

2017



# Progetto Ematologia Romagna

## Le anemie congenite del migrante

Emanuele Angelucci



2017

# Disclosure

- Steering Committee: Novartis Oncology
- DMC: Celgene
- Adv board: Novartis, Jazz, Roche



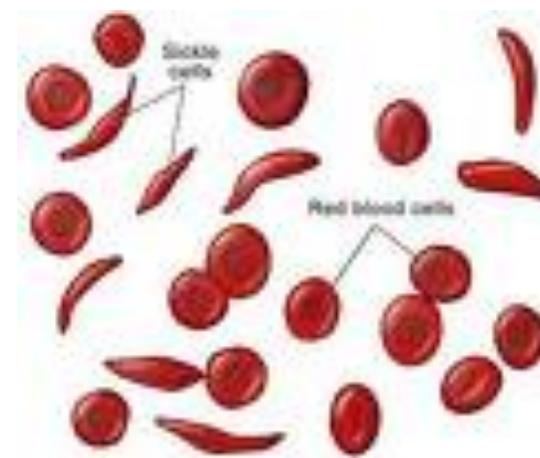
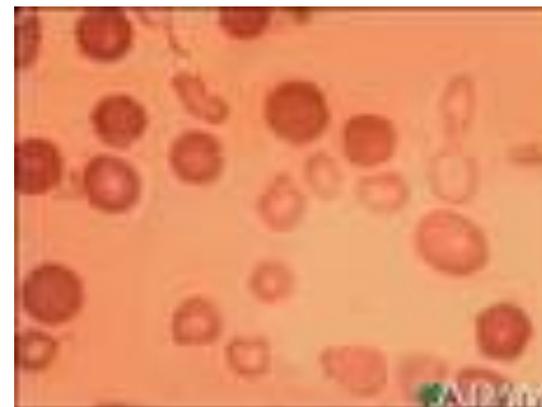
# Le anemie congenite del migrante

E. Angelucci:	Coordinatore:	inquadramento dell'argomento
L. De Franceschi:	1° Relatore:	L'anemia falciforme
D. Cappellini:	2° Relatore:	L'emoglobinopatie

# Hemoglobinopathies

Two types:

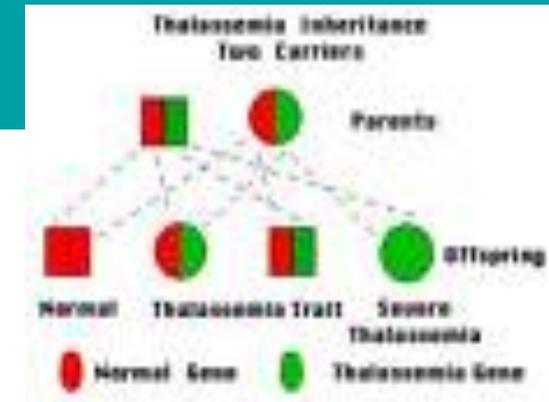
- Expression/ Synthesis Disorders:
  - eg. Thalassemia
- Structural Variants/ Disorders:
  - eg. Sickle-cell Disease





2017

# Hemoglobinopathy Genetics

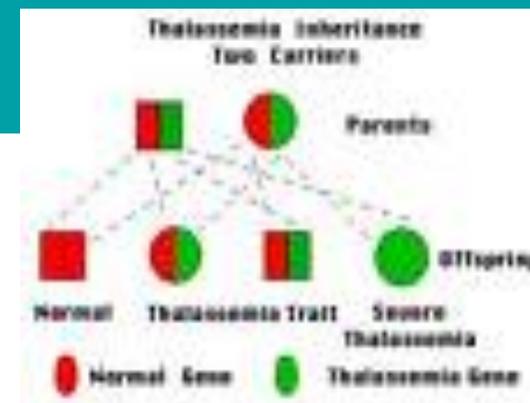


- **Homozygous:** Inheritance of two genes from each parent coding for the same type of abnormal hemoglobin
- **Heterozygous:** Inheritance of genes from each parent which code for a different type of abnormal hemoglobin each ( normal and abnormal)



2017

# Hemoglobinopathy Genetics



- **Compound heterozygosis:** Inheritance of genes from each parent which code for a different type of abnormal hemoglobin each
  - B<sup>0</sup>/S
  - B<sup>0</sup>/E
  - .....



