionare le vie aeree mediante biopsia o lavaggio broncoalveolare (BAL). Il lavaggio transtracheale (TTW) può essere considerato una tecnica di campionamento alternativa, sebbene fornisca una resa diagnostica inferiore.

La tomografia computerizzata (TC) toracica sta diventando ampiamente disponibile in medicina veterinaria e questa indagine di diagnostica avanzata consente diagnosi più accurate di malattie polmonari diffuse del parenchima, malattie bronchiali e corpi estranei, che potrebbero non essere stati identificati attraverso le radiografie toraciche.

Ulteriori indagini diagnostiche possono includere fluoroscopia, endoscopia gastrointestinale, rinoscopia, test allergici, *etc* (Ferasin, 2017). In Figura 4 viene proposto un algoritmo per la gestione clinica della tosse persistente.

#### **1.1.2.8 Terapia**

Come già detto, la tosse è un meccanismo protettivo e per questo non dovrebbe essere soppressa. Tuttavia, se incessante può influire sulla qualità della vita del paziente interferendo con la respirazione, l'assunzione di cibo e acqua, l'esercizio e il sonno. La tosse può anche rappresentare una fonte di diffusione di infezioni e, irritando ulteriormente le vie aeree, può avviare un circolo vizioso in cui la tosse stessa genera la tosse. Dunque, la soppressione della tosse dovrebbe essere riservata solo a queste situazioni. La terapia consiste innanzitutto nella rimozione della causa sottostante (rimozione del corpo estraneo inalato, trattamento antibiotico nelle infezioni batteriche, *etc*), ovviamente qualora essa sia stata identificata (Ferasin, 2017).

Il primo approccio che si può tentare per controllare la tosse è di tipo empirico, non farmacologico, e mira ad alleviare l'ostruzione delle vie aeree e ridurre la fonte di irritazione, come indicato di seguito:

1. Evitare che l'animale venga a contatto con il fumo di sigaretta, la polvere, i detergenti spray e i deodoranti.

2. Le passeggiate tranquille e lunghe sono più indicate rispetto alle corse brevi e intense. L'esercizio fisico leggero può aiutare a rimuovere il muco bronchiale e può aiutare ad aprire le piccole vie aeree.
3. Preferire la pettorina al posto del collare quando il cane viene portato al guinzaglio.
4. La perdita di peso nei pazienti obesi migliorerà notevolmente la respirazione, la capacità di esercizio e le funzioni cardiovascolari. Infatti, il grasso tende ad accumularsi nel torace e a ridurre il volume polmonare causando una compressione delle vie aeree e stimolando la tosse.
5. L'utilizzo di aerosol con soluzione fisiologica, associato al coupage ripetuto, favorisce l'espettorazione dalle vie aeree più profonde, dai bronchi e dalla trachea perché scioglie il muco e lubrifica le vie respiratorie irritate.

Qualora non si dovesse osservare un miglioramento a seguito di interventi empirici, si può prendere in considerazione un approccio farmacologico. I corticosteroidi inalatori (ICS) (es. fluticasone, beclometasone, budesonide) agiscono direttamente sulla mucosa delle vie aeree, riducendo l'infiammazione locale. Poiché gli ICS sono minimamente assorbiti a livello sistemico, gli effetti collaterali previsti sono trascurabili. Gli ICS vengono somministrati utilizzando appositi spaziatori con maschera (aerochamber).

Altri farmaci che si possono utilizzare per il controllo della tosse sono:

1. Gli espettoranti (ad es. guaifenesin) agiscono aumentando il volume e riducendo la viscosità delle secrezioni delle vie aeree, migliorando così l'efficienza della tosse nella rimozione di tali secrezioni (Ferasin, 2017).
2. I mucolitici (ad es. acetilcisteina, guaifenesina, ambroxolo, bromexina) modificano la struttura delle glicoproteine del muco e riducono la viscosità del muco. Il loro uso dovrebbe essere limitato a pochi casi specifici, come nel caso di secrezioni mucopurulente dense (Ferasin, 2017).
3. I sedativi della tosse (ad es. butorfanolo, codeina, idrocodone, destrometorfano) sono antitussigeni ad azione centrale, che inibiscono il riflesso della tosse agendo sul centro midollare della tosse. La maggior parte dei sedativi della tosse hanno effetti sedativi, che potrebbero essere desiderabili in caso di tosse dolorosa e persistente. L'utilità clinica del destrometorfano nei bambini con tosse è stata recentemente messa in dubbio e sono disponibili poche informazioni sulla sua efficacia nei piccoli animali (Paul et al., 2004).

4. I broncodilatatori (salbutamolo/albuterolo per via inalatoria, teofillina, aminofillina e terbutalina) rilassano la muscolatura liscia delle vie aeree contratte. Pertanto, sono utili solo durante il broncospasmo. I broncodilatatori per via inalatoria sono preferibili rispetto ai farmaci sistemici (Ferasin, 2017).

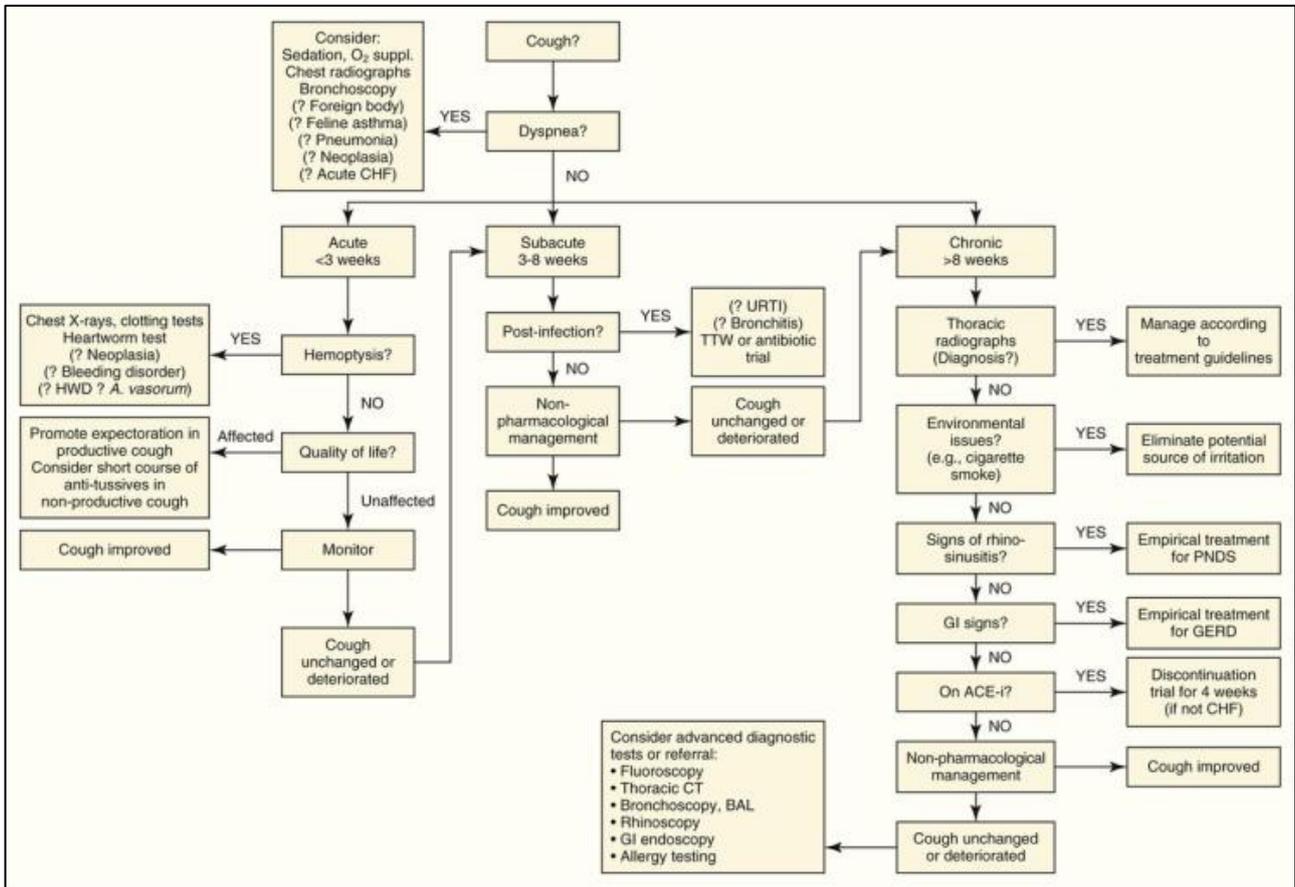


Figura 4: Algoritmo per la gestione clinica del cane e del gatto con tosse persistente.

Fonte (Ferasin, 2017)

## 1.2 LA TOSSE CARDIACA

Il termine “tosse cardiaca” è usato frequentemente in ambito clinico, così come nei testi di veterinaria, per definire la tosse nei cani affetti da disturbi cardiaci (Guglielmini, 2009). Le patologie cardiache principalmente coinvolte sono la degenerazione mixomatosa della valvola mitrale (MMVD) nei cani di piccola-media taglia e la cardiomiopatia dilatativa (DCM) nei cani di taglia grande (Ljungvall, 2017) (Wess, 2022).

La degenerazione mixomatosa della valvola mitrale (MMVD) è la malattia cardiovascolare più diffusa nei cani (è stato stimato che rappresenti dal 75% all'80% delle malattie cardiache canine) e rappresenta la causa più frequente di insufficienza cardiaca congestizia nei cani di piccola taglia. È caratterizzata da una degenerazione mixomatosa lenta e progressiva dell'apparato valvolare mitralico con successiva dilatazione atriale (LA) e ventricolare sinistra. Con degenerazione mixomatosa si intende, dal punto di vista istologico, un caratteristico indebolimento patologico dell'apparato valvolare a causa di un disturbo nell'organizzazione del tessuto connettivo in cui la componente spongiosa è insolitamente prominente e le fibre collagene sono disorganizzate nello strato fibroso. Inoltre, all'interno delle valvole colpite si osservano comunemente quantità aumentate di mucopolisaccaridi e glicosamminoglicani.

La MMVD si riscontra in tutte le razze, ma la prevalenza più alta si osserva nelle razze di cani di piccola e media taglia, come il Cavalier King Charles Spaniel (CKCS), il Bassotto, il Barboncino e lo Yorkshire Terrier. I cani affetti non presentano segni di anomalie delle valvole alla nascita, ma sviluppano MMVD più tardi nel corso della vita. La prevalenza aumenta con l'età ed è più alta nei maschi (Ljungvall, 2017).

La tosse è un sintomo di presentazione comune nei cani con MMVD e questo sintomo può essere correlato a diversi meccanismi fisiopatologici secondari alla disfunzione della malattia mitralica e alla conseguente dilatazione cardiaca sinistra. Tra le principali conseguenze della MMVD vi sono il sollevamento dorsale e la compressione della trachea e/o del bronco principale sinistro ad opera dell'atrio sinistro dilatato, la congestione venosa polmonare e l'edema polmonare interstiziale e/o alveolare, secondari all'aumento della pressione capillare polmonare (Guglielmini et al., 2009). Infatti, anche l'edema polmonare cardiogeno, conseguente a insufficienza cardiaca congestizia, può manifestarsi con tosse (anche se generalmente lieve), oltre che con dispnea e tachipnea (Ware, 2014). Si ritiene

dunque che questi meccanismi possano essere responsabili della tosse nei cani con MMVD.

