



# Pneumologia Pediatria

Rivista Ufficiale della Società Italiana per  
le Malattie Respiratorie Infantili - SIMRI

## 102/2026

Fibrosi cistica, discinesia ciliare primaria, bronchiectasie: tra ricerca, innovazione e insegnamento, sulle fondamenta costruite dai nostri maestri	35
L'evoluzione nella diagnosi della discinesia ciliare primitiva: racconto da chi l'ha davvero vissuta	38
Fibrosi cistica: aspetti emergenti nella diagnosi e nella terapia per il Pediatra	40
Bronchiectasie pediatriche: 25 anni che hanno cambiato il modo ed i tempi della diagnosi e della terapia	47
La discinesia ciliare primaria: venticinque anni di progressi diagnostici e terapeutici	55
L'impatto di Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor sulla storia clinica della fibrosi cistica in età pediatrica: case series	62
Cosa fare per il "bambino catarrale"	68

#### DIRETTORE SCIENTIFICO

Elisabetta Bignamini (Torino, Italia)

#### COORDINATRICE COMITATO EDITORIALE

Maria Elisa Di Cicco (Pisa, Italia)

#### ASSOCIATE EDITORS

Luana Nosetti (Varese, Italia)

Ugo Pradal (Rovereto, Italia)

---

Rivista ufficiale della Società Italiana per  
le Malattie Respiratorie Infantili - SIMRI



Via G. Quagliariello 27,  
80131 Napoli, Italia  
Tel. 081 19578490  
Fax 081 19578071  
segreteria@simri.it  
www.simri.it

#### EDITORIAL COORDINATOR

Barbara Moret

#### PUBLISHING EDITOR

Greta Schincaglia

editorialoffice@pneumologiapediatrica.it

#### SALES

dircom@lswr.it

Ph. 0039 (0)2-88184.404



**Edra Media S.r.l.**  
Viale Forlanini, 21  
20134 Milano - Italy  
Ph. 0039 (0)2-88184.1  
Fax 0039 (0)2-88184.301  
www.edraspa.it

Registrazione del Tribunale di Pisa  
n. 12 del 2002

© Copyright 2026 SIMRI  
Pubblicato da Edra Media S.r.l.

#### COMITATO EDITORIALE

Martina Attanasi (Chieti, Italia)

Carlo De Pieri (Treviso, Italia)

Paolo Del greco (Firenze, Italia)

Paola Di Filippo (Chieti, Italia)

Emanuela Di Palmo (Bologna, Italia)

Valentina Fainardi (Parma, Italia)

Valentina Ferraro (Padova, Italia)

Michele Ghezzi (Milano, Italia)

Angela Klain (Napoli, Italia)

Enrica Mancino (Roma, Italia)

Giuseppe Marchese (Val Camonica, Italia)

Alessandro Onofri (Roma, Italia)

Paolo Rosso (Torino, Italia)

Laura Tenero (Verona, Italia)

Valentina Tranchino (Bari, Italia)

Alessandro Volpini (Ancona, Italia)

## EDITORIALE

# Fibrosi cistica, discinesia ciliare primaria, bronchiectasie: tra ricerca, innovazione e insegnamento, sulle fondamenta costruite dai nostri maestri

*Cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, and bronchiectasis: research, innovation, and education built on the foundations laid by our mentors*

Elisabetta Bignamini <sup>1\*</sup>, Maria Elisa Di Cicco <sup>2,3</sup>

## \* CORRISPONDENZA:

elisabetta.biganmini@gmail.com

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

Questo numero di *Pneumologia Pediatrica* esce a breve distanza dall'annuncio della scomparsa del professor Roberto Ronchetti, figura di riferimento e studioso autorevole nel campo della pneumologia pediatrica.

Assume quindi un significato ancora più profondo la scelta di dedicare questo fascicolo agli importanti cambiamenti che hanno interessato le patologie polmonari croniche dell'età pediatrica, in particolare le bronchiectasie, la discinesia ciliare primaria (DCP) e la fibrosi cistica (FC).

Il bambino con tosse cronica "catarrale" (o "umida", per contrapposizione a quella "secca") e che "spunta catarro" rappresenta ancora oggi una sfida diagnostica per il Pediatra di Famiglia che, in stretta collaborazione con lo specialista, è chiamato a riconoscere ed escludere patologie croniche respiratorie che, grazie ai progressi degli ultimi decenni, possono essere identificate più precocemente e trattate con maggiore efficacia (1).

Le straordinarie innovazioni diagnostiche e terapeutiche che hanno trasformato la storia naturale di queste malattie sono ben illustrate nell'intervista al professor Oggianno, tra i pionieri dello studio della DCP (2), e negli articoli di revisione dedicati rispettivamente alla DCP (3), alle bronchiectasie non associate a DCP o fibrosi cistica (FC) (4) e alla FC (5).

Chi ha alle spalle diversi anni di attività professionale ha avuto il privilegio di assistere direttamente a queste profonde trasformazioni. Possiamo soltanto immaginare l'entusiasmo di quei colleghi che hanno iniziato a lavorare in un'epoca ancora precedente alla nostra, in cui persino eseguire una spirometria in un bambino o somministrare una terapia aerosolica rappresentava una sfida, in un contesto ancora povero di strumenti e conoscenze dedicate.

Desideriamo pertanto dedicare questo editoriale alla memoria e all'opera del professor Roberto Ronchetti, affidandone il ricordo alle testimonianze di tre tra i più noti dei suoi numerosi allievi, i professori Renato Cutrera, Fabio Midulla e Alberto Villani, che ne ripercorrono i tratti umani e professionali che più hanno contribuito alla loro formazione personale, scientifica e culturale.

*"Il Prof. Roberto Ronchetti è stato un Maestro della Pediatria e della Pneumologia Pediatrica."*

## DOI

10.63304/PneumolPediatr.2026.08

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

<sup>2</sup> Ambulatorio di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italia

<sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia

## PAROLE CHIAVE

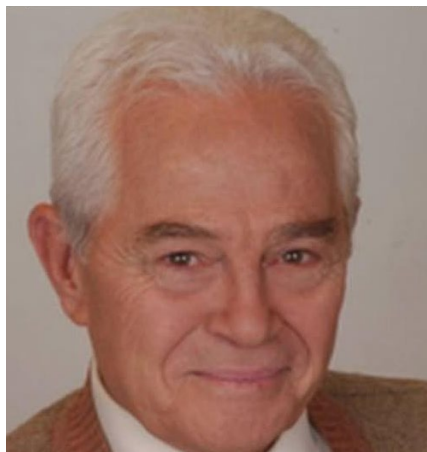
*Fibrosi cistica; discinesia ciliare primaria; bronchiectasie; formazione medica; mentorship.*

## KEY WORDS

*Cystic Fibrosis; Primary Ciliary Dyskinesia; Bronchiectasis; Medical Education; mentorship.*

È stato il nostro Maestro e il Maestro di molti colleghi che si sono formati nella IV Cattedra di Clinica Pediatrica dell'Università La Sapienza di Roma, da lui diretta. Il suo interesse per la Pneumologia Pediatrica spaziava dalla Medicina Nucleare con la scintigrafia polmonare perfusoria e ventilatoria, la fisiopatologia respiratoria, la fisioterapia, la medicina del sonno e la ventilazione, le malattie rare respiratorie, le patologie malformative dell'apparato respiratorio, lo studio delle patologie infettive, prima fra tutte la bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale. L'asma bronchiale e il broncospasmo ricorrente erano altro argomento di grande interesse nella sua scuola e numerosi gli studi pubblicati; ricordiamo in particolare quelli sul self management dell'asma. Nell'ultimo periodo della sua vita professionale si interessò dei grandi problemi per la salute derivanti dalle modifiche ambientali causate dall'inquinamento. Fondatore della Società Europea di Pneumologia Pediatrica (EPRS), poi confluita nella European Respiratory Society, inviò quasi tutti noi allievi in centri di ricerca negli USA, Canada, Inghilterra e Francia. Inoltre, ebbe a lungo progetti di cooperazione con la Polonia, in particolare con il Centro della Madre e del Bambino di Rabka. Fu artefice e fondatore del Gruppo di Studio in Broncopneumologia Pediatrica della Società Italiana di Pediatria, che riuniva i massimi esperti italiani dell'epoca e che sviluppava le prime consensus su argomenti della Pneumologia Pediatrica (ricordiamo ossigenoterapia, aerosolterapia, terapia dell'asma pediatrica). Quel Gruppo fu fondamentale nello sviluppo della moderna Pneumologia Pediatrica e nella sua diffusione a livello nazionale.

Quando frequentavamo il suo reparto ricordiamo che il salbutamolo per via inalatoria (oggi ormai assodato in tutte le linee guida) era ancora una rarità e il suo impegno per farlo utilizzare per questa via, fu determinante. Il suo interesse e la sua curiosità lo portarono a esplorare l'utilizzo dell'ecografia in campo polmonare (oggi assodato, ma a quei tempi pionieristico), a valorizzare le prove di funzionalità respiratoria nel lattante, alla diffusione del test da sforzo cardiopolmonare. Ricordiamo, inoltre, la broncoscopia pediatrica e l'analisi del lavaggio broncoalveolare, oggi tecnica consolidata, ma a quei tempi poco diffusa. Stimolò già alla fine degli anni '80 l'utilizzo delle tecniche di biologia molecolare in pneumologia pediatrica.



I risultati delle sue ricerche sono stati pubblicati in più di 300 lavori internazionali.

A livello personale ricordiamo che molto di quello che abbiamo potuto realizzare nella nostra realtà lavorativa deriva da sue idee pionieristiche. Ad esempio, i suoi articoli sui futuri reparti di Pediatria che dovevano essere pronti per accogliere pazienti con insufficienza respiratoria acuta e cronica, dotati di facility per apparecchiature elettromedicali specifiche, monitoraggio non invasivo, ventilazione a lungo termine e soprattutto personale medico e infermieristico formato. Tutto ciò oggi viene chiamato Reparto di Semintensiva Pediatrica e Respiratoria. Le sue intuizioni nel campo dello studio del sonno hanno portato al Servizio di Medicina del Sonno e Ventilazione a lungo termine.

Molti suoi Allievi hanno raggiunto importanti ruoli professionali in Italia e all'estero, ma tutti si sono distinti negli ambiti in cui hanno operato: università, ospedale, territorio a testimonianza di una vera Scuola medica che il Prof. Roberto Ronchetti ha saputo creare.

Ma quello che vogliamo ricordare, come il maggiore insegnamento che abbiamo avuto dal Prof. Roberto Ronchetti, è il chiederci il perché di quello che osservavamo, non fermarci alle apparenze o a quello che tutti giudicavano la regola, avere quello sguardo "oltre".

In una sua opera autobiografica pubblicata dalla Società Italiana di Pediatria, l'Autore immagina un dialogo sulla vita con Albert Einstein.

E vorremmo ricordare il nostro Maestro proprio con una frase di Albert Einstein:

"Tutti sanno che una cosa è impossibile. Poi arriva uno che non lo sa e la fa."

Grazie, Professore"

**BIBLIOGRAFIA**

1. Klain A, Rosso P, Marchese G, Ghezzi M, Tranchino V. Cosa fare per il "bambino catarrale". *Pneumol Pediatr.* 2026;26(102):68-70. doi: 10.63304/PneumolPediatr.2026.14.
2. Ferraro VA, Volpini A, Oggiano O. L'evoluzione nella diagnosi della discinesia ciliare primitiva: racconto da chi l'ha davvero vissuta. *Pneumol Pediatr.* 2026;26(102):38-39. doi: 10.63304/PneumolPediatr.2026.09.
3. Pifferi M, Maj D, Di Cicco ME, Bertolucci G, Peroni D. La discinesia ciliare primaria: venticinque anni di progressi diagnostici e terapeutici. *Pneumol Pediatr.* 2026;26(102):55-61. doi: 10.63304/PneumolPediatr.2026.12.
4. Petrarca L, Nenna R, Mancino E, Frassanito A, Spatuzzo M, Lugo L, et al. Bronchiectasie pediatriche: 25 anni che hanno cambiato il modo ed i tempi della diagnosi e della terapia. *Pneumol Pediatr.* 2026;26(102):47-54. doi: 10.63304/PneumolPediatr.2026.11.
5. Bignamini E, Pradal U. Fibrosi cistica: aspetti emergenti nella diagnosi e nella terapia per il Pediatra. *Pneumol Pediatr.* 2026;26(102):40-46. doi: 10.63304/PneumolPediatr.2026.10.

## INTERVISTA

# L'evoluzione nella diagnosi della discinesia ciliare primitiva: racconto da chi l'ha davvero vissuta

## *The evolution of primary ciliary dyskinesia diagnosis: insights from lived experience*

Valentina Agnese **Ferraro**<sup>1</sup>, Alessandro **Volpini**<sup>2</sup>, Nicola **Oggiano**<sup>3</sup>

## DOI

10.63304/PneumolPediatr.2026.09

<sup>1</sup> Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Azienda Ospedale Università di Padova, Padova, Italia

<sup>2</sup> SOD di Pediatria ad indirizzo Pneumo-Endocrino-Reumatologico-Immunologico AOU delle Marche, Ancona, Italia

<sup>3</sup> Già Dirigente Medico Clinica Pediatrica AOU delle Marche

La Discinesia Ciliare Primitiva (DCP) è una rara patologia genetica caratterizzata da alterazioni strutturali e funzionali delle ciglia vibratili, con conseguente compromissione del trasporto mucociliare e predisposizione a infezioni respiratorie ricorrenti. Nel corso degli ultimi decenni, l'approccio diagnostico a questa malattia ha conosciuto una significativa evoluzione, grazie allo sviluppo di nuove metodiche di indagine e al progressivo approfondimento delle conoscenze fisiopatologiche e genetiche. Ripercorrere tale percorso attraverso la testimonianza diretta di chi ha contribuito alla sua costruzione, consente di comprendere non solo i progressi tecnologici e scientifici, ma anche le difficoltà e le intuizioni cliniche che hanno guidato la pratica diagnostica nel tempo. Dottor Nicola Oggiano ricostruiamo assieme a lei, che davvero l'ha vissuta, l'evoluzione della diagnosi della DCP, dagli approcci pionieristici degli anni Ottanta fino alle più recenti innovazioni.

### **Quando ha iniziato a occuparsi di Discinesia Ciliare Primitiva (DCP), quali erano le difficoltà che incontravate più spesso?**

Sicuramente, quando a fine anni 80 cominciammo in modo alquanto pionieristico ad occuparci di DCP, una grossa difficoltà era dettata dal riuscire a individuare il giusto momento per prelevare del materiale valido da sottoporre all'anatomo-patologo per l'esame ultrastrutturale delle ciglia (Microscopia Elettronica a Trasmissione, TEM). Ottenere una quantità sufficiente di assonemi per una diagnosi corretta di questa affezione implica infatti agire su una mucosa sana, con ciglia relativamente indenni da noxae patogene, soprattutto insulti virali recenti. Ben si comprende la difficoltà di trovare un bambino con infezioni respiratorie ricorrenti piuttosto spinte, in un periodo di relativo benessere clinico, lontano almeno 2 mesi da infezioni respiratorie, specie ad etiologia virale. È infatti ben noto, anche per nostra esperienza, che tali infezioni inducono delle alterazioni strutturali talora molto simili a quelle congenite, il che può creare una notevole difficoltà nella diagnostica differenziale. Sempre a tal proposito un problema non trascurabile era dettato dal trovare un giusto equilibrio pressorio nella esecuzione del *brushing* nasale. Applicare una pressione troppo lieve significava infatti rischiare di prelevare prevalentemente muco, con materiale ciliare insufficiente per un corretto inquadramento diagnostico; viceversa, applicare una pressione eccessiva comportava il rischio (molto frequente in verità) di sanguinamento, rendendo così piuttosto cruento e doloroso il *brushing* nasale, metodica che, almeno in linea teorica, dovrebbe avere il vantaggio di essere non invasiva.

