

## REVISIONE

# Fibrosi cistica: aspetti emergenti nella diagnosi e nella terapia per il Pediatra

## *Cystic Fibrosis: emerging aspects in diagnosis and therapy for the Pediatrician*

Elisabetta Bignamini <sup>1,\*</sup>, Ugo Pradal <sup>2</sup>

## \* CORRISPONDENZA

elisabetta.bignamini@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7554-9961>

## DOI

10.63304/PneumolPediatr.2026.10

<sup>1</sup> Pneumologo pediatra, Torino, Italia.  
Direttore Scientifico Pneumologia Pediatrica

<sup>2</sup> U.O. di Pediatria, Ospedale Santa Maria del Carmine di Rovereto, APSS Trento, Italia

## RIASSUNTO

L'evoluzione delle cure e della cura negli ultimi decenni ha trasformato la fibrosi cistica da patologia fatale e dell'infanzia a malattia cronica dell'adulto. Sebbene la gestione convenzionale rimanga fondamentale, l'introduzione dei farmaci modulatori ha recentemente cambiato il paradigma terapeutico, agendo direttamente sul difetto proteico alla base della malattia. L'articolo esamina le nuove complessità diagnostiche, come i fenotipi CFTR-RD, e le condizioni CF-SPID identificate tramite screening neonatale e tecniche di NGS e descrive le caratteristiche dei farmaci modulatori e le nuove prospettive terapeutiche.

## ABSTRACT

The evolution of treatment and care over recent decades has transformed cystic fibrosis from a fatal and childhood disease into a chronic adult condition. Although conventional management remains essential, the introduction of modulator drugs has recently changed the therapeutic paradigm by acting directly on the protein defect underlying the disease. This article examines new diagnostic complexities, such as CFTR-RD phenotypes, as well as CF-SPID conditions identified through newborn screening and NGS techniques, and describes the characteristics of modulator drugs and emerging therapeutic perspectives.

## INTRODUZIONE

La fibrosi cistica (FC) è una patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva dovuta a mutazioni del gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), le cui varianti determinano difetto di sintesi, maturazione o funzione della proteina, anch'essa denominata CFTR, con conseguente disidratazione delle superfici epiteliali, alterazione delle proprietà reologiche delle secrezioni e compromissione dei processi secretori e di clearance in diversi organi e apparati. Tra le strutture maggiormente coinvolte vi sono le vie respiratorie superiori e inferiori, l'intestino, il pancreas, le vie biliari, la cervice uterina, il dotto deferente e le ghiandole sudoripare (1).

Sono descritte più di 2000 varianti del gene CFTR, non tutte patogenetiche, che sono ordinate in 6 classi, in base alla alterazione che causano nella funzione del-

## PAROLE CHIAVE

*Fibrosi cistica; patologia CFTR correlata (CFTR-RD); screening positivo diagnosi indeterminata (SPID); farmaci modulatori CFTR.*

## KEY WORDS

*Cystic Fibrosis; CFTR related disease (CFTR-RD); screening positive inconclusive diagnosis (SPID); CFTR modulators.*

la proteina CFTR: classe I produzione ridotta o assente della proteina CFTR; II *misfolding* della proteina e degradazione precoce; III alterazioni del *gating* del canale; IV compromissione della conduttanza del canale ionico; V ridotta produzione del trascritto o anomalie del promotore e dello *splicing*; VI aumentata degradazione della proteina CFTR dalla superficie cellulare (1). In passato, la FC era una malattia propria dell'età pediatrica, rapidamente fatale. Negli anni, la diagnosi precoce, la standardizzazione delle terapie tradizionali, i nuovi farmaci antibatterici, antinfiammatori e regolatori delle secrezioni, l'affinarsi della terapia nutrizionale ed enzimatica, l'attenzione alle complicanze ed alle comorbidità, l'hanno portata ad accompagnare le persone affette fino all'età adulta. Dal 2012, la disponibilità di farmaci modulatori, ha modificato il paradigma della terapia (vedi paragrafo "La diagnosi: qualcosa è cambiato") cambiando gli orizzonti e trasformandola in una patologia cronica dell'età adulta.