Tuttavia, la tosse può essere anche una conseguenza di diversi disturbi respiratori che possono colpire i cani con MMVD. In particolare, gli stessi cani (cioè cani di piccola o media taglia, anziani) più comunemente colpiti da MMVD sono predisposti ad alcuni disturbi respiratori che provocano tosse (es. bronchite cronica, tracheobroncomalacia, collasso delle basse vie aeree e malattia polmonare interstiziale) (Guglielmini et al., 2009).

Per quanto riguarda invece i cani di taglia grande, la cardiomiopatia dilatativa (DCM) è la malattia cardiaca acquisita più comune. Si tratta di una malattia del miocardio, in cui il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale (Wess, 2022). Infatti, è caratterizzata da dilatazione cardiaca e funzione sistolica compromessa di uno o entrambi i ventricoli; in alcuni casi anche disfunzione diastolica (Stern, 2017). Alcune razze, come Doberman Pinscher, Boxer, Alano, Terranova, Cane da Acqua Portoghese, Cocker Spaniel e Levriero irlandese mostrano una maggiore prevalenza di DCM (Wess, 2022).

Sembrano esserci due fasi della DCM: una fase "asintomatica" o "preclinica", denominata anche occulta, che può in alcuni casi manifestarsi con una tachiaritmia di origine ventricolare o atriale; e una fase "clinica", in cui compaiono i sintomi. I segni clinici possono includere tosse, dispnea, tachipnea, sincope, intolleranza all'esercizio e, occasionalmente, ascite (Stern, 2017). Nella maggior parte dei casi, la DCM è una malattia genetica, ma ha un esordio lento e di solito viene rilevata più tardi nella vita, nei cani di mezza età o più anziani, proprio a causa della lunga fase preclinica. Inoltre, sembra che la DCM possa anche rappresentare il risultato finale di una varietà di insulti miocardici incluse malattie virali e sistemiche, tossine e cause nutrizionali. In ogni caso, l'eziologia rimane in molti casi indeterminata e quindi la malattia è spesso considerata idiopatica (Wess, 2022) (Stern, 2017). Nella pratica la diagnosi si fa sulla base dei reperti clinici e dell'esame ecocardiografico, che è considerato il test diagnostico di scelta (Martin et al., 2009).

In riferimento al ruolo della DCM nell'insorgenza di tosse, questa cardiomiopatia rappresenta la causa più comune di insufficienza cardiaca congestizia (CHF) e morte cardiaca improvvisa nei cani di taglia media e grande (Wess, 2022). In particolare, può indurre un edema polmonare fulminante così esteso da innescare i recettori della tosse a livello medio-alto nell'albero bronchiale. Questo, insieme alla compressione dovuta alla

cardiomegalia, può rappresentare la spiegazione della presenza della tosse tra i sintomi clinici di DCM, soprattutto nella fase clinica della malattia (Ferasin, 2019).

Riguardo a quanto detto, risulta importante sottolineare che, nonostante tosse e malattie cardiache spesso si verifichino contemporaneamente, non sono necessariamente collegate e la tosse può essere secondaria a un altro processo patologico (Ferasin, 2019). Per rendere più chiaro il discorso è necessario parlare separatamente della tosse cardiaca in assenza di edema polmonare e della tosse cardiaca associata a edema polmonare.

### **1.2.1 La tosse cardiaca, in assenza di edema polmonare, nei cani di taglia piccola**

La tosse cronica nel cane geriatrico di piccola taglia rappresenta un dilemma diagnostico e terapeutico. Questi cani hanno spesso soffi cardiaci associati alla degenerazione mixomatosa della valvola mitralica (MMVD) e molti sono anche affetti da malattie delle vie aeree (Singh et al., 2012). La cardiomegalia, con marcata dilatazione atriale sinistra (LA), è da sempre citata come possibile causa di "tosse cardiaca", anche in assenza di congestione ed edema polmonare cardiogeno (Ferasin, 2019). L'aumento delle dimensioni del cuore, infatti, potrebbe esercitare una pressione dorsale meccanica sulle vie aeree principali con successiva stimolazione dei recettori dei gangli giugulari e induzione della tosse (Figura 5) (Lebastard et al, 2021). Inoltre, all'aumentare della dimensione e della pressione del LA, il bronco si muove dorsalmente contro l'arteria polmonare sinistra relativamente rigida, aumentando teoricamente la tendenza al collasso (Singh et al., 2012). Tuttavia, sembra che la dilatazione LA e la pressione LA da sole potrebbero non essere sufficienti a causare la tosse secondaria alla compressione bronchiale senza concomitante malattia tracheobronchiale, come indicato in uno studio in cui l'associazione tra LA e collasso delle vie aeree non è stata confermata nei cani con MMVD. Infatti, i cani di piccola taglia sviluppano comunemente malattie delle vie aeree come il collasso tracheale, bronchite cronica e tracheobroncomalacia, che determinano la comparsa di tosse più frequentemente se associate a cardiomegalia (Ferasin et al.e, 2013). Pertanto, sembra che in alcuni casi sia le malattie respiratorie che quelle cardiache possano contribuire alla tosse (Sing et al., 2012).



**Figura 5: Immagine radiografica di cardiomegalia nel cane**

Radiografia del torace, in decubito laterale destro, di un cane con cardiomegalia e conseguente dislocazione dorsale e compressione del bronco principale sinistro.  
Fonte (Reparto di Diagnostica per Immagini dell'OVUD)

### **1.2.1.1 Il ruolo della tracheobroncomalacia**

In questo senso, nei cani di piccola taglia assume particolare importanza la tracheobroncomalacia, una condizione caratterizzata dall'indebolimento della parete delle vie aeree, che è stata riconosciuta come causa di tosse in medicina veterinaria solo recentemente. La broncomalacia (BM) è caratterizzata dalla debolezza delle pareti dei bronchi principali o minori a causa della progressiva perdita di elasticità della cartilagine di supporto e dell'ipotonia degli elementi mioelastici. In questo modo, le vie aeree perdono la loro integrità, diventano meno rigide e funzionalmente incompetenti (Bottero et al., 2013). Ciò si traduce nel collasso della parete bronchiale con riduzione del diametro del lume delle vie aeree, portando a una sindrome respiratoria caratterizzata da tosse cronica, respiro sibilante, dispnea intermittente o continua, difficoltà a eliminare le secrezioni e possibili segni di bronchiti e polmoniti ricorrenti (Adamama-Moraitou et al., 2012).

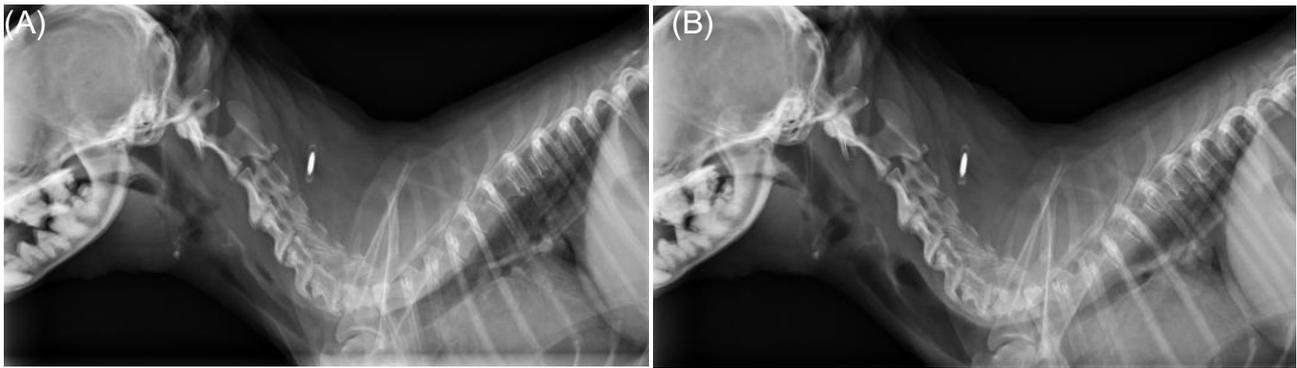
Allo stesso modo, la tracheomalacia (TM) è caratterizzata dalla debolezza della cartilagine della parete tracheale, tale che le vie aeree risultino meno rigide, più morbide e più suscettibili al collasso. La debolezza può essere localizzata ad una porzione o interessare l'intera trachea e, sulla base dell'estensione, si parlerà di collasso tracheale cervicale, intratoracico o completo. Se sono coinvolti sia i bronchi che la trachea, viene utilizzato il

termine tracheobroncomalacia (TBM) e questo può determinare la comparsa di collasso tracheo-bronchiale (Bottero et al., 2013) (Clercx, 2017).

La BM può essere classificata come statica, dinamica o entrambe. Mentre la BM statica è comune nei cani brachicefalici, la BM dinamica si verifica più frequentemente in associazione con il collasso tracheale (Clercx, 2017).

La causa precisa della malacia nell'uomo non è del tutto chiara, ma sono stati proposti diversi fattori eziopatogenetici che consentono di distinguere la TBM in primaria (ovvero dovuta a condizioni congenite), e secondaria (acquisita in seguito a intubazione endotracheale, ventilazione a lungo termine, trauma toracico chiuso, irritazione e infiammazione cronica delle vie aeree, fattori anatomici, neoplasie maligne della tiroide o asma). Anche nei cani l'eziologia della TBM è sconosciuta, ma sono stati ipotizzati fattori causali simili a quelli dell'uomo. Dunque, potrebbe trattarsi di un disturbo cartilagineo congenito che causa un ammorbidimento primario della cartilagine o di una sindrome acquisita, secondaria a un'infiammazione cronica, anche se in realtà il ruolo della cardiomegalia e dell'infiammazione delle vie aeree non è ancora stata confermata (Bottero et al., 2013) (Singh et al., 2012). Infatti, in uno studio condotto su 115 cani, valutati per le malattie respiratorie e sottoposti a broncoscopia, l'infiammazione delle vie aeree è stata riscontrata nei pazienti con e senza broncomalacia e non è stato possibile confermare un ruolo dell'infiammazione cronica nelle alterazioni delle vie aeree malaciche. Sempre lo stesso studio ha evidenziato che i cani affetti da collasso tracheale cervicale e/o broncomalacia erano tipicamente più anziani, di piccola taglia e in sovrappeso. Mentre la broncomalacia e il collasso delle vie aeree sublobari in assenza di collasso tracheale cervicale erano più comuni nei cani di taglia media e grande (Johnson, 2010).

