

INDICE

1. TELEMEDICINA.....	1
2. INTERSTIZIOPATIE POLMONARI DIFFUSE	2
2.1 DEFINIZIONE	2
2.2 EZIOPATOGENESI.....	2
2.3 EPIDEMIOLOGIA	5
3. FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA	6
3.1 INTRODUZIONE	6
3.2 FATTORI DI RISCHIO.....	7
3.3 PATOGENESI.....	8
3.4 GESTIONE CLINICA	11
3.4.1 PRESENTAZIONE CLINICA.....	11
3.4.2 DIAGNOSI	11
3.4.3 HRTC.....	12
3.4.4 BIOPSIA POLMONARE	15
3.4.5 LAVAGGIO BRONCO-ALVEOLARE.....	16
3.4.6 PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA	16
3.4.7 SIX-MINUTE WALKING TEST.....	17
3.5 MANAGMENT.....	18
3.5.1 TRATTAMENTO	18
3.5.2 ESACERBAZIONE ACUTA (EA)	20
3.5.3 FOLLOW UP.....	21
4. FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA (PPF).....	22
5. RAZIONALE ED OBIETTIVO DELLO STUDIO	23
6. MATERIALI E METODI.....	24
6.1 DISEGNO E POPOLAZIONE IN STUDIO	24
6.2. PROCEDURA DELLO STUDIO.....	25
7. RISULTATI	27
8. DISCUSSIONE	32
8.1 LIMITI DELLO STUDIO	33
9. CONCLUSIONI.....	34
BIBLIOGRAFIA	35

1. TELEMEDICINA

Lo sviluppo tecnologico e la progressione nei mezzi di comunicazione stanno cambiando radicalmente il modo che gli esseri umani hanno di interagire tra di loro, incluso il modo di relazionarsi con la medicina.

Prima dell'innovazione tecnologica, la medicina si componeva della sola interazione fisica tra medico e paziente, caratterizzata da visite costanti, informazioni unidirezionali ed obblighi terapeutici. Delle volte tutto ciò risultava difficoltoso a causa della necessità del clinico di avere il paziente fisicamente in reparto per una determinata prestazione.

Ad oggi le tecnologie in evoluzione consentono perfino di ricevere cure da remoto attraverso applicazioni della telemedicina, opportunità offerte ai pazienti costretti a casa, a quelli che vivono in aree rurali o a coloro i quali, per altra ragione, sono limitati ad ottenere trattamenti a distanza.

Con il termine "telemedicina" si definisce l'impiego di tecnologie elettroniche e delle telecomunicazioni per sostenere e promuovere l'assistenza sanitaria clinica a lunga distanza, l'educazione sanitaria dei pazienti nonché dei professionisti, la salute pubblica e l'amministrazione.

Le applicazioni della eHealth sono vaste: esse spaziano dall'assistenza ai trattamenti, forniti mediante sistemi di comunicazione diversi come siti web, servizi di salute online, comunicazione via e-mail e videochiamate.

Nell'avanzare della telemedicina nel mondo sanitario, si è creata una spaccatura tra i sostenitori, che evidenziano come questi strumenti aprano a nuove opportunità assistenziali e terapeutiche, e i critici che esprimono invece preoccupazione per i rischi legati alla privacy e per le limitazioni fisiche del mezzo in contesti fondamentali come l'esame obiettivo.

Un punto che accomuna le due fazioni è che la telemedicina non è, e non sarà, il giusto modello di cura per ogni paziente e che non può in alcun modo sostituire in toto la pratica medica.

Andrebbe dunque considerata come un'opportunità per migliorare l'accesso alle cure, la qualità delle cure e la soddisfazione sia dei pazienti che dei medici. [1]

2. INTERSTIZIOPATIE POLMONARI DIFFUSE

2.1 DEFINIZIONE

Le Pneumopatie Infiltrative Diffuse (PID) o Interstitial Lung Disease (ILD) sono un eterogeneo gruppo di patologie ad interessamento polmonare con sviluppo variabile. Possono insorgere in forma acuta, subacuta o cronica, e il decorso varia da francamente sintomatico, a subclinico ed indolente.

La stessa evoluzione è mutabile, infatti, tra le varie forme, alcune si associano a regressione con o senza terapia, altre invece, come la fibrosi polmonare idiopatica, progrediscono in modo inesorabile, nonostante l'esistenza di un trattamento farmacologico che può tuttavia solo rallentarne il decorso senza arrestarlo.

2.2 EZIOPATOGENESI

Sono state distinte in tre gruppi in relazione alla loro eziopatogenesi (vedi Tabella 1):

- PID da agenti irritanti;
- PID da cause immunologiche;
- PID idiopatiche.

Classificazione delle pneumopatie infiltrative diffuse sulla base di meccanismi eziopatogenetici	
PID DA AGENTI IRRITANTI	
Materiali gassosi	Gas: Cl, anidride solforosa, ammoniaca, biossido di azoto, O ₂ Fumi: ossido di Zn, Cu, Mn, Cd, Fe, Mg, Ni
Polveri organiche	Bissinosi
Polveri composti chimici	Fibre sintetiche (poliesteri, nylon, acrilici), bachelite, paraquat
Polveri inorganiche	Composti silicei: biossido di silice, asbesto, talco, caolino, silicati di Fe, Al Carbone: polvere di carbone, grafite Metalli: berillio, cadmio, alluminio, titanio, tungsteno

Radiazioni ionizzanti	Esterne: terapeutiche Inalate: incidente nucleare
PID DA CAUSE IMMUNOLOGICHE	
Alveoliti allergiche estrinseche	Polmone del contadino (<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>), bagassosi (<i>Thermoactinomyces sacchan</i>), polmone dei coltivatori di funghi (<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>), polmone da umidificatori d'aria (<i>Thermoactinomyces vulgaris</i>), polmone dei lavoratori di formaggi (<i>Penicillium casei</i>), polmone dei lavoratori del legno (<i>Cryptostroma corticale</i>), polmone dei lavoratori del malto (<i>Aspergillus clavatus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>), polmone degli allevatori di piccioni (materiale organico), polmone di soggetti che utilizzano estratti ipofisari per insufflazione (proteine sieriche bovine e suine), polmone dei lavoratori di pellicce, polmone dei lavoratori del caffè (polvere dei chicchi di caffè)
PID associate a malattie reumatologiche	Sclerosi sistemica, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, polimiosite-dermatomiosite, sindrome di Sjögren
Pneumopatie indotte da farmaci	Citostatici: busulfan, bleomicina, ciclofosfamide, metotrexato, nitrosuree, mitomicina, clorambucil, azatioprina Antibiotici: nitrofurantoina, penicillina, sulfonamide Altri farmaci: difenilidantoina, sali d'oro, metisergide, carbamazepina, penicillamina, β -bloccanti
PID IDIOPATICHE	
	Sarcoidosi Fibrosi polmonare idiopatica (IPF) Polmonite organizzativa criptogenetica (COP) Proteinosi alveolare Istiocitosi a cellule di Langerhans

Polmoniti eosinofile	Da farmaci, miceti, parassiti, allergeni alimentari, pollini
Vasculiti a prevalente interessamento polmonare	Malattia di Churg-Strauss, granulomatosi con poliangite, granulomatosi linfomatoide

Tabella 1.

Classificazione delle PID in relazione all'eziopatogenesi. [2]

Tali patologie inducono un insieme di alterazioni comuni che determinano un sovvertimento nella struttura del parenchima polmonare, con conseguente progressiva riduzione della funzionalità a diversi livelli.

Quest'ultima è ascrivibile sia a una modificazione della barriera alveolo-capillare, con conseguente diminuzione della capacità dei gas di diffondere, sia ad un aumento della componente fibrosa polmonare, responsabile invece di un'alterazione nella meccanica respiratoria.

Tutto ciò si esplica dunque con una riduzione della compliance polmonare e l'insorgenza di una sindrome restrittiva.

Alcune di queste malattie colpiscono esclusivamente il polmone, in altre esso è solo uno degli organi interessati nell'ambito di un processo multisistemico.

Sono patologie che nonostante l'ampio spettro di variabilità clinica presentano un elevato tasso di morbilità e mortalità. Le manifestazioni cliniche, sintomatologiche, fisiologiche e radiologiche sono in gran parte condivise alle diverse tipologie. [3]

Nonostante le cause eziologiche possano essere differenti tra le varie forme di PID, queste si sviluppano con un substrato comune. Esordiscono con una alveolite, quindi un accumulo di cellule infiammatorie negli spazi alveolari e nell'interstizio, che in seguito ad eventi biochimici e metabolici può esitare nella proliferazione di fibroblasti e nella conseguente deposizione di matrice fibrosa.

In tal senso si distinguono due tipi di risposta in relazione all'agente causale:

- immunologica: mediata o dai linfociti che, secondariamente all'interazione con la sostanza nociva, attivano i fibroblasti, o dal complemento in risposta all'agente causale;

- non immunologica: in cui la disregolazione dei fibroblasti è mediata direttamente dalla sostanza (come nel caso dell'asbestosi) o indirettamente dai macrofagi (come nelle pneumoconiosi da polveri sottili). [4]

2.3 EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza delle PID si attesta intorno ai 50 casi ogni 100.000 abitanti/anno, di cui le due forme più frequenti sono rappresentate dalla sarcoidosi e dalla fibrosi polmonare idiopatica. [4]

3. FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

3.1 INTRODUZIONE

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è una polmonite interstiziale fibrosante cronica ad origine sconosciuta che si associa alle caratteristiche radiologiche ed istologiche della Polmonite Interstiziale Comune (UIP).

