

## 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 **Cutrera**<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*.

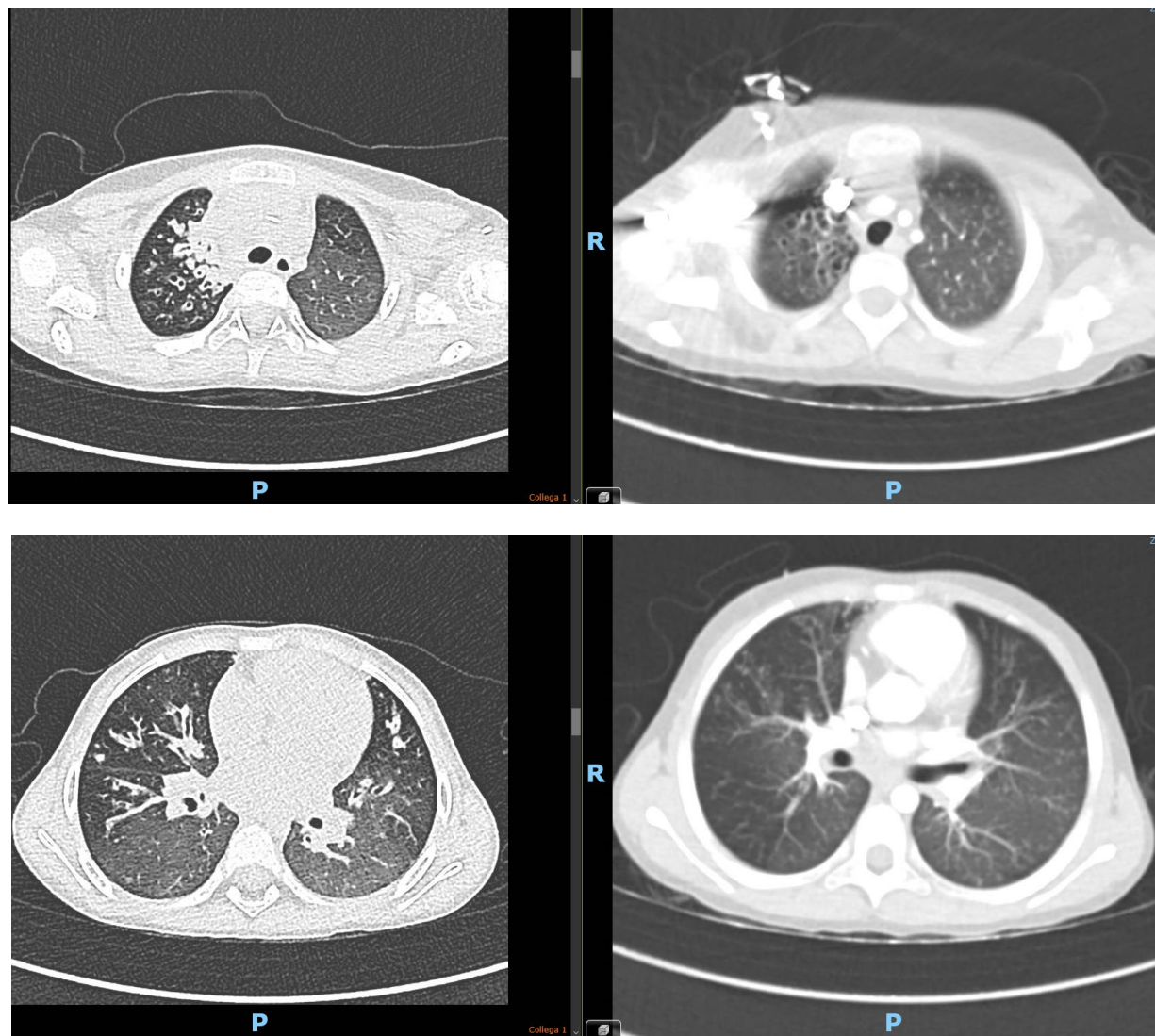
### Caso Clinico 3

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 complicità 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.