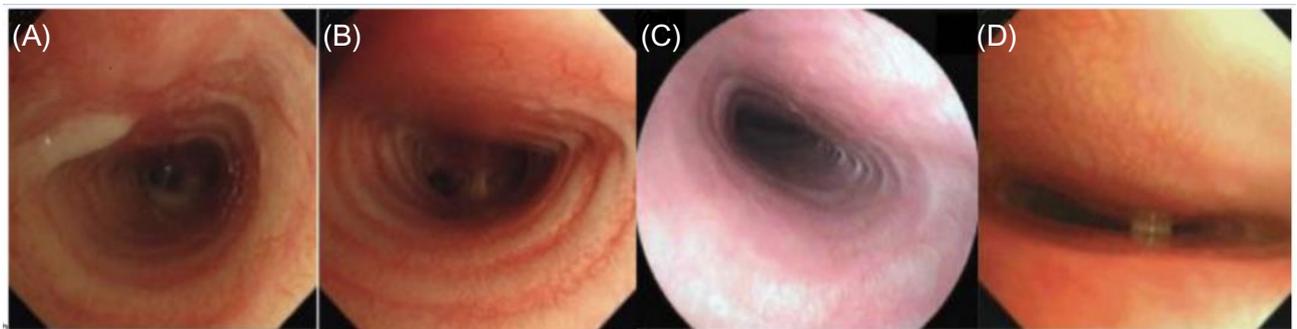
Poiché le radiografie sembrano essere utili nella diagnosi del collasso tracheale (Figura 6), ma scarsamente sensibili per la rilevazione del collasso bronchiale, il gold standard per la diagnosi nell'uomo e negli animali è la broncoscopia (Bottero et al., 2013) (Figura 7 e Figura 8). La diagnosi si basa sull'identificazione visiva di una riduzione >50% del diametro luminale delle vie aeree durante la broncoscopia nell'uomo o di una riduzione >25% nei cani (Singh et al., 2012). La malattia può interessare entrambi i polmoni, ma in circa la metà dei casi, sembra essere localizzata prevalentemente nel polmone sinistro. Inoltre, l'analisi del BAL e delle biopsie della mucosa bronchiale, durante la broncoscopia, possono rivelare l'evidenza di bronchite infettiva, che sembra interessare circa la metà dei cani affetti (Clercx, 2017).



**Figura 6: Immagini radiografiche del collasso tracheale nel cane**

Immagini radiografiche del collo, in decubito laterale destro, in un cane con collasso tracheale: (A) al picco di inspirazione si rileva collasso del tratto cervicale della trachea; (B) al picco di espirazione non si rileva collasso tracheale.

Fonte (Reparto di Diagnostica per Immagini dell'OVUD)



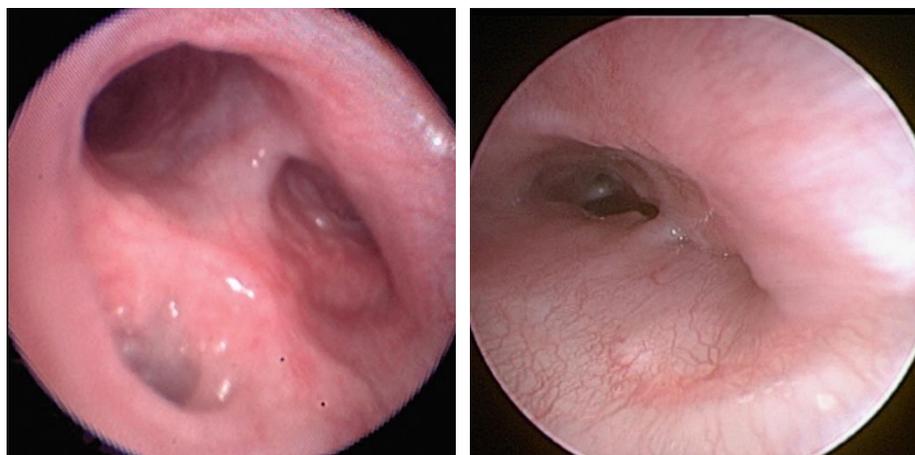
**Figura 7: Immagini broncoscopiche del collasso tracheale nel cane.**

(A) Collasso tracheale di I grado (con perdita del 25% del lume tracheale), (B) Collasso tracheale di II grado (con perdita del 50% del lume tracheale), (C) Collasso tracheale di III grado (con perdita del 75% del lume tracheale) e (D) Collasso tracheale di IV grado (con perdita completa del lume tracheale).

Fonte (Tappin, 2016)

In genere il trattamento di questa condizione è di supporto e non specifico e dovrebbe essere valutato sulla base dei risultati clinici ottenuti in ciascun caso (Clercx, 2017). Negli ultimi due decenni, lo stent tracheale intraluminale ha consentito il miglioramento della sintomatologia in molti pazienti con collasso tracheale. Al contrario, lo stent bronchiale è stato limitato solo ad un contesto sperimentale. Tuttavia, dati recenti mostrano che molti cani con malattia dinamica delle vie aeree hanno esclusivamente un collasso bronchiale, suggerendo che una parte significativa potrebbe teoricamente trarre beneficio dal posizionamento di stent bronchiali (Johnson, 2010) (Adamama-Moraitou et al., 2012). Questo approccio terapeutico è stato tentato in un cane, con dilatazione LA e concomitante collasso bronchiale del tronco principale sinistro, in cui la persistenza della

tosse, nonostante la terapia medica, ha richiesto il posizionamento di uno stent nel bronco principale sinistro. Immediatamente dopo il posizionamento dello stent, si è sviluppato un grave edema polmonare, dovuto alla compressione dell'atrio sinistro da parte dello stent o a una lesione polmonare acuta correlata al posizionamento dello stent. Il cane si è ripreso in 3 giorni con terapia diuretica e ventilazione a pressione positiva di fine espirazione. Successivamente, il cane è deceduto per insufficienza cardiaca congestizia 102 giorni dopo il posizionamento dello stent, durante il quale si sono verificati episodi occasionali di tosse autolimitante. In questo paziente è stata dunque raggiunta una buona risposta clinica allo stent bronchiale, ma l'insorgenza iperacuta di edema polmonare cardiogeno si è rivelata una complicanza inaspettata e potenzialmente pericolosa per la vita. Per questo motivo, i potenziali candidati a questa procedura devono essere attentamente monitorati per la malattia cardiaca sottostante e l'improvvisa alterazione post-operatoria dello stato respiratorio ed emodinamico. Inoltre, è necessario tenere in considerazione i potenziali limiti dello stent bronchiale che includono l'"ingabbiamento" dei bronchi secondari, la malattia bronchiale infiammatoria sottostante, la risposta infiammatoria allo stent stesso, la formazione di un nido per l'infezione batterica secondaria e il distacco dello stent (Dengate et al., 2014).



**Figura 8: Immagini broncoscopiche del collasso bronchiale nel cane.**

Immagine endoscopica di (A) Collasso bronchiale e (B) Collasso del bronco principale sinistro.  
Fonte (McCarthy, 2021)

### **1.2.2 La tosse cardiaca, in assenza di edema polmonare, nei cani di taglia medio-grande**

Il meccanismo della “tosse cardiaca senza edema polmonare” nei cani di taglia medio-grande può differire da quello osservato nei cani di piccola taglia, perché i primi sviluppano raramente broncomalacia e la loro tosse può essere molto probabilmente secondaria a bronchite cronica, che è anche più comunemente osservato nei cani di taglia grande più anziani con malattie cardiache concomitanti. Infine, la tosse potrebbe anche essere attribuibile a qualsiasi altra malattia in grado di stimolare i recettori della tosse come la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), sindrome da gocciolamento post-nasale (PNDS), neoplasie, disturbi laringei, etc (Ferasin, 2019).

### **1.2.3 Strumenti diagnostici per distinguere la tosse cardiaca dalla tosse respiratoria**

I casi di malattie respiratorie e cardiache concomitanti possono trarre vantaggio da ulteriori indagini diagnostiche che comprendono le radiografie del torace, la valutazione dei marker di danno cardiaco, l'imaging avanzato come la TC, la broncoscopia o la fluoroscopia (Ferasin, 2019). Diversi studi hanno valutato l'utilità di determinare le concentrazioni plasmatiche di alcuni biomarcatori (es. endotelina-1, peptide natriuretico di tipo B, fattore natriuretico atriale e troponina cardiaca I) per la differenziazione tra tosse e/o dispnea di origine cardiaca e respiratoria nel cane (Tessier-Vetzel et al., 2006) (DeFrancesco et al., 2007) (Prošek et al., 2007). In particolare, è stato condotto uno studio per valutare l'utilità clinica del peptide natriuretico di tipo B (BNP) per la diagnosi di CHF nei cani che si presentano con tosse o dispnea. Il BNP è secreto dal muscolo cardiaco ventricolare nel plasma in risposta ad un sovraccarico di volume o pressione. I risultati hanno dimostrato che il suo valore subisce un incremento in media 10 volte superiore nei cani con CHF come causa della tosse o della dispnea rispetto ai cani con cause respiratorie. Inoltre, sebbene non ci fosse una differenza statisticamente significativa, in questo stesso studio i cani con una causa non cardiaca di tosse o dispnea con cardiopatia concomitante tendevano ad avere concentrazioni mediane di BNP più elevate rispetto ai cani con una causa non cardiaca di tosse o dispnea senza cardiopatia concomitante. Questo dimostra che la misurazione del BNP potrebbe essere utile come test aggiuntivo, da integrare con altri test diagnostici, nella gestione dei cani con tosse, dispnea o CHF (DeFrancesco et al., 2007).

Tuttavia, sebbene la valutazione dei suddetti biomarcatori possa essere utile per una rapida categorizzazione dei cani con tosse e/o dispnea in un contesto di emergenza, la radiografia toracica rimane ancora uno dei test diagnostici di rendimento più elevato per la valutazione della funzione cardiorespiratoria combinata nei cani con MMVD (Atkins, 1994) (DeFrancesco et al., 2007). La misurazione del Vertebral Heart Score (VHS) è un metodo utile ed oggettivo per determinare la dimensione della silhouette cardiaca, sulle immagini radiografiche del torace, in cani con diversi disturbi cardiovascolari (Buchanan, 1995). Uno studio condotto su cani con tosse e MMVD ha dimostrato che la cardiomegalia, interpretata come un aumento del VHS, rappresenta un indicatore diagnostico per differenziare la “tosse cardiaca” dalla “tosse di origine non cardiaca” sulla base delle radiografie toraciche. Nello specifico, un valore del VHS  $\leq 11,4$  sembra essere abbastanza accurato per l'esclusione di una tosse di origine cardiaca nei cani con MMVD (Guglielmini et al., 2009).

#### **1.2.4 La tosse cardiaca come sintomo dell'edema polmonare cardiogeno**

Un'altra definizione comunemente usata di “tosse cardiaca” è la tosse come risultato diretto di insufficienza cardiaca congestizia (CHF), sotto forma di edema polmonare cardiogeno (Ferasin, 2019).

È innanzitutto necessario definire cosa si intende per insufficienza cardiaca congestizia (CHF) sinistra. Il cuore ha due funzioni meccaniche fondamentali che sono essenziali per il funzionamento del sistema circolatorio. Una è quella di espellere abbastanza sangue nell'aorta e nelle arterie polmonari con forza sufficiente per soddisfare i requisiti di perfusione dei tessuti. L'altra è quella di ricevere sangue dalle vene polmonari e sistemiche, in modo da fornire un adeguato drenaggio dei letti capillari polmonari e sistemici e mantenere un'adeguata distribuzione del pool sanguigno circolante (Scollan, 2017).