In Italia, la legge 548/93 ha identificato, in ogni Regione, Centri Regionali di Riferimento (CRR) specializzati nella diagnosi, cura e ricerca in FC. I CRR, un tempo unico luogo di cura per le persone con fibrosi cistica, a causa della gravità e della rapida evoluzione della patologia, oggi, in considerazione delle nuove prospettive cliniche e terapeutiche, devono lavorare in team con i Pediatri di Famiglia e degli ospedali di territorio, con il fine di ottimizzare l'assistenza, intercetta-

re le complicanze, migliorare la cura e la qualità della vita di questi pazienti.

In questo articolo, prenderemo in esame solo alcuni aspetti del grande capitolo "fibrosi cistica", perché meno conosciuti dai non specialisti del settore, per poi concentrarci sul nuovo approccio terapeutico.

## LA DIAGNOSI: QUALCOSA È CAMBIATO

Alla diagnosi di fibrosi cistica si arriva, una volta formulato il sospetto diagnostico, attraverso la dimostrazione della disfunzione della proteina CFTR (4). Vengono indicati come cause abituali per l'indagine diagnostica, la presenza di segni e sintomi suggestivi, pre e/o post-natali (Figura 1), lo screening neonatale positivo o la familiarità. La disfunzione della proteina CFTR viene dimostrata attraverso il test del sudore (valore patologico di  $Cl \geq 60$  mmol/L) e/o la presenza, all'analisi genetica, di due varianti del gene CFTR causanti patologia. A partire dai primi anni 2000, la tradizionale distinzione tra fibrosi cistica "classica", rapidamente evolutiva e "atipica", con un decorso meno aggressivo, è stata progressivamente abbandonata in favore di una classificazione basata su caratteristiche fenotipiche più oggettive, tra cui, per esempio, lo stato della funzione pancreatico (insufficienza vs sufficienza), ritenuto maggiormente correlato al genotipo CFTR e alla gravità clinica (5, 6), identificando così una forma clinica con insufficien-