Si presenta principalmente negli anziani ed è caratterizzata da un progressivo peggioramento della dispnea e della funzione polmonare. [5]

L'IPF è ad oggi una patologia incurabile con un esordio medio intorno ai 65 anni e un tasso di sopravvivenza di 3-5 anni dopo la diagnosi.

La sopravvivenza a 5 anni dal momento della diagnosi varia dal 20% al 40%.

Risulta più frequente nei maschi rispetto alle donne e la storia di tabagismo è un fattore comune, con un numero di pazienti affetti da IPF stimato a 5,6 per 100.000 all'anno.

Le cause rimangono ancora sconosciute, anche se le ipotesi patogenetiche vertono sulla combinazione di fattori genetici e ambientali.

In questo scenario, l'insieme dei danni all'epitelio alveolare e la riparazione anormale della lesione rappresentano fattori chiave nello sviluppo di questa malattia. Si ritiene infatti che lo sviluppo di continue microlesioni unite all'invecchiamento dell'epitelio alveolare, portino all'interruzione nella comunicazione epiteliale-fibroblastica, culminando successivamente nel reclutamento e nell'attivazione di miofibroblasti. Quest'ultimi sono protagonisti nella produzione di una matrice extracellulare ricca di collagene, il cui accumulo induce un collasso ab estrinseco degli alveoli. Il risultato è una disfunzione alveolare con conseguente riduzione nello scambio dei gas e difficoltà respiratorie.

Poiché non esiste una cura, il trattamento è rimasto focalizzato sul rallentamento nella progressione della fibrosi, sul mantenimento del comfort e, nelle fasi avanzate, sulle cure palliative. I pazienti nelle fasi finali della malattia decedono a causa di una insufficienza respiratoria, spesso legata a una riacutizzazione, o per altre comorbidità come malattie cardiovascolari, cancro ai polmoni o tromboembolia.[6]

3.2 FATTORI DI RISCHIO

Come già precedentemente enunciato, è una malattia che nasce come risultante di numerosi fattori.

Prendendo in analisi i fattori ambientali, i principali sono:

- tabagismo: nonostante le prove dose-risposta siano limitate, il fumo viene considerato come un fattore fortemente associato alla IPF. Vi è una stretta relazione tra la comparsa della malattia e l'attitudine tabagica o un passato di tabagismo, poiché il rischio non si annulla con l'abolizione del fumo. Inoltre, sembrerebbe aumentare l'espressione di geni coinvolti nella regolazione dello stress ossidativo e del metabolismo del glutatione nonché di alcuni oncogeni, e sembrerebbe ridurre invece l'espressione di quelli implicati nella regolazione dell'infiammazione.

Si consideri anche che i fumatori, globalmente, hanno una sopravvivenza media inferiore rispetto ai non fumatori; [7]

- esposizione a polveri di legno duro, betulla, metalli; [7] [8]
- infezioni e modificazioni del microbiota polmonare: sebbene attraverso meccanismi diversi, le infezioni da parte di virus (in particolare gli HHV come EBV, CMV, HHV8), batteri (*pseudomonas aeruginosa*, *streptococcus pneumoniae*) e funghi svolgerebbero un ruolo potenziale nello sviluppo e progressione della malattia. [9] [11]

La composizione del microbiota polmonare sembrerebbe inoltre influenzare la storia naturale della malattia. In particolare, la presenza di batteri come specifici ceppi di *stafilococcus* e *streptococcus* si associano negativamente alla progressione della malattia, mentre determinate espressioni genotipiche come l'ereditarietà dell'allele minor della Mucin 5B (MUC5B) correlano ad una riduzione della carica batterica polmonare rispetto ai pazienti con IPF senza questo genotipo. [12] [13]

Nella patogenesi, la genetica assume dunque un ruolo chiave in quanto non si limita alla presenza o meno di geni favorenti lo sviluppo e la progressione di malattia, ma anche alla loro espressione.

Quelli maggiormente coinvolti sono implicati:

- nella difesa dell'ospite come i polimorfismi del promotore di MUC5B, il quale favorirebbe l'ipersecrezione cronica di muco, riducendo il trasporto muco-ciliare; [14]
- nella biologia dei telomeri (TERT, TERC, OBFC1);
- nella funzione di barriera come desmoplakin o dipeptidil peptidasi 9.

L'espressione di tali geni ci permette di differenziare forme di IPF sporadiche e forme familiari, dove quest'ultime rappresentano circa il 2-20% di tutte le IPF. Nelle prime, i geni maggiormente coinvolti sono rappresentati dal MUC5B, dalla Toll Interacting Protein (TOLLIP) e dal Toll-Like Receptor 3 (TLR3). [13][15]

Le modificazioni epigenetiche riguardano principalmente la metilazione del DNA, le modificazioni a carico degli istoni e un'alterata regolazione dei microRNAs.

Mutazioni a questi livelli, si traducono in una ridotta plasticità delle cellule staminali, un'alterazione nella formazione e degradazione della matrice extracellulare, dei fattori di crescita, delle immunoglobuline e dei percorsi di difesa dell'ospite.

Tutto questo aumenta il rischio di sviluppo di patologie fibrosanti tra cui l'IPF.

Gli elementi che maggiormente influenzano questi processi sono il fumo di sigaretta e l'invecchiamento. [14]

I cambiamenti che si verificano a causa dell'ageing colpiscono soprattutto l'epitelio alveolare. Sono stati evidenziati segni distintivi del processo di invecchiamento, tra cui la senescenza cellulare che indurrebbe un'anomalia secretoria nell'epitelio polmonare così come un'aumentata resistenza all'apoptosi dei miofibroblasti, una disfunzione mitocondriale e un'instabilità genomica.[13]

3.3 PATOGENESI

Nonostante della patogenesi della IPF non si abbia ancora un quadro perfettamente chiarito, si sono delineati i cardini regolatori dello sviluppo della malattia. Sembrerebbero essere le esposizioni ambientali e microbiche le forze motrici del fenomeno.

L'esito del processo fibrotico, tuttavia, non si verifica in tutti i soggetti ma solo in coloro i quali vi sia una marcata suscettibilità genetica. [13]

Lo sviluppo della IPF può essere considerato come una risposta di guarigione aberrante ad una lesione del polmone.

Normalmente, a seguito di un danno a carico dell'epitelio, il processo di riparazione si caratterizza per la deposizione di tessuto connettivo da parte dei fibroblasti. Tale sviluppo è autolimitante. Nella IPF, il processo di guarigione perdura in maniera anomala e, da evento focalizzato al sito di lesione, diventa un fenomeno diffuso, portando all'apposizione di tessuto connettivo anche nell'interstizio.[16]

L'impatto della fibrosi è altresì legato all'attività dei macrofagi polmonari.

È un processo multistep in cui intervengono diverse popolazioni cellulari: il *primum movens* è un'anomalia a carico dell'epitelio alveolare. In un polmone normale, ad un danno alveolare segue una deplezione degli pneumociti di tipo I, la quale viene compensata dalla proliferazione degli pneumociti di tipo II e dalle cellule staminali. Gli pneumociti di tipo II si occupano della secrezione del surfactante, della difesa del polmone e della proliferazione nonché differenziazione degli pneumociti di primo tipo, attraverso cui viene favorita la guarigione.

Nelle IPF il danno non viene riparato adeguatamente per via di una disfunzione a carico degli pneumociti di II tipo. In particolare, da un punto di vista molecolare, le vie coinvolte sono quelle di Wnt/ β -catenina e di Sonic Hedgehog. L'attivazione di questi pathway induce un aumento nella produzione di fattori di crescita e citochine come CTGF (Connective Tissue Growth Factor), TGF β (Transforming Growth Factor-B), PDGF(Platelet-Derived Growth Factor) e VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), che portano al reclutamento dei miofibroblasti.

La risposta al danno degli pneumociti di tipo II comprende un fenomeno iperplastico con formazione di micro e macrostrutture ripiene di muco che, unitamente allo sviluppo di focolai fibroblastici, causa un rimodellamento delle vie aree adiacenti alla lesione. [17]
[18]

Ad influire sullo sviluppo e progressione della malattia è la partecipazione dei macrofagi nel processo infiammatorio e di guarigione.

I macrofagi polmonari vengono distinti in due categorie: i macrofagi alveolari, che risiedono per l'appunto negli alveoli, e i macrofagi interstiziali, localizzati invece nel parenchima polmonare.

Le funzioni dei due sottotipi sono diverse ma ugualmente importanti: i primi sono le cellule effettrici delle risposte immunitarie a proprietà antiinfiammatoria e proinfiammatoria, mentre i secondi svolgono un ruolo nel mantenimento dell'omeostasi

immunitaria del tratto respiratorio e nell'induzione della tolleranza immunitaria verso antigeni innocui. [19]

Da un punto di vista funzionale sono cellule dinamiche e, in tal senso, possono essere distinte in ulteriori due gruppi: gli M1 attivati classicamente e gli M2 attivati per via alternativa.

I due differiscono inoltre per espressione dei marcatori di superficie, per produzione di fattori specifici e per attività biologiche.

Nell'attuale paradigma della patogenesi dell'IPF, la fibrosi polmonare progredisce come esito patologico finale di risposte aberranti di guarigione in quadri di lesioni polmonari persistenti. [19]

Inizialmente il danno polmonare acuto induce l'attivazione dei macrofagi M1, i quali producono alti livelli di iNOS e citochine proinfiammatorie stimolando una risposta di tipo citotossica.

L'anomalia è rappresentata dall'accumulo di tali cellule e dei loro precursori, come i monociti, nei siti di lesione e dall'attivazione dell'asse CCR2/CCR2 ligando che stimolerebbe l'esito fibrotico durante il processo di riparazione.[19]

Difatti le cellule M1 sono responsabili del meccanismo di guarigione a seguito del danno alveolare mentre le M2 estinguono la risposta infiammatoria polmonare.