L'insufficienza cardiaca può essere definita come lo stato fisiopatologico in cui il cuore, a causa di anomalie strutturali o funzionali, non è più in grado di riempirsi o espellere correttamente il sangue. In questo modo non è in grado di soddisfare le esigenze metaboliche dei tessuti periferici o può farlo solo a fronte di elevate pressioni di riempimento (Oyama, 2010). Non si tratta dunque di una malattia in sé, ma è una condizione che può derivare da una patologia cardiaca, ad esempio in caso di

compromissione funzionale del miocardio, delle valvole cardiache o del pericardio o come conseguenza di una maggiore resistenza all'espulsione (Scollan, 2017).

Nella fase iniziale della malattia cardiaca, l'attivazione di meccanismi compensatori rappresenta un tentativo di mantenere la normale prestazione cardiaca. Questi meccanismi includono: l'aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico e la riduzione dell'attività del parasimpatico, il rimodellamento e l'ipertrofia del miocardio, la necrosi e l'apoptosi dei miociti cardiaci, alterazioni nella contrattilità del miocardio, l'attivazione di vie neuro-ormonali e anomalie nella produzione di energia del miocardio. Con il progredire della malattia, questi meccanismi contribuiscono allo sviluppo di segni clinici di insufficienza cardiaca, come distress respiratorio, tosse e intolleranza all'esercizio, nonché a risultati anormali dell'esame obiettivo, come tachicardia, soffi cardiaci, crepitii e ascite. Nella maggior parte dei casi, i segni predominanti di insufficienza cardiaca si manifestano come insufficienza cardiaca congestizia (o insufficienza all'indietro). L'insufficienza cardiaca congestizia (CHF) sinistra è una sindrome clinica comune e spesso fatale nei cani, che si verifica più comunemente come conseguenza della MMVD e della DCM, e il suo segno distintivo è la comparsa di edema polmonare (Schober et al., 2010).

Questo si verifica attraverso l'attivazione di una serie di meccanismi di compensazione che comprendono l'aumento della resistenza vascolare sistemica attraverso la vasocostrizione, la ritenzione di sodio e acqua e l'attivazione delle vie neuro-ormonali, compreso il sistema nervoso simpatico e l'asse renina angiotensina-aldosterone. Questo avviene a discapito di un aumento delle pressioni atriali, con conseguente aumento della pressione idrostatica capillare e accumulo di liquidi negli spazi interstiziali (edema polmonare) o nelle cavità corporee (versamento pleurico o ascite) (Luis Fuentes, 2010). Tuttavia, la capacità delle vene splancniche, dove risiede il 70% del sangue circolante, è molto maggiore di quella della circolazione polmonare ed è completata da un'estesa rete di canali linfatici sistemici. Di conseguenza, la pressione aumenta lentamente nei letti capillari sistemici e le manifestazioni di congestione del lato destro tendono a svilupparsi lentamente. Al contrario, poiché la capacità delle vene polmonari è piccola, variazioni relativamente piccole del volume sanguigno o della sua distribuzione possono causare un rapido aumento della pressione venosa polmonare e sviluppo di edema polmonare cardiogeno (Scollan, 2017).

#### **1.2.4.1 Prove a favore e a sfavore della tosse come sintomo principale di CHF**

La tosse è riportata tra i sintomi clinici di insufficienza cardiaca e, in molti libri di testo di veterinaria, è comunemente associata alla presenza di edema polmonare cardiogeno nei cani (Ferasin, 2019). Tuttavia, come già spiegato precedentemente, la tosse può essere evocata dalla stimolazione dei recettori localizzati nella laringe, nella trachea o nei grossi bronchi, mentre l'irritazione dei piccoli bronchi, bronchioli e alveoli non provoca la tosse. Infatti, il flusso luminale nel tratto respiratorio inferiore sarebbe troppo basso per generare forze di taglio sufficienti per rimuovere il muco e i detriti dalle vie aeree inferiori. Pertanto, secondo queste osservazioni, la presenza di liquido negli spazi alveolari o interstiziali non dovrebbe innescare la tosse nei pazienti con edema polmonare, a meno che la quantità di liquido non sia abbastanza grave da accumularsi nelle vie aeree superiori. Questo fenomeno di solito si osserva solo nei cani con edema polmonare cardiogeno molto grave o iperacuto, in cui l'accumulo di fluido determina la comparsa di tosse morbida e umida accompagnata da espettorato schiumoso color sangue (Ferasin et al., 2013).

Sono stati condotti diversi studi per cercare di determinare se esiste un collegamento tra la tosse e l'edema polmonare cardiogeno nel cane. Uno studio retrospettivo su 369 cani DCM e CHF ha riportato che il 64% dei soggetti presentava tosse, di cui circa il 90% erano cani di taglia medio-grande (Martin et al., 2009). Inoltre, un'indagine sull'insufficienza cardiaca secondaria a malattia della valvola mitrale ha dimostrato che l'85% dei 366 cani, con peso corporeo medio di 7,5 kg, presentava tosse, con circa la metà che manifestava episodi di tosse frequenti o molto frequenti all'esordio dell'insufficienza cardiaca cronica (Chetboul et al., 2017).

Tuttavia, è necessario sottolineare che ci sono altre spiegazioni plausibili, e forse più probabili, che spiegano l'insorgenza della tosse in questi pazienti rispetto al solo edema polmonare. I cani di piccola taglia sono suscettibili a malattie concomitanti delle vie aeree e questo non è stato attivamente escluso come causa di tosse in questi studi. Nei cani di grossa taglia con DCM, come il Dobermann, l'edema polmonare fulminante può essere così esteso da innescare i recettori della tosse a livello medio-alto nell'albero bronchiale. Questi pazienti spesso presentano uno scompenso acuto con grave dispnea/tachipnea e sforzo espiratorio che potrebbe essere interpretato erroneamente come una "tosse leggera" (Ferasin, 2019).

Infatti, sebbene storicamente la "tosse cardiaca" sia stata considerata uno dei segni distintivi di CHF, molti studi sembrano dimostrare il contrario. Un dato interessante dalla

medicina umana è quello ottenuto da uno studio che valuta il valore predittivo positivo (PPV) della tosse. Il PPV, in questo contesto, valuta l'accuratezza della tosse come predittore di CHF nell'uomo. La tosse rappresenterebbe un fattore predittivo completamente accurato di CHF se il PPV fosse del 100%, invece il PPV della tosse riportato in questo studio era solo del 43%, con una specificità del 61%, evidenziando la frequenza dei falsi positivi (Morrison et al., 2002).

Allo stesso modo, l'unico studio specificamente progettato per identificare una relazione tra tosse e MMVD nei cani non ha dimostrato un'associazione statistica tra tosse e CHF identificata dall'evidenza radiologica di edema polmonare cardiogeno. Sempre dallo stesso studio emerge un'altra osservazione importante, ovvero che i cani con edema polmonare presentavano nel 100% dei casi dispnea o tachipnea, a sostegno del fatto che la tosse isolata (senza dispnea o tachipnea) è un segno molto improbabile di CHF nei cani (Ferasin et al., 2013). Questa osservazione sarebbe compatibile con le osservazioni sui pazienti umani, nei quali i sintomi comuni di CHF includono affaticamento, dispnea, edema periferico e intolleranza all'esercizio, mentre la tosse è considerata solo un segno minore. La stessa cosa vale anche per altre specie domestiche affette da CHF, come il gatto o il cavallo, in cui la tosse è un reperto raro, mentre la dispnea o la tachipnea rappresentano il reperto più comunemente riportato (Ferasin et al., 2013).

Uno studio, sulla valutazione delle variabili cliniche ed ecocardiografiche necessarie per determinare la presenza di insufficienza cardiaca nei cani, ha indicato che l'aumento della frequenza respiratoria ha un potere predittivo relativamente alto per l'CHF nei cani con DCM e MMVD, sebbene necessiti di ulteriori studi per apprezzarne appieno il valore diagnostico (Schober et al., 2010).

Infine, uno studio sulle caratteristiche prognostiche nei cani con MMVD non ha riportato la tosse come una variabile significativa che influisce sulla sopravvivenza, indicando che la tosse non è un indicatore importante della gravità della CHF in questi pazienti (Borgarelli et al., 2008).

Un ulteriore fattore di confondimento per la comprensione dei meccanismi della tosse nei cani con MMVD è la risposta clinica positiva osservata in alcuni pazienti dopo la somministrazione di furosemide. In realtà sembra possano esserci diversi meccanismi in grado di spiegare questa risposta. Oltre alle proprietà diuretiche, la furosemide può anche fornire effetti antinfiammatori e antitussigeni che possono determinare una soddisfacente inibizione della tosse nei pazienti con malattie cardiache, indipendentemente dalla possibile presenza (o assenza) di edema polmonare (Ferasin, 2019). In riferimento

all'effetto antinfiammatorio, questo avviene attraverso l'inibizione della produzione e del rilascio di citochine (IL6 e IL-8) e del fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  dalle cellule mononucleate periferiche, in questo modo si ottiene un effetto benefico locale sullo squilibrio nel rapporto tra le diverse citochine nel tessuto infiammato, migliorando così la sensibilità delle cellule bersaglio ai glucocorticoidi endogeni (Prandota, 2002). Per quanto riguarda l'effetto antitussigeno invece, è stato analizzato il meccanismo attraverso il quale l'inalazione di furosemide ha effetto inibitorio sulla tosse. Si ipotizza che l'inalazione di furosemide determini l'attivazione dei recettori di stiramento polmonare, con conseguente rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree, e l'inibizione dei recettori irritanti, con conseguente inibizione di tosse e broncocostrizione (Sudo et al., 2000).

Anche il tipico auto-miglioramento dei cani con tracheo-bronchite infettiva può portare a credere erroneamente che la somministrazione di furosemide possa essere la spiegazione del miglioramento clinico. Infine, non è irrealistico ritenere che la contrazione del volume plasmatico che segue la diuresi farmacologica provochi una riduzione della pressione dovuta alla cardiomegalia, che a sua volta può ridurre la stimolazione meccanica dei recettori della tosse delle vie aeree contigue (Ferasin et al., 2013).

In conclusione, sulla base delle pubblicazioni scientifiche, la tosse dovrebbe continuare a rimanere elencata come segno clinico di CHF, ma isolatamente ha una bassa specificità per le malattie cardiache e i medici non dovrebbero fare affidamento su questo segno clinico per diagnosticare malattie cardiache o insufficienza cardiaca. I cani con CHF possono tossire, ma la causa potrebbe non essere sempre l'edema polmonare ed è probabile che altre caratteristiche della malattia cardiaca, o una concomitante malattia delle vie aeree inferiori, abbiano un ruolo nella "tosse cardiaca". Il miglior segno clinico per predire CHF è l'aumento della frequenza respiratoria al di sopra dell'intervallo di riferimento a riposo e durante il sonno, che si verifica frequentemente senza tosse concomitante (Schober et al., 2011).