# Definition

- The thalassaemias are a heterogeneous group of haemoglobin disorders with ***defective synthesis*** of one or more globin chains resulting in:
  - decreased filling of the red cells with haemoglobin,
  - anaemia.
- Mutations can occur in any globin gene but **only mutations in  $\alpha$  and  $\beta$  genes** are of known clinical significance.

•



# Structural variants/ Disorders

- Types of mutations:
  - Point mutations
  - Deletions
  - Insertions
  - Frameshift mutations
  - Chain termination
  - Fusion polypeptides

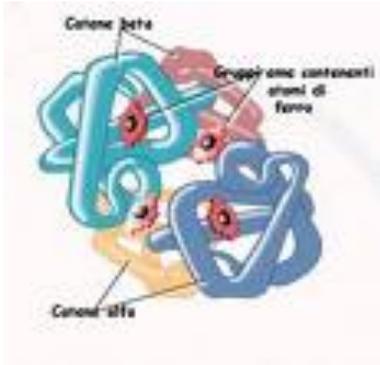
Population	$\beta$ -gene mutation	Severity
Indian	-619 del	$\beta^0$
Mediterranean	-101	$\beta^{++}$
Black	-88	$\beta^{++}$
Mediterranean; African	-87	$\beta^{++}$
Japanese	-31	$\beta^{++}$
African	-29	$\beta^{++}$
Southeast Asian	-28	$\beta^{++}$
Black	-26	$\beta^{++}$
Mediterranean; Asian Indian	IVS1-nt1	$\beta^0$
Mediterranean; Asian Indian	IVS1-nt5	$\beta^0$
Mediterranean	IVS1-nt6	$\beta^{+}/++$
Mediterranean	IVS1-nt110	$\beta^+$
Chinese	IVS2-nt654	$\beta^+$
Mediterranean	IVS2-nt745	$\beta^+$
Mediterranean	codon 39	$\beta^0$
Mediterranean	codon 5	$\beta^0$
Mediterranean; African-American	codon 6	$\beta^0$
Southeast Asian	codons 41/42	$\beta^0$
African-American	AATAAA to AACAAA	$\beta^{++}$
Mediterranean	AATAAA to AATCAA	$\beta^{++}$
Mediterranean	Hb Knossos	$\beta^{++}$
Southeast Asian	HbE	$\beta^{++}$

More than 200 mutations have been so far reported; the large majority are point mutations in functionally important regions of the beta globin gene.

<http://globin.cse.psu.edu/globin/html/huisman>

# $\beta$ -Thalassaemia

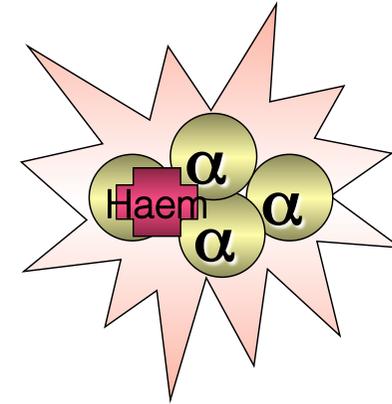
Adult haemoglobin



Mutations in the  $\beta$ -globin gene



Alpha/haem aggregates



Consequences of reduced  $\beta$ -globin chain production

Ineffective erythropoiesis



Anaemia

Iron overload

Erythroid marrow

Expansion of splenomegaly

# Sickle-cell Disease



Mutant gene



abnormal beta chain



Hb S with reduced solubility → *sickling* in reduced form



- Sickle cell disease is an autosomal recessive genetic disease that results from **the substitution of Valine from Glutamic Acid in position 6 of beta globin gene** leading to production of defective form of hemoglobin (HB S)