Proprio un'alterazione a questo livello porta gli M2 nei focolai di riparazione a favorire l'espressione di CCL18 stimolando i fibroblasti nella produzione di collagene.

Nella patogenesi della malattia, il comportamento delle cellule basali delle vie aeree viene modificato, difatti il processo lesivo le stimola ad una proliferazione aberrante con alterazioni irreversibili dell'architettura degli spazi alveolari. Si parla dunque di bronchiolizzazione degli spazi alveolari.[13]

Il ruolo dei linfociti nello sviluppo della malattia è ancora dibattuto, si ritiene che la componente più importante possa essere rappresentata dalla produzione dell'IL4, prodotta dai linfociti Th2, che porta al reclutamento di cellule come macrofagi, monociti ed eosinofili, i quali a loro volta influenzano l'attività dei fibroblasti. [13]

3.4 GESTIONE CLINICA

3.4.1 PRESENTAZIONE CLINICA

La maggior parte dei pazienti affetti da IPF ha presentazioni cliniche aspecifiche guidate da una dispnea ingravescente che compare inizialmente durante lo sforzo fisico e che in seguito, con l'evolversi e l'aggravarsi della malattia, si manifesta anche a riposo.

La storia clinica del paziente tabagista ritarda il sospetto diagnostico in quanto il quadro dispnoico tendenzialmente viene attribuito al fumo di sigaretta e non ad una possibile IPF, nonostante questa sia comunque strettamente collegata al vizio.

In circa la metà dei pazienti si sviluppa una tosse incessante, tipicamente non produttiva, che compromette la qualità di vita. Tale condizione può essere inoltre favorita da fattori concomitanti come la malattia da reflusso gastroesofageo o alterazione di processi meccanici e neurosensoriali. [20]

All'esame obiettivo toracico è tipico il riscontro di rumori crepitanti bibasali definiti a "velcro". Proseguendo, in circa il 50 % dei pazienti, e soprattutto in stadi più avanzati, si può riscontrare il cosiddetto clubbing digitale, quadro semeiologico tipico caratterizzato da dita a "bacchetta di tamburo" e unghie a "vetrino di orologio". [2] [4][17] [21]

Nelle fasi finali di malattia, all'esito cicatriziale fa seguito un quadro di ipertensione polmonare secondaria, che a sua volta si ripercuote sul cuore di destra con segni di congestione venosa periferica come edemi declivi, turgore delle giugulari ed epatosplenomegalia.

3.4.2 DIAGNOSI

La diagnosi della IPF ha inizio con un'accurata anamnesi.

Il paziente tipico è un anziano di età superiore ai 60 anni che riferisce dispnea nei 6 mesi precedenti alla visita, in presenza o assenza di tosse.

Durante il colloquio bisogna indagare le abitudini del paziente come tabagismo, soffermarsi su possibili esposizioni lavorative (come ad esempio quella da metalli o da polveri di legno) ed approfondire, attraverso l'anamnesi familiare, l'esistenza di altri casi di IPF in modo da distinguere tra la forma sporadica e la familiare. Risulta fondamentale valutare, inoltre, l'aspetto farmacologico in quanto l'assunzione di determinati farmaci può essere la causa di una PID (citostatici come bleomicina, ciclofosfamide, antibiotici come i sulfamidici, carbamazepina).

Procedendo con l'iter diagnostico, viene eseguito l'esame obiettivo volto all'individuazione dei segni precedentemente detti.

Ad oggi, le ultime linee guide indicano come gold standard nella diagnosi della IPF la tomografia computerizzata ad alta risoluzione senza mezzo di contrasto (HRTC). Qualora non fosse dirimente, in casi rari e selezionati, si esegue la biopsia polmonare effettuata attraverso procedura chirurgica oppure mediante criobiopsia transbronchiale. [2] [4]

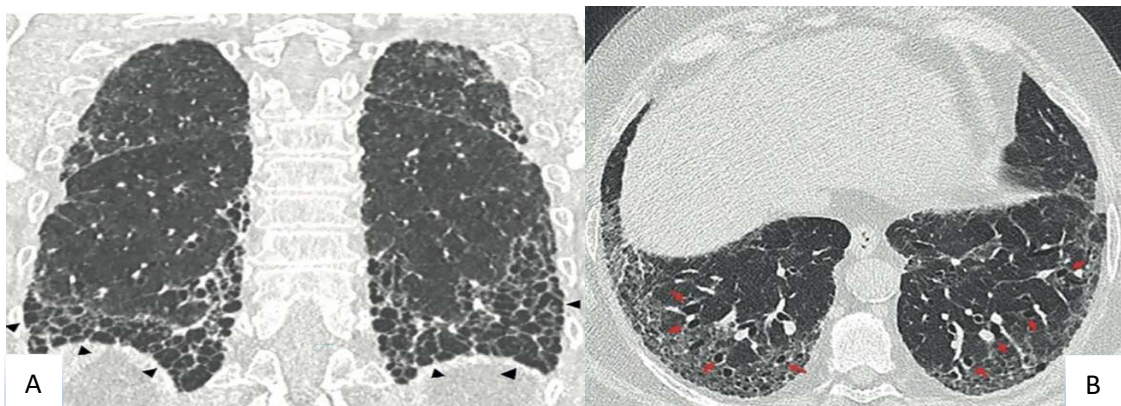
Il completamento del percorso diagnostico si ha con l'analisi genetica effettuata attraverso opportuni test volti ad identificare una componente ereditaria presente o meno nella IPF. A queste si possono aggiungere, ai fini della gestione, le prove di funzionalità respiratoria e il lavaggio bronco-alveolare.

Per una diagnosi di certezza inoltre sarà necessario escludere altre possibili cause di PID, avere un pattern radiologico specifico di IPF e, in caso di biopsia, una concordanza tra il reperto anatomopatologico e il quadro radiologico. [5]

3.4.3 HRTC

I pazienti affetti da IPF mostrano un quadro radiologico di Usual Interstitial Pneumonia (UIP) caratterizzato da opacità reticolari bilaterali con ispessimenti irregolari dei setti interlobulari, spesso associate a bronchiectasie da trazione. Quest'ultime sono dilatazioni bronchiali e/o bronchiolari anormali causate dalla fibrosi retraente circostante, di più usuale riscontro a livello dei campi medio-inferiori polmonari.

Le opacità possono sovrapporsi in un quadro di Ground Glass Opacity (GGO), ossia aree radiopache in genere diffuse e più evidenti a livello dei campi basali.



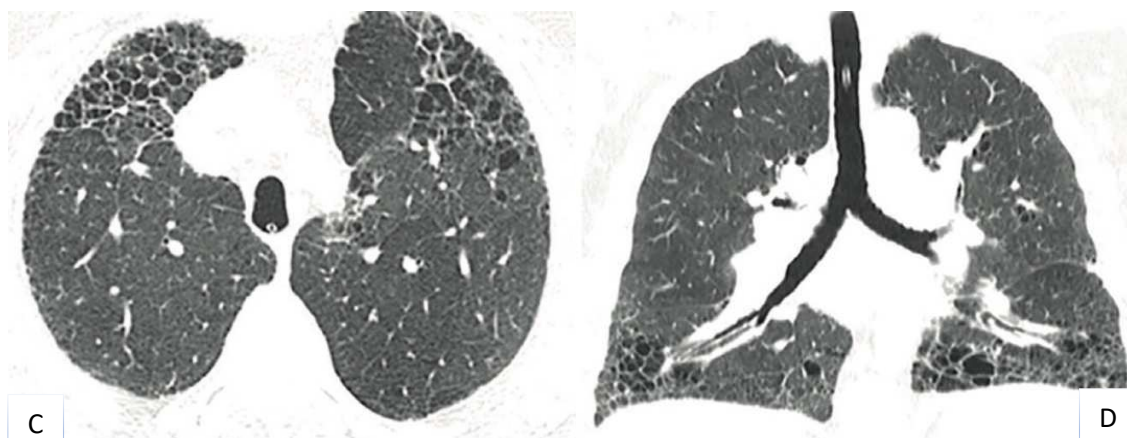


Figura 1.

La figura A mostra l'honeycombing con anomalia reticolare a predominanza subpleurica e polmonare inferiore. In figura B le frecce rosse evidenziano le bronchiectasie da trazione. Nelle figure C e D le immagini assiali e coronali mostrano un quadro tipico di UIP.

In stadi più avanzati compare il segno dell'honeycombing in assenza o presenza di bronchiectasie.

Con questo termine intendiamo la presenza di cisti bronchiolari, sviluppatasi dopo il collasso dei setti alveolari fibrotici e alla conseguente dilatazione delle vie aeree terminali, localizzate in particolare a livello subpleurico.[22], [23]

Le evidenze scientifiche mostrano come le bronchiectasie e l'honeycombing rappresentino un continuum nel processo di rimodellamento delle vie aeree e che la separazione concettuale dei due potrebbe essere fuorviante.