### **1.2.5 Evidenze attuali sulla tosse cardiaca**

Riassumendo quanto detto finora, è molto probabile che in caso di malattie cardiache e respiratorie concomitanti entrambe partecipino al meccanismo di induzione della tosse. Questo è vero soprattutto per i cani anziani e di piccola taglia in cui la cardiomegalia e la malattia delle vie aeree concomitanti rappresentano i fattori di morbilità più importanti per la comparsa della tosse. Infatti, l'elevata prevalenza di broncomalacia è probabilmente

indipendente dall'elevata prevalenza di MMVD, ma la sua espressione clinica, potrebbe essere influenzata dalla malattia cardiaca sottostante e, più specificamente, dalla cardiomegalia associata (Ferasin, 2019). Uno studio molto recente, che sfrutta indagini di diagnostica avanzata, sembra dimostrare che la cardiomegalia contribuisca al collasso delle vie aeree e alla esacerbazione della tosse. Lo studio mirava a valutare l'associazione tra la cardiomegalia (definita mediante l'aumento del VHS alla radiografia), la dilatazione LA (definito dall'aumento del rapporto LA/Ao all'ecocardiografia) e il restringimento bronchiale in un gruppo di cani con tosse e soffi cardiaci utilizzando la TC sotto sedazione. I risultati dimostrano che esiste un rapporto inversamente proporzionale tra le dimensioni di LA e VHS e il diametro bronchiale, confermando il contributo della cardiomegalia nel meccanismo di induzione della tosse (Lebastard et al., 2021).

Anche in caso di edema polmonare cardiogeno dovrebbe essere presa in considerazione la cardiomegalia per spiegare la presenza della tosse. La cardiomegalia induce una compressione dorsale meccanica della trachea e/o dei bronchi principali che, soprattutto se in combinazione con una sottostante malattia delle vie aeree, determina il meccanismo della tosse. Infatti, sulla base della fisiopatologia, l'edema polmonare deve essere grave e fulminante per causare tosse, e questo è ciò che accade in condizioni come la DCM, in particolare nei cani di grossa taglia come il Dobermann, in cui l'edema può essere così esteso da innescare i recettori della tosse a livello medio-alto nell'albero bronchiale (Ferasin, 2019).

In conclusione, il termine "tosse cardiaca" dovrebbe essere considerato un termine improprio, poiché affinché avvenga l'induzione del riflesso della tosse deve sempre avvenire la stimolazione dei suoi recettori a livello delle vie aeree, sia nei pazienti cardiaci che non cardiaci (Ferasin, 2019).

## **2 STUDIO RETROSPETTIVO**

---

L'obiettivo del presente studio retrospettivo è quello di descrivere la popolazione canina riferita presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico (OVUD) per tosse. In particolare, descrivere l'associazione tra la presenza di tosse e le sue potenziali cause e, soprattutto, confrontare i pazienti con tosse di origine non cardiaca e quelli con tosse cardiaca (dovuta alla presenza di insufficienza cardiaca congestizia sotto forma di congestione polmonare e/o edema polmonare cardiogeno).

### **2.1 MATERIALI E METODI**

Lo studio è stato condotto retrospettivamente su una popolazione di cani riferiti presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico (OVUD) del Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie dell'Università di Parma in un periodo compreso tra il 1° gennaio 2018 e il 1° maggio 2021.

#### **2.1.1 Raccolta dati**

I dati raccolti sono stati ottenuti attraverso l'utilizzo del software di raccolta dati dell'OVUD. Al fine della ricerca è stata utilizzata un'unica parola chiave, ovvero "tosse". In questo modo è stato possibile individuare i pazienti riferiti presso l'OVUD per tosse nel corso dei 3 anni considerati in questo studio. L'unico criterio di inclusione era che la tosse fosse presente in anamnesi e che rappresentasse il sintomo principale per il quale l'animale veniva riferito alla struttura.

#### **2.1.2 Metodologia di studio**

Per ciascun paziente incluso nello studio sono stati raccolti dati riguardo il segnalamento, l'anamnesi e l'iter diagnostico.

Per quanto riguarda il segnalamento e l'anamnesi sono stati considerati i seguenti parametri:

- Sesso

- Et 
- Razza
- Peso
- Body Condition Score (BCS)
- Reparto di referenza
- Frequenza della tosse espressa come sporadica (non tutti i giorni); frequente (almeno una volta al giorno); insistente (pi  volte al giorno).

Per quanto concerne l'iter diagnostico sono stati presi in esame gli eventuali accertamenti eseguiti:

- Esame radiografico del collo e/o del torace
- Esame ecocardiografico
- Esame endoscopico delle vie aeree
- Esami parassitologici (Test di Baermann e Test SNAP 4Dx)
- Tomografia computerizzata

Sulla base dei dati presenti in cartella e alla diagnosi, i cani sono stati divisi in pazienti con tosse di origine non cardiaca o tosse secondaria a causa cardiaca (congestione venosa polmonare, edema polmonare e/o versamento pleurico cardiogeno).

### **2.1.3 Metodo statistico**

Tutti i dati raccolti sono stati inseriti in un foglio di calcolo (*Microsoft Excel, Microsoft Corporation Redmond, USA*). La distribuzione delle variabili continue   stata valutata utilizzando il test di *Shapiro-Wilk-normality test*. I dati ottenuti per et , BCS e peso sono stati espressi, sulla base della loro distribuzione non normale, come mediana (range minimo-massimo). Il *test di Mann-Whitney*   stato utilizzato per confrontare le variabili continue dei cani con tosse non cardiaca vs. i cani con tosse cardiaca. Le variabili categoriche sono state comparate utilizzando il test del Chi-quadrato. I risultati sono stati considerati statisticamente significativi per un *P value* < 0.05. L'analisi statistica   stata eseguita utilizzando il *software* statistico MedCalc, versione 18.10.2, Ostend, Belgio.

## 2.2 RISULTATI

### 2.2.1 Caratteristiche di base, segnalamento e anamnesi

Tra il 1° gennaio 2018 e il 1° maggio 2021, gli accessi effettuati presso l'OVUD per sintomatologia riconducibile a tosse sono stati 423 (di cui 408 pazienti diversi). La popolazione presa in esame (n = 423) era costituita da 234 maschi (57,4%) e 174 femmine (42,6%). L'età mediana alla presentazione era di 124 mesi (range 3 – 247). Il peso corporeo era compreso in un range tra 1,9 kg e 72 kg (mediana 10 kg); il BCS variava in un range tra 2/9 e 9/9 (mediana 5/9).

La popolazione comprendeva cani appartenenti a 65 razze diverse (Tabella 2): meticcio (n = 153, 36,2%); Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) (n = 32, 7,6%); Chihuahua (n = 19, 4,5%); Jack Russel Terrier (n = 13, 3%); Barboncino (n = 12, 2,8%); Pinscher (n = 11, 2,6%); Maltese e Labrador (n = 10, 2,4%); Barbone nano (n = 9, 2,1%); Golden Retriever e Boxer (n = 8, 1,9%); Setter inglese, Carlino e Segugio italiano (n = 7, 1,6%); Cocker Spaniel, Bulldog inglese e Yorkshire Terrier (n = 6, 1,4%); Shih-tzu, Schnauzer nano, Bovaro del bernese e Breton (n = 5, 1,2%); Pastore Tedesco, Bassotto nano, West Highland White Terrier, American Staffordshire Terrier, Lagotto e Bichon a poil frisé (n = 4, 0,95%); Pastore maremmano, Spitz nano di Pomerania, Pastore belga Malinois e Beagle (n = 3, 0,71%); Collie, Dobermann, Volpino di Pomerania, Segugio maremmano, Epagneul Breton, Border Collie, Volpino italiano, Pechinese, Pastore austriaco e Alpenländische dachshunde (n = 2, 0,47%); Pastore del Caucaso, Bolognese, Dogo Argentino, Pointer, Russisk Toy, Mastif, Coton de Tulear, Chow chow, Lupo cecoslovacco, Pit bull, Weimaraner, Gordon Setter, Spinone italiano, Rottweiler, Barbone medio, Barbone Toy, Dogue de Bordeaux, Spitz finlandese, Basset Hound, Bassotto, Bull Terrier inglese, Fox Terrier, Airedale Terrier e Riesenschnauze (n = 1, 0,24%).

N = 174 cani (41,1%) sono stati riferiti alla cardiologia; 146 (34,5%) alla medicina interna e 85 (20%) al pronto soccorso.

Sulla base delle informazioni riportate in anamnesi, in 114 casi (26,9%) non è stato possibile definire la frequenza della tosse, in 57 (13,5%) la tosse era sporadica, in 177 (41,8%) era frequente e in 75 (17,7%) era insistente.

Razza	N casi	% sul tot
Meticcio	153	36,17%
Cavalier King Charles Spaniel	32	7,57%
Chihuahua	19	4,49%
Jack Russel Terrier	13	3,07%
Barboncino	12	2,84%
Pinscher	11	2,60%
Maltese	10	2,36%
Labrador	10	2,36%
Barbone nano	9	2,13%
Golden Retriever	8	1,89%
Boxer	8	1,89%
Altre*	138	32,62%
	<b>423</b>	<b>100,00%</b>

**Tabella 2: Il numero di cani, riferiti per tosse presso l'OVUD tra il 1° gennaio 2018 e il 1° maggio 2021, per ciascuna delle razze maggiormente rappresentate.**

Altre\*: comprende tutte le razze che sono rappresentate da meno di 8 casi ciascuna. Nel dettaglio: Setter inglese, Carlino e Segugio italiano (n = 7, 1,6%); Cocker Spaniel, Bulldog inglese e Yorkshire Terrier (n = 6, 1,4%); Shih-tzu, Schnauzer nano, Bovaro del bernese e Breton (n = 5, 1,2%); Pastore Tedesco, Bassotto nano, West Highland White Terrier, American Staffordshire Terrier, Lagotto e Bichon a poil frisé (n = 4, 0,95%); Pastore maremmano, Spitz nano di Pomerania, Pastore belga Malinois e Beagle (n = 3, 0,71%); Collie, Dobermann, Volpino di Pomerania, Segugio maremmano, Epagneul Breton, Border Collie, Volpino italiano, Pechinese, Pastore austriaco e Alpenländische dachshunde (n = 2, 0,47%); Pastore del Caucaso, Bolognese, Dogo Argentino, Pointer, Russisk Toy, Mastif, Coton de Tulear, Chow chow, Lupo cecoslovacco, Pit bull, Weimaraner, Gordon Setter, Spinone italiano, Rottweiler, Barbone medio, Barbone Toy, Dogue de Bordeaux, Spitz finlandese, Basset Hound, Bassotto, Bull Terrier inglese, Fox Terrier, Airedale Terrier e Riesenschnauze (n = 1, 0,24%).

Sulla base della diagnosi riportata, dei 423 casi compresi in questo studio: 331 (78,2%) avevano tosse di origine non cardiaca, 43 (10,2%) avevano tosse di origine cardiaca, mentre in 49 (11,6%) non è stato possibile definire la causa della tosse (Figura 9).

