



IP DISEASE WEBINAR 2021

SABATO 6 MARZO ORE 11

Giornata delle Malattie rare
"IP.ASS.I avanti nella ricerca...contro la pandemia"
incontro con esperti di Incontinentia pigmenti

06 Marzo 2021
Webinar dedicato ai pazienti con Incontinentia pigmenti

ORGANIZZATORI:

Associazione IPASSI ONLUS, gruppo di ricerca sull'Incontinentia pigmenti e Biobanca genetica per Incontinentia pigmenti (IPGB) dell'IGB CNR di Napoli.

SEGRETERIA SCIENTIFICA:

Francesca Fusco, Matilde Valeria Ursini, Ezia Spinosa.

IT-CED IGB CNR:

Claudia Rallo, Pasquale Elefante

PARTECIPANTI:

Moderatore: Matilde Valeria Ursini,
Associazione IPASSI ONLUS: Veronica Spotti, Francesca Romana Perrotta,
Speakers: Francesca Fusco, Andrea Diociaiuti.
Pazienti e famiglie con Incontinentia pigmenti

Piattaforma GoToMeeting

Durata riunione	Numero partecipanti	ID riunione
132 minuti	33	288-093-061

Report giornata

Il Webinar è iniziato alle ore 11:00 con i saluti di benvenuto da parte della dott.ssa Matilde Valeria Ursini che ha illustrato lo scopo dell'incontro: informare e rassicurare i pazienti con Incontinentia Pigmenti (IP) circa le problematiche insorte durante la pandemia e la condizione di fragilità dei malati rari.

Prende la parola l'Avv. Francesca Romana Perrotta, presidente uscente dell'Associazione IP.Ass.I. ONLUS, che dopo aver rapidamente illustrato l'attività dell'Associazione nei 10 anni della sua presidenza, introduce la nuova presidentessa, Dott.ssa Veronica Spotti.

La Dott.ssa Veronica Spotti sottolinea l'importanza dell'Associazione come luogo di incontro e confronto. La tematica del Webinar, relativa all'infezione da Sars-Cov-2 in pazienti con Incontinentia Pigmenti è sicuramente attuale e di interesse. *"L'Associazione tutta ha stilato una lettera al Ministro della salute, Roberto Speranza, con la richiesta di includere i pazienti con malattie rare come l'Incontinentia pigmenti nella Fase 3 della campagna vaccinale. Il Ministro ha risposto che la patologia è stata presa in considerazione per l'inserimento nella categoria di pazienti estremamente fragili"* riporta la dott.ssa Spotti.

La prima speaker è stata la dott.ssa Francesca Fusco che ha affrontato gli aspetti genetici della malattia legati a differenti mutazioni presenti nel gene *IKBKG/NEMO*. Il focus della

presentazione è stato *“l’Incontinentia Pigmenti e Covid-19”*. Un recente studio pubblicato sulla rivista scientifica *Science* ha evidenziato una correlazione tra una forma severa di Covid-19 ed un difetto nella risposta immunitaria al virus. Il 10,2% (101/987) dei casi presi in considerazione nello studio mostrava Autoanticorpi (auto-Ab) contro l’interferone di tipo 1 (IFN 1). Tra questi una paziente era affetta da Incontinentia pigmenti.

Gli interferoni hanno un ruolo importante nella prima risposta all’infezione del virus, quindi essendo presenti auto-anticorpi, in questi pazienti, la risposta immunitaria risulta poco efficace, favorendo la replicazione virale. Inoltre, lo studio ha rivelato che il 25% dei casi con Incontinentia Pigmenti ha auto-Ab anti-IFN 1 nel plasma anche in assenza di infezione da Sars-Cov-2. Questo rende l’Incontinentia Pigmenti una condizione di fragilità per l’infezione da Sars-Cov-2. In tal senso, il Covid-19 ha permesso di porre in luce un difetto immunitario mai evidenziato in questi pazienti. Gli obiettivi della ricerca sono volti da una parte a definire in modo dettagliato il profilo di autoimmunità nelle pazienti con Incontinentia Pigmenti identificando se presenti auto-Ab anche contro altre citochine, dall’altra a raccogliere informazioni cliniche relative all’infezione da Sars-Cov-2 attraverso un *survey* attualmente in corso sulla piattaforma CNR.