2017

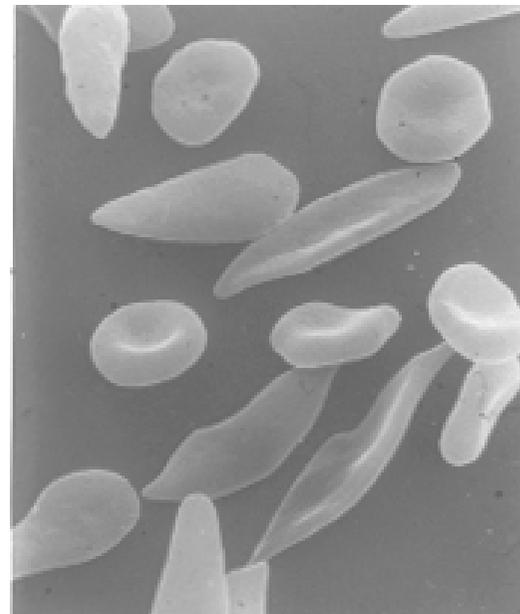
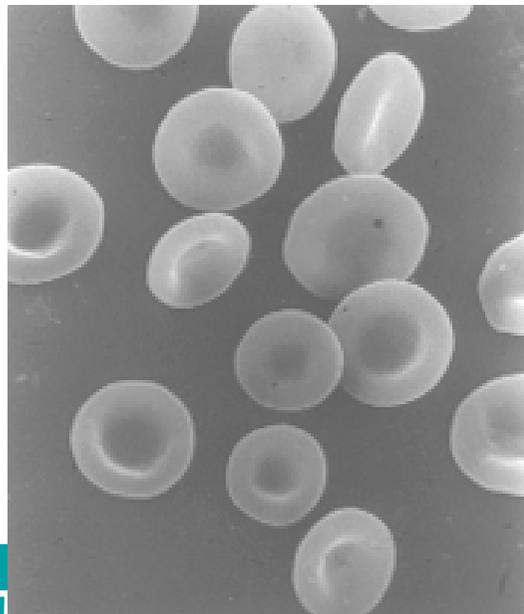
# Red Blood Cells from Sickle Cell Anemia

- **Deoxygenation of SS erythrocytes leads to intracellular hemoglobin polymerization, loss of deformability and changes in cell morphology.**