In relazione al quadro radiologico si distinguono 4 tipi diversi di UIP: UIP pattern, UIP pattern possibile, UIP pattern indeterminato e diagnosi alternativa, meglio esplicitato nella tabella sottostante (Vedi Tabella 2). [22] [24] [25]

Pattern HRTC				
	UIP	UIP probabile	Indeterminato UIP	Reperto TC suggestivi di diagnosi alternativa
Livello di confidenza per UIP istologico	Alta confidenza (90%)	Alta confidenza provvisoria (70–89%)	Bassa confidenza provvisoria (51–69%)	Confidenza bassa o molto bassa (< 50%)
Distribuzione	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalenza basale e subpleurica • Spesso eterogenea (aree di 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalenza basale e subpleurica 	<ul style="list-style-type: none"> • Distribuzione diffusa senza 	<ul style="list-style-type: none"> •Prevalenza peribroncovascolare con

	<p>polmone normale alternate da aree di fibrosi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Occasionalmente diffusa • Può essere asimmetrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Spesso eterogena (aree di polmone normale, alternate da reticolazione e bronchiectasie/bronchioloectasie da trazione) 	prevalenza subpleurica	<p>risparmio subpleurico (si consideri NSIP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distribuzione perilinfatica (si consideri la sarcoidosi) • Interessamento dei lobi superiori o medio (si consideri HP fibrotico, CTD-ILD e sarcoidosi) • Risparmio subpleurico (si consideri NSIP o IP correlata al fumo)
Caratteristiche TC	<ul style="list-style-type: none"> • Honeycombing con o senza bronchiectasie/ bronchioloectasie da trazione • Presenza di ispessimento irregolare dei setti interlobulari • Di solito sovrapposto a un pattern reticolare, lieve GGO • Ci può essere ossificazione polmonare 	<ul style="list-style-type: none"> • Pattern reticolare con bronchiectasie/ bronchioloectasie da trazione • Può esserci lieve GGO • Assenza di risparmio Subpleurico 	<ul style="list-style-type: none"> • Caratteristiche alla TC della fibrosi polmonare che non suggeriscono alcuna eziologia specifica 	<ul style="list-style-type: none"> • Reperti polmonari <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cisti (si consideri LAM, PLCH, LIP, e DIP) attenuazione del mosaico o segno a tre densità (si consideri HP) ◦ Prevalenza di GGO (si consideri HP, malattia fumo relata, tossicità da farmaci e riacutizzazione di fibrosi) ◦ Abbondanti micronoduli centrolobulari (si consideri HP o malattia correlata al fumo) ◦ Noduli (si consideri sarcoidosi) ◦ Consolidazioni (si consideri polmonite organizzativa, etc.) • Reperti mediastinici <ul style="list-style-type: none"> ◦ Placche pleuriche (si consideri asbestosi) ◦ Dilatazione esofagea (si consideri CTD)
<p>Abbreviazioni: TC = tomografia computerizzata; CTD = malattia del tessuto connettivo; DIP = polmonite interstiziale desquamativa; GGO = opacità a vetro smerigliato; HP = polmonite da ipersensibilità;</p> <p>HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; ILD = malattia polmonare interstiziale; IP = polmonite interstiziale; LAM = linfangioleiomiomatosi; LIP = polmonite interstiziale linfoide;</p> <p>NSIP = polmonite interstiziale aspecifica; PLCH = istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans; UIP = polmonite interstiziale usuale. Il termine precedente, "pattern UIP precoce", è stato eliminato per evitare confusione con "anomalie polmonari interstiziali" descritte nel testo. Il termine "indeterminato per UIP" è stato mantenuto per situazioni in cui le caratteristiche HRCT non soddisfano i criteri UIP o UIP probabile e non suggeriscono esplicitamente una diagnosi alternativa.</p>				

Tabella 2.
Caratteristiche istopatologiche e radiologiche delle tipologie di UIP. [2]

3.4.4 BIOPSIA POLMONARE

La biopsia polmonare viene effettuata mediante Surgical Lung Biopsy (SLB) oppure attraverso Transbronchial Lung Cryobiopsy (TBLC).

Quest'ultima procedura consiste nel prelievo di un campione mediante una sonda fatta passare attraverso un broncoscopio flessibile, a sua volta inserito all'interno di un broncoscopio rigido.

Su guida fluoroscopica, viene spinta perpendicolarmente a circa 1 cm dalla pleura. All'estremità della sonda, mediante il rilascio rapido di diossido di carbonio gassoso compresso, si creano temperature estremamente basse che fanno aderire il tessuto alla punta della sonda la quale provvede al campionamento. A questo punto si estraggono gli strumenti e si prepara il pezzo per l'analisi istopatologica. [26]

In genere la biopsia non si effettua se non nei rarissimi casi in cui la HRTC non sia dirimente.

La decisione di effettuare una biopsia polmonare deve essere presa con cautela in quanto oltre ad essere una procedura invasiva, non è scevra da complicanze, difatti circa il 9% dei pazienti sottoposti a TBLC sviluppa uno pneumotorace mentre quasi un 30% va incontro ad un qualsiasi sanguinamento a vari livelli dell'albero respiratorio.

In ulteriori studi si è constatato che nei pazienti sottoposti a TBLC, rispetto a coloro la cui diagnosi veniva posta solamente con metodi diagnostici alternativi, la sopravvivenza era ridotta.[22] [23] [27]

Tuttavia, secondo le ultime linee guida, considerando la resa diagnostica della TBLC (80%) e della SBL (90%), in relazione ai rispettivi rischi delle procedure, la TBLC viene comunque considerata come una valida alternativa alla SBL e, qualora la prima risultasse non dirimente, si potrebbe approcciare con la SBL, sempre tenendo in considerazione le caratteristiche cliniche del paziente.

I criteri istopatologici del pattern UIP necessari per la diagnosi sono:

- fibrosi densa a chiazze con distorsione architettonica (cicatizzazione destrutturante e/o honeycombing);
- predilezione per il parenchima polmonare subpleurico e parasettale;
- focolai di fibroblasti;
- assenza di caratteristiche che suggeriscono una diagnosi alternativa.

Dall'ultimo aggiornamento delle linee guida, qualora alla HRTC risultasse un quadro di diagnosi alternativa e l'istologico fosse compatibile con UIP, si considera come un quadro indeterminato per IPF, piuttosto che una non IPF.[5]

3.4.5 LAVAGGIO BRONCO-ALVEOLARE

Il Lavaggio Bronco-Alveolare (BAL) ha rilevanza diagnostica in una piccola percentuale di casi e può trovare importanza quando effettuato in associazione alla TBLC, con il fine di porre diagnosi differenziale con altre tipologie di ILD o con polmoniti da ipersensibilità.

In tal senso, il reperto tipico all'esame citologico consiste nell'aumento dei granulociti polmonari, con valori dei linfociti sempre al di sotto del 30%. L'analisi dei markers come le metalloproteasi (MMP1 e MMP7) al BAL può essere utile nel definire la gravità di malattia, dato che la prognosi è strettamente correlata al grado di severità.[28]

3.4.6 PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

Le prove di funzionalità respiratoria trovano il loro razionale nella gestione del paziente: ovvero nella definizione della gravità, nella pianificazione terapeutica e nel follow-up.

Alla spirometria il paziente con IPF presenta una sindrome restrittiva caratterizzata da una riduzione di:

- volumi polmonari;
- capacità totale polmonare (TLC);
- capacità vitale forzata (FVC);
- volume residuo (RV);
- volume corrente (TV).

Nella fase iniziale della malattia l'indice di Tiffeneau, ovvero il rapporto tra la frazione d'aria espirata forzatamente in un secondo (FEV1) e la FVC, risulta essere nel range di normalità poiché entrambi i parametri impiegati per il suo calcolo tendono a diminuire. Tale reperto comunque non deve essere considerato in maniera isolata bensì contestualizzato con il quadro clinico, obiettivo e spirometrico generale.

La curva flusso-volume descritta durante un atto espiratorio forzato nella spirometria assume un aspetto a campana, con flussi espiratori maggiori a parità di volume rispetto ad un polmone sano. [24][29]

Altro parametro tipicamente ridotto nei pazienti con IPF è la DLCO (Diffusing Capacity for Carbon Monoxide), indicativo di una alterazione degli scambi gassosi a livello della membrana alveolo-capillare.

La DLCO, la FEV1, l'età e il sesso vanno a formare l'indice di GAP (Gender, Age, Pulmonary Function Index) che valuta la severità di malattia e che, in relazione al punteggio, stratifica la malattia in 3 gradi (Vedi Tabella 3). [30]

Sesso	Eta	FVC(% del valore predetto)	DLCO(% del valore predetto)	Punti
Femmina	≤ 65	>75	>55	0
maschio	61-65	50-75	36-55	1
	>65	<50	≤ 35	2
			Non misurabile	3

Tabella 3.
Parametri dell'indice di GAP.

3.4.7 SIX-MINUTE WALKING TEST

Il Six Minute Walking test è un esame che misura la distanza che una persona può percorrere in sei minuti camminando il più velocemente possibile su una superficie piana.

Durante l'esecuzione vengono valutati diversi parametri:

- ossigenazione del sangue;
- frequenza cardiaca;
- eventuale dispnea;
- fatica muscolare;
- pressione arteriosa sistemica;
- distanza percorsa;

La valutazione e l'integrazione di tutte queste variabili è fondamentale per stimare la tolleranza all'esercizio e la performance dei pazienti affetti da patologia polmonare

cronica, considerando che questi aspetti correlano inoltre con il rischio di riacutizzazioni, con la progressione nonché con la prognosi a lungo termine.

3.5 MANAGMENT

3.5.1 TRATTAMENTO

L'introduzione di farmaci antifibrotici ha cambiato le prospettive di una patologia che attualmente rimane incurabile. Tuttavia, l'utilizzo di questi ha permesso di rallentare il decorso. I due farmaci approvati per la terapia delle malattie fibrosanti sono il pirfenidone e il nintedanib.

Il pirfenidone è stato il primo ad essere utilizzato, nonostante ciò il meccanismo d'azione nel dettaglio non è noto. In vitro tuttavia agisce sul TGF- β riducendo la deposizione di collagene e la proliferazione dei fibroblasti. Oltre ad avere un'attività antifibrotica, ha anche attività antiossidante e antinfiammatoria.

È un farmaco che viene assunto per via orale con dose iniziale di 40 mg/kg al giorno divisa in 3 assunzioni giornaliere. Si inizia gradualmente con una compressa 3 volte al giorno fino ad una dose massima di 3 compresse per massimo 3 volte al giorno.