“Vaccini e Incontinentia Pigmenti” è stato il tema affrontato dal dott. Andrea Diociaiuti che, dopo un’ampia panoramica sugli aspetti clinici della malattia, ha messo in risalto le evidenze scientifiche riguardanti i vaccini in pazienti con Incontinentia Pigmenti. Sono soltanto due i casi pubblicati in letteratura che riportano un effetto collaterale dopo la somministrazione della vaccinazione, trivalente nel primo caso e morbillo, varicella e rosolia, pneumococco ed *Haemophilus influenzae* tipo B nel secondo caso. L’effetto collaterale riportato è consistito in una riattivazione delle eruzioni cutanee lungo le linee di Blaschko (classico segno clinico della malattia Incontinentia pigmenti) ed in entrambi i casi descritti non si è manifestata alcuna compromissione sistemica, neurologica o oculare. La febbre, le infezioni stesse o gli estrogeni possono essere considerati stimoli che riattivano la malattia. Tuttavia non c’è motivo di non sottoporsi alle vaccinazioni raccomandate nel malato raro.

Per quanto riguarda il vaccino contro Sars-CoV-2, secondo l’ERN-SKIN (*European Reference Networks*-malattie dell’epidermide) non c’è alcuna evidenza per cui un paziente con malattia rara debba evitare di sottoporsi al vaccino. Basandosi sui dati riportati in letteratura, l’ERN raccomanda la vaccinazione nei pazienti con Incontinentia Pigmenti essendo pazienti più vulnerabili. Infatti, la comunità di pazienti con Incontinentia pigmenti sembra essere a maggior rischio di sviluppare un’infezione polmonare da Covid-19 severa in quanto rispetto alla popolazione generale è più frequentemente portatrice di Auto-Ab anti IFN 1. Questo apre anche nuove prospettive terapeutiche con plasmateresi e IFN ricombinanti. Le raccomandazioni valide per la vaccinazione sono le stesse che valgono per coloro i quali non sono affetti da malattie rare.

A questo punto la Dott.ssa Ursini apre la tavola rotonda per le domande dalla platea. I pazienti sono invitati a fare domande scrivendole in chat oppure chiedendo la parola.

Di seguito le domande dei pazienti e le risposte degli esperti.

- *Tra i vaccini sin ora approvati quale è quello raccomandato a pazienti rari?*
- *Tra i vaccini che sono a disposizione quelli con la tecnologia dell’mRNA (RNA messaggero) sono da preferire, il Pfizer o Moderna. Tuttavia non c’è motivo di temere quelli che utilizzano virus attenuati perché già utilizzati per altri vaccini.*
- *C’è una manifestazione diversa dalla malattia a seconda della mutazione genetica?*

- Generalmente la patologia, dal punto di vista clinico, ha dei punti fissi, ovvero le manifestazioni cliniche di base che permettono di fare la diagnosi di Incontinentia Pigmenti. Ci sono, inoltre, altre manifestazioni cliniche che non sempre sono presenti, questo crea una estrema variabilità nell'espressione dei sintomi della malattia, che in rarissimi casi possono essere molto gravi.

In generale le pazienti portatrici della mutazione più frequente del gene NEMO, cioè la delezione 4-10 presente nell'80% dei casi, sono quelle che hanno caratteristiche cliniche di impatto "minimo" sulla qualità della vita. Le mutazioni puntiformi del gene NEMO che consistono nel cambiamento di un singolo nucleotide, sono, invece, quelle che possono avere un effetto clinico più grave. Le mutazioni puntiformi fortunatamente rappresentano solo il 17% dei casi e non tutte sono necessariamente associate a casi gravi.