## PAROLE CHIAVE

*Discinesia Ciliare Primitiva; diagnosi, brushing nasale; genetica.*

## KEY WORDS

*Primary Ciliary Dyskinesia diagnosis; nasal brushing; genetics.*

***Quali metodiche diagnostiche oggi superate erano invece centrali nella pratica clinica di allora?***

Certamente un ruolo centrale era occupato dalle metodiche di studio del trasporto muco-ciliare in vivo, rappresentate dalla inalazione di particelle radiomarcate, dal Test colorimetrico (blue di metilene o altri coloranti) ed in modo particolare dal Test alla saccarina. Il Test con radiomarcato fu presto accantonato in quanto non scevro da effetti indesiderati, soprattutto in sede oftalmica, ed il Test colorimetrico si rivelò poco affidabile. Di conseguenza quello alla saccarina era sicuramente il Test che andava per la maggiore; per quanto approssimativo e con delle indubbie limitazioni era considerato relativamente attendibile quale Test di screening. Si caratterizzava soprattutto per essere incruento, non costoso e di facile esecuzione ma col passar del tempo divenne sempre più considerato obsoleto e progressivamente, forse anche troppo presto, abbandonato. Nella maggior parte dei Centri finì infatti per essere sostituito da altri Test di screening più validi ed attendibili, pur se necessitanti di apparecchiature complesse ed alquanto costose. Tra i Test di screening di seconda generazione spicca, anche per nostra esperienza diretta, la valutazione dell'ossido nitrico nasale (nNO).

***Guardando all'evoluzione della diagnosi della Discinesia Ciliare Primitiva (DCP), quali progressi ritiene siano stati davvero rivoluzionari rispetto al passato?***

Nella evoluzione dell'iter diagnostico della DCP l'avvento della valutazione del nNO almeno quale test di screening ha costituito, come già detto, un notevole passo avanti. Nell'ambito della diagnostica in senso stretto la ciliocoltura in ambiente protetto (studio della ciliogenesi in coltura) è indubbiamente uno dei Test che ha rivoluzionato la diagnostica della DCP. Le infezioni respiratorie ricorrenti causano infatti discinesia ciliare secondaria (alterazioni strutturali e funzionali delle ciglia vibratili); l'alterata ciliogenesi indotta dai ripetuti insulti infettivi porta ad un progressivo decremento dell'attività difensiva mucociliare, con conseguente ulteriore intensificazione delle infezioni respiratorie ricorrenti, venendosi così a creare un circolo vizioso. Questo rende talora molto difficile distinguere le forme congenite (la vera DCP, per definizione persistente) dalle forme acquisite (soprattutto quelle virus-indotte, tipicamente reversibili) per quanto concerne lo studio sia della fun-

zione che della struttura ciliare. La coltura delle cellule, permettendo la rigenerazione di nuova ciglia in ambiente protetto da noxae patogene, consente un giudizio diagnostico molto attendibile nell'evidenziare il vero difetto congenito della DCP (concetto di persistenza e monotonia delle alterazioni).

Sicuramente un altro settore in cui sono stati fatti notevoli progressi è quello della genetica, anche se si tratta di una patologia molto complessa ed eterogenea sotto questo profilo; noi stessi descrivemmo agli inizi anni '90 il caso di una paziente con distress respiratorio neonatale affetta contemporaneamente da S. di Kartagener e S. di Turner. Gli studi di genetica consentono sempre più la possibilità di una precisa conferma diagnostica, almeno laddove la DCP sia sostenuta da mutazioni a tutt'oggi note ed aprono costantemente nuove prospettive per la ricerca e forse, un domani, anche per una diagnostica prenatale.

***Con il senno di poi, c'è qualche intuizione clinica o osservazione di allora che ritiene sia ancora sottovalutata nella diagnosi attuale?***

Se mi è consentito, allora come oggi la Clinica mantiene sempre una estrema importanza nell'iter diagnostico. Due erano e sono a tutt'oggi i capisaldi da tenere ben presenti prima di avviare il paziente con infezioni respiratorie ricorrenti verso un iter diagnostico lungo, laborioso, costoso e non di rado... inconcludente:

- a) escludere con certezza, almeno fin dove possibile, altre cause di infezioni respiratorie ricorrenti utilizzando test più semplici e meno costosi, prima di pensare con troppa rapidità ai test per la DCP.
- b) Valutare attentamente i pazienti con alto indice di sospetto per DCP, soffermandosi sui dati clinici e sull'anamnesi familiare (ad es. una storia di infertilità, di aborti, gravidanze ectopiche, eterotassie, idrocefalo e molto altro ancora). A questo proposito, senza nulla togliere ai vari score a punteggio, tra cui l'ampiamente validato un questionario PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) non mi affiderei troppo rigidamente ad uno schema matematico. Di fronte alla complessità genetica della DCP non ci si deve meravigliare di potersi talora trovare di fronte ad una estrinsecazione fenotipica contraddistinta da un quadro clinico relativamente contenuto, proprio per questo ingannevole e potenzialmente fuorviante, che si discosti dall'identikit ritenuto tradizionalmente evocativo della DCP, caratterizzato invece da sintomatologia intensa e precoce.

## 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/PneumolPediater.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-

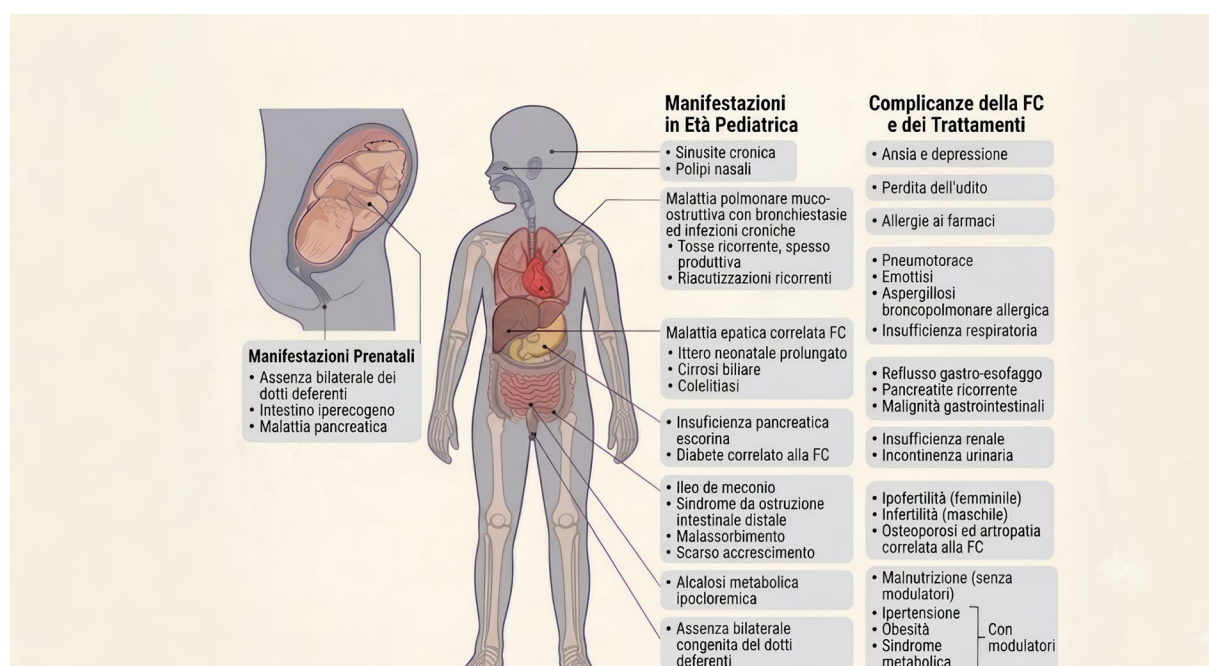


Figura 1. Sintomatologia e complicanze della Fibrosi Cistica (mod. da 2).

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

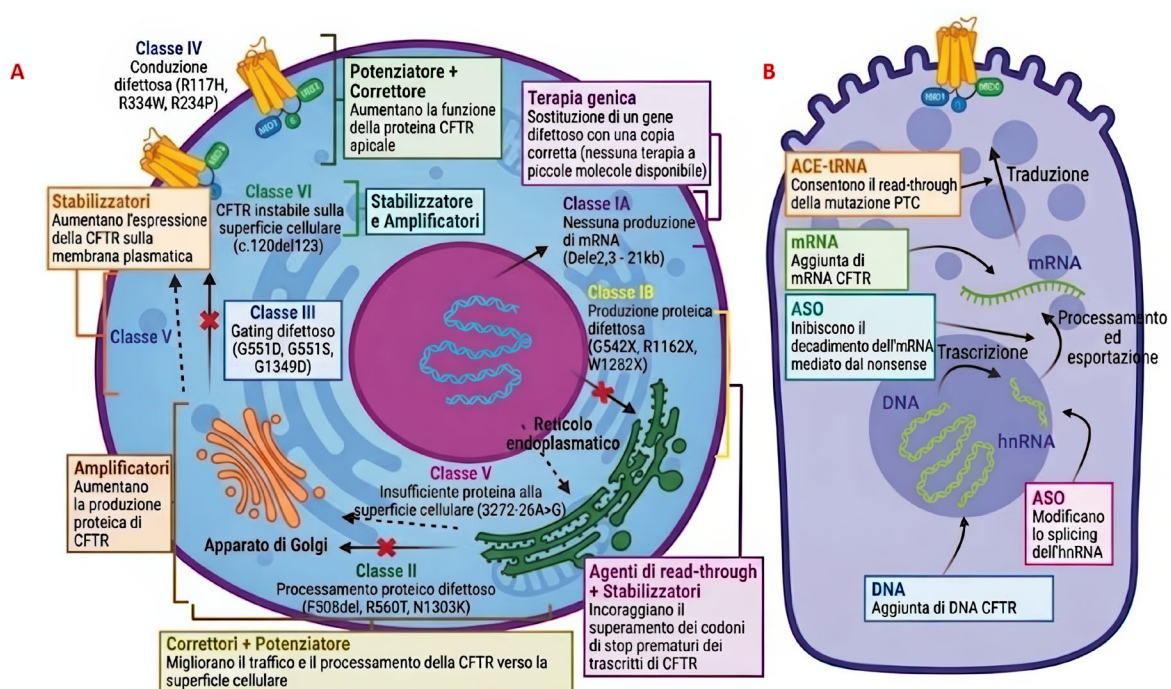


Figura 2. Nuove terapie in fibrosi cistica (mod. da 3).

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 Rinegoziazione 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.

## REVISIONE

# Bronchiectasie pediatriche: 25 anni che hanno cambiato il modo ed i tempi della diagnosi e della terapia

## *Pediatric Bronchiectasis: 25 Years that have changed the approach and timing of diagnosis and treatment*

Laura **Petrarca**<sup>\*</sup>, Raffaella **Nenna**, Enrica **Mancino**, Antonella **Frassanito**, Mattia **Spatuzzo**, Lorenzo **Lugo**, Barbara **Luongo**, Marco **Renna Bertoli**, Fabio **Midulla**

### <sup>\*</sup> CORRISPONDENZA:

Laura.petrarca@uniroma1.it

### RIASSUNTO

Negli ultimi 25 anni, le bronchiectasie in età pediatrica hanno subito una trasformazione sostanziale in termini di riconoscimento clinico, approccio diagnostico e strategie terapeutiche. Tradizionalmente sono state considerate come una condizione rara e irreversibile, ad oggi l'evoluzione clinica può essere variabile e se diagnosticate precocemente sono potenzialmente reversibili. L'introduzione di tecniche di imaging avanzate, l'identificazione dei fattori eziologici e l'evoluzione delle linee guida internazionali hanno migliorato significativamente la prognosi. Questa review analizza i principali cambiamenti nella diagnosi e nella gestione terapeutica delle bronchiectasie pediatriche negli ultimi decenni.

### ABSTRACT

Over the past 25 years, paediatric bronchiectasis has undergone a substantial transformation in terms of clinical recognition, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. Traditionally considered a rare and irreversible disease, it is now increasingly recognized as a potentially modifiable condition when diagnosed early. The introduction of advanced imaging techniques, the identification of underlying etiological factors, and the evolution of international guidelines have significantly improved prognosis. This review examines the major changes in the diagnosis and management of paediatric bronchiectasis over recent decades.

### INTRODUZIONE

Le bronchiectasie pediatriche si definiscono come una sindrome caratterizzata da tosse umida/produzione cronica o ricorrente, associata a infiammazione delle vie aeree e a dilatazione bronchiale anomala evidenziabile alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace (HRCT) (1).

Storicamente sottodiagnosticate nei bambini, oggi sono riconosciute come una causa rilevante di morbidità respiratoria cronica a livello globale.

In età pediatrica, le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica (di seguito denominate bronchiectasie) rappresentano uno spettro clinico che comprende i sud-

### DOI

10.63304/PneumolPediatri.2026.11

Dipartimento materno-infantile e Scienze Urologiche, "Sapienza" Università di Roma, Roma, Italia

### PAROLE CHIAVE

*Bronchiectasie pediatriche; tomografia computerizzata ad alta risoluzione; infiammazione neutrofilica; medicina di precisione.*

### KEY WORDS

*Pediatric bronchiectasis; high resolution computed tomography; neutrophilic inflammation; precision medicine.*

detti reperti clinici e radiologici e costituiscono l'esito di patologie respiratorie croniche e di disturbi sistemici a carattere immunologico/infiammatorio, le cui eziologie sono estremamente variabili e sono riportate nella tabella. Se riconosciute precocemente, possono risultare reversibili con un trattamento appropriato (1).

## OBIETTIVO DELLA REVISIONE

Questa revisione si propone di ripercorrere come, negli ultimi 25 anni, sia cambiato in modo sostanziale il modo in cui consideriamo e affrontiamo le bronchiectasie in età pediatrica. L'obiettivo non è soltanto descrivere i progressi tecnici, ma anche mettere in luce come questi abbiano modificato concretamente la pratica clinica quotidiana e, soprattutto, la storia naturale della malattia.

L'introduzione della HRCT ha rappresentato una svolta decisiva, permettendo di identificare le bronchiectasie in modo molto più precoce e accurato rispetto al passato. Questo ha reso possibile riconoscere la malattia in fasi in cui, fino a pochi decenni fa, sarebbe rimasta non diagnosticata o scoperta tardivamente, quando il danno polmonare era già avanzato e irreversibile. Un obiettivo importante della revisione è quello di considerare l'evoluzione verso metodiche di imaging prive di radiazioni, in particolare la risonanza magnetica (RM) polmonare. Questa tecnica sta assumendo un ruolo sempre più rilevante soprattutto nei bambini, perché consente di monitorare la malattia nel tempo riducendo l'esposizione cumulativa alle radiazioni, un aspetto particolarmente importante in età evolutiva.