## 2.2.2 Casi di tosse di origine non cardiaca

I casi di tosse di origine “non cardiaca” erano 331 (il 78,2% dei 423 casi totali), e comprendevano 182 maschi (56,7%) e 139 femmine (43,3%). L’età mediana alla presentazione era di 122 mesi (range 3 – 247). Questa sottopopolazione comprendeva cani appartenenti a 57 razze diverse e, anche in questo caso, la maggior parte erano meticci (n = 117, 35,3%), seguiti dal CKCS (n = 21, 6,4%), dal Chihuahua (n = 15, 4,5%) e dal Jack Russel Terrier (n = 13, 3,9%). Il peso corporeo alla presentazione era compreso in un range tra 2,1 kg e 72 kg (con una mediana di 10 kg).

In riferimento all’iter diagnostico, 219 cani (66,2%) sono stati sottoposti alle radiografie del collo e/o del torace, 154 cani (46,5%) sono stati sottoposti all’esame ecocardiografico, 23 cani (6,9%) sono stati sottoposti all’esame endoscopico delle vie aeree e 25 cani (7,5%) sono stati sottoposti agli esami parassitologici.

Sulla base della diagnosi, le patologie responsabili della comparsa di tosse erano:

- Patologie degenerative (tracheomalacia, broncomalacia, tracheobroncomalacia, paralisi laringea, collasso tracheale, collasso bronchiale, broncoectasia, sindrome brachiocefalica, *etc*): n = 176, (53,2%);
- Patologie infiammatorie (riniti, laringiti, faringiti, tracheiti, bronchiti, tracheobronchiti, broncopolmoniti, polmoniti, ascessi polmonari, CE cronici, *etc*), infettive (forme virali, filariosi cardiopolmonare e altri parassiti polmonari, *etc*) e allergiche (bronicospasmo, broncopneumopatia eosinofila, *etc*): n = 120, (36,2%)
- Forme neoplastiche (neoplasie polmonari, neoplasie mediastiniche e metastasi polmonari): n = 15, (4,5%);
- Patologie gastrointestinali con rigurgito (esofagiti, stenosi esofagea, dilatazione esofagea, *etc*): n = 3, (0,9%);
- Condizioni miscellanee: versamento pleurico (n = 5), polmonite da aspirazione (n = 5), ernia diaframmatica (n = 2), tromboembolismo polmonare (n = 2), edema polmonare non cardiogeno (n = 1), sialocele (n = 1), ascesso odontogenico (n = 1);

Dei cani con tosse di origine non cardiaca, in 157 (47,3%) vi era concomitante patologia cardiovascolare:

- n = 142 (90,4%) erano affetti da MMVD (43/142 [30,3%] ACVIM B1, 34/142 [23,9%] ACVIM B2, 57/142 [40,1%] ACVIM C, 4/142 [2,8%] ACVIM D, mentre per 1/142 [0,64%] non è stato possibile definire la classe ACVIM in base alle informazioni a disposizione)

- n = 15 (9,5%) erano affetti da ipertensione polmonare (HP): di questi 2/15 avevano solo HP (grave in entrambi i casi), mentre 13/15 avevano HP (2 lieve, 5 moderata, 6 grave) e concomitante MMVD
- n = 5 (3,2%) erano affetti da cardiomiopatia a fenotipo ipocinetico dilatato
- n = 5 (3,2%) erano affetti da una cardiomiopatia con alterazione del ritmo
- n = 2 (1,3%) presentavano una neoplasia cardiaca
- n = 1 (0,6%) presentava persistenza dell'arco aortico (PRRA)

### 2.2.3 Casi di tosse di origine cardiaca

I cani con tosse di origine cardiaca, dovuta alla presenza di insufficienza cardiaca congestizia sotto forma di congestione polmonare e/o edema polmonare cardiogeno, erano 43 (il 10,2% dei 423 casi totali) e comprendevano 28 maschi (65%) e 15 femmine (35%). L'età mediana alla presentazione era di 138 mesi (range 45 - 193); il peso mediano era 8,8 Kg (range 1,9-39,5 Kg).

Questa sottopopolazione comprendeva cani appartenenti a 15 razze diverse: meticcio (n = 16, 37,2%); Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) (n = 8, 18,6%); Chihuahua (n = 3, 7%); Maltese, Schnauzer nano, Breton e Bichon a poil frisè (n = 2, 4,6%); Barboncino, Pinscher, Segugio italiano, Pastore belga Malinois, Dobermann, Pechinese, Chow chow e Spitz finlandese (n = 1, 2,3%).

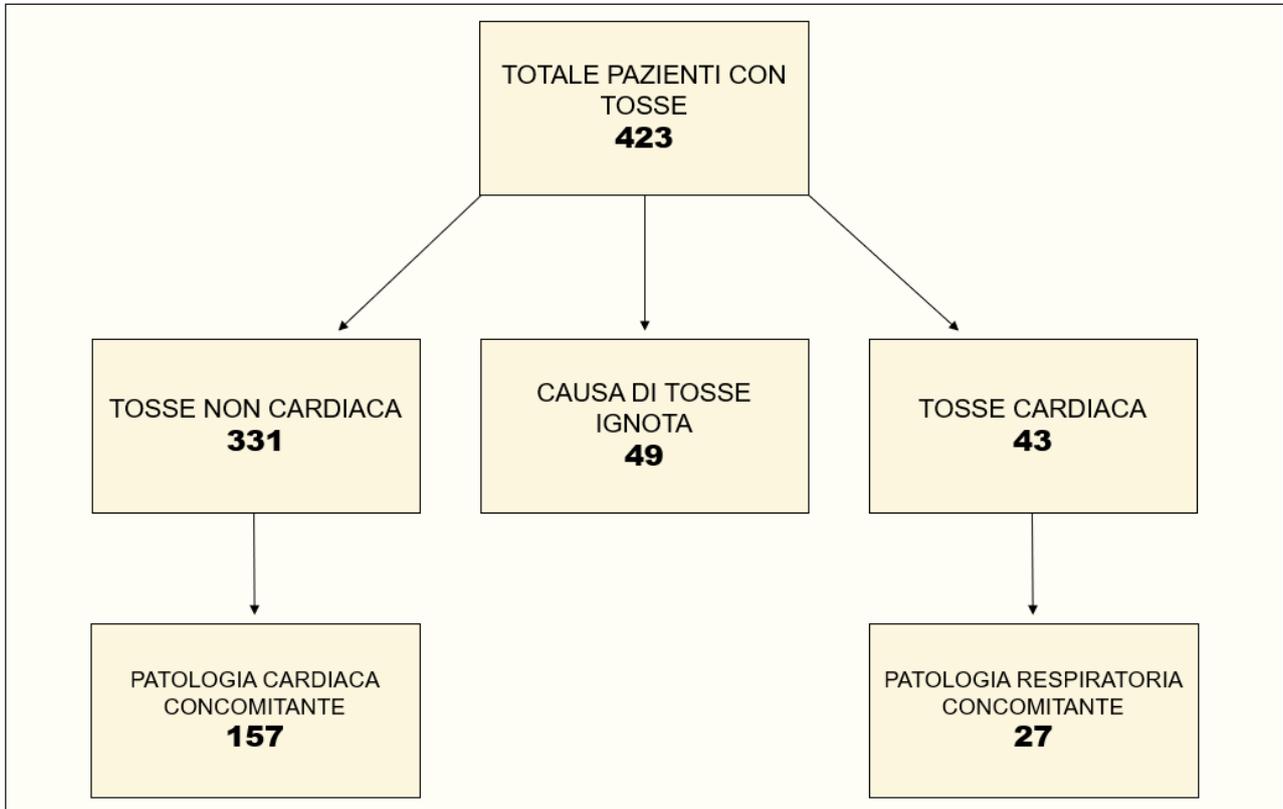
I cani appartenenti a questa sottopopolazione erano affetti dalle seguenti patologie cardiache:

- n = 40 (93%) presentava MMVD (1/40 [2,5%] ACVIM B2, 38/40 [95%] ACVIM C, 1 [2,5%] ACVIM D) e di questi il n = 5 (13,1%) presentava concomitante HP (2//5 [40%] moderata, 1/5 [20%] grave)
- n = 1 (2,3) presentava cardiomiopatia a fenotipo ipocinetico dilatato
- n = 1 (2,3%) presentava una cardiomiopatia
- n = 1 (2,3%) presentava una massa cardiaca ventricolare

Dal punto di vista radiografico i cani con tosse di origine cardiaca presentavano: edema polmonare cardiogeno n = 37 (86,1%); congestione venosa polmonare n = 6 (13,9%).

Nel 72,1% (n = 31) del totale dei cani con tosse di origine cardiaca era presente concomitante sintomatologia riconducibile a dispnea/tachipnea.

Nel 62,8% dei cani con tosse di origine cardiaca era presente una concomitante patologia dell'apparatore respiratorio (tracheomalacia, broncomalacia, collasso tracheale, collasso bronchiale).



**Figura 9: Diagramma riassuntivo dei casi riferiti presso l'OVUD per tosse tra il 1° gennaio 2018 e il 1° maggio 2021**

## **2.2.4 Confronto tra i casi di tosse di origine non cardiaca e i casi di tosse cardiaca**

I due gruppi di pazienti con tosse di origine non cardiaca e con tosse cardiaca sono stati confrontati per le seguenti variabili: sesso, età, peso, BCS e frequenza della tosse.

Nel confronto della variabile «sesso» tra i pazienti con tosse di origine non cardiaca (182 maschi [56,7%] e 139 femmine [43,3%]) e i pazienti con tosse cardiaca (28 maschi [65%] e 15 femmine [35%]), non c'era una differenza significativa ( $P = 0,4$ ).

Nel confronto della variabile continua «età» tra i pazienti con tosse di origine non cardiaca (mediana 122 mesi) e i pazienti con tosse cardiaca (mediana 138 mesi), c'era una differenza significativa ( $P = 0,02$ ).

Nel confronto della variabile continua «peso» tra i pazienti con tosse di origine non cardiaca (mediana 10Kg) e i pazienti con tosse cardiaca (mediana 8,8Kg), non c'era una differenza significativa ( $P = 0,1$ ).

Nel confronto della variabile continua BCS tra i pazienti con tosse di origine non cardiaca (mediana 5/9) e i pazienti con tosse cardiaca (mediana 5/9), non c'era una differenza significativa ( $P = 0,58$ ).

Infine, nella distribuzione della variabile «frequenza tosse» tra il gruppo dei pazienti con tosse di origine non cardiaca e i pazienti con tosse cardiaca, non c'era differenza significativa ( $P = 0,2$ ).

## **2.3 DISCUSSIONE**

La tosse è un'importante funzione fisiologica per preservare il normale stato di salute delle vie respiratorie (Ferasin, 2017); tuttavia, quando eccessiva e inappropriata, può emergere come un sintomo di presentazione primaria di molte malattie fino ad influenzare la qualità della vita interferendo con il sonno, la respirazione, l'esercizio fisico e con la capacità di alimentarsi e di bere (Ferasin, 2019). Trattandosi di un sintomo che colpisce frequentemente gli animali da compagnia, risulta sicuramente necessario conoscere quali sono le cause più comuni di tosse e qual è l'iter diagnostico più corretto per giungere alla diagnosi. Sono stati condotti molti studi sulla tosse, soprattutto con lo scopo di indagare la sua eventuale associazione con la MMVD e CHF; tuttavia, sono pochi gli studi che forniscono un quadro di insieme sulle sue potenziali cause. In questo studio è stata

descritta la popolazione afferita presso l'OVUD per tosse come principale sintomo, nel periodo tra il 1° gennaio 2018 e il 1° maggio 2021.