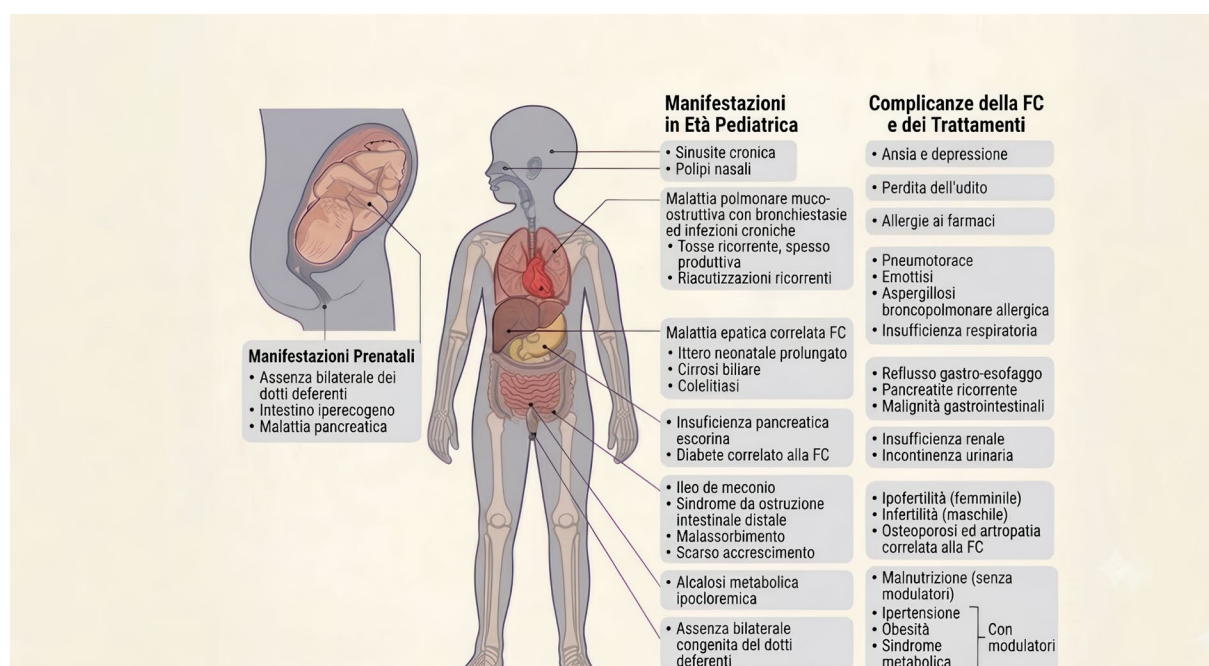


Figura 1. Sintomatologia e complicanze della Fibrosi Cistica (mod. da 2).

za pancreatica, una con sufficienza pancreatica e una CFTR correlata (CFTR-RD).

Dal punto di vista della patologia polmonare, il circolo vizioso infiammazione, infezione, alterazioni anatomiche, è alla base del progredire della malattia verso l'insufficienza respiratoria, principale causa di exitus in passato con, come unica possibilità terapeutica, il trapianto bipolmonare. In questo contesto, il controllo delle infezioni è sempre stato un caposaldo della terapia respiratoria della FC e l'analisi microbiologica, fondamentale per la gestione terapeutica personalizzata. Tuttavia, l'avvento dei farmaci modulatori della proteina CFTR ha introdotto nuove complessità diagnostiche e interpretative, in quanto la riduzione della carica batterica, legata al miglioramento della funzione del CFTR, può non equivalere alla assenza di patogeni e rende necessari protocolli di laboratorio più sensibili (o volumi di campione maggiori) per evitare "falsi negativi", in un sistema polmonare profondamente mutato nelle sue proprietà reologiche (7, 8).

Anche nei settori dell'imaging, della diagnostica funzionale respiratoria, della nutrizione e della gestione delle complicanze, gli ultimi anni hanno visto l'introduzione di nuovi approcci e il conseguimento di importanti risultati, la cui discussione approfondita esula dagli obiettivi del presente lavoro ed è pertanto rimandata alla letteratura (1, 2).

### CFTR-RD

Come accennato, accanto alle forme cliniche di fibrosi cistica con o senza insufficienza pancreatica, sono state identificate condizioni cliniche associate a varianti del gene CFTR che determinano una documentata riduzione della funzione della proteina, ma che non soddisfano completamente i criteri diagnostici per fibrosi cistica. Tali condizioni vengono definite CFTR-Related Disorders (CFTR-RD).

Le prime evidenze di condizioni cliniche associate a disfunzione del CFTR, ma distinte dalla fibrosi cistica allora definita "classica", risalgono agli anni '90, in particolare negli studi su pazienti con assenza congenita dei dotti deferenti, che hanno posto le basi per il successivo concetto di CFTR-RD (9, 10).

I CFTR-RD rappresentano, oggi, un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche. Gli attuali standard diagnostico-terapeutici impongono l'esclusione di eziologie alternative, l'assenza di criteri diagnostici per FC e la dimostrazione di alterazioni della funzione CFTR mediante test del sudore, analisi genetica e, quando necessario, test funzionali avanzati (differenza di potenziale nasale, *intestinal current measurement* (11).

Le più note manifestazioni cliniche includono condizioni quali assenza congenita dei dotti deferenti, bronchiectasie diffuse e pancreatite ricorrente o cronica. Sono anche descritti altri fenotipi quali aspergilloso broncopolmonare allergica, rinosinusite cronica, colangite sclerosante primitiva e *aquagenic wrinkling* (rugosità acquagenica, che consiste nel raggrinzimento rapidissimo del palmo delle mani, talvolta anche dei piedi, dopo una brevissima esposizione all'acqua) nei quali il legame patogenetico con CFTR è variabile o incompleto (11).