Ulteriori considerazioni devono essere effettuate riguardo i cambiamenti nella gestione terapeutica. Negli ultimi anni, infatti, si è passati da un approccio prevalentemente episodico e sintomatico a una gestione più strutturata, continuativa e multidisciplinare. L'introduzione di nuovi farmaci e strategie terapeutiche ha contribuito a ridurre la frequenza delle riacutizzazioni e a migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Infine, la revisione si propone di esplorare le prospettive future della malattia, con particolare attenzione al crescente interesse verso la caratterizzazione degli endotipi delle bronchiectasie pediatriche. La migliore comprensione dei meccanismi biologici sottostanti e della variabilità fenotipica ed endotipica della malattia rappresenta infatti il fondamento per lo sviluppo di un approccio sempre più personalizzato, orientato alla medicina di precisione, con l'obiettivo di migliorare ulteriormente gli outcome clinici e modificare la storia naturale della malattia.

## DIAGNOSI DELLE BRONCHIECTASIE PEDIATRICHE

### *Radiologia convenzionale*

La radiografia del torace, pur ampiamente disponibile e utile come primo approccio, presenta una sensibilità limitata nella diagnosi di bronchiectasie. Anche quando sono presenti segni suggestivi come incremento della trama broncopulmonare, opacità tubulari o aree cistiche, i reperti risultano spesso aspecifici e raramente consentono una dimostrazione diretta della dilatazione bronchiale (2).

### *TC torace ad alta risoluzione*

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT), preferibilmente multidetettore (HR-MDCT), rappresenta il gold standard per la diagnosi delle bronchiectasie pediatriche. Essa consente di identificare, quantificare e stratificare l'estensione e la severità delle alterazioni bronchiali, spesso anche in fase precoce, prima della comparsa di alterazioni funzionali respiratorie.

Il reperto tipico è il segno dell'"anello con castone", associato a un aumento del rapporto tra bronco ed arteria adiacente (broncho-arterial ratio: BAR). Tradizionalmente, un BAR >1 è considerato indicativo nel considerare una dilatazione dei bronchi come bronchiectasia nella popolazione adulta, ma studi pediatrici hanno evidenziato valori fisiologici inferiori di tale rapporto, suggerendo che un cut-off più appropriato si attesti intorno a 0,8 nei bambini (3). La diagnosi deve comunque sempre integrare reperti radiologici e quadro clinico, per ridurre il rischio di falsi positivi o negativi.

Un incremento del BAR non solo costituisce un indicatore sensibile di dilatazione bronchiale, ma consente anche di distinguere tre differenti sottotipi morfologici di bronchiectasie: cilindriche (in cui si ha una dilatazione diffusa dei bronchi con pareti ispessite ma contorni regolari) varicose (in cui le pareti dei bronchi sono irregolari e si alternano dilatazioni e restringimenti) e cistiche (che rappresentano la forma più grave in cui si ha un profondo sovvertimento della struttura della parete). Altri reperti frequenti includono:

- ispessimento della parete bronchiale;
- riduzione o perdita del fisiologico tapering bronchiale (riduzione del calibro bronchiale dal centro verso la periferia);
- segno del binario;
- presenza di tappi mucosi intraluminali;
- pattern a mosaico da intrappolamento aereo;
- aspetto ad albero in fiore nelle riacutizzazioni infettive.

Tali alterazioni sono più facilmente identificabili nelle forme avanzate, mentre nelle fasi iniziali la diagno-

si può risultare più complessa e soggetta a variabilità interpretativa.

Nel complesso, la diagnosi delle bronchiectasie pediatriche si basa oggi su un'integrazione tra clinica e imaging avanzato. La radiografia ha un ruolo limitato di screening, mentre la HRCT rimane lo strumento di riferimento, con crescente attenzione verso tecniche standardizzate, criteri pediatrici specifici e strumenti quantitativi automatizzati per migliorare accuratezza e riproducibilità diagnostica.

### **Rischio radiologico e ruolo della risonanza magnetica nelle bronchiectasie pediatriche**

Nella scelta delle strategie di imaging per la diagnosi e il follow-up delle bronchiectasie in età pediatrica, è fondamentale bilanciare accuratezza diagnostica ed esposizione alle radiazioni ionizzanti, soprattutto considerando le implicazioni cumulative degli esami TC ripetuti.

I bambini risultano infatti più vulnerabili agli effetti delle radiazioni rispetto agli adulti, sia per la maggiore radiosensibilità dei tessuti in accrescimento, sia per la più lunga aspettativa di vita che aumenta il rischio cumulativo di neoplasie radio-indotte. Inoltre, a parità di parametri tecnici, la dose assorbita a livello d'organo è più elevata in età pediatrica. Sebbene il rischio individuale assoluto rimanga basso e il rapporto beneficio/rischio della TC clinicamente indicata sia favorevole, l'impatto a livello di sanità pubblica non è trascurabile, considerando che la TC, pur rappresentando circa il 10% delle procedure radiologiche, contribuisce a circa due terzi dell'esposizione radiologica complessiva della popolazione. In questo contesto, emerge la necessità di ridurre l'esposizione cumulativa nei pazienti cronici, rafforzando il ruolo di metodiche alternative prive di radiazioni ionizzanti, in particolare la risonanza magnetica (RM) toracica, come strumento complementare alla TC nel follow-up delle bronchiectasie.

Numerosi studi hanno dimostrato che la RM toracica, svolta in centri con adeguata esperienza, può offrire una capacità diagnostica paragonabile alla HRCT nella valutazione delle alterazioni strutturali polmonari, con il vantaggio di evitare l'esposizione a radiazioni. Oltre alla valutazione morfologica, la RM consente un'analisi funzionale avanzata, includendo perfusione, ventilazione e meccanica respiratoria.

Studi prospettici hanno evidenziato che la RM è in grado di valutare tutti i principali parametri dei sistemi di scoring radiologico, con buona concordanza inter-osservatore e significativa correlazione con i parametri funzionali respiratori (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF25–75) e con la gravità clinica della dispnea (4).

In particolare, le sequenze Diffusion-Weighted Imaging (DWI) si sono dimostrate utili nell'identificazione del muco endobronchiale e delle aree di infiammazione attiva. Il "mucus plugging", chiaramente distinguibile in RM grazie alla sua elevata intensità in T2, mostra una correlazione significativa con il deficit funzionale respiratorio, a differenza della TC, dove la distinzione con i tessuti molli è meno netta. Questo aspetto è rilevante poiché la presenza di mucus plugging periferico rappresenta un possibile marker precoce di coinvolgimento delle piccole vie aeree, che potenzialmente precede il danno strutturale irreversibile (5).

Infine, con protocolli adeguati che includono sequenze morfologiche e funzionali avanzate (tra cui STIR e DWI ad alto b-value), la RM è in grado di identificare la maggior parte delle alterazioni bronchiali, sostenendo il suo possibile ruolo non solo nel follow-up, ma anche nella valutazione delle riacutizzazioni (5).

Rimangono alcune limitazioni nell'utilizzo della RM toracica legate alla necessità di collaborazione del paziente e alla capacità di trattenere il respiro. In caso di mancanza di questi prerequisiti, si rende necessaria la sedazione del paziente, conferendo una maggiore invasività all'indagine (6).

Nel complesso, la crescente attenzione alla riduzione dell'esposizione radiologica in età pediatrica, unita ai progressi tecnici della RM toracica, supporta un suo ruolo sempre più rilevante come metodica complementare e potenzialmente alternativa alla TC nel monitoraggio delle bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica, in particolare nei pazienti che richiedono controlli seriali nel tempo.

### **Reversibilità**

Il danno strutturale associato alle bronchiectasie è stato tradizionalmente considerato irreversibile. In contrasto con tale concezione, Mills e colleghi hanno analizzato coppie di tomografie computerizzate (TC) eseguite in 142 bambini (età media 5 anni) a un intervallo medio di 4 anni, documentando una reversibilità completa della dilatazione bronchiale nel 40% dei casi e un miglioramento in un ulteriore 39% delle scansioni (7). Tra i fattori associati alla risoluzione delle bronchiectasie sono stati identificati: una minore età alla diagnosi, una dilatazione bronchiale di entità lieve, un numero ridotto di riacutizzazioni e l'assenza di infezione da *Pseudomonas aeruginosa*. Appare quindi sempre più importante il riconoscimento precoce ed il trattamento tempestivo in questa categoria di pazienti al fine di ottenere una reversibilità, o quantomeno evitare una progressione del danno.

### Diagnosi eziologica

Dal punto di vista eziologico, numerose sono le possibili cause delle bronchiectasie in età pediatrica. Prima fra tutte la fibrosi cistica, il cui screening deve essere riservato a tutti i pazienti pediatrici che ricevono una diagnosi radiologica di ectasie bronchiali. Inoltre, tutti i pazienti dovrebbero effettuare uno screening immunologico di base, al fine di escludere grossolani deficit immunitari, ed eseguire test immunologici di II livello, qualora la storia clinica ne imponga la necessità. Una ulteriore patologia da prendere in considerazione quando vengono riscontrate ectasie bronchiali è la discinesia ciliare primaria, in cui vi è un anomalo funzionamento delle ciglia mobili, con conseguente alterata clearance muco-ciliare a carico delle vie aeree. Le ectasie bronchiali riconoscono inoltre cause post-infettive in circa il 30% dei casi (8), le altre eziologie sebbene più rare includono malformazioni polmonari, malattie autoimmuni, sindromi genetiche (Tabella 1).

### GESTIONE DEL PAZIENTE CON BRONCHIECTASIE

La diagnosi tempestiva e un trattamento ottimale sono fondamentali per ridurre il carico di malattia delle bron-

chiectasie. Ciò richiede un migliore riconoscimento e una gestione più efficace della tosse cronica produttiva, che rappresenta il sintomo cardine e più frequente delle bronchiectasie in età pediatrica (1).

Nella maggior parte dei casi, i pazienti con bronchiectasie presentano tosse umida/produttiva da molti anni prima di giungere alla diagnosi. La durata della tosse è inoltre correlata a una riduzione della funzione polmonare e a un peggioramento dei quadri radiologici.

Una gestione più accurata della tosse, attraverso l'applicazione di linee guida basate sull'evidenza, consente una migliore identificazione precoce delle patologie sottostanti e un miglioramento degli esiti clinici. Questo approccio è quindi essenziale per la prevenzione, la diagnosi precoce e la gestione delle bronchiectasie, oltre che per la tutela della salute respiratoria a lungo termine. Cole descrisse inizialmente tale fenomeno mediante il costrutto del "circolo vizioso", definendolo come un sistema in cui ciascun fattore perpetua reciprocamente gli altri in un ciclo continuo (9). Successivamente, Flume *et al.* hanno proposto una revisione del modello ciclico tradizionale, introducendo il concetto di "vortice" quale rappresentazione più accurata delle interazioni dinamiche tra disfunzione mucociliare, infezione, in-

**Tabella 1.** La tabella riporta le principali eziologie delle bronchiectasie non legate alla fibrosi cistica\*.

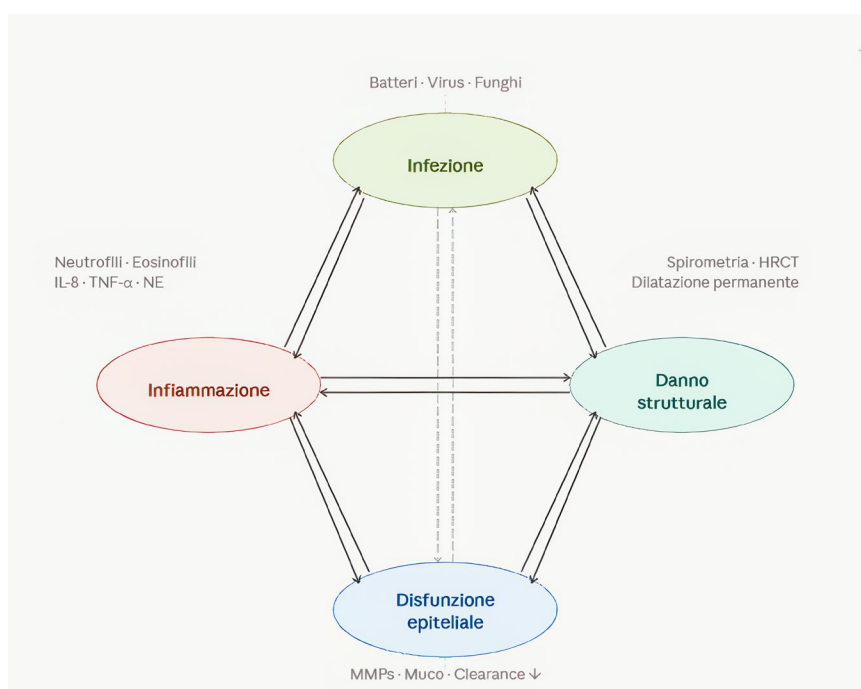
Categoria eziologica	Esempi e cause specifiche	Note e caratteristiche
Post-infettiva	Infezioni batteriche ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> ), virali (morbillo, adenovirus) e atipiche ( <i>M. pneumoniae</i> )	Rappresenta una delle cause principali, specialmente nei paesi in via di sviluppo (fino al 46% dei casi)
Discinesia Ciliare Primaria (DCP)	Difetti strutturali e funzionali delle ciglia respiratorie	Causa congenita comune (fino al 30% in alcuni studi italiani) spesso associata a sinusite cronica, otite ricorrente e <i>situs inversus</i>
Immunodeficienze	Ipogammaglobulinemia, Immunodeficienza Comune Variabile (CVID), agammaglobulinemia legata all'X	Costituiscono circa il 13-15% dei casi e predispongono a infezioni respiratorie persistenti
Cause ostruttive e Meccaniche	Aspirazione di corpo estraneo, anomalie congenite delle vie aeree, compressione estrinseca	Da considerare con attenzione soprattutto nelle forme di bronchiectasie localizzate
Aspirazione cronica	Reflusso gastroesofageo o disfunzione della deglutizione	Il danno è mediato dall'irritazione chimica e dall'infiammazione cronica delle vie aeree
Malattie Infiammatorie/autoimmuni e altro	Malattie autoimmuni (LES), sindrome di Stevens-Johnson, aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA)	Condizioni meno frequenti che contribuiscono al danno bronchiale tramite meccanismi immuno-mediati
Idiopatiche	Causa non identificata nonostante una valutazione completa	Riguarda circa il 10-20% dei pazienti; può includere meccanismi multifattoriali non ancora riconosciuti

\* La distribuzione di queste cause varia significativamente in base al contesto geografico e socioeconomico: nei paesi sviluppati si osserva una riduzione delle forme post-infettive a favore di cause congenite e sistemiche grazie alle vaccinazioni e al miglior controllo delle infezioni.

fiammazione e danno tissutale (10) (Figura 1). Le interazioni tra tali componenti risultano molto complesse e non seguono necessariamente una progressione lineare. Ciascun fattore esercita un'influenza reciproca sugli altri, determinando un quadro fisiopatologico che non si presta a interventi mirati su un singolo elemento. In particolare, per quanto riguarda l'infiammazione, le evidenze scientifiche più recenti sulla popolazione adulta hanno consentito di superare la concezione tradizionale delle bronchiectasie come patologia a predominanza neutrofilica, mettendo in luce l'esistenza di fenotipi infiammatori distinti nella popolazione adulta (neutrofilico ed eosinofilo) la cui caratterizzazione mediante biomarcatori specifici riveste un ruolo cruciale nello sviluppo di approcci terapeutici di medicina di precisione (11). Diversi biomarcatori molecolari rilevabili nel sangue e nell'espettorato dei pazienti, unitamente alla loro quantità, si rivelano particolarmente utili nella valutazione della gravità e, soprattutto, nella classificazione delle bronchiectasie. Ad esempio, l'elastasi neutrofila (NE) rappresenta il principale biomarcatore associato alla fisiopatologia delle bronchiectasie ed è caratteristica del fenotipo neutrofilico. Ulteriori mediatori, tra cui mucine, peptidi antimicrobici e metalloproteinasi della matrice extracellulare, nonché il carico batterico, concorrono a definire tale fenotipo (10).