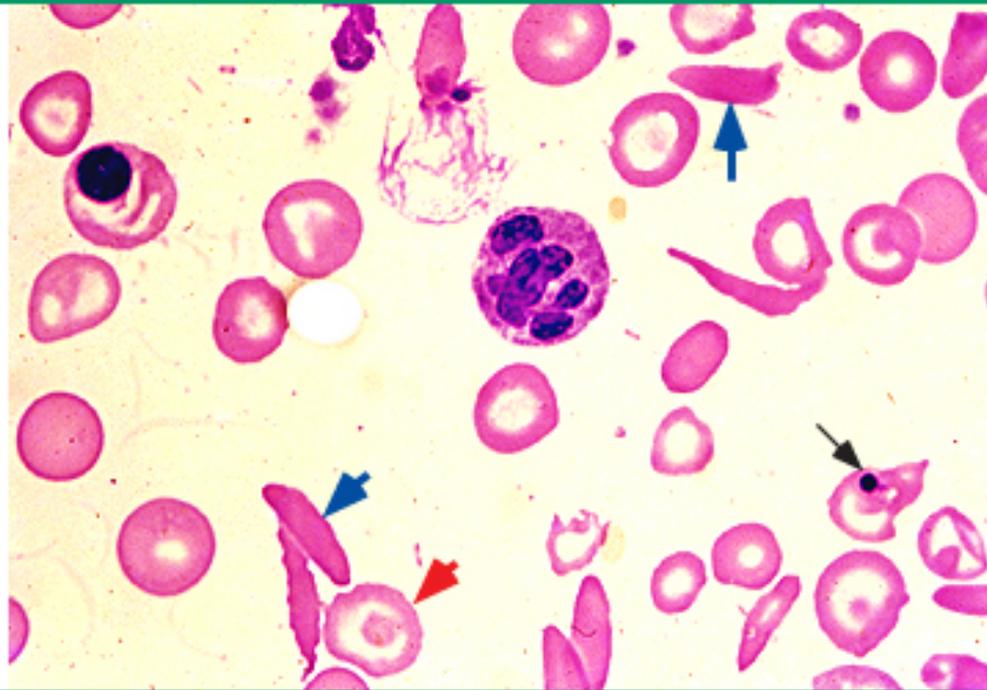
OXY-STATE



DEOXY-STATE

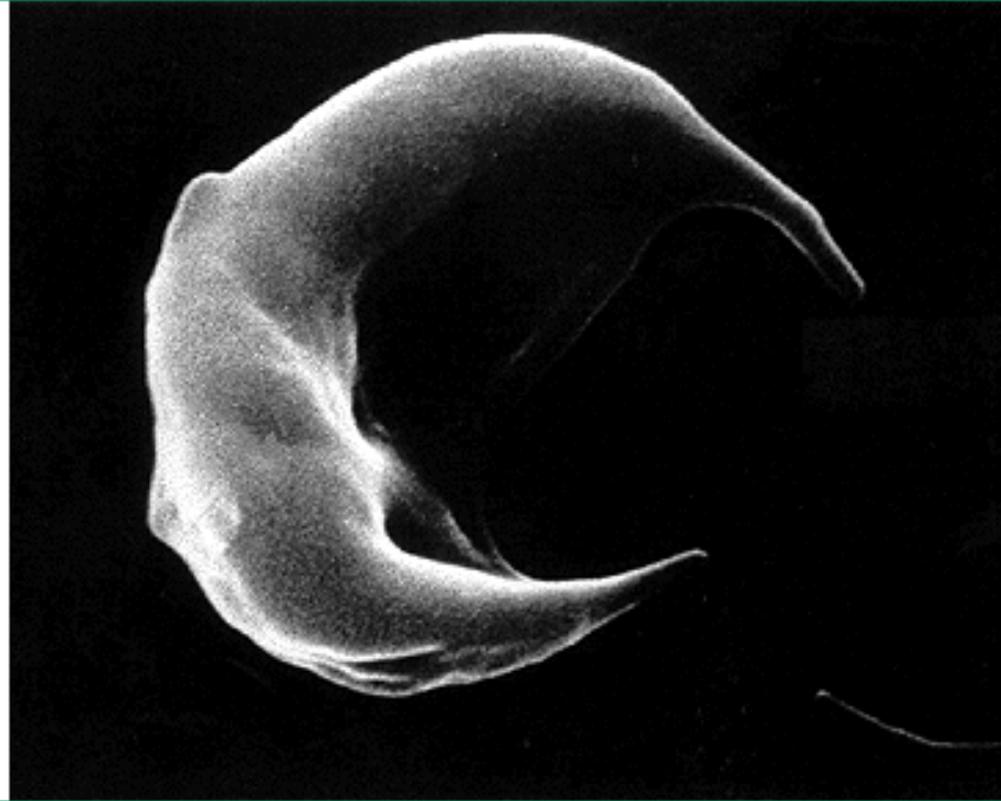


## Sickle cell anemia



Peripheral smear from a patient with sickle cell anemia shows multiple spindly sickle cells (blue arrows), a nucleated red blood cell in the upper left, and a Howell-Jolly body (black arrow), which is a nuclear fragment normally removed by the spleen. Target cells are also present (red arrow). This patient has functional asplenia because of repeated splenic infarctions. *Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP).*

## Sickle cell



Scanning electron micrograph of a single red blood cell from a patient with sickle cell disease, illustrating the classical "sickle" shape.