### CF-SPID o CRMS e lo screening neonatale allargato

Un'altra situazione che è importante conoscere è collegata ai risultati dello screening neonatale. In Italia, viene effettuato in tutte le Regioni, con schemi diversi, che vedono comunque, principalmente, la combinazione di un test biochimico (IRT: tripsina immuno reattiva) e, in caso di positività, l'analisi delle mutazioni CFTR, condotta sempre più frequentemente con il sequenziamento genetico di nuova generazione (NGS *Next-Generation Sequencing*). Questa analisi genetica allargata ha portato ad aumentare una popolazione di neonati con screening positivo ma diagnosi non conclusiva, popolazione raggruppata sotto la sigla CF-SPID (Cystic Fibrosis Screening Positive, Inconclusive Diagnosis) o CRMS (Cystic Fibrosis Metabolic Syndrome, introdotta precedentemente in USA). Ci si riferisce a lattanti asintomatici, con screening neonatale positivo per FC ma senza criteri diagnostici definitivi. In particolare, la diagnosi si basa sulla presenza di valori di cloro nel sudore normali (Cl <30 mmol/L) o intermedi (Cl 30–59 mmol/L) associati a varianti del gene CFTR con significato clinico incerto (2, 4).

Il follow-up raccomandato è strutturato, comprendendo valutazioni cliniche periodiche, misurazioni seriali del cloro nel sudore, monitoraggio respiratorio e gastrointestinale, esami microbiologici e, appena possibile, test di funzionalità respiratoria. Questi protocolli hanno la finalità di intercettare l'eventuale "conversione" verso forme cliniche di fibrosi cistica e monitorare la "riclassificazione" delle varianti identificate, con un periodo di follow up variabile, a seconda delle casistiche e dei Paesi, in generale dai tre ai sei anni (12).

Dallo studio di una popolazione di neonati CF-SPID in follow up per un periodo di 15 anni, la conversione da CF-SPID a una diagnosi definitiva di fibrosi cistica si verificò solo nel 4% dei casi. Solo 1 caso sviluppò un disturbo correlato al CFTR (13), mentre, nel Registro della Cystic Fibrosis Foundation, l'11% di questa popolazione viene riclassificata come fibrosi cistica, grazie

alla espansione delle varianti classificate come “causanti FC” (12).

Il Pediatra di Famiglia deve lavorare in stretto contatto con il Centro Fibrosi Cistica di riferimento, modulando l'informazione, presenziando alla prima comunicazione del risultato dello screening, sostenendo e governando, anche con l'aiuto degli specialisti psicologi del CRR, l'ansia e la preoccupazione dei Genitori, non sottovalutando eventuali sintomi, ma favorendo il distacco dall'idea di malattia silente, sia durante il periodo di follow up che, soprattutto, al termine del percorso di osservazione.

### EVOLUZIONE DELLE STRATEGIE TERAPEUTICHE: DAI TRATTAMENTI DI SUPPORTO AI MODULATORI CFTR

Sulla base delle evidenze scientifiche emerse in decenni di studio della malattia, il programma di trattamento della FC si è focalizzato su una serie di interventi specifici mirati al controllo e alla prevenzione delle complicanze della malattia, con l'obiettivo di rallentare l'andamento progressivamente ingravescente. Storicamente, il primo grande successo terapeutico fu l'introduzione dell'opoterapia sostitutiva con estratto pancreatico nei pazienti con insufficienza pancreatica esocrina.

Successivamente, gli sforzi terapeutici si sono concentrati prevalentemente sulla pneumopatia FC, principale causa di morbilità e mortalità, con l'obiettivo primario di interrompere il circolo vizioso ostruzione-infiammazione-infezione che porta al deterioramento progressivo d'organo, fino all'insufficienza respiratoria cronica e alla necessità di trapianto bipolmonare. Un programma quotidiano di rimozione delle secrezioni bronchiali, l'uso di farmaci mucoattivi, antiinfiammatori e antibiotici per via inalatoria ha rappresentato per decenni (e rappresenta ancora) lo standard di trattamento della pneumopatia cronica FC.

Negli ultimi anni, tuttavia, si è assistito ad un cambiamento sostanziale dell'approccio terapeutico, un vero e proprio cambio di paradigma. Anziché trattare le complicanze, o prima ancora prevenirle, oggi possiamo agire ad un livello molto precoce nella cascata patogenetica della malattia: ripristinare la funzione della proteina CFTR. Tutto ciò grazie ad una nuova classe di farmaci chiamati modulatori della proteina CFTR.