Nel periodo preso in esame, sono stati riferiti 423 cani per tosse come sintomo principale. I cani erano per lo più adulti o anziani e di piccola-media taglia, le razze più rappresentate erano i meticci (36,2%), seguiti dal CKCS (7,6%) e dai Chihuahua (4,5%).

Sulla base degli accertamenti condotti, la popolazione è stata divisa in due gruppi: uno costituito dai casi con tosse di origine non cardiaca, che rappresenta il gruppo più grande (n = 331, 78,2%) ed uno costituito dai casi di tosse di origine cardiaca, in cui è presente una condizione di congestione polmonare e/o edema polmonare cardiogeno (n = 43, 10,2%). Nei restanti pazienti (n = 49, 11,6%) non è stato possibile definire la causa della tosse sulla base dei dati riportati in cartella clinica.

È interessante notare che quasi la metà dei cani con tosse (43,3%) è stata riferita per un accertamento cardiologico, tuttavia solo il 10,6% dei cani presentava tosse di origine cardiaca, dovuta cioè alla presenza di insufficienza cardiaca congestizia. Questo dato dipende probabilmente dal fatto che la tosse è spesso riportata tra i sintomi clinici di insufficienza cardiaca e, in molti libri di testo di veterinaria, è comunemente associata alla presenza di edema polmonare cardiogeno nei cani (Ferasin, 2019). Tuttavia, poiché l'irritazione dei piccoli bronchi, dei bronchioli e degli alveoli non è in grado di determinare la comparsa di tosse, la presenza di liquido negli spazi alveolari o interstiziali non dovrebbe innescare la tosse nei pazienti con edema polmonare, a meno che la quantità di liquido non sia abbastanza grave da accumularsi nelle vie aeree superiori (Ferasin et al., 2013). È quindi necessario sottolineare che ci sono altre spiegazioni plausibili, e forse più probabili, che possono spiegare l'insorgenza della tosse in questi pazienti rispetto al solo edema polmonare. Innanzitutto, i cani di piccola taglia e anziani sono suscettibili a concomitanti malattie delle vie aeree, che rappresentano il maggior fattore di rischio per la comparsa di tosse (Ferasin, 2019). Anche nel nostro studio, infatti, basandosi sugli esiti dell'esame radiografico del torace condotto sui cani con tosse cardiaca, è stata evidenziata la presenza di una concomitante patologia degenerativa a carico dell'apparato respiratorio nel 62,8% dei soggetti.

La tosse cronica nel cane geriatrico di piccola taglia rappresenta spesso un dilemma diagnostico e terapeutico: questi cani hanno spesso soffi cardiaci associati alla MMVD e molti sono anche affetti da malattie delle vie aeree (Singh et al., 2012). Infatti, la cardiomegalia e la malattia delle vie aeree concomitanti (come il collasso tracheale, bronchite cronica e tracheobroncomalacia) rappresentano i fattori di morbilità più

importanti per la comparsa della tosse (Ferasin, 2019), e i risultati di questo studio sembrano confermarlo.

Nella nostra popolazione, su 211/423 pazienti riferiti al reparto di cardiologia, solo 29 presentavano tosse di origine cardiaca. In seguito all'esame ecocardiografico, 114/211 cani sono stati sottoposti anche ad esame radiografico del torace per indagare la causa della tosse. Considerando la popolazione totale, l'esame radiografico del torace è stato eseguito in 285/423 cani, mentre solo in una piccola percentuale di pazienti sono state condotte indagini diagnostiche di secondo livello quali endoscopia (n = 4) e TC (n = 13).

Dai dati raccolti si può dire che la radiologia toracica rimane l'esame di elezione per la diagnosi delle patologie respiratorie e per definire l'eziologia del sintomo tosse.

Analogamente a quanto riportato in letteratura, anche nel nostro studio, la patologia respiratoria più frequente nella popolazione era la tracheobroncomalacia-collasso tracheale e bronchiale, che rappresentava il 53,2% nei pazienti con tosse non cardiaca e il 62,8% nei pazienti con tosse di origine cardiaca.

Si è osservata un'ampia sovrapposizione tra le due popolazioni in esame: molti pazienti con tosse di origine non cardiaca presentavano anche una cardiopatia precedentemente diagnosticata (47,3%), viceversa, molti pazienti portati per tosse di origine cardiaca, presentavano come comorbidità una patologia cronica dell'albero respiratorio (62,8%).

La sovrapposizione delle due popolazioni è evidente anche dal fatto che non sono state osservate differenze di razza, sesso, peso, BCS e gravità del sintomo tosse tra i due gruppi. L'unica differenza riscontrata è relativamente all'età: i cani con tosse di origine cardiaca erano più anziani dei cani con tosse di origine non cardiaca. Questa differenza è da attribuire al fatto che la popolazione dei cani cardiopatici in esame era costituita prevalentemente da cani con MMVD, che è una patologia cronica degenerativa delle valvole cardiache, che colpisce i cani di età avanzata (Borgarelli et al., 2008), così come da patologie croniche dell'albero respiratorio. Tra i pazienti con tosse non cardiaca, invece, vi erano diversi cuccioli o cani molto giovani con tosse di natura infettiva, che abbassavano la media dell'età in questo gruppo.

Un importante fattore che andrebbe considerato come causa di tosse nei cani con MMVD e patologia delle alte vie aeree, è la dilatazione dell'atrio sinistro (Ferasin et al., 2013). L'atrio sinistro, quando dilatato, determina infatti una compressione sul bronco sinistro ed uno spostamento dorsale della trachea. Nel nostro studio non è stato possibile valutare questo aspetto per la mancanza dei dati ecografici in un'ampia percentuale dei pazienti con tosse di origine non cardiaca.

Infine, diversi studi hanno dimostrato che il miglior segno clinico per predire CHF è l'aumento della frequenza respiratoria al di sopra dell'intervallo di riferimento a riposo e durante il sonno (Schober et al., 2011), e che la tosse isolata (senza dispnea o tachipnea) è un segno molto improbabile di CHF nei cani (Ferasin et al., 2013). Questo aspetto è stato valutato anche in questo studio retrospettivo e, sulla base delle informazioni riportate in anamnesi e della visita clinica, è stato evidenziato che il 72,1% dei soggetti con edema polmonare cardiogeno e/o congestione polmonare aveva alla presentazione dispnea/tachipnea associata a tosse. Questo conferma l'importanza della dispnea/tachipnea come sintomo associato a edema polmonare cardiogeno, indipendentemente dalla presenza di tosse che potrebbe essere dovuto a concomitanti patologie a carico delle vie aeree. La presenza di dispnea in alcuni studi è presente nella totalità dei pazienti con edema polmonare cardiogeno, in questo studio solo il 70% dei cani con CHF presentava all'anamnesi dispnea o tachipnea. Questo risultato potrebbe essere attribuito al fatto che nel gruppo dei cani con tosse di origine cardiaca sono stati inseriti anche i cani con congestione venosa polmonare, quindi in una fase precoce dello scompenso cardiaco, un cui l'aumento della frequenza respiratoria può passare inosservato ai proprietari.

Questo studio ha diverse limitazioni legate principalmente alla sua natura retrospettiva. La ricerca sul programma gestionale ha previsto una selezione dei pazienti in base ad alcune parole chiave, la incompleta compilazione delle cartelle cliniche potrebbe aver determinato degli errori nella selezione della popolazione. Inoltre, in una parte dei pazienti non è stato possibile definire la causa della tosse, perché alcuni pazienti hanno completato l'iter diagnostico presso il loro Veterinario curante. Infine, gli esami diagnostici sono stati eseguiti da operatori differenti ed una variabilità tra gli operatori stessi non può essere esclusa.

### 3 CONCLUSIONI

---

La tosse è un sintomo frequente nei cani anziani di piccola-media taglia. In questi pazienti la malattia degenerativa della valvola mitralica (MMVD) e le patologie croniche a carico delle vie aeree spesso coesistono. Tuttavia, sembra che la causa più frequente di tosse siano proprio le patologie croniche dell'albero respiratorio, come la tracheobroncomalacia, il collasso tracheale e il collasso bronchiale. Infatti, nel nostro studio, solo una minoranza dei soggetti riferiti per tosse aveva tosse cardiaca associata ad insufficienza cardiaca sinistra, e nella maggior parte dei casi questi pazienti presentavano sintomi concomitanti quali dispnea e tachipnea. In conclusione, sulla base dei risultati ottenuti e in riferimento all'iter diagnostico più corretto per giungere alla diagnosi, la radiologia toracica rimane l'esame di elezione per definire l'eziologia del sintomo tosse e per la diagnosi delle patologie respiratorie.

## BIBLIOGRAFIA

---

- Adamama-Moraitou, K. K., Pardali, D., Day, M. J., Prassinou, N. N., Kritsepi-Konstantinou, M., Patsikas, M. N., and Rallis, T. S. «Canine bronchomalacia: A clinicopathological study of 18 cases diagnosed by endoscopy.» *Veterinary Journal*; 191(2):261–266, 2012.
- Atkins, C.E. «Evaluation of cough in dogs with mitral valve insufficiency.» *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*; 16(12):1547-1553, 1994.
- Barnes, P.J. «Neurogenic inflammation in the airways.» *Respiration Physiology*; 125(1-2):245-254, 2001.
- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R.A., Chiavegato, D., Poggi, M., Bellino, C., La Rosa, G., Zanatta, R., Haggstrom, J., and A. Tarducci. «Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 22(1):120-128, 2008.
- Bottero, E., Bellino, C., De Lorenzi, D., Ruggiero, P., Tarducci, A., D'Angelo, A., and Gianella, P. «Clinical Evaluation and Endoscopic Classification of Bronchomalacia in Dogs.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 27(4):840–846, 2013.
- Buchanan, J.W. and Bücheler, J. «Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs.» *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 206:194-199, 1995.
- Chang, A. B. «Cough, Cough Receptors, and Asthma in Children.» *Pediatric Pulmonology*; 28(1):59–70, 1999.
- Chetboul, V., Pouchelon, J-L., Menard, J., Blanc, J., Desquilbet, L., Petit, A., Rougier, S., Lucats, L., Woehrle, F. and TEST study investigators. «Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 31(6):1629–1642, 2017.
- Chung, K.F. «The clinical and pathophysiological.» In *Cough: Causes, Mechanisms and Therapy (Section 1, Chapter 1)*, di Chung, K.F., Widdicombe, J.G., and Boushey, H.A., 3-10. Blackwell Publishing Ltd, 2003.

