

Il naso elettronico nella patologia respiratoria dell'anziano

Panaiotis Finamore
Antonio De Vincentis

Le patologie respiratorie rappresentano una delle principali cause di morbidità, perdita di vita attiva e produttiva (*disability-adjusted life-years* – DALYs) e di morte nel mondo. Secondo quanto riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) le prime cinque patologie respiratorie per impatto sulla salute sono: la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), l'asma, le infezioni delle basse vie aeree, la tubercolosi (TB) e il tumore del polmone. L'allungamento dell'aspettativa di vita e il miglioramento delle capacità diagnostico-terapeutiche hanno determinato un aumento della prevalenza di alcune di esse, ma anche una maggiore complessità nella diagnosi e gestione legata alla compresenza di numerose patologie, determinando un cambio di paradigma da "comorbidità" a "multimorbidità", ovvero la presenza di due o più patologie che interagiscono tra loro determinando effetti non riconducibili alla mera somma delle

patologie di base. È esperienza comune, infatti, la difficoltà nell'ottenere delle prove di funzionalità respiratoria accettabili e riproducibili nelle persone multimorbili, la complessità della gestione delle terapie antiaggreganti e anticoagulanti nel *planning* di biopsie diagnostiche e stadiali del tumore al polmone, la ridotta utilità di singoli biomarcatori in presenza di plurime patologie (per esempio, i peptidi natriuretici nella dispnea), da qui la necessità di sviluppare nuove metodiche non invasive, a basso costo, facilmente utilizzabili e in grado di tenere in considerazione la complessità della patologia respiratoria nell'anziano.

L'aria che espiriamo è piena di molecole organiche diverse tra loro per struttura chimica, dimensione e concentrazione, ma tutte sono riconducibili al grande gruppo dei composti organici volatili (COV). Queste molecole riconoscono due principali fonti di origine: esogena, COV inalati o assorbiti attraverso la cute e il sistema gastrointestinale ed eliminati tramite l'espirato, ed endogena, COV prodotti



dal metabolismo cellulare dell'intero organismo e dal microbioma ed eliminati con il respiro. L'infiammazione, lo stress ossidativo e i meccanismi alla base delle patologie respiratorie non alterano il metabolismo cellulare e si traducono in una diversa produzione di COV, sia in termini qualitativi che quantitativi, con l'alterazione in ultima analisi della composizione dell'espriato. Escludendo poche eccezioni come la chetoacidosi diabetica o la sindrome uremica in cui la composizione e la concentrazione di corpi chetonici e composti uremici è tale da essere percipita dall'uomo, l'olfatto umano non è in grado di cogliere queste alterazioni dell'espriato, come invece riescono a fare animali con un olfatto più sviluppato quali i cani, da qui l'idea di sviluppare nuove tecnologie. Utilizzando metodiche analitiche fondate sulla spettrometria di massa è possibile conoscere l'esatta composizione dell'espriato; tuttavia, questo approccio è gravato da un elevato costo procedurale che ne limita l'ampia diffusione. L'approccio semi-

analitico invece, pur non riconoscendo le singole molecole della miscela, riconosce il *pattern* quanti-qualitativo dei COV e, tramite algoritmi di intelligenza artificiale, lo associa a differenti condizioni patologiche, mimando in un certo senso il funzionamento dell'olfatto umano. Questi dispositivi prendono il nome di naso elettronico (*e-nose* in inglese) e sono gruppi di sensori chimici di diverse natura (per esempio, microbilance di quarzo, nanoparticelle di oro, semiconduttori in carbonio, etc.) che, stimolati dai COV raccolti all'interno di sacche, contenitori (Tedlar®, Mylar®, BIO-VOC™) o cartucce di materiale assorbente (Tenax®), forniscono risposte elettriche le cui caratteristiche costituiscono una sorta di "impronta digitale" del respiro (*breath fingerprint*) che può essere utilizzata ai fini diagnostici e prognostici.

Il naso elettronico è stato testato con buoni risultati in diverse patologie respiratorie particolarmente frequenti nell'anziano. Una sintesi delle possibili applicazioni è riportata in Tabella 1.

PATOLOGIA	APPLICAZIONE
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva - BPCO	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Buona capacità discriminativa verso controlli sani, soggetti con asma o scompenso cardiaco ▶ Buona correlazione con il flusso espiratorio e il tipo di infiammazione bronchiale (neutrofilica o eosinoflica) ▶ Buona predizione della risposta alla terapia steroidea ▶ Ruolo come bio-marcatore dello stato funzionale del paziente, con capacità di distinguere soggetti con un più rapido declino meglio dei criteri GOLD
Asma	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Discreta accuratezza nella discriminazione dell'endotipo eosinoflico, neutrofilico e paucigranulocitico e nell'identificazione dei pazienti a maggior rischio di riacutizzazioni (maggiore potere predittivo rispetto all'eosinofilia nell'espettorato e all'ossido nitrico nell'espirato)
Tumore del polmone	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sensibilità del 72% e specificità del 92% nell'identificazione di pazienti con tumore del polmone ▶ Buona discriminazione anche in pazienti con multimorbilità e con BPCO ▶ <i>Breath-print</i> specifici per istotipi e in presenza di mutazioni immunoistochimiche diverse
Infezioni respiratorie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Buona discriminazione tra infezioni batteriche, da gram negativi e positivi, infezioni micotiche e polmoniti non infettive ▶ Evidenze preliminari suggeriscono buona accuratezza nella diagnosi di tubercolosi polmonare rispetto ai controlli, e nell'identificazione delle forme attive rispetto a quelle latenti
Sindrome delle apnee ostruttive del sonno - OSAS	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Buona discriminazione rispetto a controlli e pazienti con asma e BPCO ▶ Buona capacità predittiva della risposta alla C-PAP, già dopo una notte di uso

Tabella 1. Riassunto delle principali applicazioni del naso elettronico nelle diverse patologie respiratorie dell'anziano.