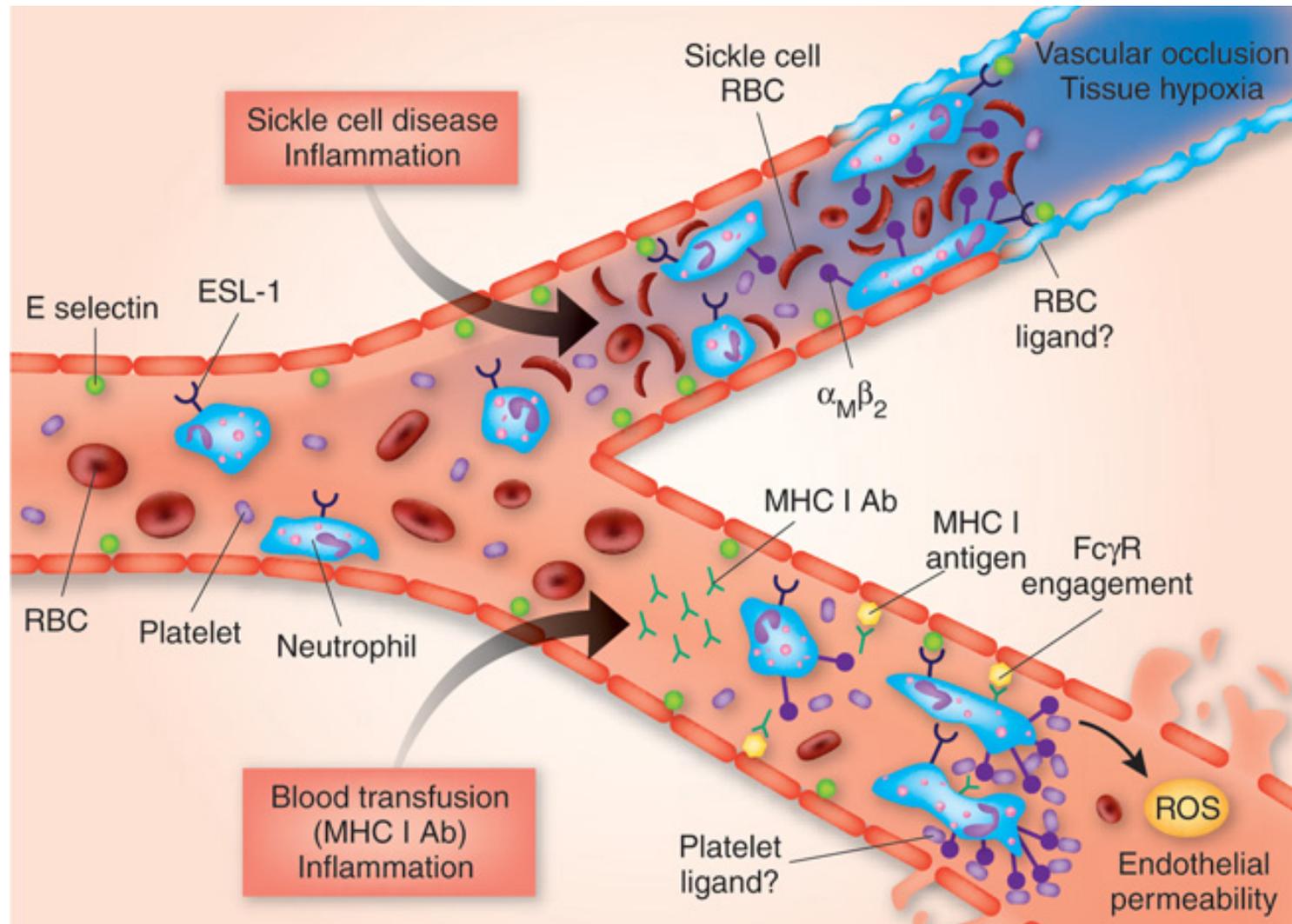
*Courtesy of RL Nagel, MD.*





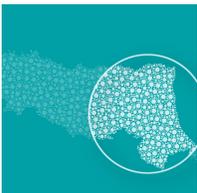
2017

# SCD is characterized by generalized vasculopathy

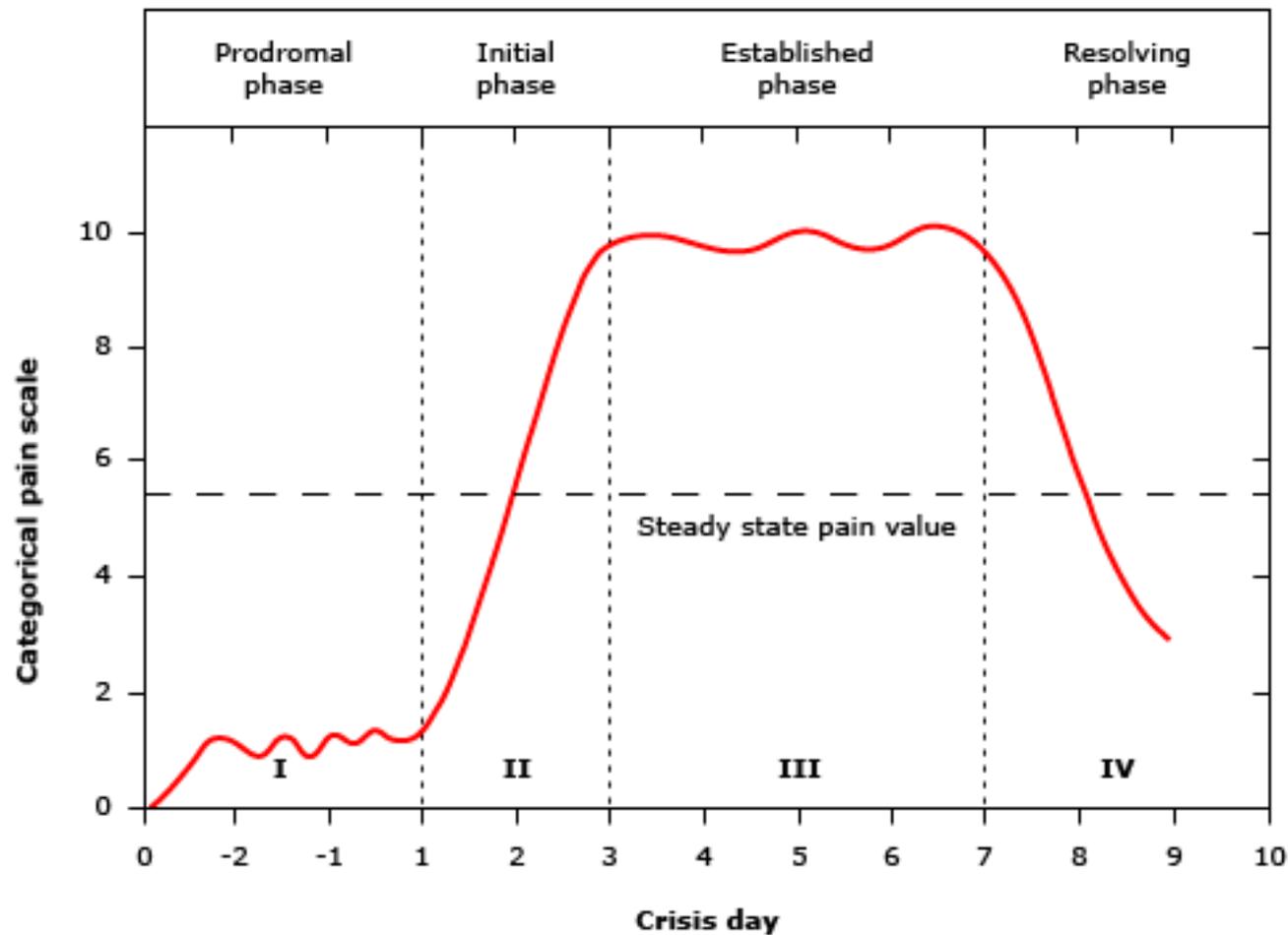


# SCD MAJOR CLINICAL MANIFESTATIONS

- Acute painful episodes
  - Neurologic complications
  - Multiorgan failure
  - Psychosocial issues
- Growth and development
- Infection
  - Bacteremia
  - Meningitis
  - Bacterial pneumonia