I modulatori sono farmaci che agiscono sulla proteina difettosa, permettendone un corretto trasporto sulla membrana apicale della cellula dove verrà stimolata la sua attività di proteina-canale, ripristinando quindi un corretto scambio ionico di membrana (14). Affinché i farmaci modulatori possano agire, è necessario che il

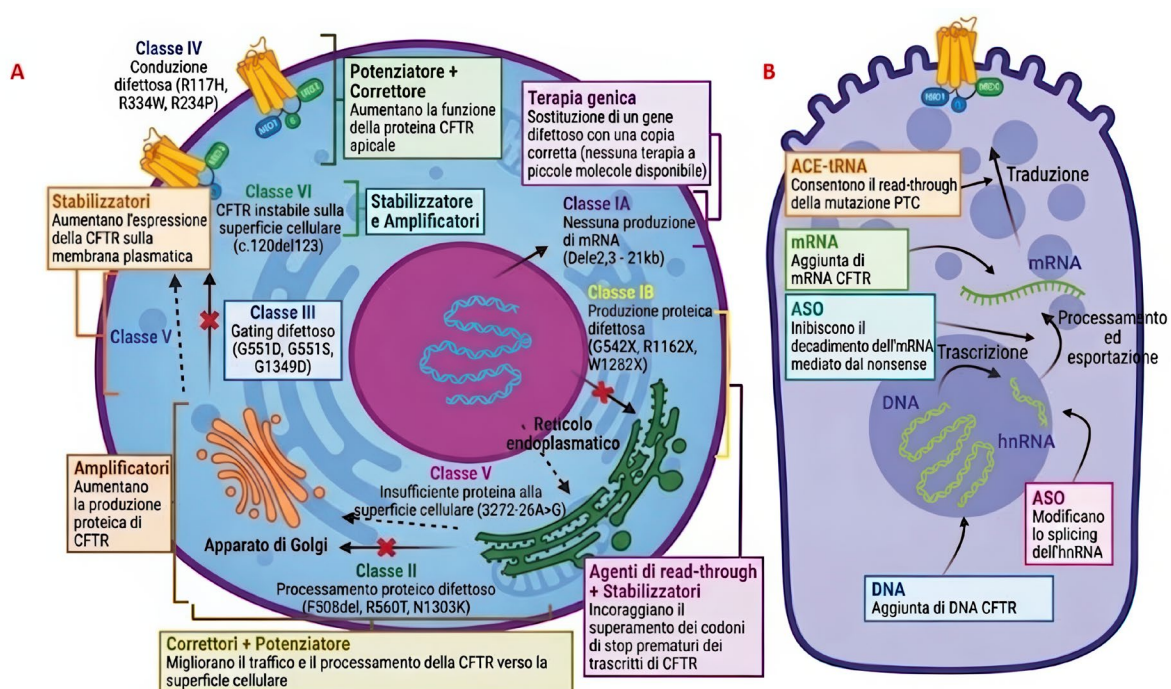


Figura 2. Nuove terapie in fibrosi cistica (mod. da 3).

difetto genetico preveda la produzione di una proteina CFTR, seppur non funzionante. Da questo trattamento, quindi, sono esclusi i pazienti che abbiano una FC determinata da due mutazioni di Classe I (**Figura 2A**). I modulatori possono essere suddivisi in classi funzionali che possono operare in sinergia:

- **Correttori** (es. Tezacaftor, Elexacaftor, Vanzacaftor): intervengono correggendo errori nelle fasi di ripiegamento (*fold*ing) e di traffico intracellulare della proteina CFTR. Sono farmaci essenziali nei pazienti con mutazioni dove la proteina viene degradata prematuramente nel reticolo endoplasmatico, come la F508del (Mutazione di Classe II).
- **Potenziatori** (es. Ivacaftor, Deutivacaftor): agiscono sulla proteina già espressa sulla membrana cellulare, aumentandone l'attività.