Analizzandole nello specifico, la BPCO si associa a un aumentato rilascio di indoli, idrocarburi aromatici, acido acetico, fenoli, nonanale e decanale nell'espirato e l'analisi mediante naso elettronico ha dimostrato una buona capacità discriminativa (accuratezza > 70%) rispetto a soggetti controllo, ma anche affetti da patologie che entrano in diagnostica differenziale come l'asma e lo scompenso cardiaco¹. Il *breath fingerprint* correla con il flusso espiratorio e il tipo di infiammazione bronchiale (neutrofilica o eosinoflica), aiutando quindi a identificare quei pazienti che possono maggiormente

giovarsi di un trattamento steroideo o con farmaci biologici, ma si altera anche in caso di riacutizzazioni virali e batteriche, permettendo un intervento tempestivo. Dato che i COV derivano dalle alterazioni del metabolismo cellulare, il *breath fingerprint* rappresenta anche un biomarcatore dello stato funzionale del paziente, tanto che è in grado di discriminare soggetti con un più rapido declino da quelli stabili meglio di quanto sia in grado di fare la classificazione proposta dai criteri GOLD². Allo stesso modo nell'asma il naso elettronico è in grado di definire con una discreta accuratezza l'endotipo

eosinofilo, neutrofilico e paucigranulocitico e di identificare i soggetti asmatici a maggior rischio di riacutizzazioni, con un potere predittivo superiore all'eosinofilia nell'espettorato e dell'ossido nitrico nell'espirato (FeNO)³. Una tra le applicazioni del naso elettronico maggiormente attenzionata è la diagnosi precoce del tumore al polmone. In questo ambito lo strumento si è dimostrato in grado di identificare soggetti con tumore al polmone nei primi stadi con una sensibilità del 72% e una specificità del 92%, senza variazioni significative nei soggetti multimorbili e in pazienti affetti da BPCO⁴. Inoltre, istotipi diversi producono *breath fingerprint* diversi, così come tumori con mutazioni immunoistochimiche si associano a *pattern* di COV diversi rispetto alle forme *wild-type*. La rapidità nel fornire risultati rende questo strumento altamente promettente anche nel campo della diagnostica delle polmoniti nosocomiali e associate alla ventilazione, essendo lo strumento in grado di discriminare tra forme batteriche, da gram negativi e positivi, forme micotiche e polmoniti non infettive, permettendo l'inizio di una tempestiva terapia antibiotica con un costo inferiore a quello della spettrometria di massa. Sporadiche esperienze esistono anche nella diagnosi di TB, dove lo strumento si è dimostrato in grado di discriminare i pazienti affetti da TB dai controlli e i soggetti con forme attive da quelli con forme latenti con un'accuratezza dell'85%. I campi di applicazione del naso elettronico sono numerosi e tra questi va ricordato l'utilizzo nella diagnosi della sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) e nella valutazione di efficacia della terapia con CPAP, in grado di incidere sui COV già dopo una notte di utilizzo.

Nonostante i risultati siano promettenti, essi derivano nella maggior parte dei casi da

studi monocentrici, condotti con campioni poco numerosi e senza validazione esterna, per cui la metodica è ancora in fase di studio e non disponibile per l'applicazione clinica. Tuttavia, nel 2017 l'European Respiratory Society ha definito i parametri tecnici da rispettare nell'utilizzo dello strumento⁵ e la maggiore riproducibilità degli studi permetterà di dare maggiore forza ai risultati e di definire meglio i campi di applicazione della metodica, che sarà comunque da intendersi non sostitutiva della valutazione multidimensionale del paziente anziano affetto da patologia respiratoria.

In conclusione, l'analisi dell'espirato con naso elettronico può fornire importanti informazioni per la definizione e gestione delle patologie respiratorie, che vanno dalla diagnosi e trattamento delle patologie croniche respiratorie sino alla riduzione dei falsi positivi nello *screening* del tumore del polmone, o alla precoce identificazione delle infezioni respiratorie. La sua facile esecuzione, con minimo sforzo e collaborazione del paziente anche al proprio domicilio, e il basso costo lo rendono particolarmente utile anche nel soggetto anziano.

Bibliografia

- 1) FINAMORE P, PEDONE C, LELLI D, ET AL. *Analysis of volatile organic compounds: an innovative approach to heart failure characterization in older patients*. J Breath Res 2018;12:026007.
- 2) FINAMORE P, PEDONE C, SCARLATA S, ET AL. *Validation of exhaled volatile organic compounds analysis using e-nose as index of COPD severity*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018;13:1441-8.
- 3) VAN DER SCHEE MP, PALMAY R, COWAN JO, TAYLOR DR. *Predicting steroid responsiveness in patients with asthma using exhaled breath profiling*. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol 2013;43:1217-25.
- 4) MACHADO RF, LASKOWSKI D, DEFFENDERFER O, ET AL. *Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1286-91.
- 5) HORVÁTH I, BARNES PJ, LOUKIDES S, ET AL. *A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease*. Eur Respir J 2017;49:1600965.