La fisiopatologia delle bronchiectasie coinvolge processi di notevole complessità. Una comprensione più approfondita di tali meccanismi prospetta interventi maggiormente precisi e mirati, capaci di interrompere il "vortice" e di modificare il decorso della malattia.

Come illustrato in Figura 1, il vortice delle bronchiectasie è caratterizzato dall'interazione ciclica tra infezione, infiammazione, disfunzione delle vie aeree (comprensiva di ipersecrezione mucosa e compromissione della clearance mucociliare) e danno strutturale polmonare. L'infezione delle vie aeree da parte di batteri (ad esempio *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*), virus o funghi (ad esempio *Aspergillus*) innesca il reclutamento di cellule infiammatorie, tra cui neutrofili, eosinofili e macrofagi. Le proteasi neutrofile, come l'elastasi neutrofila, le proteine citotossiche di derivazione eosinofila e le risposte immunitarie mediate dai macrofagi contribuiscono al danno epiteliale e all'alterazione delle proprietà del muco. La compromissione della clearance mucociliare e l'ipersecrezione mucosa favoriscono la persistenza microbica, mentre il danno epiteliale cumulativo e il rimodellamento tissutale conducono a un danno strutturale polmonare irreversibile. Tali processi si perpetuano reciprocamente, configurando un meccanismo di auto-rinforzo che alimenta la progressione della malattia e il deterioramento clinico (10).



**Figura 1.** Viene illustrato il moderno "vortice" vizioso, che sostituisce il concetto di circolo vizioso introdotto da Cole. Ciascun elemento del vortice è in grado di interagire con gli altri e determinare una progressione del danno polmonare se non interrotto precocemente.

### Transizione nelle Strategie Terapeutiche

Il trattamento è passato da una gestione puramente sintomatica a un approccio di medicina di precisione che ha l'obiettivo di interrompere il vortice e conservare la funzionalità respiratoria del paziente. Sebbene le evidenze siano spesso limitate, gravate dall'eterogeneità della popolazione arruolata oppure derivanti dai pazienti adulti o affetti da fibrosi cistica, le ultime linee guida prevedono un trattamento strutturato in più punti che prenda in considerazione il paziente nel suo intero (1). Tra le misure di carattere generale, volte a migliorare la qualità di vita e a rallentare la progressione del danno strutturale, assumono particolare rilievo: la valutazione sistematica e la gestione delle comorbidità associate (tra cui obesità e asma bronchiale), la riduzione dell'esposizione ai principali fattori scatenanti (quali il fumo di tabacco, l'inquinamento atmosferico e gli allergeni ambientali) e l'evitamento di contesti ad elevato rischio di contagio infettivo. Sul piano riabilitativo, la fisioterapia respiratoria con tecniche regolari di disostruzione bronchiale rappresenta un cardine del trattamento. Altrettanto fondamentali risultano la profilassi vaccinale (con particolare riferimento al vaccino antinfluenzale e al vaccino antipneumococcico) il supporto nutrizionale ed il monitoraggio di eventuali carenze vitaminiche, in particolare la vitamina D. L'attività fisica regolare commisurata alle possibilità del bambino è da incoraggiare, nonché l'intervento psicosociale integrato da un programma strutturato di educazione terapeutica del paziente.

La gestione terapeutica prevede inoltre il monitoraggio mediante esame colturale dell'espettorato con cadenza semestrale, al fine di identificare precocemente agenti patogeni di rilievo clinico. In particolare, l'isolamento di *Pseudomonas aeruginosa* riveste un'importanza prognostica significativa, in quanto associato a un più rapido declino della funzionalità respiratoria e a una maggiore gravità del decorso clinico. È per tale ragione che le linee guida del trattamento prevedono un algoritmo di eradicazione dettagliato (1).

La terapia al giorno d'oggi va oltre gli antibiotici nel trattamento delle riacutizzazioni e mira anche a ridurre drasticamente il numero di riacutizzazioni. A tal proposito, l'utilizzo dei macrolidi, in particolare dell'azitromicina, si è rivelato estremamente utile nel raggiungere l'outcome di riduzione del numero di riacutizzazioni in una popolazione pediatrica (12), con un meccanismo d'azione che non è ancora stato completamente chiarito. Quello che è noto è che il loro effetto è indipendente dalle loro proprietà antimicrobiche. Tali farmaci esercitano un'azione immunomodulatrice che si distingue dalla semplice im-

munosoppressione o dall'effetto antinfiammatorio classico: l'immunomodulazione consiste in una riprogrammazione non lineare della risposta immunitaria, ottenuta attraverso la modifica o la regolazione di una o più funzioni del sistema immunitario (13).

Accumulandosi a livello intracellulare, i macrolidi modulano la secrezione di citochine dalle cellule epiteliali bronchiali attraverso l'inibizione e l'attivazione della via di segnalazione ERK, riducendo inoltre la produzione di mucine e la migrazione neutrofilica (14). È stato inoltre dimostrato che l'azitromicina potenzia l'integrità della barriera epiteliale delle vie aeree, contribuendo alla protezione della mucosa bronchiale dagli stimoli infiammatori e dagli agenti patogeni (14).

Considerata la prevalenza dell'infiammazione neutrofilica nei pazienti con ectasie bronchiali, sono stati sviluppati farmaci in grado di bloccare l'attività di specifici enzimi, le serin proteasi neutrofile, la cui attività elevata determina danno del tessuto polmonare ed è correlata ad un maggior rischio di riacutizzazioni e declino della funzione polmonare (10). Uni di questi è il brensocatib, un inibitore orale, selettivo della dipeptidil – peptidasi 1 (DPP-1), l'enzima in grado di attivare l'elastasi neutrofila, la proteinasi 3 e la Catepsina G. Il brensocatib ha dimostrato risultati promettenti con una riduzione del tasso di riacutizzazioni gravi, un aumento della proporzione di pazienti liberi da riacutizzazioni e una riduzione dei livelli di elastasi neutrofila nell'espettorato rispetto al placebo, con un ritardo statisticamente significativo nel tempo alla prima riacutizzazione (15). Nello studio SAVE-BE, un altro inibitore del DPP-1, il farmaco HSK31858 ha mostrato un tempo alla prima riacutizzazione superiore rispetto al Brensocatib nello studio ASPEN (HR 0,38 vs 0,81) (16), mentre risultati analoghi a quest'ultimo sono stati riportati per BI 1291583 nello studio AIRLEAF (17). HSK31858 e BI 1291583 sono attualmente in fase di sperimentazione di fase III. La recente approvazione del brensocatib da parte della Food and Drug Administration nel 2025, estesa successivamente all'Europa, rappresenta una svolta significativa nel panorama terapeutico delle bronchiectasie non-FC in adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni.

### CONSAPEVOLEZZA GLOBALE E REGISTRI

Negli ultimi 10 anni, l'istituzione di registri internazionali dedicati alle bronchiectasie ha consentito la raccolta sistematica di dati clinici a lungo termine su larga scala, rappresentando uno strumento fondamentale per la comprensione dell'epidemiologia, della storia naturale e della risposta al trattamento di questa pato-

logia. In Europa, il registro EMBARC (European Multi-center Bronchiectasis Audit and Research Collaboration) (18) e, negli Stati Uniti, il Bronchiectasis Research Registry (8) hanno contribuito in modo determinante alla definizione dei fenotipi di malattia e all'identificazione di biomarcatori prognostici. In ambito pediatrico, la rete di collaborazione internazionale Child-BEAR-Net (Childhood Bronchiectasis European and Australasian Research Network) ha permesso di colmare in parte la carenza di dati specifici per la popolazione in età evolutiva, promuovendo studi multicentrici e lo sviluppo di linee guida dedicate (1, 19). Tali iniziative sottolineano la necessità di una crescente consapevolezza globale riguardo alle bronchiectasie, ancora oggi sottodiagnosticate in numerosi contesti clinici e geografici.

## CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

### Conflitti di interessi

Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

### Finanziamenti

Non sono stati percepiti finanziamenti per scrivere questo lavoro.

### Disponibilità dei dati pubblicati

N/A.

### Conformità etica nella sperimentazione su soggetti umani e animali

N/A.

### Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

Gli autori dichiarano che il presente manoscritto è originale e non è stato pubblicato né sottomesso ad altre riviste. Tutte le fonti utilizzate sono state correttamente citate. Il lavoro non contiene plagio e rispetta fedelmente il contributo intellettuale degli autori.

### Contributo degli autori

LP: ha contribuito con la stesura della prima bozza. LL, BL, MRB hanno fornito supporto nella stesura della prima bozza e nella preparazione delle tabelle, EM, AF, MS, DLR hanno contribuito alla ricerca bibliografica e alla revisione critica del manoscritto, approvandone la versione finale per la pubblicazione. FM e RN hanno supervisionato la progettazione e lo svolgimento dello studio, fornito una revisione critica dei contenuti scientifici e approvato la versione finale del manoscritto.

## BIBLIOGRAFIA

- Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2021 Aug 26;58(2):2002990. doi: 10.1183/13993003.02990-2020.
- Clark AR, Her EJ, Metcalfe R, Byrnes CA. Could automated analysis of chest X-rays detect early bronchiectasis in children? *Eur J Pediatr*. 2021;180(10):3171-39. doi: 10.1007/s00431-021-04061-8.
- Kapur N, Masel JP, Watson D, Masters IB, Chang AB. Bronchoarterial ratio on high-resolution CT scan of the chest in children without pulmonary pathology: need to redefine bronchial dilatation. *Chest*. 2011;139(6):1445-50. doi: 10.1378/chest.10-1763.
- Matheson AM, Willmering MM, Dournes G, Humbert M, Wielpütz MO, Schiebler ML, Woods JC. Novel translational pulmonary MRI in pediatrics: A Review of the last 10 years. *Eur Respir J*. 2026;2501619. doi: 10.1183/13993003.01619-2025.
- Ciet P, Serra G, Andrinopoulou ER, Bertolo S, Ros M, Catalano C, et al. Diffusion weighted imaging in cystic fibrosis disease: beyond morphological imaging. *Eur Radiol*. 2016;26(11):3830-9. doi: 10.1007/s00330-016-4248-z.
- Ciet P, Tiddens HA, Wielopolski PA, Wild JM, Lee EY, Morana G, et al. Magnetic resonance imaging in children: common problems and possible solutions for lung and airways imaging. *Pediatr Radiol*. 2015;45(13):1901-15. doi: 10.1007/s00247-015-3420-y.
- Mills DR, Masters IB, Yerkovich ST, McEniery J, Kapur N, Chang AB, et al. Radiographic Outcomes in Pediatric Bronchiectasis and Factors Associated with Reversibility. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(1):97-107. doi: 10.1164/rccm.202402-0411OC.
- Garriga-Grimau L, Kantar A, Grimwood K, Verwey C, Masekela R, Gray D, et al.; Child-BEAR-Net collaborator group. First results from the international paediatric bronchiectasis registry (Child-BEAR-Net Registry) describing multicountry variations in childhood bronchiectasis and its management: a multicentre, cross-sectional study. *Lancet Respir Med*. 2025;13(8):698-708. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00089-X.
- Cole PJ. Inflammation: A two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6-15.
- Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: Endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):880-90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7.

11. Johnson E, Long MB, Chalmers JD. Biomarkers in bronchiectasis. *Eur Respir Rev.* 2024;33(173):230234. doi:10.1183/16000617.0234-2023.
12. Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, Grimwood K, Torzillo PJ, Bauert PA, et al. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(8):610-20. doi:10.1016/S2213-2600(13)70185-1.
13. Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther.* 2008;117(3):393-405. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.11.001.
14. Krickler JA, Page CP, Gardarsson FR, Baldursson O, Gudjonsson T, Parnham MJ. Nonantimicrobial Actions of Macrolides: Overview and Perspectives for Future Development. *Pharmacol Rev.* 2021;73(4):233-62. doi:10.1124/pharmrev.121.000300.
15. Cipolla D, Zhang J, Korkmaz B, Chalmers JD, Basso J, Lasala D, et al. Dipeptidyl peptidase-1 inhibition with brensocatib reduces the activity of all major neutrophil serine proteases in patients with bronchiectasis: results from the WILLOW trial. *Respir Res.* 2023;24(1):133. doi:10.1186/s12931-023-02444-z.
16. Zhong NS, Qiu R, Cao J, Huang YM, Zhou H, Xu XX, et al. Effects of the DPP-1 inhibitor HSK31858 in adults with bronchiectasis in China (SAVE-BE): a phase 2, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2025;13(5):414-24. doi:10.1016/S2213-2600(25)00019-0.
17. Chalmers JD, Shteinberg M, Mall MA, O'Donnell AE, Watz H, Gupta A, et al. Cathepsin C (dipeptidyl peptidase 1) inhibition in adults with bronchiectasis: AIRLEAF, a phase II randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *Eur Respir J.* 2025;65(1):2401551. doi:10.1183/13993003.01551-2024.
18. Thng KX, Tiew PY, Mac Aogáin M, Narayana JK, Jaggi TK, Ivan FX, et al. Sputum metagenomics in bronchiectasis reveals pan-European variation: an EM-BARC-BRIDGE study. *Eur Respir J.* 2025;66(2):2500054. doi:10.1183/13993003.00054-2025.
19. Lapinel NC, Choate R, Aksamit TR, Feliciano J, Winthrop KL, Schmid A, et al. Characteristics of exacerbators in the US Bronchiectasis and NTM Research Registry: a cross-sectional study. *ERJ Open Res.* 2024;10(6):00185-2024. doi:10.1183/23120541.00185-2024.

## REVISIONE

# La discinesia ciliare primaria: venticinque anni di progressi diagnostici e terapeutici

## *Primary ciliary dyskinesia: twenty-five years of diagnostic and therapeutic advances*

Massimo Pifferi \*, Debora Maj, Maria Elisa Di Cicco, Giulia Bertolucci, Diego Peroni

## \* CORRISPONDENZA

massimo.pifferi@med.unipi.it

## RIASSUNTO

La discinesia ciliare primaria, che include la sindrome di Kartagener, è una malattia rara, geneticamente eterogenea, legata a un difetto delle ciglia delle vie aeree che causa un'alterazione del trasporto mucociliare, determinando sintomi respiratori. Le conoscenze sulla malattia si sono notevolmente ampliate nel corso degli ultimi 25 anni con progressi sia nella selezione dei pazienti da avviare alle indagini, che nell'impiego dei test diagnostici e nello sviluppo di un algoritmo dedicato. La dimostrazione di un numero crescente di geni potenzialmente responsabili della malattia ha condotto alla conoscenza di una relazione tra genotipo e fenotipo clinico con una migliore gestione e trattamento della malattia respiratoria.