Il meccanismo d'azione di correttori e potenziatori spiega perché questi vengano usualmente utilizzati in combinazione, con l'eccezione delle mutazioni che determinano difetto di *gating* (come ad esempio la Classe III) nelle quali è sufficiente l'uso di un potenziatore. Dalle prime esperienze cliniche con l'uso di un singolo potenziatore, fino alla disponibilità di più combinazioni autorizzate in Italia oggi, sono stati raggiunti risultati clinici notevoli che hanno cambiato lo scenario della FC classica. L'efficacia dei modulatori sul quadro clinico della FC, è evidente non solo per quanto riguarda la pneumopatia (miglioramento della funzione polmonare, riduzione delle esacerbazioni infettive respiratorie, controllo dell'infezione cronica, riduzione del volume e della purulenza dell'espettorato) ma anche sugli altri organi ed apparati interessati dalla malattia: miglioramento del quadro nutrizionale, del metabolismo del glucosio e dell'insufficienza pancreatica esocrina, della sintomatologia a carico delle vie aeree superiori, della tolleranza allo sforzo e conseguentemente della qualità di vita. La ripresa di una adeguata attività della CFTR è documentata dalla riduzione della concentrazione di cloro sudorale (**15**).

Ai farmaci modulatori disponibili fino ad oggi in Italia (Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) si aggiunge ora una ulteriore possibilità terapeutica: da pochi mesi è infatti prescrivibile una nuova triplice terapia composta da due correttori (Vanzacaftor e Tezacaftor) e un potenziatore (Deutivacaftor). Nei trial clinici di fase 3 è stato dimostrato che questa triplice terapia è molto efficace nei pazienti con almeno una variante CFTR responsiva a elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor evidenziando un miglioramento della funzione polmonare, una riduzione dei livelli di cloro sudo-

rale e un profilo di sicurezza favorevole, anche nella coorte pediatrica (bambini tra i sei e gli undici anni) (**16**). La possibilità di utilizzare i modulatori in età pediatrica presenta alcune peculiarità. Innanzitutto è evidente che l'efficacia dei modulatori è maggiore se si possono utilizzare precocemente, in modo da poter evitare l'instaurarsi di complicanze irreversibili. Idealmente dovrebbero essere utilizzati fin dalla nascita (o in utero). Ad oggi Ivacaftor, in monoterapia, è prescrivibile da un mese di vita per mutazioni selezionate (**17**), Lumacaftor/Ivacaftor è utilizzabile a partire dall'anno di età mentre Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor dai due anni. Nonostante il trattamento non possa essere prescritto fin dalla nascita si è potuto dimostrare, ad esempio, che la funzione pancreatica esocrina può essere in una certa misura migliorata o corretta (**18**) così come la funzione polmonare nei suoi più precoci segni di malattia (disomogeneità della ventilazione misurata con il Lung Clearance Index).

La mancanza di dati sul trattamento nel lungo periodo con farmaci modulatori in età pediatrica non permette ad oggi di avere chiarezza sull'impatto degli eventi avversi nei bambini, così come sulla possibilità di mantenere nel lungo periodo l'efficacia clinica. Inoltre, vi è difficoltà nella personalizzazione del dosaggio dei modulatori nei primi anni di vita, così da poter prescrivere la dose meglio tollerata e più efficace.

La sempre maggiore disponibilità di questi farmaci in età pediatrica e la crescente esperienza clinica, che ne conferma l'efficacia nel tempo, pongono oggi di fronte a nuove sfide.

Innanzitutto, i farmaci modulatori della CFTR rappresentano un trattamento efficace per la maggioranza dei pazienti con FC. Ciò ha modificato notevolmente la qualità e l'aspettativa di vita (le indicazioni più recenti ipotizzano un'aspettativa di vita di 80 anni nei pazienti posti in trattamento con modulatori precocemente). Tuttavia rimangono esclusi dal trattamento i pazienti omozigoti in trans per mutazioni di Classe I. In questi pazienti, i benefici clinici osservati nel resto della popolazione FC non sono purtroppo ottenibili con le terapie attuali.

