

QUANDO LA FIBROSI CISTICA INCONTRA LA TRIPLICE TERAPIA CON ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR E IL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA

a cura della Redazione

Commento a: Kinuani R, Ezri J, Kernen Y, Rochat I, Blanchon S. Case Report: When cystic fibrosis, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy, and alpha1 antitrypsin deficiency get together. *Front Pediatr.* 2024 Apr 9;12:1378744. doi: 10.3389/fped.2024.1378744. PMID: 38655277

INTRODUZIONE

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica sistemica, causata da varianti bialleliche nel gene del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), che colpisce 100.000 pazienti in tutto il mondo (1). La malattia epatica da fibrosi cistica (CFLD) è presente nel 10%–40% dei pazienti e può essere diagnosticata attraverso criteri clinici specifici, tra cui esame fisico anomalo, livelli di transaminasi e gamma-glutamyl transferasi (GGT) superiori al limite superiore di norma (ULN) in almeno tre occasioni consecutive nell'arco di 12 mesi, dopo esclusione di altre cause, e evidenza ecografica (US) di coinvolgimento epatico (2). L'incidenza della CFLD aumenta continuamente nel corso della vita, con un incremento annuale di circa l'1%, raggiungendo il 32% entro i 25 anni e stabilizzandosi successivamente. Esiste un'associazione statistica con il sesso maschile, il genotipo omozigote F508del e una storia di ileo da meconio (3). Inoltre, uno studio internazionale sui modificatori genetici ha identificato l'allele Z del gene SERPINA1, associato al deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT), come fattore di rischio per la CFLD (4,5).

Grazie ai progressi terapeutici, l'aspettativa di vita dei pazienti con fibrosi cistica è aumentata, in parte per l'introduzione dei modulatori CFTR, che migliorano la funzione della proteina CFTR. Questi farmaci includono i "potenziatori CFTR" come l'ivacaftor (IVA), che mantengono aperto il canale del cloro, e i "correttori CFTR" come lumacaftor (LUM), tezacaftor (TEZ) ed elexacaftor (ELX), che ne facilitano il corretto posizionamento e stabilità sulla membrana cellulare. Questi modulatori hanno trasformato la gestione della fibrosi cistica, con notevoli miglioramenti clinici e una maggiore aspettativa di vita, soprattutto con la terapia più avanzata ELX/TEZ/IVA (6,7). Tuttavia, gli effetti avversi sono relativamente frequenti, soprattutto nella fascia di età pari o superiore a 6 anni (6,7). Kinuani e colleghi presentano il caso di un bambino con FC che ha sviluppato una grave epatite acuta dopo aver iniziato la terapia con ELX/TEZ/IVA, che ha portato all'identificazione di una carenza eterozigote di AAT.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Il paziente in questione è un bambino di 10 anni con una storia clinica complessa e articolata fin dalla nascita. In Tabella 1 viene riassunto il suo percorso clinico.

Età	Evento/Condizione
22 ^a settimana di gestazione	Grande gastroschisi con erniazione del fegato sinistro, intestino tenue e colon; riduzione in più fasi.
1 mese	Inizio alimentazione enterale; sviluppo di ostruzione intestinale (ileo da meconio) che ha portato a ileostomia.
2 mesi	Risoluzione della gastroschisi.
5 mesi	Chiusura dell'ileostomia. Screening neonatale positivo per FC con variante omozigote F508del del gene CFTR. Inizio del trattamento secondo gli standard di cura.
20° giorno in terapia	Sviluppo di colestasi persistente (attribuita a intervento per gastroschisi, FC e nutrizione parenterale prolungata).
25° giorno in terapia	Inizio terapia con acido ursodesossicolico (UDCA) 25 mg/kg/giorno, con lenta riduzione dei parametri di colestasi.
5,5 anni	Parametri epatici normalizzati, sospensione del trattamento con UDCA.
8,5 anni	Inizio della terapia con modulatore CFTR LUM/IVA; miglioramento clinico e della funzionalità polmonare.
10 anni	Inizio della terapia con ELX/TEZ/IVA.