## ABSTRACT

Primary ciliary dyskinesia, including the Kartagener syndrome, is a rare and genetically heterogeneous disease caused by defects in the cilia of the airways, leading to impaired mucociliary clearance and resulting in respiratory symptoms. Knowledge of the disease has expanded significantly over the last 25 years, with advances in patients selection, diagnostic testing and dedicated algorithms. The identification of an increasing number of causative genes has enhanced understanding of genotype-phenotype correlations, leading to better management of respiratory disease.

## INTRODUZIONE

La discinesia ciliare primaria (DCP), che include la sindrome di Kartagener (quando è presente situs inversus o altri difetti di lateralità), è una malattia rara, geneticamente eterogenea, causata da un difetto delle ciglia delle vie aeree, responsabile di un'alterazione del trasporto mucociliare, che è alla base dei sintomi respiratori (1). Le nostre conoscenze sulla malattia si sono moltiplicate nel corso degli ultimi 25 anni con progressi:

a) nella selezione dei pazienti da avviare alle indagini sulla base delle loro manifestazioni cliniche;

## DOI

10.63304/PneumolPediatr.2026.12

Sezione Pneumologia e Allergologia  
Pediatria - U.O. Pediatria -  
Az. Ospedaliero-Universitaria  
Pisana, Pisa, Italia

## PAROLE CHIAVE

*Discinesia ciliare primaria;  
sindrome di Kartagener;  
algoritmo diagnostico;  
correlazione genotipo-fenotipo;  
gestione terapeutica.*

## KEY WORDS

*Primary ciliary dyskinesia;  
Kartagener syndrome;  
diagnostic algorithm; genotype-  
phenotype correlations;  
management.*

- b) nell'impiego dei test che sono stati utilizzati per la diagnosi con la messa a fuoco delle loro prerogative o limiti e con sviluppo di un algoritmo diagnostico;
- c) nella dimostrazione di un crescente numero di geni potenzialmente correlati alla malattia che ha permesso di ampliare le nostre nozioni sulla sua modalità di trasmissione e di stabilire una relazione tra genotipo e fenotipo clinico;
- d) nella gestione e nel trattamento della malattia respiratoria.

### LA SELEZIONE DEI SOGGETTI DA SOTTOPORRE A INDAGINI SPECIFICHE PER LA MALATTIA

Già negli anni 2000 in Europa si poneva il problema di chi sottoporre ai test (2) ed erano stati indicati i soggetti che avessero:

1. Ostruzione nasale e/o rinorea ad esordio neonatale.
2. Distress respiratorio neonatale in neonati a termine di cui non si conosce la causa.
3. Tosse catarrale persistente.
4. Situs inversus.
5. Otorrea prolungata dopo inserimento di tubo trans-timpanico.
6. Bronchiectasie in assenza di altre condizioni favorevoli.
7. Asma refrattario ai trattamenti.
8. Ripetuti cicli di antibiotici per infezioni respiratorie.

Solo successivamente (2016) negli USA sono stati definiti per la prima volta 4 criteri clinici (distress respiratorio neonatale non spiegato con richiesta di somministrazione prolungata di ossigeno nei neonati a termine, tosse catarrale e congestione nasale ad esordio precoce e presenti tutto l'anno, situs inversus) che combinati mostravano un'elevata sensibilità e specificità nel selezionare i soggetti da sottoporre a indagini (3). Tuttavia, era ritenuto sufficiente che di questi ne fosse presente uno soltanto (3). Con le stesse finalità, in Europa è stato validato un questionario, denominato PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) da utilizzare in presenza di tosse catarrale quotidiana insorta precocemente (4). In questo, oltre alle manifestazioni considerate nel precedente documento, sono state incluse il ricovero in terapia intensiva neonatale, la presenza di cardiopatia congenita e di otiti croniche. Ciascuna variabile contribuisce con un punteggio la cui somma viene rapportata alla probabilità di avere la malattia. Così, se è  $\geq 10$  la probabilità che i test diagnostici specifici risultino positivi è  $>90\%$ , ma già un punteggio di 5 ha una sensibili-

tà e una specificità elevate, rispettivamente del 90% e del 75% (4). Di recente, sono stati riportati alcuni limiti nell'applicazione del PICADAR, perché il 7% dei pazienti con genotipo noto non riferiva di avere tosse catarrale e nei soggetti con situs solitus mancavano livelli di accuratezza sufficienti (5). Per questo è stato suggerito di sottoporre ai test diagnostici tutti i soggetti con difetti di lateralità e malattia respiratoria cronica, indipendentemente dal fatto che riferiscano la tosse fin dalla prima infanzia. Per coloro che hanno, invece, situs solitus viene proposto di sviluppare un nuovo strumento di selezione più efficace (5).

### IMPIEGO DEI TEST DI SCREENING E DIAGNOSTICI: PREROGATIVE E LIMITI

Negli anni 2000, per lo screening, venivano utilizzati il test alla saccarina (2) e la misurazione dell'ossido nitrico nasale (nNO). Il primo intendeva misurare il tempo necessario per il trasporto di una piccola quantità di saccarina dal turbinato nasale inferiore al cavo orale, dove poteva essere avvertita per il suo gusto dolce (valori normali  $\leq 30$  minuti). La misurazione dell'nNO veniva considerata un test più promettente per i suoi livelli molto bassi, sebbene simili a quelli trovati in alcuni casi di fibrosi cistica, rinosinusite e panbronchiolite diffusa (6). Per questo, il suo impiego era ritenuto utile soprattutto per escludere la malattia quando le misurazioni di nNO erano elevate (6). Successivamente il test alla saccarina è caduto in disuso perché gravato da numerosi limiti (possibilità di essere eseguito esclusivamente nel bambino collaborante, influenza dei fattori ambientali e delle caratteristiche del muco, mancanza di standardizzazione con numerosi falsi positivi e negativi). Invece, la misurazione dell'nNO si è dimostrata più affidabile per sensibilità e specificità nel selezionare i soggetti con DCP, anche se solo in età collaborante, e la sua standardizzazione ne ha ridotto la variabilità (7). Anziché la valutazione delle sue concentrazioni, si è preferito misurare il tasso di produzione di nNO stabilendo come limite massimo per la DCP 77 nL/min con il metodo dell'occlusione del velo palatino (7). In seguito, tuttavia, questo cutoff si è rivelato non del tutto affidabile non consentendo di identificare più di un terzo dei soggetti affetti, soprattutto tra quelli con ultrastruttura ciliare normale (8). Per loro è stato, quindi, proposto di adottare una soglia più elevata (107,8 nL/min) per aumentare la sensibilità della misura, anche se a scapito della sua specificità (8). Già venticinque anni fa la diagnosi della DCP veniva posta sulla base delle indagini eseguite in campioni di mucosa respiratoria prelevati mediante brushing nasa-

le, le cui cellule ciliate erano utilizzate sia per la valutazione dell'ultrastruttura che della funzione ciliare (2, 9). L'assonema ciliare alla microscopia elettronica a trasmissione (TEM) in condizioni normali presenta un'ultrastruttura 9+2, ovvero con 9 coppie di microtubuli periferici collegate tra loro dal complesso regolatore dineina-nexina e connesse a una coppia di microtubuli centrali attraverso ponti radiali (9). Ciascuna coppia di microtubuli periferici si articola con quella adiacente mediante i bracci interni ed esterni di dineina attraverso i quali si genera il movimento utilizzando un'attività ATPasica. Le prime alterazioni ultrastrutturali identificate si riferivano ai difetti di dineina presenti nella quasi totalità delle ciglia esaminate, anche se fin dagli anni 2000 erano già state osservate anche alterazioni del movimento ciliare associate ad un'ultrastruttura apparentemente normale. In seguito, è stato possibile definire meglio ulteriori difetti ultrastrutturali compatibili con la malattia e in anni recenti sono stati raggruppati in due classi distinte, di cui la prima ritenuta in grado di far porre agevolmente la diagnosi di certezza e la seconda considerata più difficile da ricondurre in maniera esclusiva alla DCP (10). Nella prima classe sono stati inclusi i difetti isolati dei bracci esterni di dineina (ODA) nella maggioranza delle coppie dei microtubuli periferici (>5), oppure associati al difetto nei bracci interni di dineina (IDA) in almeno 7 coppie di microtubuli periferici in più del 50% delle ciglia. Nella stessa classe è stata compresa, inoltre, la disorganizzazione dei microtubuli (MTD) in più del 25% delle sezioni trasverse, combinata al difetto degli IDA in più di 7 coppie di microtubuli periferici nella maggioranza degli assonemi studiati. Nella seconda classe sono stati inclusi i difetti dell'apparato centrale (CA) abitualmente in più del 20% delle sezioni, la dislocazione dei corpi basali degli assonemi ciliari con loro riduzione o assenza, l'MTD isolata, il difetto degli ODA da solo o in associazione a quello degli IDA solo nel 25-50% delle sezioni. Tuttavia, è stato ritenuto necessario che l'esame ultrastrutturale sia eseguito in un numero sufficiente di assonemi ciliari per essere diagnostico. Pertanto, questo tipo d'indagine può non essere significativo quando la malattia sia determinata da geni coinvolti nella generazione delle ciglia respiratorie multiple mobili (*CCNO*, *MCIDAS*, *FOXJ1*, *TUBB4B*), che notoriamente si associano a un basso numero di assonemi ciliari (10, 11).

A partire dagli anni 2000 l'avvento di strumenti di registrazione video microscopica ad alta velocità e con elevata risoluzione (HSVMA) ha reso possibile acquisire, sia di profilo che dall'alto, il movimento delle ciglia respiratorie consentendone la successiva visualizzazione

nei tre piani, attraverso il rallentamento della sequenza di immagini o l'osservazione frame per frame. Oltre alla misurazione della frequenza del battito ciliare, sono stati in tal modo identificati tre tipi di pattern motorio: 1. lento e rigido, per lo più associato a ciglia immobili; 2. rigido e di ampiezza ridotta; 3. circolare o rotatorio (12). Il primo tipo di movimento successivamente è stato ricondotto ai difetti degli ODA, tipicamente legati a mutazioni nel gene *DNAH5* (ma anche a quelli dei geni: *CCDC114*, *CCDC151*, *ARMC4*, *DNAI1*, *DNAI2*, *DNAL1*, *NME8*, *TTC25*), e ai difetti degli ODA+IDA quando siano associati a ciglia per lo più immobili (riconducibili a mutazioni nei geni: *CCDC103*, *CFAP298*, *CFAP300*, *DNAAF1*, *DNAAF2*, *DNAAF3*, *DNAAF4*, *HEATR2*, *DNAAF6*, *LRR6*, *SPAG1*, *ZMYND10*). Tutti e tre i tipi di pattern elencati sono stati riscontrati nei difetti IDA+MTD (legati a mutazioni nei geni *CCDC39* e *CCDC40*). Il movimento circolare o rotatorio è stato, invece, dimostrato nei difetti del CA (*RSPH1*, *RSPH4A*, *RSPH9*, *DNAJB13*). In presenza di pazienti con ultrastruttura apparentemente normale il movimento ciliare rigido e ipercinetico è stato correlato a mutazioni bialleliche del *DNAH11* e quello circolare e rigido con frequenza normale del battito ciliare a mutazioni nel gene *HYDIN* (13, 14, 15). Tuttavia, esistono varianti con lievi anomalie del pattern motorio che possono essere interpretate erroneamente come normali. Inoltre, quando sia presente un'infezione oppure un processo infiammatorio nella sede del campionamento della mucosa ciliata, le alterazioni ultrastrutturali rilevate a carico delle ciglia possono essere confuse con quelle proprie della DCP.

Venticinque anni fa era stato dimostrato con sicurezza un solo gene le cui mutazioni possono causare la DCP, ma già allora la presentazione estremamente variabile della malattia suggeriva che i geni potenzialmente coinvolti potessero essere molti di più. Gli studi di segregazione concordavano con il fatto che la malattia si trasmettesse con un meccanismo di tipo autosomico recessivo, anche se cominciavano a circolare segnalazioni di famiglie con un possibile tipo di trasmissione X-linked. Nei primi anni del nuovo secolo, grazie alla diffusione delle tecniche di sequenziamento e allo sviluppo concomitante di software per l'analisi bioinformatica in grado di filtrare e classificare correttamente le varianti identificate, è stato possibile conoscere un numero di geni più elevato tra quelli che potevano essere coinvolti nella malattia. Tuttavia, è solo con l'avvento e il miglioramento delle tecniche di nuova generazione (NGS) che si è avuta una crescita esponenziale nel numero di geni identificati. Ciò ha consentito di stabilire con certezza che, accanto al meccanismo sicuramente prevalente di una tra-

smissione di tipo autosomico recessivo, è possibile, almeno per tre geni (*RPGR*, *OFD1*, *PIH1D3*) quella X-linked e per altri due di più recente identificazione (*FOXJ1* e *TUBB4B*) quella di tipo autosomico dominante (11). Attualmente sono noti circa 60 geni in grado di confermare oltre l'80% delle diagnosi nei pazienti correttamente diagnosticati (14). Questo numero potrà aumentare ancora, giacché si stima che i geni coinvolti possano essere anche un migliaio. Un contributo in tal senso può derivare dallo studio dell'intero esoma. A scopo diagnostico, oltre all'NGS, oggi è ritenuto utile impiegare anche l'ibridazione genomica comparativa su microarray (a-CGH) che consente di identificare le ampie delezioni e duplicazioni, altrimenti non rilevabili. Tuttavia, la dimostrazione di una o più varianti missenso di significato incerto non è insolita a causa delle grandi dimensioni e dell'elevato numero dei geni sequenziati. Pertanto, il rischio di incorrere in errori d'interpretazione è alto a meno che le indagini genetiche non siano supportate da HSVMA e TEM. Di conseguenza, le varianti di significato incerto richiedono la conferma diagnostica mediante questi test per evitare diagnosi errate (14). A molti dei geni mutati oggi noti sono state attribuite specifiche alterazioni dell'ultrastruttura ciliare (geni che codificano proteine dell'ODA, dell'IDA, del complesso regolatorio della dineina, dei ponti radiali e del CA). Più recentemente sono state, però, identificate anche mutazioni patogenetiche in geni che codificano alcune proteine citoplasmatiche non integrate nell'assonema ciliare, alcune delle quali formano complessi essenziali per il pre-assemblaggio delle unità motrici della dineina (11). Le mutazioni genetiche possono, pertanto, essere responsabili di grossi difetti o di sottili alterazioni ultrastrutturali, oltre che di una ultrastruttura apparentemente normale. È anche noto che le mutazioni nei geni che si accompagnano a grossi difetti ultrastrutturali si associano anche ad alterazioni marcate del movimento ciliare e a una randomizzazione dell'asimmetria destra/sinistra degli organi, mentre ciò non avviene quando siano interessati i geni le cui mutazioni si associano ad anomalie ultrastrutturali del CA, compatibili con i movimenti circolari delle ciglia (11).

### SVILUPPO DI UN ALGORITMO DIAGNOSTICO

Fin dai primi anni 2000 si è diffusa la convinzione tra gli esperti di non possedere un test diagnostico in grado di identificare da solo tutti i pazienti con la malattia per l'estrema variabilità delle sue manifestazioni. L'inesistenza di un *gold standard* ha, pertanto, spinto dapprima a

cercare un accordo per definire i criteri su cui poggiare la diagnosi e successivamente, con l'aumento delle evidenze scientifiche, a sviluppare delle linee guida universalmente riconosciute (16, 17). Quasi contemporaneamente sono state pubblicate le linee guida dell'European Respiratory Society (ERS) e dell'American Thoracic Society (ATS). Le prime hanno previsto un uso in step successivi dei vari test disponibili: in prima battuta l'nNO e l'HSVMA, associando l'indagine genetica per confermare la diagnosi nel caso di una loro positività, in seconda battuta la TEM e le colture cellulari con l'HSVMA se le prime indagini non fossero state sufficienti e infine l'impiego dell'indagine genetica in presenza di risultati equivoci dei precedenti test o per un inquadramento diagnostico (16). Le linee guida ATS per la diagnosi si sono basate essenzialmente sulla misurazione dell'nNO e sull'indagine genetica e hanno considerato la TEM come test alternativo nei casi di indisponibilità o negatività dei precedenti (17).