  - Osteomyelitis
- Cerebrovascular events
- Bone complications
- Cardiac complications
  - Myocardial infarction
- Dermatologic complications
  - Leg ulcers
- Hepatobiliary complications
- Pregnancy
- Priapism
- Pulmonary complications
  - Oxygen saturation
  - Acute chest syndrome
- Renal complications
- Retinopathy
  - Proliferative sickle retinopathy



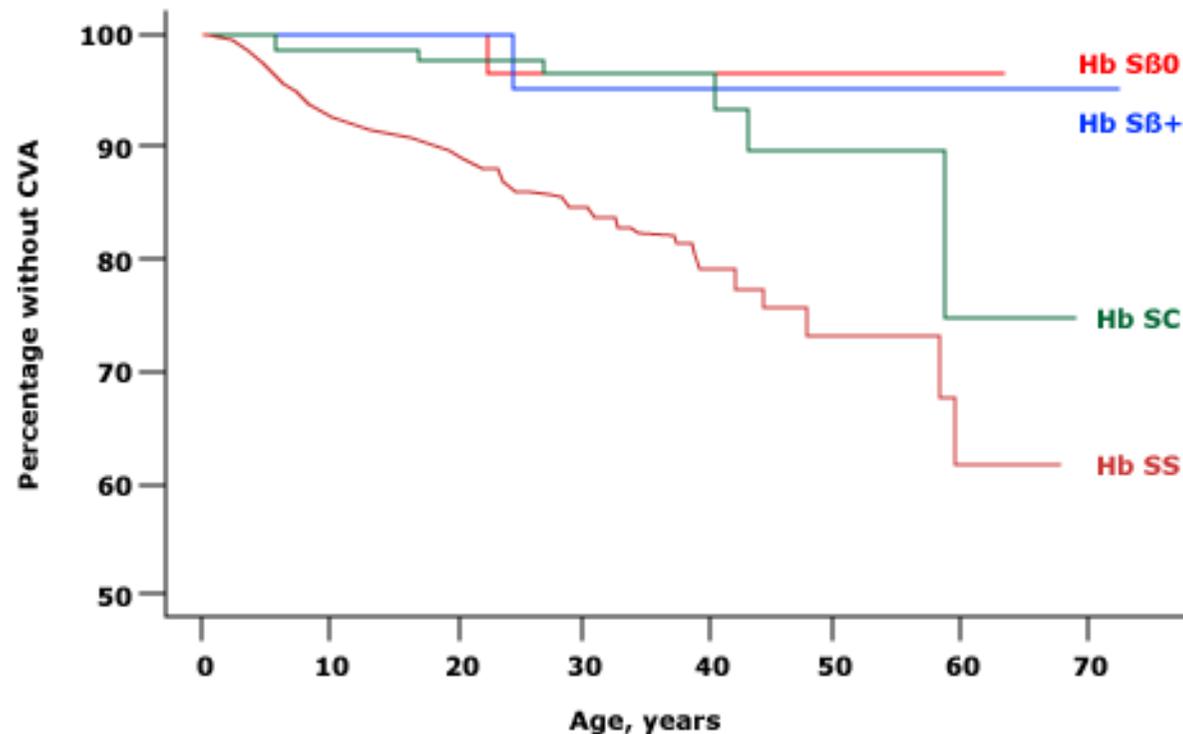
## The stages of pain in sickle cell disease