Tabella 1 - Percorso clinico del paziente a partire dall'età prenatale fino ai 10 anni di vita



La duplice terapia LUM/IVA è stata ben tollerata, nonostante un aumento isolato delle transaminasi da due a tre volte senza colestasi o anomalie ecografiche.

All'età di 10 anni, il ragazzo è passato a ELX/TEZ/IVA. Dal giorno 10, le transaminasi sono aumentate progressivamente fino a raggiungere $10 \times \text{ULN}$ dopo 4 settimane, accompagnate da nausea e affaticamento concomitanti. ELX/TEZ/IVA è stato interrotto e i sintomi sono rapidamente scomparsi, ma le transaminasi sono rimaste aumentate da tre a quattro volte anche 2,5 mesi dopo l'interruzione. Sono state escluse le cause di citolisi epatica, come infezioni, disturbi metabolici e malattie endocrinologiche. A causa di una leggera diminuzione della AAT plasmatica ($0,86 \text{ g/L}$, $N > 0,9$), l'analisi genetica ha rivelato eterozigosi PI**MZ* del gene SERPINA1. È stato introdotto l'UDCA a una dose di 15 mg/kg/giorno , portando a una normalizzazione ($1-2 \times \text{ULN}$) dei parametri epatici. A seguito di una discussione con la famiglia, che era riluttante a riprendere l'ELX/TEZ/IVA a dose ridotta, il bambino è tornato a LUM/IVA. Dopo un anno, è rimasto asintomatico, con livelli di transaminasi stabilizzati a $2-3 \times \text{ULN}$ e senza evidenza di colestasi o anomalie ecografiche.

DISCUSSIONE

Gli autori ipotizzano che il DAAT possa agire come fattore di rischio per il danno epatico indotto da farmaci (DILI) durante il trattamento con modulatori CFTR, in particolare ELX/TEZ/IVA. L'AAT, una proteina sierica abbondante sintetizzata nel fegato, è il principale inibitore dell'elastasi neutrofila. Sono descritte più di 400 varianti del gene SERPINA1. La variante Z è strettamente associata alla malattia epatica, causando accumulo della proteina disfunzionale nelle cellule epatiche, danno intracellulare e infine malattia epatica cronica (3). L'allele Z è associato in modo significativo a epatopatia severa con ipertensione portale (4), con un'incidenza cumulativa di CFLD che raggiunge il 47% all'età di 25 anni (3). Inoltre, uno studio internazionale ha riportato il caso unico di un paziente con FC e omozigosi ZZ, che ha sviluppato una colestasi persistente e grave, rendendo necessario un trapianto di fegato a 8 mesi (8). Al contrario, non è stato trovato alcun effetto significativo per l'allele S (3). Ad oggi, SERPINA1 è l'unico gene modificatore identificato in un ampio studio a due fasi (8). Tuttavia, la bassa prevalenza dell'allele Z nei pazienti con FC rispetto all'alta prevalenza di CFLD suggerisce l'esistenza di altri geni modificatori (5,9).

La carenza di AAT come potenziale fattore di rischio per DILI è un hot topic di ricerca, soprattutto nei pa-

zienti con FC. Il DILI è classificato come prevedibile, derivante dalla tossicità diretta del farmaco, generalmente correlata alla dose e con pochi giorni di latenza, o idiosincratice. La maggior parte dei casi di DILI è idiosincratice con meccanismi poco chiari che possono includere danni mitocondriali immuno- o non immuno-mediati negli epatociti, a seconda dei fattori genetici, dei farmaci e dei fattori di rischio ambientali (10-12). L'incidenza di DILI va da 13,9 a 19,1 casi per 100.000 abitanti (13); tuttavia, l'incidenza nei pazienti con FC è sconosciuta, sebbene sia stato segnalato come un effetto avverso frequente associato ai modulatori CFTR (6,7).