La comparsa di effetti collaterali quali rash cutanei, nausea, fotosensibilità, diarrea, dispepsia o astenia impone una riduzione/sospensione, temporanea o permanente, del farmaco. Un'altra complicanza associata è l'epatotossicità che si manifesta con il rialzo degli indici epatici e che si risolve con la sospensione del farmaco.

Il nintedanib invece è un inibitore tirosin-chinasico che blocca i recettori di alcuni fattori di crescita come PDGFr, FGFr, VEGFr implicati nella patogenesi della IPF. [31]

Viene somministrato per via orale due volte al giorno al dosaggio di 150 mg.

Prima di procedere con l'assunzione del farmaco bisogna effettuare esami ematici per valutare la presenza di un eventuale danno epatico, poiché un'insufficienza epatica di grado moderato o severo configura una controindicazione assoluta alla somministrazione.

Durante il periodo di terapia è necessario rivalutare periodicamente gli esami ematici.

Gli effetti avversi più comuni sono diarrea, nausea, vomito e rialzo degli indici epatici, per i quali a volte è necessario diminuire il dosaggio a 100 mg oppure sospendere il farmaco.

L'utilizzo degli antifibrotici ha permesso di rallentare la progressione della malattia, ma il trattamento completo include una terapia di supporto finalizzata alla riduzione della sintomatologia legata sia alla patologia sia agli effetti collaterali dei farmaci.

Il trattamento di supporto consta di:

- ossigenoterapia: tenendo conto del 6MWT, del grado di dispnea e dei valori di ossigenazione, viene somministrata durante gli sforzi oppure anche a riposo;
- informare il paziente riguardo atteggiamenti che potrebbero aggravare il quadro come l'abitudine tabagica. Inoltre, bisogna spiegare il percorso di cura al paziente in maniera accurata senza tralasciare gli aspetti degli stadi avanzati della patologia e delle cure palliative;
- vaccinazioni per lo streptococco, l'influenza e il SARS-Cov-2;
- piano di riabilitazione polmonare;
- cure palliative negli stadi finali di malattia. [17][24][32]

Nelle precedenti linee guida veniva considerato come trattamento di supporto la somministrazione di antiacidi per prevenire gli esiti polmonari, in quanto era stato ipotizzato che il danno polmonare potesse venire agevolato dal reflusso gastroesofageo. Con le nuove indicazioni invece, in assenza di malattia da reflusso gastroesofageo, viene sconsigliato di trattare i pazienti affetti da IPF con antiacidi per migliorare il quadro.[5] [33]

Il trapianto di polmone rappresenta una delle opzioni di trattamento della IPF; tuttavia, solo una piccola percentuale dei pazienti risulta essere idonea, in quanto devono essere soddisfatti dei criteri specifici:

- presenza di UIP pattern di riscontro radiologico o istologico;
- DLCO<40% del predetto;
- FVC<80% del predetto;
- dispnea ricollegabile alla malattia;
- SpO₂<89%.

In genere si effettua il trapianto di un polmone solamente, tuttavia da studi clinici è stato evidenziato come il trapianto bilaterale si associ a tassi di sopravvivenza a lungo termine più alti. [17]

3.5.2 ESACERBAZIONE ACUTA

Con il termine Esacerbazione Acuta (EA) si definisce un deterioramento della funzionalità respiratoria insorto in maniera acuta evidenziabile a livello clinico, e caratterizzato dalla comparsa di anomalie alveolari di nuova insorgenza. [34]

Vengono distinte in due gruppi: innescate e idiopatiche.

Le prime sono causate da episodi infettivi, tossicità da farmaci o aspirazione, mentre le seconde sono ascrivibili a causa sconosciuta.

In termini di reperti fisici, il paziente mostra un distress respiratorio acuto con l'impiego importante della muscolatura accessoria per la respirazione, come gli scaleni del collo.

All'auscultazione si evidenziano crepitii polmonari diffusi e bilaterali.

La diagnosi di esacerbazione deve essere confermata da:

- pregressa diagnosi di IPF;
- deterioramento della funzionalità respiratoria, in genere della durata inferiore ad un mese;
- assenza di insufficienza cardiaca o altra patologia che possa spiegare il quadro.

Secondo le ultime linee guida, il trattamento in caso di esacerbazione si caratterizza per la somministrazione endovenosa di prednisolone per tre giorni consecutivi, seguita da una fase di mantenimento caratterizzata dal monitoraggio del paziente e dalla titolazione del farmaco. In caso di risposta parziale, si procede alla somministrazione di immunosoppressori come la ciclofosfamide endovenosa.

La terapia farmacologica deve sempre essere accompagnata da un trattamento di supporto per ridurre la sintomatologia.

La prognosi infausta delle esacerbazioni rende conto dell'importanza della prevenzione e del controllo delle riacutizzazioni. La sopravvivenza media dei pazienti con EA in IPF è di meno di un anno con una mortalità a 90 giorni di circa il 50%.

Di conseguenza, non essendoci ad oggi ancora una gestione efficace dell'EA, ci si dovrebbe focalizzare soprattutto sulla prevenzione delle riacutizzazioni.[34] [35]

3.5.3 FOLLOW UP

La natura cronica della malattia costringe il paziente ad un follow-up costante la cui frequenza nei controlli dipende dalla risposta alla terapia, dall'eventuale progressione, dalle esacerbazioni e dai risultati ottenuti agli esami diagnostici.

Le analisi che vengono effettuate periodicamente sono finalizzate ad inquadrare lo status funzionale del paziente, in particolare esse sono:

- l'esame obiettivo;
- la spirometria;
- il 6MWT;
- la pulsossimetria a riposo.

In relazione al quadro ottenuto si può optare per l'esecuzione di ulteriori esami come HRTC o ecocardiografia.

Negli stadi iniziali di malattia, il paziente viene visitato ogni 3-6 mesi, mentre in caso di malattia avanzata o peggioramento, l'intervallo scende a 3 mesi.[36]

4. FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA

Nel contesto di una IPF o ILD non IPF, si definisce Fibrosi Polmonare Progressiva (PPF) la presenza di almeno 2 dei 3 seguenti criteri che si verificano in assenza di altra spiegazione:

- peggioramento dei sintomi respiratori;
- evidenza funzionale di progressione di malattia (uno dei seguenti):
 - declino assoluto di FVC >5% entro un anno di follow-up;
 - declino assoluto della DLCO (corretta per Hb) >10% entro un anno di follow-up;
- evidenza radiologica di progressione di malattia (uno o più dei seguenti):
 - aumento della severità delle bronchiectasie/bronchioloectasie da trazione;
 - riscontro di nuovi GGO con bronchiectasie;
 - riscontro di nuove reticolazioni;
 - aumento della severità delle reticolazioni;
 - riscontro di nuove aree di honeycombing;
 - aumento della perdita di volume lobare.

L'introduzione al concetto di fibrosi polmonare progressiva è una novità nel contesto delle ILD in quanto, sebbene non sia una condizione unica delle IPF, trova punti in comune con essa, come il decorso clinico.

In questo le ultime linee guida hanno specificato diversi punti in merito:

- 1) la PPF è definita separatamente alla IPF;
- 2) la PPF non è una diagnosi e la sua definizione prescinde dalle condizioni cliniche di base del paziente;
- 3) la scelta dei criteri è il prodotto dell'analisi di più studi in materia;
- 4) la scelta dei criteri è relativa solo alla prognosi.

Anche se le evidenze in merito non sono ancora solide, le indicazioni derivanti dall'aggiornamento delle linee guida in merito al trattamento delle PPF raccomandano l'utilizzo del pirfenidone nelle PPF da ILD e del nintedanib nelle PPF da IPF. Qualora la terapia con pirfenidone non risulti efficace, lo si sostituisce con il nintedanib anche nelle forme da ILD.[5]

5. RAZIONALE ED OBIETTIVO DELLO STUDIO

La gestione del paziente con IPF, ad oggi, richiede uno stretto monitoraggio dell'evoluzione clinica mediante l'esecuzione di PFR ogni 3-6 mesi, frequenti misurazioni dell'ossigenazione del sangue periferico e ripetizione della TC del torace ad alta risoluzione ogni 12-18 mesi.

La necessità di doversi recare presso strutture ospedaliere rende difficoltoso il follow-up, soprattutto in quei pazienti che presentano difficoltà deambulatorie, che sono costretti a casa, che vivono in zone rurali o che, per altro motivo, presentano una limitazione nel poter raggiungere le strutture sanitarie. La possibilità di utilizzare dei dispositivi portatili, per svolgere in ambiente domiciliare ciò che usualmente viene svolto in ambito ospedaliero, faciliterebbe e migliorerebbe l'aderenza dei pazienti al percorso di follow-up.

L'eventuale possibilità di uno strumento di monitoraggio domiciliare non si ripercuoterebbe solamente sulla semplificazione del percorso di follow-up bensì migliorerebbe la compliance dei pazienti e conseguentemente la loro Quality of life (QoL). In aggiunta vi sarebbe una diminuzione non trascurabile della pressione sulle strutture ospedaliere, riducendo il numero di visite e di accessi, nonché una diminuzione dei costi di gestione di una patologia cronica.

In considerazione di tutti questi aspetti l'obiettivo primario dello studio è dunque quello di verificare la validità e riproducibilità delle misurazioni spirometriche domiciliari, tramite le quali la gestione del paziente risulterebbe notevolmente semplificata.

Per quanto concerne invece gli obiettivi secondari, si andrà a valutare l'aderenza dei pazienti al programma e l'eventuale insorgenza di esacerbazioni.