- Clercx, C. «Diseases of the Trachea and Small Airways.» In *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, Eighth Edition (Chapter 241)*, di Ettinger, S.J., Feldman, E., and Coté, E., 2697-2729. St Louise (Missouri): Elsevier, 2017.
- DeFrancesco, T. C., Rush, J. E., Rozanski, E. A., Hansen, B. D., Keene, B. W., Moore, D. T., and Atkins, C. E. «Prospective Clinical Evaluation of an ELISA B-Type Natriuretic Peptide Assay in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Dogs Presenting with Cough or Dyspnea.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 21(2):243–250, 2007.
- Dengate, A., Culvenor, J.A., Graham, K., Braddock J.A. and Churcher, R.K. «Bronchial stent placement in a dog with bronchomalacia and left atrial enlargement.» *Journal of Small Animal Practice*; 55(4):225–228, 2014.
- Ferasin, L. and Linney, C. «Coughing in dogs: what is the evidence for and against a cardiac cough?» *Journal of Small Animal Practice*; 60(3):139-145, 2019.
- Ferasin, L. "Coughing." In *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, Eighth Edition (Chapter 26)*, by Ettinger, S.J., Feldman, E.C., and Coté, E., 502-509. St Louise (Missouri): Elsevier, 2017.
- Ferasin, L., Crews, L., Biller, D.S., Lamb, K.E., and Borgarelli, M. «Risk Factors for Coughing in Dogs with Naturally Acquired Myxomatous Mitral Valve Disease.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 27(2):286–292, 2013.
- Gough, A., and Murphy, K. «Cardiorespiratory historical signs: Coughing.» In *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*, di Gough, A., and Murphy, K., 51-52. John Wiley & Sons, Ltd, 2015.
- Guglielmini, C., Diana, A., Pietra, M., Di Tommaso, M. and Cipone M. «Use of the Vertebral Heart Score in Coughing Dogs with Chronic Degenerative Mitral Valve Disease.» *Journal of Veterinary Science*; 71(1):9–13, 2009.
- Hawkins, E.C. «Clinical Manifestations of Lower Respiratory Tract Disorders .» In *Small Animal Internal Medicine, Fifth Edition (Chapter 19)*, di Nelson, R.W., and Couto, C.G., 258-262. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2014.

- Hawkins, E.C. «Diagnostic Tests for the Lower Respiratory Tract .» In *Small Animal Internal Medicine, Fifth Edition (Chapter 20)*, di Nelson, R.W., and Couto, C.G., 264. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2014.
- Janson, C., Chinn, S., Jarvis, D., and Burney, P. «Determinants of cough in young adults participating in the European Community respiratory health survey.» *The European Respiratory Journal*; 18(4):647-654, 2001.
- Johnson, L.R. and Pollard, R.E. «Tracheal Collapse and Bronchomalacia in Dogs: 58 Cases.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 24:298-305, 2010.
- Kakabutr, P., Chen, K.S., Wangvisavawit, V., Padungweang, P., and Rojanapornpun, O. «Dog Cough Sound Classification Using Artificial Neural Network and the Selected Relevant Features from Discrete Wavelet Transform.» In *2017 9th International Conference on Knowledge and Smart Technology (pp.121-125)*. 2017 .
- Lebastard, M., Le Boedec, K., Howes, M., Joslyn, S., Matheson, J. S., and O'Brien, R. T. «Evaluation of bronchial narrowing in coughing dogs with heart murmurs using computed tomography.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 35(3):1509–1518., 2021.
- Ljungvall, I., and Häggström, J. «Adult-Onset Valvular Heart Disease .» In *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, Eighth Edition (Chapter 251)*, di Ettinger, S.J., Feldman, E.C., and Cotè, E., 3033-3070. St. Louis (Missouri): Elsevier, 2017.
- López, J. «Sneezing and Nasal Discharge .» In *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, Eighth Edition (Chapter 27)*, di Ettinger, S.J., Feldman, E.C., and Coté, E., 510-517. St. Louis (Missouri): Elsevier, 2017.
- Luis Fuentes, V. «Treatment of congestive heart failure.» In *Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicina, second edition (Chapter 18)*, di Luis Fuentes, V., Johnson, L., and Dennis, S., 153-159. BSAVA, 2010.
- Martin, M.W.S., Stafford Johnson, M.J. and Celona, B. «Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases.» *Journal of Small Animal Practice*; 50(1):23-29, 2009.
- Mazzone, S.B. «An overview of the sensory receptors regulating cough.» *Cough*; 1:2, 2005.

- Mazzone, S.B., and Canning, B.J. «Central nervous system control of the airways: pharmacological implications.» *Current Opinion in Pharmacology*; 2(3):220–228, 2002.
- Mazzone, S.B., and Farrell, M.J. «Heterogeneity of cough neurobiology: Clinical implications.» *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*; 55:62-66, 2019.
- Mazzone, S.B., Canning, B.J., and Widdicombe, J.G. «Sensory pathways for the cough reflex .» In *Cough: Causes, Mechanisms and Therapy (Section 4, Chapter 16)*, di Chung, K.F., Widdicombe, J.G., and Boushey, H.A., 161-169. Blackwell Publishing Ltd, 2003.
- McCarthy, T.C. *Veterinary Endoscopy for the Small Animal Practitioner, Second Edition*. Wiley, Blackwell, 2021.
- McGarvey, L.P.A. «Clinical assessment of cough .» In *Cough: Causes, Mechanisms and Therapy (Section 2, Chapter 4)*, di Chung, K.F., Widdicombe, J.G., and Boushey, H.A., 27-37. Blackwell Publishing Ltd, 2003.
- Morrison, L. K., Harrison, A., Krishnaswamy, P., Kazanegra, R., Clopton, P., and Maisel, A. «Utility of a Rapid B-Natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure from Lung Disease in Patients Presenting With Dyspnea.» *Journal of the American College of Cardiology*; 39(2):202-209, 2002.
- Oyama, M.A. «Heart failure .» In *Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicina, Second Edition (Chapter 15)*, di Luis Fuentes, V., Johnson, L. and Dennis, S., 112-120. BSAVA, 2010.
- Paul, I.M., Yoder, K.E., Crowell, K.R., Shaffer, M.L., McMillan, H.S., Carlson, L.C., Dilworth, D.A., and Cheston M. «Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents.» *Pediatrics*; 114(1):e85–e90., 2004.
- Peckens, N., and Leesburg, V. A. «The Coughing Canine: Cardiac vs. Respiratory.» Leesburg, VA: CVCA- Cardiac Care for Pets, s.d.
- Petersen, H.H., Nielsen, J.P., and Heegaard, P.M. «Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry.» *Veterinary Research*; 35(2):163–187, 2004.

- Prandota, J. «Furosemide: progress in understanding its diuretic, anti-inflammatory, and bronchodilating mechanism of action, and use in the treatment of.» *American Journal of Therapeutics*; 9(4):317-328, 2002.
- Prošek, R., Sisson, D.D., Oyama, M.A., and Solter, P.F. «Distinguishing Cardiac and Noncardiac Dyspnea in 48 Dogs Using Plasma Atrial Natriuretic Factor, B-Type Natriuretic Factor, Endothelin, and Cardiac Troponin-I.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 21(2):238–242, 2007.
- Schelegle, E.S., and Green, J.F. «An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors.» *Respiration Physiology*; 125(1-2):17-31, 2001.
- Schober, K.E., Hart, T.M., Stern, J.A., Li, X., Samii, V.F., Zekas, L.J., Scansen, B.A., and Bonagura J.D. «Detection of Congestive Heart Failure in Dogs by Doppler Echocardiography.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 24(6):1358–1368, 2010.
- Schober, K.E., Hart, T.M., Stern, J.A., Li, X., Samii, V.F., Zekas, L.J., Scansen, B.A., and Bonagura, J.D. «Effects of treatment on respiratory rate, serum natriuretic peptide concentration, and Doppler echocardiographic indices of left ventricular filling pressure in dogs with congestive heart failure secondary to degenerative mitral valve disease and dilated cardiomyopathy» *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 239(4): 468-479, 2011.
- Scollan, K.F., and Sisson, D. «Pathophysiology of Heart Failure.» In *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, Eighth Edition (Chapter 246)*, di Ettinger, S.J., Feldman, E., and Coté, E., 2853-2875. St. Louis (Missouri): Elsevier, 2017.
- Singh, M.K., Johnson, L.R., Kittleson, M.D., and Pollard, R.E. «Bronchomalacia in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Degeneration.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2):312–319, 2012.
- Stern, J.A., and Meurs, K.M. «Myocardial Disease in dogs (Chapter 252).» In *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat, Eighth Edition (Chapter 252)*, di Ettinger, S.J., Feldman, E., and Coté, E., 3071-391. St. Louis (Missouri): Elsevier, 2017.

- Sudo, T., Hayashi, F., and Nishino, T. «Responses of tracheobronchial receptors to inhaled furosemide in anesthetized rats.» *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 162(3):971-975, 2000.
- Tappin, S.W. «Canine tracheal collapse» *Journal of Small Animal Practice*; 57:9–17, 2016.
- Tessier-Vetzel, D., Tissier, R., Chetboul, V., Carlos, C., Nicolle, A., Benbaron, D., Dandrieux, J., Thoulon, F., Carayon, A., and Pouchelon, J.L. «Diagnostic and prognostic value of endothelin-1 plasma concentrations in dogs with heart and respiratory disorders.» *Veterinary Record*; 158(23):783-788, 2006.
- Verde, A., "Tosse" in *Universo del corpo*, 2000, <[https://www.treccani.it/enciclopedia/tosse\\_%28Universo-del-Corpo%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/tosse_%28Universo-del-Corpo%29/)>.
- Viitanen, S.J., Laurila, H.P., Lilja-Maula, L.I., Melamies, M.A., Rantala, M., and Rajamaki M.M. «Serum C-Reactive Protein as a Diagnostic Biomarker in Dogs with Bacterial Respiratory Diseases.» *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1):84–91, 2014.
- Ware, W.A. «Clinical Manifestations of Cardiac Disease.» In *Small Animal Internal Medicine, Fifth Edition (Chapter 1)*, di Nelson, R.W., and Couto, C.G., 1-12. St. Louis (Missouri): Elsevier, 2014.
- Wess, G. «Screening for dilated cardiomyopathy in dogs.» *Journal of Veterinary Cardiology*; 40:51-68, 2022.
- Widdicombe, J. «Functional Morphology and Physiology of Pulmonary Rapidly Adapting Receptors (RARs).» *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology: An Official Publication of the American Association of Anatomists*; 270(1):2-10., 2003.
- Widdicombe, J. G. «A brief overview of the mechanisms of Cough .» In *Cough: Causes, Mechanisms and Therapy (Section 1, Chapter 3)*, di Chung, K.F., Widdicombe, J.G., and Boushey, H.A., 19-23. Blackwell Publishing Ltd, 2003.
- Widdicombe, J. G. «Sensory neurophysiology of the cough reflex.» *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 98(5):S84-S90, 1996.
- Widdicombe, J.G. «Afferent receptors in the airways and cough.» *Respiration Physiology*; 114(1):5-15, 1998.

Widdicombe, J.G., and Fontana, G. «Cough: what's in a name?» *European respiratory journal*; 28(1)-10-15, 2006.