Diversi studi clinici hanno riportato l'aumento delle transaminasi nei bambini trattati con LUM/IVA, ma la maggior parte degli effetti avversi era transitoria e non richiedeva la sospensione del farmaco (14,15). Per quanto riguarda ELX/TEZ/IVA, le evidenze attuali riguardanti ELX/TEZ/IVA sono contrastanti. Da un lato, diversi studi clinici riportano che la maggior parte degli effetti avversi riscontrati è stata transitoria e non ha reso necessaria la sospensione del trattamento (16). Dall'altro, è stato documentato il caso di un paziente di 21 anni che ha sviluppato un DILI severo dopo 5 mesi di terapia con ELX/TEZ/IVA, con successiva normalizzazione dei test epatici solo dopo l'interruzione del farmaco (17). Dato l'elevato rischio di DILI associato ai modulatori CFTR, le agenzie regolatorie consigliano un monitoraggio regolare delle transaminasi prima e durante il trattamento, e l'interruzione del farmaco se i livelli superano determinate soglie. Nel case report di Kinuani e colleghi, il paziente ha sviluppato una forma lieve e una severa di DILI, rispettivamente in terapia con LUM/IVA e con ELX/TEZ/IVA, rivelando la presenza della variante eterozigote *MZ* per il DAAT, suggerendo che il genotipo *MZ* possa aver contribuito al danno epatico osservato. Rimane, tuttavia, aperta la domanda sul perché il danno fosse più severo con ELX/TEZ/IVA rispetto a LUM/IVA. Studi futuri potrebbero fornire ulteriori chiarimenti.

CONCLUSIONI

Alla luce di quanto osservato gli autori suggeriscono uno screening per i fattori di rischio di DILI (e in particolare il DAAT) prima dell'introduzione di ELX/TEZ/IVA, recentemente commercializzato, soprattutto per i pazienti con una precedente storia, anche transitoria, di CFLD. Tuttavia, tale ipotesi dovrebbe essere confermata in una coorte più ampia, preferibilmente multicentrica. Gli autori riferiscono che nel prossimo futuro, procederanno allo screening per il DAAT in tutti i pazienti con anomalie epatiche dopo l'inizio dei modulatori CFTR, al fine di rafforzare l'ipotesi dell'associazione tra DAAT e rischio di DILI.



Bibliografia

1. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017 Jan 5;74(1):129–40.
2. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011 Jun;10:S29–36.
3. Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Corvol H. SERPINA1 Z allele is associated with cystic fibrosis liver disease. *Genetics in Medicine*. 2019 Sep;21(9):2151–5.
4. Bartlett JR. Genetic Modifiers of Liver Disease in Cystic Fibrosis. *JAMA*. 2009 Sep 9;302(10):1076.
5. Debray D, Corvol H, Housset C. Modifier genes in cystic fibrosis-related liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 Mar;35(2):88–92.
6. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children*. 2023 Mar 15;10(3):554.
7. Dagenais R, Su V, Quon B. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Dec 23;10(1):23.
8. Jaspers E, Van Dijck I, Hoffman I, Knops N, Stéphenne X, Witters P, et al. Cystic fibrosis and alpha-1 antitrypsin deficiency: case report and review of literature. *BMC Pediatr*. 2022 Dec 3;22(1):247.
9. Dana J, Debray D, Beaufrère A, Hillaire S, Fabre M, Reinhold C, et al. Cystic fibrosis-related liver disease: Clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies. *J Hepatol*. 2022 Feb;76(2):420–34.
10. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clinical Medicine*. 2016 Dec;16(6):s104–9.
11. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FAJA, Colombo C, Housset C, de Jonge HR, et al. Cystic Fibrosis–related Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Oct;65(4):443–8.
12. van de Peppel IP, Bertolini A, Jonker JW, Bodewes FAJA, Verkade HJ. Diagnosis, follow-up and treatment of cystic fibrosis-related liver disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2017 Nov;23(6):562–9.
13. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, Presentation, and Outcomes in Patients With Drug-Induced Liver Injury in the General Population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1419-1425.e3.
14. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Jul;5(7):557–67.
15. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, Han Z, Cornell AG, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor–ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):721–32.
16. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Dec 1;206(11):1361–9.
17. Lowry S, Mogayzel PJ, Oshima K, Karnsakul W. Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022 Mar;21(2):e99–101.