6. MATERIALI E METODI

6.1 DISEGNO E POPOLAZIONE IN STUDIO

Il presente studio è di tipo prospettico monocentrico, condotto presso l'azienda Ospedaliera-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona, i cui pazienti, successivamente all'adesione al programma, vengono seguiti per un periodo di tempo pari a 18 mesi.

I pazienti considerati per il reclutamento presentano tutti i criteri di inclusione e nessun criterio di esclusione. I primi prevedono: diagnosi di IPF da almeno un anno; capacità di utilizzare la strumentazione o assistenza da parte di un caregiver; possibilità di recarsi all'ambulatorio presso la struttura ospedaliera per gli esami di controllo e sottoscrizione del consenso informato. I criteri di esclusione invece prevedono: mancata possibilità di utilizzo della strumentazione necessaria (in autonomia o da parte di un caregiver), impossibilità a raggiungere la struttura ospedaliera per i controlli periodici.

Lo studio prevede l'arruolamento di 147 pazienti stratificati per classi di età (≥ 75 anni, <75). Attualmente in 22 hanno aderito al programma nel periodo compreso tra luglio 2022 e aprile 2023 e per i quali sono state registrate le seguenti variabili:

- data di nascita (gg/mm/anno);
- genere (M/F);
- anno della diagnosi;
- severità di malattia;
- comorbidità;
- FVC domiciliare (ml e % del predetto);
- data dell'esecuzione della spirometria domiciliare (gg/mm/anno/ora);
- FVC ospedaliera (ml e % del predetto);
- data dell'esecuzione della spirometria ospedaliera (gg/mm/anno);
- promemoria inviata dal sistema;
- data del promemoria inviata dal sistema (gg/mm/anno/ora);
- eventi di esacerbazione di malattia;
- data di comparsa dell'esacerbazione di malattia;
- questionario King's Brief Interstitial Lung Disease – K-BILD (≥ 75 anni) sulla qualità di vita dei pazienti. È uno strumento di monitoraggio validato e basato su 15 items suddivisi in 3 domini: psicologico, dispnea ed attività fisica e sintomi

toracici. Il punteggio totalizzato nei 3 domini porta al risultato totale che va da 0 a 100, dove un valore più alto indica una migliore qualità della vita;

- questionario University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire – UCSD-SOBQ. È uno strumento validato e basato su 24 items: 21 relativi alla dispnea durante specifiche ADL (Activity of Daily Living) e 3 relative alla causa della limitazione durante l'ADL (ovvero respiro corto, paura di subire danni da sforzo eccessivo o paura di avere mancanza di respiro). Ogni item ha un punteggio che va da 0 a 5 mentre il punteggio totale va da 0 a 120. Un valore finale maggiore indica una più marcata limitazione nelle ADL a causa della dispnea;
- questionario VAS (Visual Analogue Scale) sullo stato generale di salute, sviluppato per esplorare sistematicamente l'atteggiamento e le sensazioni individuali nella realizzazione del programma in studio, rilevato al basale e dopo 6 mesi.

6.2. PROCEDURA DELLO STUDIO

A ciascun paziente viene consegnato a domicilio la strumentazione per il monitoraggio, consistente di uno spirometro portatile Spirobank2 SN Y14396, di un tablet per caricare le misurazioni sul portale apposito e di un saturimetro per valutazione dell'ossigenazione del sangue.

Il personale addetto dell'azienda MedicAir, prima dell'inizio del monitoraggio, si reca al domicilio del paziente per illustrare tutta la procedura ed addestrare i pazienti, o chi per loro, al corretto utilizzo della strumentazione. Vengono ritenuti idonei i pazienti che sono in grado di eseguire 3 misurazioni valide con una differenza di FVC minore di 150 mL nelle due prove con valori di FVC maggiori.

L'addestramento del paziente in presenza del personale viene effettuato solo una volta, al momento della verifica dell'idoneità. Successivamente, il personale provvederà a contattare nuovamente gli assistiti con cadenza variabile per offrire un retraining telefonico alle procedure.

I pazienti arruolati devono effettuare entro il quinto giorno di ogni mese una misurazione spirometrica e compilare i questionari precedentemente illustrati relativi al proprio status

mentre , con cadenza trimestrale, sono tenuti ad effettuare una misurazione del proprio peso corporeo.

Con maggiore frequenza, ovvero settimanalmente, è richiesta la saturimetria a riposo e sotto sforzo, misurata durante una camminata di almeno 250 metri. Il paziente sarà tenuto inoltre a specificare se tali misurazioni sono state eseguite in AA (aria ambiente) o in ossigenoterapia, ed eventualmente specificare anche il flusso impiegato.

Nel corso dello studio possono presentarsi delle criticità tali per cui può rendersi necessario effettuare ulteriori misurazioni, nello specifico:

- in caso di peggioramento della sintomatologia respiratoria associato ad una riduzione della saturimetria di almeno il 4% in almeno 3 misurazioni per 3 giorni consecutivi, è necessario ripetere la spirometria, compilare nuovamente i questionari e, successivamente, inviare i dati via e-mail ad un indirizzo dedicato della struttura ospedaliera;
- in caso di una riduzione di almeno il 10% della FVC rispetto alle misurazioni dei mesi precedenti, è necessario ripetere la spirometria e monitorare la saturazione nei 2 giorni successivi e comunicare via e-mail i dati alla struttura ospedaliera;
- se dovessero comparire effetti collaterali o si intensificassero i sintomi in relazione alla terapia antifibrotica è richiesto di dare comunicazione tramite e-mail alla struttura ospedaliera;
- se ci fosse un calo di più di 5 kg è necessario il monitoraggio del peso corporeo mensilmente e la comunicazione dei dati alla struttura di riferimento tramite e-mail.

Ai pazienti viene inoltre richiesto di compilare i questionari relativi alla qualità di vita, alla sintomatologia, allo stato di salute e alle sensazioni individuali riguardo lo studio in corso. Tale compilazione è prevista sia al momento dell'arruolamento che dopo 6 mesi dallo stesso.

7. RISULTATI

I dati relativi alle misurazioni domiciliari sono stati raccolti attraverso il portale MedicAir, mentre quelli ospedalieri attraverso i software di gestione dati della struttura ospedaliera. Il totale dei pazienti attualmente reclutati è di 22, di cui 20 sono uomini e 2 sono donne. In riferimento all'età anagrafica 10 hanno un'età ≥ 75 anni e 12 hanno un'età <75 anni. La Tabella 4 racchiude i valori di tutte le misurazioni effettuate fino al mese di Aprile 2023. In essa sono stati inseriti i dati riguardanti:

- le spirometrie sia ospedaliere che domiciliari. Le variabili inerenti all'esame spirometrico riportate sono la FVC e la FEV1 entrambe espresse sia in litri che in percentuale;
- la saturazione periferica di ossigeno, misurata sia in ambiente ospedaliero che domiciliare.

Nella piattaforma online vi sono altre due sezioni qui non riportate. La prima è relativa ai questionari, che per problematiche di tipo tecnico legate al software non può ancora essere visualizzata dall'operatore. La seconda invece è dedicata ad eventuali annotazioni o problematiche che i pazienti possono sollevare. In questo secondo ambito rientrano considerazioni inerenti al percorso di monitoraggio, eventuali aggravamenti della sintomatologia o effetti collaterali dovuti alla terapia antifibrotica; al momento nessun paziente ha segnalato nulla riguardo a quanto indicato in questa sezione.

Pazienti	Peso (Kg)	Spirometria e Saturazione Ospedaliera						Spirometria Domiciliare					Saturimetria Domiciliare				
		Data	FVC (L)	FVC (%)	FEV1 (L)	FEV1 (%)	SpO2	Data	FVC (L)	FVC (%)	FEV1 (L)	FEV1 (%)	SpO2				
Paziente 1	74	30/3/2023	3,43	90,77	2,60	91,20	87,7	30/4/2022	3,93	102,00	2,62	90,00	87,7	87,2	/	/	/
Paziente 2	70	5/4/2023	3,99	104,8	3,10	105,79	/	11/3/2022	4,49	114,00	3,21	106,00	/	/	/	/	/
Paziente 3	92	23/3/2023	3,27	90,26	2,63	95,05	94,9	10/01/23	3,33	87,00	2,70	93,00	94,9	93,4	/	/	/
Paziente 4	96	23/2/2023	2,79	75,67	2,37	84,17	93,8	7/6/2022	2,79	75,00	2,24	79,00	93,8	/	/	/	/
Paziente 5	80	18/4/2023	1,78	60,37	1,51	64,51	94,8	1/9/2022	2,00	71,00	1,69	71,00	94,8	93,1	92,6	96,7	/
Paziente 6	/	16/5/2023	2,60	71,07	2,25	81,46	94,3	4/4/2023	2,55	68,00	2,10	68,00	94,3	92,6	93,2	/	/
Paziente 7	78	19/1/2023	3,22	76,80	2,42	74,86	/	29/4/2023	4,15	100,00	3,24	97,00	/	/	/	/	/
Paziente 8	56	4/4/2023	1,87	60,96	1,52	63,25	96,1	26/04/23	2,10	67,00	1,71	71,00	96,1	89,8	93,2	92	93,7
Paziente 9	67	15/12/2022	1,91	78,29	1,43	75,47	94	5/4/2023	2,17	89,00	1,72	86,00	94	96	93	90,7	/
Paziente 10	/	8/7/2022	3,93	89,12	3,08	87,82	93,8	4/1/2023	3,88	87,00	3,25	91,00	93,8	94,6	/	/	/
Paziente 11	/	22/11/2022	2,73	78,31	2,18	83,85	89,4	29/04/23	3,09	86,00	2,54	96,00	89,4	89,7	90,9	89,3	/
Paziente 12	/	15/3/2023	2,24	62,00	1,80	66,00	91,9	7/7/2021	2,10	60,00	1,80	68,00	91,9	/	/	/	/
Paziente 13	69	21/11/2022	1,46	45,84	1,38	56,43	87,5	04/03/2023	1,93	60,00	1,72	70,00	87,5	/	/	/	/
Paziente 14	90	29/10/2021	2,61	65,73	1,99	65,58	94	8/4/2022	2,75	66,00	2,00	62,00	94	/	/	/	/
Paziente 15	/	20/10/2022	2,62	98,33	1,94	96,32	89	12/4/2023	2,91	108,00	2,08	106,00	89	/	/	/	/
Paziente 16	74	9/11/2022	2,59	72,59	2,03	74,79	93,5	11/04/23	3,65	97,00	2,92	103,00	93,5	93,1	94,8	92,0	92,1
Paziente 17	/	18/1/2023	2,40	73,81	1,95	76,32	/	27/8/2021	2,18	65,00	1,83	72,00	/	/	/	/	/
Paziente 18	80	24/1/2023	2,09	73,45	1,75	80,83	91,0	05/11/22	2,16	73,00	1,77	81,00	91,0	91,0	88,5	92,9	/
Paziente 19	70	23/2/2023	3,08	94,48	2,53	103,90	/	06/01/22	3,25	94,00	2,48	99,00	/	/	/	/	/
Paziente 20	/	7/12/2022	3,07	80,27	2,36	80,05	93,1	4/4/2023	3,18	82,00	2,34	78,00	93,1	91,1	91,1	/	/
Paziente 21	55	7/10/2022	2,85	95,04	2,34	99,35	/	10/9/2021	2,62	83,00	2,21	92,00	/	/	/	/	/
Paziente 22	88	19/10/2022	2,94	80,00	2,27	79,00	/	10/5/2021	3,14	85,00	2,25	81,00	/	/	/	/	/