Recentemente, un gruppo di esperti ERS e ATS ha stilato nuove linee guida in cui viene raccomandato l'uso dell'HSVMA come test aggiuntivo alla TEM e/o all'indagine genetica (in presenza di varianti che non siano sicuramente o probabilmente patogenetiche) per la diagnosi di DCP, considerando l'HSVMA come l'unica in grado di documentare l'alterazione del movimento ciliare e la sua natura primaria anche dopo coltura in vitro (18). In alternativa è stato proposto di utilizzare come test aggiuntivo l'immunofluorescenza. Tuttavia, l'attuale disponibilità commerciale soltanto di pochi anticorpi coniugati validati ne limita l'impiego, che resta appannaggio solo di grossi centri di ricerca. Le stesse linee guida ammettono che l'assenza dell'HSVMA come parte dell'algoritmo diagnostico, potrebbe indurre a fallire la diagnosi quando i livelli di nNO e la TEM risultino normali (circa 30%) e/o quando i test genetici non siano confermativi (circa 30%).

### RELAZIONE TRA GENOTIPO E FENOTIPO CLINICO

L'organizzazione dei centri dedicati alla malattia in un network europeo (European Respiratory Network) ha permesso di raccogliere in un unico registro le caratteristiche fenotipiche e genotipiche di un numero rilevante di pazienti (19). Ciò ha portato a differenziare i pazienti a seconda della severità delle loro manifestazioni nel tempo in rapporto al genotipo, così, ad esempio, quelli con genotipo *DNAH11* sono stati associati ad un fenotipo generalmente più lieve e quelli con genotipo *CCDC39* e *CCDC40* ad uno più grave (19).

## GESTIONE E TRATTAMENTO DELLA MALATTIA RESPIRATORIA

Le manifestazioni cliniche della DCP per certi versi assomigliano a quelle della fibrosi cistica e, proprio per questo, il trattamento è stato, come in tale patologia, a lungo orientato alla riduzione del ristagno di secrezioni e al controllo delle infezioni respiratorie (Figura 1, Ta-

bella 1), sebbene i meccanismi fisiopatologici che ne sono causa siano molto diversi (20). Tuttavia, nonostante le similitudini tra le due malattie, con il passar del tempo ci si è resi sempre più conto che la gestione regolare dei pazienti con DCP sarebbe dovuta avvenire presso centri dedicati alla malattia, in quanto si è avuta via via maggior consapevolezza delle differen-



Figura 1. Ordine temporale degli interventi da proporre.

Tabella 1. Algoritmo terapeutico.

TRATTAMENTO RACCOMANDATO	ROUTINARIAMENTE	CASO PER CASO
<b>Clearance delle vie aeree</b>		
• Irrigazioni nasali con soluzione salina	X	
• Fisioterapia respiratoria (FR) (per es. Pep-Mask e ACBT)	X	
• Esercizio fisico	X	
<b>Antibiotici</b>		
• Trattamento delle esacerbazioni	X	
• Trattamento soppressivo o ciclico per via inalatoria		X
• Trattamento ciclico con macrolidi		X
<b>Agenti iperosmolari</b>		
• Soluzione salina ipertonica		X
<b>Broncodilatatori</b>		
• $\beta$ -agonisti short acting: prima della FR	X	
• In altri casi		X
• $\beta$ -agonisti long acting: con steroidi inalatori		X
<b>Corticosteroidi</b>		
• Per via inalatoria		X
• Per via sistemica		X
<b>Vaccinazione</b>		
• Anti-influenzale	X	
• Anti-pneumococcica	X	

Da Polineni D, et al. Paediatr Respir Rev. 2016;18:39-45 (modificato)

ze cliniche ed evolutive esistenti tra le due condizioni. Purtroppo, solo recentemente sono stati iniziati trials terapeutici specifici per la DCP e questo ha portato ad un ritardo nella definizione di vere e proprie linee guida per il trattamento della malattia. Fino ad ora sono state possibili solo consensus internazionali tra esperti riguardo alla prevenzione e al controllo delle infezioni, nonché agli esami a cui sottoporre i pazienti periodicamente o in presenza di esacerbazioni. Da queste è scaturita l'importanza dell'attenta sorveglianza delle infezioni e di un trattamento antibiotico quando esse siano determinate da *Pseudomonas aeruginosa*, micobatteri non tubercolari e *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente anche in assenza di sintomi, trattamento che negli altri casi dovrebbe essere invece riservato ai soli pazienti sintomatici (20).

La raccolta in un unico registro internazionale delle caratteristiche fenotipiche e genotipiche di un numero rilevante di pazienti ha aperto la strada a studi scientifici che sono essenziali per migliorare la conoscenza della malattia e per giungere ad una sua gestione più personalizzata sulla base del genotipo (19, 20). Alcuni di questi studi sono orientati allo sviluppo di una terapia

genica volta a correggere definitivamente il difetto che sta alla base della malattia (20).

## CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

### Conflitto di interessi e finanziamenti

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse e di non aver ricevuto finanziamenti o fondi per la stesura del lavoro.

### Contributo degli autori

Tutti gli autori hanno partecipato all'esame della letteratura scientifica, alla stesura e alla revisione del manoscritto.

### Disponibilità dei dati pubblicati

I dati utilizzati sono pubblici in quanto provenienti da articoli presenti in letteratura.

### Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

Gli autori attestano l'originalità e integrità scientifica di quanto contenuto nel manoscritto, senza alcun plagio.

## BIBLIOGRAFIA

- Bush A, Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6 (6):663-82. doi: 10.1586/ers.12.60.
- Bush A, O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child.* 2002;87(5):363-5. doi: 10.1136/adc.87.5.363.
- Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, Lee HS, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(8):1305-13. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.
- Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1103-12. doi: 10.1183/13993003.01551-2015.
- Schramm A, Raidt J, Riepenhausen S, Nygaard CMT, Tenardi-Wenge R, Qvist T, et al. Limitations of PICADAR as a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Front Mol Biosci.* 2025;12:1691758. doi: 10.3389/fmolb.2025.1691758.
- Marthin JK, Nielsen KG. Choice of nasal nitric oxide technique as first-line test for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2011;37(3):559-65. doi: 10.1183/09031936.00032610.
- Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, Baker BR, Shapiro AJ, Brown DE, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(6):574-81. doi: 10.1513/AnnalsATS.201305-110OC.
- Raidt J, Krenz H, Tebbe J, Große-Onnebrink J, Olbrich H, Loges NT, et al. Limitations of Nasal Nitric Oxide Measurement for Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia with Normal Ultrastructure. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(8):1275-84. doi: 10.1513/AnnalsATS.202106-728OC.
- Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med.* 1977;297(1):1-6. doi: 10.1056/NEJM197707072970101.
- Shoemark A, Boon M, Brochhausen C, Bukowy-Bieryllo Z, De Santi MM, Goggin P, et al. representing the BEAT-PCD Network Guideline Development Group. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur Respir J.* 2020;55(4):1900725. doi: 10.1183/13993003.00725-2019.
- Despotes KA, Zariwala MA, Davis SD, Ferkol TW. Primary Ciliary Dyskinesia: A Clinical Review. *Cells.* 2024;13(11):974. doi: 10.3390/cells13110974.
- Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(3):518-24. doi: 10.1016/s0091-6749(03)01799-8.

13. Brennan SK, Ferkol TW, Davis SD. Emerging Genotype-Phenotype Relationships in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8272. doi: 10.3390/ijms22158272.
14. Pifferi M, Boner AL, Cangiotti A, Cudazzo A, Maj D, Gracci S, et al. The genetic framework of primary ciliary dyskinesia assessed by soft computing analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2024;59(4):891-8. doi: 10.1002/ppul.26842.
15. Pifferi M, Boner A, Maj D, Cudazzo A, Michelucci A, Donzelli G, et al. Towards a practical tool to identify HYDIN genotype using high-speed videomicroscopy. *Thorax.* 2025;81(1):85-7. doi: 10.1136/thorax-2025-223584.
16. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1601090. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
17. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(12):e24-e39. doi: 10.1164/rccm.201805-0819ST.
18. Shoemark A, Goutaki M, Kinghorn B, Ardura-Garcia C, Baz-Redón N, Chilvers M, et al. European Respiratory Society and American Thoracic Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2025;66(6):2500745. doi: 10.1183/13993003.00745-2025.
19. Raidt J, Riepenhausen S, Pennekamp P, Olbrich H, Amirav I, Athanazio RA, et al. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur Respir J.* 2024;64(2):2301769. doi: 10.1183/13993003.01769-2023.
20. Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9834. doi: 10.3390/ijms22189834.

## CASE SERIES

# L'impatto di Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor sulla storia clinica della fibrosi cistica in età pediatrica: case series

## *The impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on the clinical history of pediatric cystic fibrosis: a case series*

Enza **Montemitro**<sup>1,\*</sup>, Giuseppe Fabio **Parisi**<sup>2,\*</sup>, Salvatore **Leonardi**<sup>2</sup>,  
Alessandra **Boni**<sup>1</sup>, Renato **Cutrerà**<sup>1</sup>

## \* CORRISPONDENZA:

gf.parisi@policlinico.unict.it

## RIASSUNTO

L'introduzione della terapia con modulatori della proteina CFTR, in particolare la combinazione Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI), ha segnato una svolta epocale nel trattamento della Fibrosi Cistica (FC). Da una gestione prevalentemente sintomatica si è passati a un approccio mirato al difetto molecolare di base. In questo articolo vengono presentati cinque casi clinici pediatrici che illustrano l'eterogeneità della risposta terapeutica: dal rapido recupero della funzionalità respiratoria e dello stato nutrizionale, al miglioramento di comorbidità come la poliposi nasale e le apnee ostruttive del sonno, fino alla gestione di casi critici precedentemente candidati al trapianto. Viene inoltre dato spazio alla descrizione di effetti collaterali emergenti, quali le manifestazioni neuro-comportamentali, sottolineando l'importanza di un monitoraggio multidisciplinare costante. L'esperienza clinica conferma che l'avvio precoce di queste terapie è in grado di modificare radicalmente la prognosi e la qualità di vita dei piccoli pazienti.

## SUMMARY

The introduction of CFTR protein modulator therapy, particularly the Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) combination, has marked a milestone in the treatment of Cystic Fibrosis (CF). Management has shifted from a primarily symptomatic approach to one targeting the underlying molecular defect. This article presents five pediatric clinical cases illustrating the diversity of therapeutic responses: from rapid recovery of lung function and nutritional status to the improvement of comorbidities such as nasal polyposis and obstructive sleep apnea, and the stabilization of critical cases previously candidates for lung transplantation. Furthermore, emerging side effects, such as neuro-behavioral manifestations, are discussed, highlighting the need for continuous multidisciplinary monitoring. Clinical experience confirms that early initiation of these therapies can radically alter the prognosis and quality of life for pediatric patients.

## DOI

10.63304/PneumolPediatri.2026.13

<sup>1</sup> U.O.C. Pneumologia e Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

<sup>2</sup> U.O.C. Broncopneumologia, Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Rodolico, - San Marco", Catania, Italia

\* Gli autori hanno contribuito equamente

## PAROLE CHIAVE

Fibrosi cistica; CFTR; modulatori; ETI; elaxacaftor; bambini.

## KEY WORDS

Cystic fibrosis; CFTR; modulators; ETI; elaxacaftor; children.

## INTRODUZIONE

La fibrosi cistica (FC) è la malattia genetica autosomica recessiva più comune nelle popolazioni europee, con un'incidenza mediana di 1 su 3.500 nati vivi in Europa e di circa 1 su 4.238 in Italia (1, 2). La malattia è causata da varianti nel gene CFTR, che codifica per un canale ionico (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) espresso nella membrana apicale delle cellule epiteliali (1). L'avvento dei nuovi farmaci, modulatori della proteina CFTR, ha segnato un cambiamento epocale nella storia della FC. Da una medicina centrata sui sintomi si è passati a un approccio mirato alla causa genetica, con benefici concreti e tangibili per i pazienti. Questa terapia ha aperto la strada a nuove metodologie diagnostico-terapeutiche nella gestione della malattia cronica. Tra i nuovi modulatori, Elaxcaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) rappresenta una delle innovazioni più significative. Si tratta di una combinazione di tre molecole progettate per correggere il difetto di base della proteina CFTR, migliorandone la funzione. A differenza delle terapie precedenti, ETI agisce direttamente sul meccanismo molecolare della malattia, permettendo un recupero, almeno parziale, della funzionalità cellulare (3). L'impatto clinico di ETI è stato straordinario: numerosi studi e l'esperienza dei pazienti hanno mostrato miglioramenti significativi della funzione polmonare, una riduzione delle riacutizzazioni respiratorie e un aumento del peso corporeo, indice di un migliore stato nutrizionale (4-6). Molti pazienti riportano anche una drastica diminuzione della tosse e della produzione di muco, con un conseguente miglioramento della qualità della vita quotidiana. In alcuni casi, persone che erano in lista per il trapianto di polmone hanno visto la propria condizione stabilizzarsi al punto da non averne più bisogno (4-6).

Riportiamo 5 casi clinici, seguiti presso i centri FC di Catania e dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, che mettono in evidenza gli effetti tangibili delle nuove terapie, che, se intraprese in epoca precoce (compatibilmente con la prescrivibilità) incidono considerevolmente sulla sopravvivenza di ogni singolo paziente.