In generale, quanto più la mutazione è grave per la cellula tanto più rapidamente la cellula viene eliminata durante i primi stadi di sviluppo embrionale portando il paziente ad una manifestazione clinica della malattia meno grave.

- *Da quale età ci si può vaccinare contro il Sars-Cov-2?*
- Al momento a partire dai 16 anni. Attualmente in Gran Bretagna sono in atto sperimentazioni che coinvolgono bambini dai 6-16 anni.
- *Il fenomeno dell'autoimmunità si può applicare anche nel caso di un paziente maschio con Incontinentia pigmenti?*
- I pazienti maschi con Incontinentia pigmenti sono del tutto simili alle pazienti femmine, la differenza sta nella mutazione che nei maschi è post-zigotica. Pertanto non si può escludere che essi possano presentare gli auto-anticorpi anche se fino ad ora non è stato riportato.
- *I genitori di pazienti con Incontinentia pigmenti si devono vaccinare?*
- Sì, se la madre è una paziente con Incontinentia pigmenti e ha trasmesso la mutazione alla figlia. Se la patologia è insorta spontaneamente nella figlia non sappiamo se sarà possibile estendere la vaccinazione all'intera famiglia. In altre patologie si sta pensando di ampliare la vaccinazione non limitandosi al malato fragile, ma non ci sono aggiornamenti per l'Incontinentia Pigmenti.
- *Posso avere maggiori informazioni sui maschi che nascono con mutazioni in NEMO da una madre affetta da Incontinentia Pigmenti?*
- Se la madre con Incontinentia pigmenti ha delezione 4-10 del gene NEMO si osserva una interruzione spontanea della gravidanza alla 18esima settimana nel caso in cui il figlio maschio abbia ereditato questa mutazione, oppure si osserva una gravidanza a termine con la nascita di un figlio maschio sano che non ha ereditato la mutazione di NEMO.
In alcuni casi, quando la madre con Incontinentia pigmenti è portatrice di alcuni tipi di mutazioni puntiformi nel gene NEMO, il figlio maschio che ha ereditato la mutazione nasce e presenta una patologia chiamata Displasia Ectodermica Anidrotica con Immunodeficienza (EDA-ID) che è molto diversa dall'Incontinentia pigmenti. Questa patologia EDA-ID è molto grave soprattutto a causa dell'immunodeficienza che rende il paziente incapace di una risposta immunitaria efficiente alle infezioni esterne. Anche in questo caso l'espressione della malattia può essere molto variabile e risultare grave o lieve secondo l'effetto della mutazione sulla funzionalità della proteina all'interno della cellula.



IP DISEASE WEBINAR 2021

SABATO 6 MARZO ORE 11

- *Ho l'Incontinentia Pigmenti e il Covid-19. I sintomi sono febbre e tosse.*
La pregherei di tenermi informati del decorso della malattia perché in Francia, il gruppo che ha identificato gli Auto anticorpi contro IFN1 nelle forme severe di COVID-19, sta utilizzando approcci terapeutici specifici per pazienti con Incontinentia pigmenti che hanno auto-anticorpi contro IFN-1 nel plasma. Ci rendiamo disponibili per mettere in contatto il suo medico con questo gruppo Francese.
- *C'è possibilità di somministrare interferoni ai pazienti con Incontinentia Pigmenti che sviluppano autoimmunità?*
Si possono somministrare interferoni ricombinanti che sfuggono al meccanismo dell'autoimmunità.
- *Mia figlia ha l'incontinentia Pigmenti. Quando deciderà di avere un figlio potrà avere una diagnosi genetica del nascituro?*
È disponibile la diagnosi prenatale che permette di stabilire se l'embrione ha ereditato la mutazione del gene NEMO presente nella madre.
- *Mia figlia ha 17 mesi ed ha solo 4 denti. È normale?*
Essendo affetta da Incontinentia Pigmenti è possibile che ci sia un ritardo nella dentizione. La mancata eruzione di qualche dente può essere possibile, ma andrebbe verificata con un ortopantomica, non fattibile all'età della paziente.