Tabella 4.

Tabella contenente il peso corporeo, data e valori delle misurazioni spirometriche effettuate in ambiente ospedaliero domiciliare, e saturimetrie eseguite sempre in ambiente ospedaliero e domiciliare.

Nelle seguenti tabelle (Vedi tabelle 5 e 6) sono riportati i valori espressi in termini percentuali di FVC e FEV1 ottenuti dalle spirometrie domiciliari effettuate durante il periodo dello studio e riportate partendo dalla più recente per un massimo di 5 mesi, ove disponibili.

PAZIENTI	FVC%				
Paziente 1	90,77	94,25	94,97	/	/
Paziente 2	104,83	104,83	100,78	/	/
Paziente 3	90,26	71,02	81,86	74,11	79,54
Paziente 4	75,67	/	/	/	/
Paziente 5	38,05	40,74	60,37	58,96	/
Paziente 6	71,35	73,04	76,08	76,75	74,51
Paziente 7	76,8	91,21	85,05	84	92
Paziente 8	60,92	72,73	78	101	64,8
Paziente 9	78,29	77,52	81,53	76,59	/
Paziente 10	89,12	84,78	85	/	/
Paziente 11	78,31	80,78	79,04	/	/
Paziente 12	70,83	62	/	/	/
Paziente 13	45,84	55,92	58,22	54,71	57,34
Paziente 14	59,74	65,73	/	/	/
Paziente 15	97,2	97,6	109,82	147	/
Paziente 16	85,8	72,59	86,23	81,71	85,04
Paziente 17	73,81	/	/	/	/
Paziente 18	73,45	71,23	/	/	/
Paziente 19	94,48	92,65	/	/	/
Paziente 20	80,27	75,75	74,65	88,78	96,24
Paziente 21	95,04	111	/	/	/
Paziente 22	80	/	/	/	/

Tabella 5.
Riepilogo delle misurazioni domiciliari in relazione alla FVC (%).

PAZIENTI	FEV1 (%)				
Paziente 1	91,2	93,74	95,05	/	/
Paziente 2	105,79	95,93	/	/	/
Paziente 3	95,05	79,03	88,54	80	80,67
Paziente 4	84,17	/	/	/	/
Paziente 5	65,02	38,1	40,2	64,51	60,18
Paziente 6	81,46	86,21	85,77	85,33	82,37
Paziente 7	74,86	93,27	85,88	89	96
Paziente 8	63,25	63,19	75,35	85	102
Paziente 9	75,47	81,35	67,11	78,63	/
Paziente 10	87,82	83,79	86	/	/
Paziente 11	83,85	87,15	87,86	/	/
Paziente 12	56,28	66	/	/	/
Paziente 13	56,43	63,34	66	67,53	65,63
Paziente 14	60,4	65,58	57,95	/	/
Paziente 15	99,3	98,86	110,57	146	/
Paziente 16	90,68	74,79	91,98	88,98	87,47
Paziente 17	76,32	/	/	/	/
Paziente 18	80,83	79,76	/	/	/
Paziente 19	103,9	99,76	/	/	/
Paziente 20	80,05	74,89	74,48	70,1	97,32
Paziente 21	99,35	77	109	/	/
Paziente 22	79	/	/	/	/

Tabella 6.
Riepilogo delle misurazioni domiciliari in relazione alla FEV1 (%).

In riferimento ai valori riportati in Tabella 4, confrontando i dati spirometrici di FVC e FEV1 raccolti in ambito ospedaliero e domiciliare, si denota che :

- nel 90,9% dei casi i valori di FVC dei due gruppi presentano una differenza inferiore al 20% e nel 59,09% dei casi inferiore al 10%;
- nel 90,09% dei casi i dati di FEV1 dei due gruppi presentano una differenza inferiore al 20% e nel 63,63% dei casi inferiore al 10% .

In riferimento alla Tabella 5 e 6 sono stati riportati i valori delle le 5 spirometrie più recenti, dai cui dati si evince che:

- il 63,63% ha eseguito meno di 5 spirometrie ed il 31,81% ne ha effettuato meno di 3 nel corso dello studio;
- il 63,7% dei casi presenta una differenza delle FVC tra le misurazioni domiciliari ripetute inferiore al 10%, il 27,3% tra 10-20% e 9% maggiore del 20%;
- il 59,1% dei casi presenta una differenza di FEV1 tra le misurazioni domiciliari inferiore al 10%, il 18,2% tra 10-20% e 22,7% maggiore del 20%.

Per il monitoraggio della saturimetria nel corso dello studio, sono stati inserite le 5 misurazioni domiciliari più recenti, da cui si evidenzia che:

- Il 27,27% dei pazienti non ha eseguito saturimetrie o nel farlo i risultati non sono stati ritenuti validi, per cui non riportati in tabella;
- Il 9,09 % ha eseguito tutte le 5 saturimetrie mentre il 36,36 % dei pazienti ha effettuato soltanto 3 o più saturimetrie domiciliari.
- Il 13,63% dei pazienti presenta una differenza di 3 punti percentuali in almeno una delle misurazione saturimetriche domiciliari confrontata con le altre.

8. DISCUSSIONE

Lo studio intrapreso si prefigge l'obiettivo di validare l'utilizzo di strumenti di monitoraggio domiciliare nei pazienti affetti da IPF, mettendo a confronto valori spirometrici effettuati in ambito ospedaliero con valori rilevati in ambito domiciliare tramite automisurazione, con l'ausilio di uno spirometro portatile "Spirobank2 SN Y14396".

La necessità di intraprendere quest'opzione di studio ruota attorno al bisogno del paziente, per cui, sebbene l'applicazione della telemedicina non possa in alcun modo sostituirsi alla pratica clinica, l'utilizzo di strumenti di monitoraggio gioverebbe di certo all'attenzione e costanza nel controllo a lungo termine di una malattia progressiva come l'IPF.

Lo scopo di questo studio è quello di valutare come primo outcome l'affidabilità e la riproducibilità dello spirometro portatile utilizzabile a domicilio rispetto alla classica ed insostituibile misurazione ospedaliera, e come secondo outcome quello di valutare se il monitoraggio domiciliare aumenti l'aderenza dei pazienti al follow up.

I risultati sono promettenti, soprattutto per ciò che riguarda la variabilità tra i dati ospedalieri e domiciliari.

L'importanza di introdurre un metodo di monitoraggio domiciliare in pazienti con IPF risiede in particolare nella fragilità di tali pazienti sotto il profilo clinico, psicologico e sociale. In particolare rappresenta uno strumento utile per aumentare l'aderenza del paziente al follow up proprio per la sua facilità di esecuzione, permettendo al clinico di evitare o interrompere precocemente lo sviluppo di complicanze legate a questa patologia, tra cui le più pericolose sono sicuramente le esacerbazioni acute di malattia che, in merito allo studio in atto, non sono state ad oggi evidenziate e per le quali non abbiamo ancora dati in merito.

Studi simili sono stati condotti in altri centri per cui outcome e criticità erano comparabili al nostro. È stata evidenziata una significativa variabilità tra le spirometrie domiciliari e quelle eseguite in ospedale, mentre invece tra misurazioni di uno stesso paziente è stata rilevata una variabilità molto minore; questo dimostra come le misurazioni domiciliari oscillino attorno ad intervalli relativamente costanti, rendendo i valori estrapolati meritevoli di considerazione e quindi di confronto con i dati ospedalieri.

Contrario rispetto a quanto già presente in letteratura, l'aderenza dei pazienti a questo programma è tutt'altro che positiva, per cui solo il 9% circa dei pazienti ha eseguito

mensilmente le indagini, rispetto ad una aderenza settimanale media del 86% dello studio INMARK. [37][38]

8.1 LIMITI DELLO STUDIO

Nel complesso lo studio soffre di diverse limitazioni. La validità dei dati è influenzata dalle caratteristiche intrinseche dello studio come il fatto di essere monocentrico, non randomizzato, di breve durata e con un numero di campioni limitato, per cui non è possibile trarre conclusioni definitive.