## CASI CLINICI

### Caso Clinico 1

Bambino di 7 anni ha ricevuto diagnosi di FC a seguito di screening neonatale positivo, confermato da test del sudore patologico e analisi genetica che ha identificato le varianti F508del/R553X. Fin dai primi mesi, il bambino ha manifestato insufficienza pancreatica, gestita con terapia enzimatica sostitutiva. La sua storia cli-

nica è stata caratterizzata da ricorrenti infezioni respiratorie, con una media di quattro episodi all'anno che hanno richiesto cicli di antibiotici per via endovenosa. A livello respiratorio, si è riscontrata una colonizzazione cronica da *Staphylococcus aureus* sensibile a meticillina. La crescita staturale-ponderale è sempre risultata ai limiti inferiori della norma, con un peso corrispondente al 3° percentile e un'altezza al 10° percentile per età e sesso. All'età di sei anni, nel Settembre 2023, prima dell'inizio della terapia con ETI, Enea presentava un quadro clinico di lieve compromissione nutrizionale, con un BMI di 17.8 kg/m<sup>2</sup>. L'esame obiettivo evidenziava segni di iperinflazione toracica e l'auscultazione rivelava rantoli e ronchi bibasali. La spirometria mostrava un FEV1 pari al 75% del predetto, corrispondente a 1.5 Litri, con un rapporto FEV1/FVC di 0.70. Il test del sudore confermava elevati livelli di cloro, pari a 85 mmol/L. Nel Settembre 2023, in linea con le raccomandazioni nazionali e internazionali, è stata iniziata la terapia con ETI. Durante le prime settimane di trattamento, si è osservato un transitorio incremento delle transaminasi epatiche (ALT 120 U/L, AST 90 U/L), gestito con monitoraggio settimanale che ha permesso di evitare la sospensione della terapia. Dopo dodici mesi di terapia con ETI, si sono registrati notevoli miglioramenti sia sul piano clinico che funzionale. La frequenza delle riacutizzazioni respiratorie si è ridotta in modo marcato, passando da quattro episodi all'anno a un singolo episodio negli ultimi dodici mesi, senza necessità di ricovero ospedaliero. Si è inoltre osservata una diminuzione moderata della tosse e dell'espettorazione. La funzionalità respiratoria ha mostrato un incremento del FEV1 che ha raggiunto il 95% del valore predetto, pari a 1.9 Litri, con un aumento assoluto di 400 mL, e un miglioramento lieve del rapporto FEV1/FVC, che è salito a 0.85. Parallelamente, si è assistito a un miglioramento moderato dello stato nutrizionale, con un progressivo aumento di peso che ha portato il bambino al 25° percentile e alla normalizzazione dell'indice di massa corporea (BMI 19.5 kg/m<sup>2</sup>), associato a un miglioramento, seppur lieve, dei parametri di assorbimento intestinale e alla riduzione della steatorrea. La qualità di vita, valutata tramite il questionario CFQ-R, ha evidenziato un miglioramento significativo, con un aumento di 20 punti nel dominio respiratorio e di 15 punti nel dominio del benessere fisico. Gli esami colturali hanno continuato a rilevare la presenza di *S. aureus* sensibile a meticillina, ma con una carica batterica ridotta. Infine, il test del sudore ha mostrato una riduzione dei livelli di cloro a 48 mmol/L, indicando un miglioramento moderato.

### Caso Clinico 2

Bambino di 8 anni, ha ricevuto diagnosi di fibrosi cistica in epoca neonatale, a seguito della comparsa di ileo da meconio che ha richiesto intervento chirurgico. L'analisi genetica ha identificato le varianti CFTR F508del e R1066C. La storia clinica di Elia è stata caratterizzata da infezioni respiratorie ricorrenti, con isolamento di *Pseudomonas aeruginosa* nell'Ottobre 2020, trattata con cicli di antibiotici per via aerosolica (tobramicina), orale (ciprofloxacina) e per via endovenosa (ceftazidime), senza eradicazione. Successivamente, nell'Agosto 2021, Elia ha contratto infezione da SARS-CoV-2, con un decorso lieve. Nel Maggio 2022, a seguito di approfondimenti per sinusite cronica e sospetta OSAS, è stata eseguita una TC del massiccio facciale che ha evidenziato una poliposi nasale severa, con erosione delle pareti medialali dei seni mascellari, del setto nasale e dei turbinati. L'esame colturale dell'espettorato ha rivelato la presenza di *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile e *Stenotrophomonas maltophilia*, quest'ultima trattata con Cotrimossazolo per via orale. Durante il ricovero, la polisonnografia ha confermato una OSAS moderata (AHI 12), con lieve desaturazione notturna (SatO2 minima 88%). All'età di 6 anni e 3 mesi, a Febbraio 2023, Elia ha iniziato terapia con ETI. Nei 12 mesi successivi all'inizio di ETI, si è osservato un significativo miglioramento del quadro clinico generale. La frequenza delle riacutizzazioni respiratorie si è ridotta da 3 episodi/anno a 1 episodio, di lieve entità e trattato ambulatorialmente con antibiotici orali. La tosse cronica è diminuita notevolmente, con conseguente miglioramento della qualità del sonno. La spirometria ha mostrato un incremento del FEV1 all'85% del predetto (1.7 Litri), con un miglioramento del flusso espiratorio medio (FEF 25-75%) del 20%. Il BMI è aumentato a 19.5 kg/m<sup>2</sup>, raggiungendo il 50° percentile. La poliposi nasale di Elia ha mostrato un lieve miglioramento dopo l'inizio di ETI, con riduzione dell'ostruzione nasale e della rinorrea. La TC di controllo del massiccio facciale ha confermato una parziale riduzione del volume dei polipi nasali. Di conseguenza, è stato possibile ridurre la dose di steroidi topici nasali

(Budesonide 200 mcg BID) e sospendere le irrigazioni nasali con soluzione ipertonica. La polisonnografia di controllo ha evidenziato un netto miglioramento dell'OSAS (AHI 5), con completa risoluzione delle desaturazioni notturne (SatO2 minima 92%). Gli esami colturali dell'espettorato hanno mostrato una negativizzazione dello *Pseudomonas aeruginosa*.

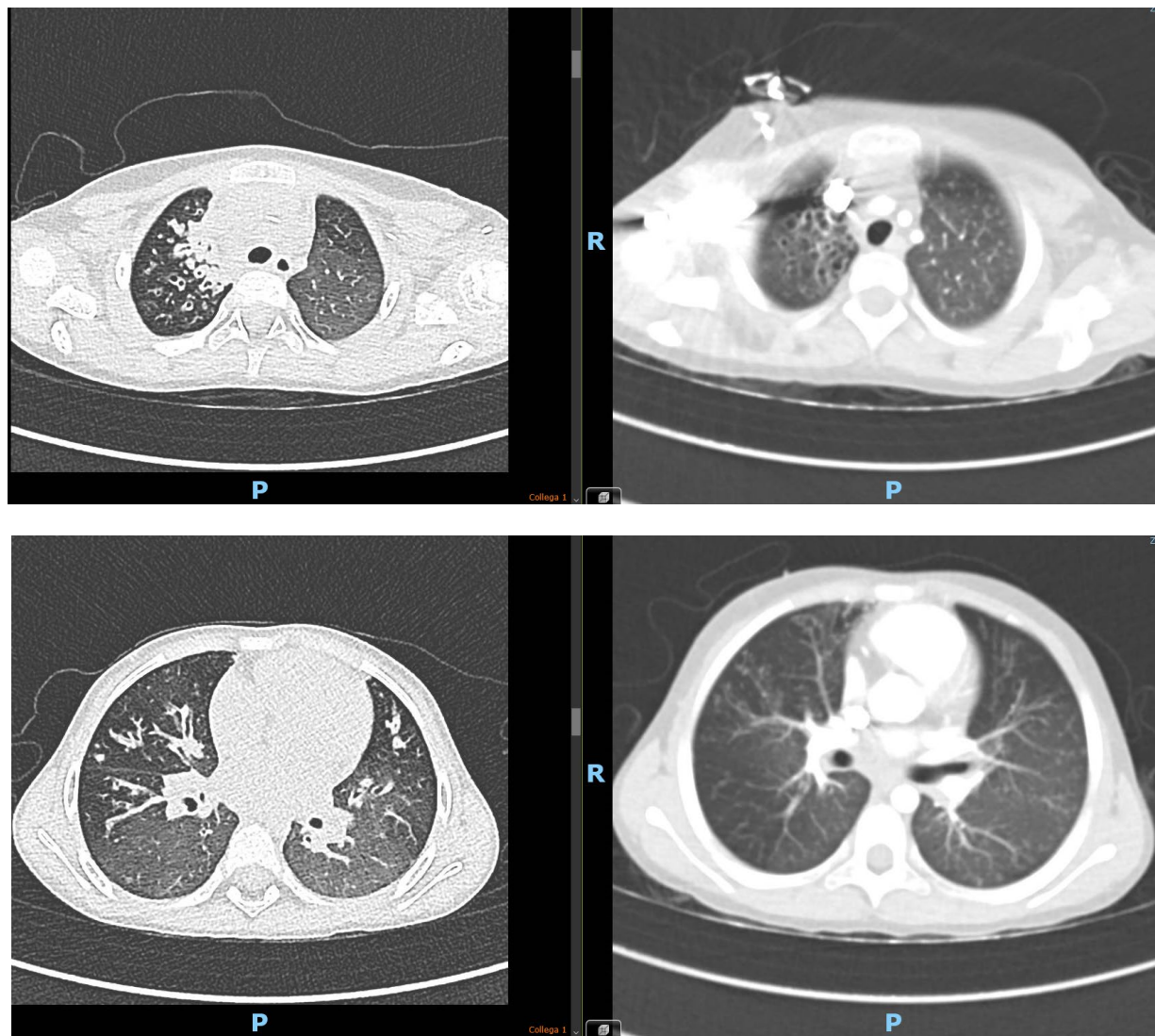
### Caso Clinico 3

Bambina di 8 anni con diagnosi di FC all'età di 2 anni in seguito ad esami di approfondimento per scarso accrescimento. Lo studio genetico ha evidenziato la mutazione F508del e la mutazione 711+1G>T del gene CFTR. L'elastasi fecale è risultata sin da subito patologica delineando un quadro di insufficienza pancreatica, per cui è stata intrapresa la terapia sostitutiva con enzimi pancreatici. Dal punto di vista respiratorio ha presentato una grave compromissione con necessità di supporto ventilatorio notturno non invasivo (NIV notturna: modalità S/T, IPAP 14 cmH<sub>2</sub>O, EPAP 6 cmH<sub>2</sub>O, FR 17 atti/min, rise time 200 mms, Ti 0.80-1.90. Trigger Insp Alto, Trigger Exp 40%, interfaccia nasale). La paziente presentava colonizzazione cronica polmonare da *Pseudomonas aeruginosa*, fenotipo mucoso, MDR (Multi Drug Resistant). Il Lung Clearance Index (LCI) misurato pari a 14.4. La TC del torace (**Figura 1**) mostrava numerose bronchiectasie ad aspetto ectasico e varicoso, specialmente nel lobo superiore destro. Bilateralmente impatti mucoidi endobronchiali ai lobi superiori. Aspetto di "tree in bud" periferico, e fenomeni di air-trapping diffusi. L'elevata frequenza delle riacutizzazioni infettive polmonari ha necessitato il posizionamento di un Catetere Venoso Centrale (CVC) tipo Port, in sede toracica, per ridurre al minimo lo stress delle venipunture e favorire la compliance terapeutica. Dal punto di vista nutrizionale presentava un BMI 15.3 (Z-score -0.21) All'età di 5 anni, ha iniziato terapia con ETI per uso compassionevole. Ha presentato un iniziale miglioramento clinico, con lieve recupero della crescita ponderale. Il Test del sudore è risultato pari a CI 25 mmol/L (pre-ETI CI 110 mmol/L). Gli studi di farmacocinetica effettuati dopo un

**Tabella 1.** Monitoraggio dei livelli ematici dei componenti di ETI.

Farmaco	T0 (prima dell'assunzione)	T1 (4 ore dopo l'assunzione)	Range di riferimento (Steady-state)*
<b>Ivacaftor</b>	0.74 µg/ml	2.27 µg/ml	0.7 – 2.5 µg/ml
<b>Tezacaftor</b>	1.35 µg/ml	6.94 µg/ml	1.2 – 8.5 µg/ml
<b>Elexacaftor</b>	11.86 µg/ml	23.66 µg/ml	10.0 – 25.0 µg/ml

\* I valori di riferimento sono basati sui dati di farmacocinetica allo steady-state (C<sub>min</sub> e C<sub>max</sub>) riportati negli studi registrativi e nella letteratura di real-world e risentono di un'ampia variabilità inter e intraindividuale (3).



**Figura 1.** Immagini TC torace rispettivamente pre- e post-ETI (a destra).

anno dall'avvio di terapia hanno evidenziato valori ematici del farmaco ETI nel range di normalità (**Tabella 1**). La piccola ha presentato anche un miglioramento del quadro radiologico alla TC torace di controllo. Gli esami ematici di monitoraggio della tossicità del nuovo farmaco sono rimasti tutti nei limiti della norma. Il dosaggio delle vitamine A-D-E è risultato normale. Lieve miglioramento del BMI risultato pari a 16 (Z-score 0.17). La spirometria dopo l'avvio del trattamento ha mostrato un FEV1 del 68% del predetto (0.71L) con LCI di 11.7. L'esame colturale dell'aspirato ipofaringeo mostra ancora la presenza di *Pseudomonas aeruginosa*, seppur con carica ridotta. La qualità di vita, valutata tramite il questionario CFQ-R, ha evidenziato un miglioramento significativo, con un aumento di 40 punti nel dominio respiratorio e di 20 punti nel dominio del benessere fisico.

In considerazione del numero ancora elevato di riacutizzazioni respiratorie si vuole effettuare un test funzionale della proteina CFTR studiandone la risposta alla nuova combinazione deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor.

#### **Casi Clinici 4 e 5**

Due fratelli gemelli, di 13 anni, con diagnosi di FC da screening neonatale e genetica CFTR con evidenza di omozigosi F508del associata a insufficienza pancreatica, hanno avviato terapia con ETI a dicembre 2022, dopo switch da Lumacaftor/Ivacaftor. Il primo dei due ha presentato negli anni questo trend del test del sudore: CI 100-67-33 mmol/L. A differenza del fratello, ha presentato da sempre maggior coinvolgimento dei seni paranasali. Alla TC del massiccio facciale si evidenziava materiale mucoide nel lume di entrambi i seni mascella-

ri con residuo ispessimento della mucosa di rivestimento associata a frammiste bolle aeree nel contesto e con persistente aspetto di bulging delle pareti mediali di entrambi i seni, aspetto slargato dei COM bilateralmente, oblitterati da materiale muco-flogistico. Impegno mucoso di alcune celle etmoidali e del seno sfenoidale. Ha inoltre presentato una condizione di pre-diabete al monitoraggio con curva da carico di glucosio, poi rientrata. Gli esami colturali evidenziavano una colonizzazione polmonare da stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA). La spirometria mostrava un FEV1 del 102% del predetto (3.32 l). Molto interessante è stato il punteggio ottenuto al questionario sulla Qualità della Vita nel dominio "sociale" pari a 55 ad indicare una difficoltà nel rapporto con i pari. Il secondo invece, ha mostrato da sempre un maggior coinvolgimento polmonare. Il trend del Test del Sudore è CI 70-59-53mmol/L. La TC del torace mostrava bronchiectasie a morfologia cilindrica nei segmenti anteriori di entrambi i lobi superiori, nel segmento mediale del lobo medio, nel segmento apicale del lobo inferiore sinistro, in sede linguale inferiore, con ispessimento parietale. Gli esami colturali mostravano una colonizzazione polmonare da MRSA. Dopo l'avvio della terapia con ETI, si evidenziava un miglioramento dei metri percorsi al 6-minute-walking-test (da 609 a 739) e dell'LCI (da 6.1 a 5.5). Da segnalare che a seguito della terapia con ETI, entrambi hanno presentato disturbi del comportamento: agitazione motoria ed episodi di auto- e etero-aggressività. Sono stati seguiti dalla psicologa del Centro FC per episodi di disregolazione emotiva che ha richiesto una iniziale sospensione del farmaco e poi una ri-modulazione del dosaggio. Nonostante la stabilità del quadro polmonare, agli esami strumentali e respiratorio, alle prove di funzionalità respiratoria, rimane una fragilità emotiva, difficoltà di concentrazione e disturbi di memoria che sono riportati tra gli eventi avversi di ETI. Entrambi proseguono stretto monitoraggio psicologico.