Inoltre, in età pediatrica l'esperienza sull'uso dei modulatori è ancora limitata. In questa fascia di età sono attesi i risultati clinici più significativi poiché il trattamento con modulatori viene iniziato quando ancora non sono presenti le complicanze irreversibili della malattia (**19**). I dati oggi a disposizione sono molto promettenti, tuttavia rimane la necessità di valutare gli effetti a lungo termine, sia in termini di efficacia che di tollerabilità, nonché la necessità di personalizzare il dosaggio dei mo-

dulatori (20) e porre attenzione nei confronti di problematiche peculiari dell'infanzia.

Infine, l'efficacia e i risultati clinici ottenuti, pongono in discussione il ruolo delle terapie convenzionali nell'era dei modulatori. L'approccio all'infezione respiratoria cronica (come definire l'infezione respiratoria? Cos'è una riacutizzazione? Utilizzare ancora antibiotici per aerosol se non c'è isolamento clinico di patogeni? Abbiamo gli strumenti adatti per una valutazione microbiologica? il ruolo della fisioterapia respiratoria e molti altri quesiti, aspettano ancora una risposta.

Per la maggior parte dei pazienti i farmaci modulatori, permettendo di recuperare anche solo parzialmente la funzione del CFTR, hanno rivoluzionato la storia clinica. Tuttavia, ad oggi, considerando le limitazioni prescrittive e la variabilità della risposta (anche in termini di tollerabilità) si stima che circa il 10% dei pazienti con FC possa utilizzare solo trattamenti convenzionali. Questa coorte di pazienti rappresenta il target primario per le future terapie di editing genico in situ e terapia genica o con RNA che hanno l'obiettivo di introdurre acidi nucleici che codifichino per una CFTR normale. L'obiettivo primario di questa forma di terapia è rappresentato dal polmone, poiché la pneumopatia ingravescente, come già detto, rappresenta la maggior causa di morbilità e mortalità in FC. Per questa ragione la ricerca si è focalizzata sulla somministrazione del trattamento per via inalatoria. Purtroppo, i risultati promettenti ottenuti in fase preclinica non sono stati accompagnati da un parallelo successo nei trial clinici, in oltre trent'anni di ricerca. La difficoltà da parte dei vettori utilizzati (virali o lipidici) nel superare la barriera polmonare rappresentata da muco e infiammazione, l'incapacità di trasferire all'interno della cellula bersaglio un quantitativo adeguato di materiale genetico o RNA e le barriere intracellulari al trasporto hanno rappresentato gli ostacoli principali al ripristino di una adeguata funzione della CFTR per mezzo della terapia inalatoria. Lo sviluppo di una terapia con acidi nucleici o di correzione con gene-editing richiede tempi lunghi, ma ancora oggi rimane una possibilità concreta (Figura 2B) (3).

### Conclusioni e messaggi da ricordare

La fibrosi cistica si è trasformata da malattia rapidamente fatale in età pediatrica e giovane adulta, a patologia cronica a lunga sopravvivenza grazie ai progressi diagnostici e terapeutici.

Le forme CFTR correlate evidenziano come la disfunzione del CFTR abbia uno spettro clinico più ampio della sola FC, in passato definita "classica".

Lo screening neonatale e le tecniche di NGS hanno aumentato la complessità diagnostica, imponendo follow-up sempre più personalizzati e identificando una popolazione con screening positivo e diagnosi indeterminata (CF-SPID).

I farmaci modulatori CFTR hanno cambiato il paradigma terapeutico: oggi è possibile intervenire sul difetto molecolare alla base della malattia, prevenendo il danno di organo irreversibile. Nonostante i progressi straordinari, circa il 10% dei pazienti rimane, attualmente, escluso dalle terapie disponibili. Questa è la principale sfida per i ricercatori.

È fondamentale che i Pediatri (di famiglia, ospedalieri) lavorino in stretto contatto con i CRR, intercettando forme di malattia non diagnosticata attraverso lo screening, riconoscendo i sintomi meno frequenti o riferibili a forme CFTR correlate e sostenendo le persone con la fibrosi cistica o con diagnosi inconclusiva, di qualsiasi età, e le loro famiglie nel percorso diagnostico e terapeutico.

### CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

#### Conflitti di interesse

Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

#### Finanziamento

Non sono stati percepiti finanziamenti per scrivere questo lavoro.

#### Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

I dati presentati sono originali.

### BIBLIOGRAFIA

1. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023 Nov 2;389(18):1693-707. doi: 10.1056/NEJMra2216474.
2. Mall MA, Burgel PR, Castellani C, Davies JC, Salathe M, Taylor-Cousar JL. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):53. doi: 10.1038/s41572-024-00538-6.
3. Munir M, Butcher NJ, Werder RB, Ranganathan SC, Burrow R, Venables A, et al. Inhalable gene and RNA therapy for cystic fibrosis: perspectives and progress in clinical development. *Nanomedicine (Lond)*. 2026;21(7):1003-1025. doi: 10.1080/17435889.2026.2640157.
4. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus

- guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181S:S4–S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
5. Taylor CJ, Aswani N. The pancreas in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2002;3(1):77–81. doi: 10.1053/prv.2002.0183.
  6. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61(7):627–35. doi: 10.1136/thx.2005.043539.
  7. Saiman L, Waters V, LiPuma JJ, Hoffman LR, Alby K, Zhang SX, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Updated guidance for processing respiratory tract samples from people with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2024;37(3):e0021521. doi: 10.1128/cmr.00215-21.
  8. Rogers GB, Taylor SL, Hoffman LR, Burr LD. The impact of CFTR modulator therapies on CF airway microbiology. *J Cyst Fibros*. 2020;19(3):359–64. doi: 10.1016/j.jcf.2019.07.008.
  9. Anguiano A, Oates RD, Amos JA, Dean M, Gerrard B, Stewart C, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA*. 1992;267(13):179–7.
  10. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1475–80. doi: 10.1056/NEJM199506013322204.
  11. Simmonds NJ, Southern KW, De Wachter E, De Boeck K, Bodewes F, Mainz JG, et al. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Identification and care of the disorders. *J Cyst Fibros*. 2024;23(4):590–602. doi: 10.1016/j.jcf.2024.03.008.
  12. Barben J, Castellani C, Munck A, Davies JC, de Winter-de Groot KM, Gartner S, et al. Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *J Cyst Fibros*. 2021;20(5):810–9. doi: 10.1016/j.jcf.2020.11.006.
  13. Morales-Tirado A, Blitz-Castro E, Tabares-González A, Gascón-Galindo C, Vicente-Santamaría S, Luna-Paredes C, et al. Long-term Outcomes of Pediatric CFSPID: A 15-Year Clinical and Genomic Study Across Newborn Screening Cystic Fibrosis Units. *Arch Bronconeumol*. 2026 Apr;62(4):236–43. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2025.12.010.
  14. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2020;10:1662. doi: 10.3389/fphar.2019.01662.
  15. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(3):410. doi: 10.3390/ph16030410.
  16. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2025;13(3):244–55. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7. Epub 2025 Jan 2. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2025;13(3):e19. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00010-4.
  17. AIFA determina Presidenziale 1023-2025 30 Luglio 2025 “Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche di medicinali, Classificazione di specialità medicinali e Rinegoiazione di medicinali ai sensi dell’art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537”.
  18. Schembri L, Jones D, Bentley S, Carr S, Balfour-Lynn I. Real-world pancreatic function recovery and fluctuation in young children with cystic fibrosis on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J Cyst Fibros*. 2025;24(6):1094–7. doi: 10.1016/j.jcf.2025.09.004.
  19. Stahl M, Dohna M, Graeber SY, Sommerburg O, Renz DM, Pallenberg ST, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on lung clearance index and magnetic resonance imaging in children with cystic fibrosis and one or two *F508del* alleles. *Eur Respir J*. 2024;64(3):2400004. doi: 10.1183/13993003.00004-2024.
  20. Elzinga FA, Malik PRV, Akkerman OW, Rottier BL, van der Vaart H, Touw DJ, et al. Pharmacokinetics of Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, and Lumacaftor in Special Cystic Fibrosis Populations: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2025;64(7):999–1046. doi: 10.1007/s40262-025-01507-2.