Ai limiti sopra riportati si aggiungono le criticità nate durante lo svolgimento dello stesso: il portale utilizzato manca di diverse sezioni già in precedenza citate, come quella relativa alla compilazione dei questionari che tralascia un dato importante in merito allo status clinico del paziente. Ad ogni modo, a breve verrà presentata una nuova versione di questa piattaforma online dove verranno inserite le sezioni mancanti e saranno possibili nuove tipologie di estrapolazione dei dati in modo da facilitarne l'analisi statistica.

Un ruolo nella corretta esecuzione delle spirometrie e delle saturazioni domiciliari è sicuramente dovuto all'addestramento dei pazienti e dei caregiver effettuato dal personale dedicato dell'azienda, che è avvenuto tuttavia in singolo incontro all'inizio del controllo. Sugeriamo dunque che incontri più frequenti di re-training sia in presenza che eventualmente on line di questi pazienti da parte del personale dedicato, possano giovare sia alla compliance che all'accuratezza delle misurazioni.

In ultima analisi i risultati delle spirometrie ad oggi andrebbero osservati in relazione alla dimensione campionaria attuale in quanto i dati sono sicuramente promettenti ma il numero è ancora insufficiente per poter essere considerato significativo.

9. CONCLUSIONI

Nel breve lasso di tempo in cui 22 pazienti sono stati analizzati, questo studio ha evidenziato come la gestione del paziente con IPF per via domiciliare sia effettivamente possibile e di come, basandoci sui dati raccolti, l'utilizzo della telemedicina possa rappresentare un strumento valido nel monitoraggio della malattia. Facilitare la gestione dei pazienti con IPF non significa solo migliorare la compliance alla terapia e l'aderenza al follow up, ma migliorare anche la prognosi quod vitam e quod valitudinem di questi pazienti, soprattutto mirando a prevenire o trattare tempestivamente le esacerbazioni acute di malattia.

I futuri obiettivi proposti sono dunque:

- un miglioramento nell'aderenza allo studio;
- una ulteriore analisi sulla validità delle spirometrie a reclutamento completato;
- indagare la comparsa di possibili esacerbazioni mediante i dati spirometrici e i riferimenti sintomatologici inviati dai pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D. Chaet, R. Clearfield, J. E. Sabin, and K. Skimming, "Ethical practice in Telehealth and Telemedicine," *J Gen Intern Med*, vol. 32, no. 10, pp. 1136–1140, Oct. 2017, doi: 10.1007/s11606-017-4082-2.
- [2] C. Albera, S. Cerri, F. Luppi, L. Richeldi, P. Rogliani, and P. Spagnolo, *Malattia Infiltrativa Diffuse Del Polmone. Manuale di Pneumologia*, I. Napoli: Edises, 2017.
- [3] T. R. Harrison, D. L. Kasper, D. L. Fauci, and et al., *Principi di Medicina Interna*, 19th ed., vol. 2. CEA, 2017.
- [4] C. Rugarli et al., *Medicina Interna Sistematica, Settima Edizione.*, vol. 1. Milano: Edra S.p.A, 2015.
- [5] G. Raghu et al., "Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 205, no. 9, pp. E18–E47, May 2022, doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- [6] D. S. Glass et al., "Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment," *Clinical Respiratory Journal*, vol. 16, no. 2. John Wiley and Sons Inc, pp. 84–96, Feb. 01, 2022. doi: 10.1111/crj.13466.
- [7] V. S. Taskar and D. B. Coultas, "Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease?," *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol. 3, no. 4. pp. 293–298, Jun. 2006. doi: 10.1513/pats.200512-131TK.
- [8] T. Gustafson, A. Dahlman-Höglund, K. Nilsson, K. Ström, G. Tornling, and K. Torén, "Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis," *Respir Med*, vol. 101, no. 10, pp. 2207–2212, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.rmed.2007.02.027.
- [9] P. L. Molyneaux and T. M. Maher, "The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis," *European Respiratory Review*, vol. 22, no. 129. pp. 376–381, Oct. 01, 2013. doi: 10.1183/09059180.00000713.
- [10] B. J. Moss, S. W. Ryter, and I. O. Rosas, "Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis," 2021, doi: 10.1146/annurev-pathol-042320.
- [11] K. C. Meyer, "Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis," *Expert Review of Respiratory Medicine*, vol. 11, no. 5. Taylor and Francis Ltd., pp. 343–359, May 04, 2017. doi: 10.1080/17476348.2017.1312346.
- [12] M. L. K. Han et al., "Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: An analysis of the COMET study," *Lancet Respir Med*, vol. 2, no. 7, pp. 548–556, 2014, doi: 10.1016/S2213-2600(14)70069-4.
- [13] G. Sgalla, B. Iovene, M. Calvello, M. Ori, F. Varone, and L. Richeldi, "Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and management," *Respiratory Research*, vol. 19, no. 1. BioMed Central Ltd., Feb. 22, 2018. doi: 10.1186/s12931-018-0730-2.
- [14] D. A. Schwartz, "IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS IS A COMPLEX GENETIC DISORDER," 2015.
- [15] I. Noth et al., "Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: A genome-wide association study," *Lancet Respir Med*, vol. 1, no. 4, pp. 309–317, Jun. 2013, doi: 10.1016/S2213-2600(13)70045-6.
- [16] K. Shenderov, S. L. Collins, J. D. Powell, and M. R. Horton, "Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 131, no. 2. American Society for Clinical Investigation, Jan. 19, 2021. doi: 10.1172/JCI143226.

- [17] L. Richeldi, H. R. Collard, and M. G. Jones, "Idiopathic pulmonary fibrosis," *The Lancet*, vol. 389, no. 10082. Lancet Publishing Group, pp. 1941–1952, May 13, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8.
- [18] D. F. Zoz, W. E. Lawson, and T. S. Blackwell, "Idiopathic pulmonary fibrosis: A disorder of epithelial cell dysfunction," in *American Journal of the Medical Sciences*, Jun. 2011, pp. 435–438. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31821a9d8e.
- [19] L. Zhang, Y. Wang, G. Wu, W. Xiong, W. Gu, and C. Y. Wang, "Macrophages: Friend or foe in idiopathic pulmonary fibrosis?," *Respiratory Research*, vol. 19, no. 1. BioMed Central Ltd., Sep. 06, 2018. doi: 10.1186/s12931-018-0864-2.
- [20] Y. Wakwaya, D. Ramdurai, and J. J. Swigris, "Managing Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis," *Chest*, vol. 160, no. 5. Elsevier Inc., pp. 1774–1782, Nov. 01, 2021. doi: 10.1016/j.chest.2021.05.071.
- [21] G. Sgalla, A. Biffi, and L. Richeldi, "Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history," *Respirology*, vol. 21, no. 3. Blackwell Publishing, pp. 427–437, Apr. 01, 2016. doi: 10.1111/resp.12683.
- [22] G. Raghu et al., "Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 205, no. 9, pp. E18–E47, May 2022, doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- [23] G. Raghu et al., "Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 198, no. 5, pp. e44–e68, Sep. 2018, doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- [24] F. J. Martinez et al., "Idiopathic pulmonary fibrosis," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 3. Nature Publishing Group, Oct. 20, 2017. doi: 10.1038/nrdp.2017.74.
- [25] D. A. Lynch et al., "Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper," *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 6, no. 2. Lancet Publishing Group, pp. 138–153, Feb. 01, 2018. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
- [26] M. Bonifazi, M. Cristina Paonessa, L. Zuccatosta, F. Barbisan, and S. Gasparini, "Ruolo della criobiopsia polmonare transbronchiale nel work-up diagnostico delle pneumopatie infiltrative diffuse," 2016.
- [27] "moua2020".
- [28] G. Raghu et al., "An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 183, no. 6, pp. 788–824, Mar. 2011, doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- [29] Y. Nakamura and T. Suda, "Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and clinical manifestations," *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, vol. 9, pp. 163–171, Sep. 2016, doi: 10.4137/CCRPM.S39897.
- [30] B. Ley et al., "A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis," 2012. [Online]. Available: www.annals.org
- [31] L. Wollin et al., "Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis," *European Respiratory Journal*, vol. 45, no. 5. European Respiratory Society, pp. 1434–1445, May 01, 2015. doi: 10.1183/09031936.00174914.
- [32] S. E. Torrisi, N. Kahn, C. Vancheri, and M. Kreuter, "Evolution and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis," *Presse Medicale*, vol. 49, no. 2. Elsevier Masson s.r.l., Jun. 01, 2020. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104025.

- [33] G. Raghu et al., “Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 198, no. 5, pp. e44–e68, Sep. 2018, doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- [34] H. R. Collard et al., “Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis an international working group report,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 194, no. 3. American Thoracic Society, pp. 265–275, Aug. 01, 2016. doi: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
- [35] T. Kishaba, “Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis,” *Medicina (Lithuania)*, vol. 55, no. 3. MDPI AG, Mar. 01, 2019. doi: 10.3390/medicina55030070.
- [36] E. Fernández Fabrellas, R. Peris Sánchez, C. Sabater Abad, and G. Juan Samper, “Prognosis and Follow-Up of Idiopathic Pulmonary Fibrosis,” *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, vol. 6, no. 2. NLM (Medline), Jun. 14, 2018. doi: 10.3390/medsci6020051.
- [37] N. Marina, E. López de Santa María, and J. B. Gáldiz, “Telemedicine, an Opportunity for Spirometry,” *Arch Bronconeumol*, vol. 54, no. 6, pp. 306–307, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.arbres.2017.12.016.
- [38] T. M. Maher et al., “A review of the challenges, learnings and future directions of home handheld spirometry in interstitial lung disease,” *Respir Res*, vol. 23, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12931-022-02221-4.