## DISCUSSIONE

Dalla descrizione di questi casi clinici si evince l'importanza di queste nuove terapie, sia in termini di miglioramento clinico, che di impatto sociale. Il monitoraggio clinico dei pazienti in trattamento con ETI assume un ruolo centrale. Non si tratta solo di verificare la comparsa di eventi indesiderati, ma anche di valutare l'efficacia della terapia nel tempo. Il follow-up include visite periodiche, esami di laboratorio e test di funzionalità respiratoria. È fondamentale un approccio multidisciplinare ed una stretta collaborazione tra pediatra cu-

rante e pediatra del Team FC, proprio per garantire una gestione completa del paziente. La FC è una malattia complessa che coinvolge diversi organi e aspetti della vita quotidiana, e l'introduzione di una terapia come ETI non elimina la necessità di un'assistenza globale. Per quanto riguarda le riacutizzazioni respiratorie, l'impatto di ETI è stato particolarmente significativo. Prima dell'introduzione dei modulatori CFTR, le riacutizzazioni rappresentavano uno degli eventi più frequenti e pericolosi per i pazienti con fibrosi cistica. Erano spesso associate a infezioni batteriche, peggioramento della funzione polmonare e necessità di ricoveri ospedalieri e terapie antibiotiche endovenose (7). Con ETI, si è osservata una riduzione marcata della frequenza e della gravità delle riacutizzazioni (8). Questo è probabilmente dovuto al miglioramento della clearance mucociliare e alla riduzione della viscosità del muco, che rende più difficile la proliferazione batterica. I pazienti riferiscono una maggiore stabilità clinica e una diminuzione degli episodi di peggioramento acuto. Tuttavia, le riacutizzazioni non sono completamente scomparse. In alcuni casi, possono presentarsi in forma atipica, con sintomi meno evidenti ma comunque rilevanti. Questo richiede una maggiore attenzione da parte dei clinici, che devono adattare i criteri diagnostici e le strategie di trattamento (9-10).

In conclusione, ETI ha rivoluzionato non solo il decorso della FC, ma anche il modo in cui vengono gestiti gli effetti collaterali e le complicanze della malattia. Gli effetti avversi, sebbene generalmente gestibili, richiedono un monitoraggio attento e continuo. Allo stesso tempo, la riduzione delle riacutizzazioni respiratorie rappresenta uno dei benefici più evidenti della terapia, contribuendo a migliorare significativamente la prognosi e la qualità della vita dei pazienti. Questa nuova fase della malattia richiede però un adattamento delle pratiche cliniche e una costante attenzione alle esigenze emergenti dei pazienti.

## 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.

### Contributo degli autori

EM e GP hanno concepito e disegnato il lavoro, coordinato la raccolta dei casi clinici e redatto la prima stesura del manoscritto; AB ha contribuito alla raccolta dei dati clinici e

alla revisione della letteratura; SL e RC hanno fornito una revisione critica del contenuto intellettuale e supervisionato l'intero processo editoriale; tutti gli autori hanno approvato la versione finale del manoscritto da pubblicare.

### BIBLIOGRAFIA

1. Grasmann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1693-707. doi:10.1056/NEJMra2216474.
2. Castellani C, Picci L, Tamanini A, Girardi P, Rizzotti P, Assael BM. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA*. 2009;302(23):2573-9. doi:10.1001/jama.2009.1758.
3. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19. doi:10.1056/NEJMoa1908639.
4. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J Cyst Fibros*. 2023;22(4):730-7. doi:10.1016/j.jcf.2023.03.002.
5. Salvatore D, Campagna G, Padoan R, Pepe A, Amato A, Salvatore M. Real-World Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis: A 24-Month Italian National Registry Study. *J Clin Med*. 2026;15(7):2699. doi:10.3390/jcm15072699.
6. Keens T, Hoffman V, Topuria I, Elder K, Cerf S, Mulder K, et al. Real-world effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on the burden of illness in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Heliyon*. 2024;10(7):e28508. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e28508.
7. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):61-6. doi:10.1183/09031936.00159111.
8. Fireizen Y, Ahmed M, Vigers T, Akong K, Ryu J, Hahn A, et al. Changing Epidemiology of Pediatric Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(3):e71019. doi:10.1002/ppul.71019.
9. VanDevanter DR, O'Rourke C, Konstan MW, Clancy JP, Hamblett NM. Differences in pulmonary exacerbation risks among CF subpopulations. *J Cyst Fibros*. 2026;25(2):204-9. doi:10.1016/j.jcf.2025.11.010.
10. Schaupp L, Addante A, Völler M, Fentker K, Kuppe A, Bardua M, et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on sputum viscoelastic properties, airway infection and inflammation in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2023;62(2):2202153. doi:10.1183/13993003.02153-2022.

Dialogo tra la Volpe (Pediatria di Libera Scelta) e il Riccio (Pneumologo)

# Cosa fare per il “bambino catarrale”

## What to do for the “catarrhal child”

Angela Klain<sup>1</sup>, Paolo Rosso<sup>2</sup>, Giuseppe Marchese<sup>3</sup>, Michele Ghezzi<sup>4,\*</sup>,  
Valentina Tranchino<sup>5</sup>

### \* CORRISPONDENZA:

michele.ghezzi@asst-fbf-sacco.it

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7434-9112>

### 1. Come riconoscere clinicamente l'espettorazione nel bambino e quando è necessario avviare approfondimenti diagnostici nel sospetto di patologia respiratoria cronica?

Nel bambino, la “vera espettorazione” corrisponde alla presenza di secrezioni endobronchiali mobilizzate dalla tosse; tuttavia, soprattutto nei lattanti e nei bambini più piccoli, il muco viene frequentemente deglutito e raramente espulso o osservato direttamente. Per questo motivo, il riconoscimento dell'espettorazione in età pediatrica si basa prevalentemente su elementi clinici e anamnestici indiretti. La presenza di una tosse produttiva, persistente o ricorrente, associata a rumori toracici gorgoglianti, vomito mucoso post-tussivo e miglioramento transitorio dopo il colpo di tosse, rappresenta un indicatore affidabile di secrezioni bronchiali. All'esame obiettivo, il riscontro di rantoli umidi o crepitii all'auscultazione supporta ulteriormente il sospetto di interessamento delle vie aeree inferiori. Nel contesto di infezioni virali acute delle vie respiratorie, una tosse produttiva può persistere fisiologicamente fino a 2–3 settimane senza implicazioni patologiche rilevanti.

Tuttavia, la persistenza quotidiana di tosse produttiva oltre le 4 settimane rappresenta il principale criterio clinico per definire una tosse cronica e richiede un approfondimento diagnostico mirato. In questi casi è necessario escludere condizioni respiratorie croniche sottostanti, tra cui bronchite batterica protratta, bronchiectasie, discinesia ciliare primaria e Fibrosi Cistica.

In particolare, nella fibrosi cistica la presenza di secrezioni dense e difficilmente eliminabili può manifestarsi precocemente con tosse produttiva persistente e infezioni respiratorie ricorrenti. I principali “campanelli d'allarme” includono scarso accrescimento ponderale, diarrea cronica o steatorrea, febbre persistente o febbri ricorrenti, dispnea, ridotta tolleranza allo sforzo, ippocratismo digitale, emottisi e mancata risposta a trattamenti empirici appropriati. Anche la ricorrenza di bronchiti o polmoniti rappresenta un elemento di particolare rilievo clinico. La presenza di uno o più di questi segni impone una valutazione specialistica pneumologica pediatrica e l'esecuzione di indagini mirate.

- Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Managing Chronic Cough as a Symptom in Children and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(1):303-29. doi: 10.1016/j.chest.2020.01.042.
- Gilchrist FJ, Carroll WD. Managing chronic wet cough in children: another piece of the puzzle. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1078-9. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00159-4.

### DOI

10.63304/PneumolPediatr.2026.14

<sup>1</sup> Dipartimento della donna, del bambino e di chirurgia generale e specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia

<sup>2</sup> Pediatria di Libera Scelta, ASL TO4 Chivasso, Torino, Italia

<sup>3</sup> Pediatria di Famiglia. ASST dellaValcamonica, Italia

<sup>4</sup> Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano, Italia

<sup>5</sup> UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Pneumo-Allergologico, AOU Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italia

### PAROLE CHIAVE

*Patologia respiratoria cronica; secrezioni; tosse; vie respiratorie; bambino.*

### KEY WORDS

*Chronic respiratory disease; secretions; cough; airways; child.*

## 2. *In quali casi è indicato raccogliere ed esaminare l'espettorato e quali informazioni sono realmente utili nella pratica clinica?*

Nel bambino, l'indagine diretta dell'espettorato presenta indicazioni decisamente più selettive rispetto all'adulto, sia per le difficoltà pratiche di raccolta sia per l'elevato rischio di contaminazione da parte delle secrezioni delle alte vie aeree. Per questo motivo, nella pratica clinica pediatrica l'esame dell'espettorato non trova indicazione routinaria, ma deve essere riservato a contesti clinici ben definiti nei quali il risultato sia effettivamente in grado di orientare le decisioni diagnostiche e terapeutiche.

L'indicazione principale emerge nei bambini con tosse umida cronica di durata superiore alle quattro settimane che non rispondono a un trattamento empirico adeguato, soprattutto quando si pone il sospetto di una bronchite batterica protratta recidivante o di una patologia suppurativa cronica delle vie aeree. In questi casi, l'identificazione del patogeno può contribuire a guidare una terapia antibiotica mirata. Analogamente, l'esame microbiologico delle secrezioni respiratorie riveste un ruolo rilevante nel sospetto di patologie croniche strutturali o genetiche, come la fibrosi cistica o le bronchiectasie, così come durante le riacutizzazioni di malattie respiratorie croniche, incluse la discinesia ciliare primitiva e la stessa fibrosi cistica, in cui il monitoraggio della colonizzazione batterica rappresenta parte integrante della gestione clinica. L'indagine è inoltre indicata nei quadri di infezione respiratoria severa o atipica, soprattutto in ambito ospedaliero, e nei casi in cui si sospettino infezioni specifiche, come la tubercolosi, per la quale l'induzione dell'espettorato o il ricorso ad aspirato gastrico costituiscono metodiche diagnostiche consolidate. Le informazioni di maggiore utilità nella pratica clinica derivano principalmente dall'analisi microbiologica, che consente l'identificazione dei patogeni respiratori più comuni e la definizione dell'antibiogramma. L'analisi citologica delle secrezioni, pur potendo fornire indicazioni sul tipo di infiammazione presente, mantiene un ruolo più limitato nella pratica clinica quotidiana pediatrica ed è prevalentemente confinata a contesti specialistici o di ricerca.

Al contrario, nelle comuni infezioni respiratorie acute o nelle forme di tosse di breve durata, l'esame dell'espettorato non apporta benefici clinicamente rilevanti e non è raccomandato, in quanto raramente modifica la gestione del paziente.

Dal punto di vista metodologico, la raccolta del campione richiede spesso tecniche alternative all'espettorazione

spontanea, raramente ottenibile nei bambini più piccoli. L'espettorato indotto mediante inalazione di soluzione salina ipertonica rappresenta una metodica relativamente non invasiva, applicabile anche in ambito ambulatoriale specialistico, mentre l'aspirato delle vie aeree, pur essendo più semplice da eseguire, risulta meno rappresentativo delle basse vie respiratorie. L'esame colturale del lavaggio broncoalveolare costituisce invece una procedura invasiva, riservata a contesti ospedalieri e a situazioni selezionate in cui sia necessario un inquadramento diagnostico più approfondito.

L'esecuzione dell'indagine in ambiente ospedaliero è sicuramente necessaria quando è richiesto il ricorso a tecniche invasive o semi-invasive, oppure nei casi in cui il bambino presenti condizioni cliniche complesse o severe. Analogamente, il setting ospedaliero è preferibile in quei pazienti che richiedono un monitoraggio microbiologico seriato, come nei pazienti affetti da fibrosi cistica.

In sintesi, nel bambino l'esame dell'espettorato rappresenta uno strumento diagnostico mirato, da utilizzare in modo selettivo nei contesti in cui il dato microbiologico possa realmente incidere sulla gestione clinica, evitando un impiego indiscriminato nelle forme acute e autolimitanti.

- Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, Rubin BK, Weir K, Grant CC, et al. Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;151(4):875-83. doi: 10.1016/j.chest.2016.12.025.
- Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, Upham JW, Petsky HL, Smith-Vaughan H, et al. Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis. *Chest*. 2016;150(5):1101-8. doi: 10.1016/j.chest.2016.06.030.
- Saglani S, et al. Induced sputum in children: clinical applications and safety. *Eur Respir J*. 2005;25(3): 454-61.
- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official ATS/IDSA clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111-5. doi: 10.1093/cid/ciw694.

## 3. *A quali aspetti clinici e accertamenti è bene prestare attenzione in bambini con tosse catarrale e riferita espettorazione?*

È bene in questi casi cercare sempre la presenza anamnestica e clinica di "red flags" come lo scarso accrescimento, la presenza di ippocratismo digitale, il dato anamnestico di emoftoe, valori di saturazione ridotti.

È importante valutare la durata dei sintomi e i trattamenti effettuati prima della valutazione. Sicuramente è utile eseguire una radiografia del torace e qualora possibile una spirometria.

Nel sospetto di una bronchite batterica protratta è possibile avviare un trattamento antibiotico empirico con molecola ad ampio spettro per almeno 2 settimane valutandone il beneficio.

Il paziente poi andrà inviato, in caso di persistenza o ricorrenza dei sintomi, presso un centro specialistico per procedere ad ulteriori indagini.

- Kantar A, Marchant JM, Song WJ, Shields MD, Chatziparasis G, Zacharasiewicz A, et al. History Taking as a Diagnostic Tool in Children With Chronic Cough. *Front Pediatr.* 2022;10:850912. doi: 10.3389/fped.2022.850912.

#### **4. Quali diagnosi differenziali è bene non trascurare di fronte a bambini migranti che presentano tosse cronica catarrale ed espettorano?**

È innanzitutto fondamentale conoscere le patologie infettive endemiche nei paesi d'origine così come considerare le patologie infettive legate alle condizioni del viaggio. La tubercolosi polmonare è sicuramente una delle prime diagnosi da escludere. Nei bambini la tosse cronica può essere spesso associata a sintomi sistemici (febbre serotina, sudorazione notturna, calo ponderale o arre-

sto della crescita), e questi sintomi possono costituire un forte campanello d'allarme.

Nei bambini migranti, infezioni respiratorie severe avute nella prima infanzia o infezioni ricorrenti non adeguatamente trattate possono aver portato a evoluzioni patologiche come l'insorgenza di bronchiectasie non riconosciute. In questo contesto patologie croniche come la Fibrosi Cistica (FC) o Discinesia Ciliare Primaria (PCD) risultano spesso non diagnosticate.

Anche l'infezione da HIV (da trasmissione verticale madre-figlio non prevenuta) può decorrere a lungo in modo paucisintomatico fino all'esordio con infezioni polmonari croniche o ricorrenti.

- Bekele SK, Neda WN, Atnafu TA, Yigzaw HD, Anley HY, Hagos EH, et al. Characterization and Comparison of The "Frequent Exacerbator Phenotype" in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Patients in a TB-Endemic Country: A Hospital-Based Comparative Study. *Ethiop J Health Sci.* 2025;35(Spec Iss 1):59-70. doi: 10.4314/ejhs.v35i1.7S.
- Ghezzi M, Di Cicco M, Canali G, Lamberti R, Bertolucci G, Zirpoli S, et al. Early Diagnosis of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Childhood: Shedding Light on Barriers and Opportunities. *Pediatr Pulmonol.* 2025;60(11):e71365. doi: 10.1002/ppul.71365.