Data from: Ballas, SK. The sickle cell painful crisis in adults: phases and objective signs. *Hemoglobin* 1995; 19:323.



## Cerebrovascular accidents in sickle cell disease



Age at first cerebrovascular accident (CVA) and cumulative incidence of CVA in 2436 patients with sickle cell anemia (Hb SS), 839 with Hb SC disease, 188 with Hb S-beta (0) thalassemia, and 184 with Hb S-beta (+) thalassemia. Cerebrovascular accidents occurred earlier and more frequently with age in patients with Hb SS.

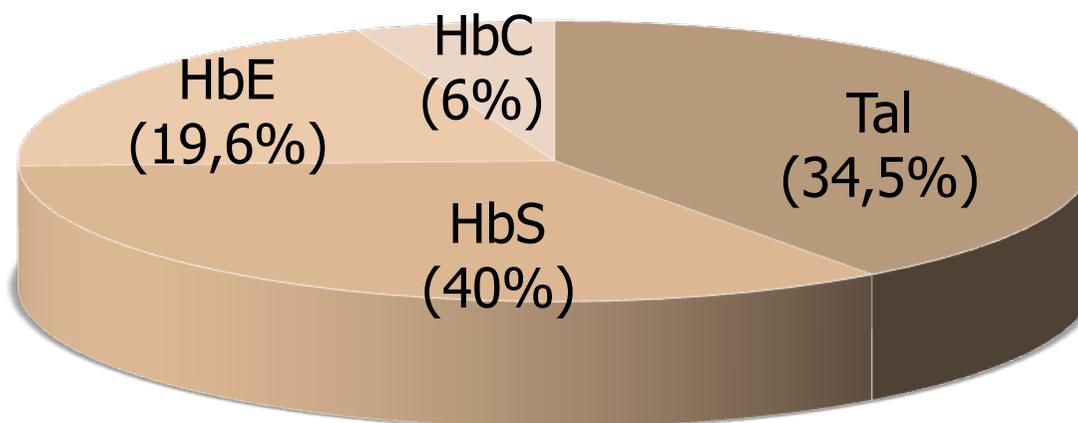
*Adapted from Ohene-Frempong, K, Weiner, SJ, Sleeper, LA, et al, Blood 1998; 91:288.*



2017

# Epidemiologia

Il 5-7 % della popolazione mondiale è portatore di varianti emoglobiniche



Ogni anno nascono 300.000 bambini con severa malattia.  
Ogni anno muoiono 50.000-100.000 bambini per talassemia.  
Queste morti rappresentano lo 0,5-0,9 % di tutte le morti nei paesi a basso reddito e costituiscono il 3,4% di tutte le morti al di sotto dei 5 anni.



Le emoglobinopatie rappresentano un problema sanitario significativo nel 70% dei paesi.



E questi sono i paesi a più alta natalità e con i redditi più bassi al mondo.



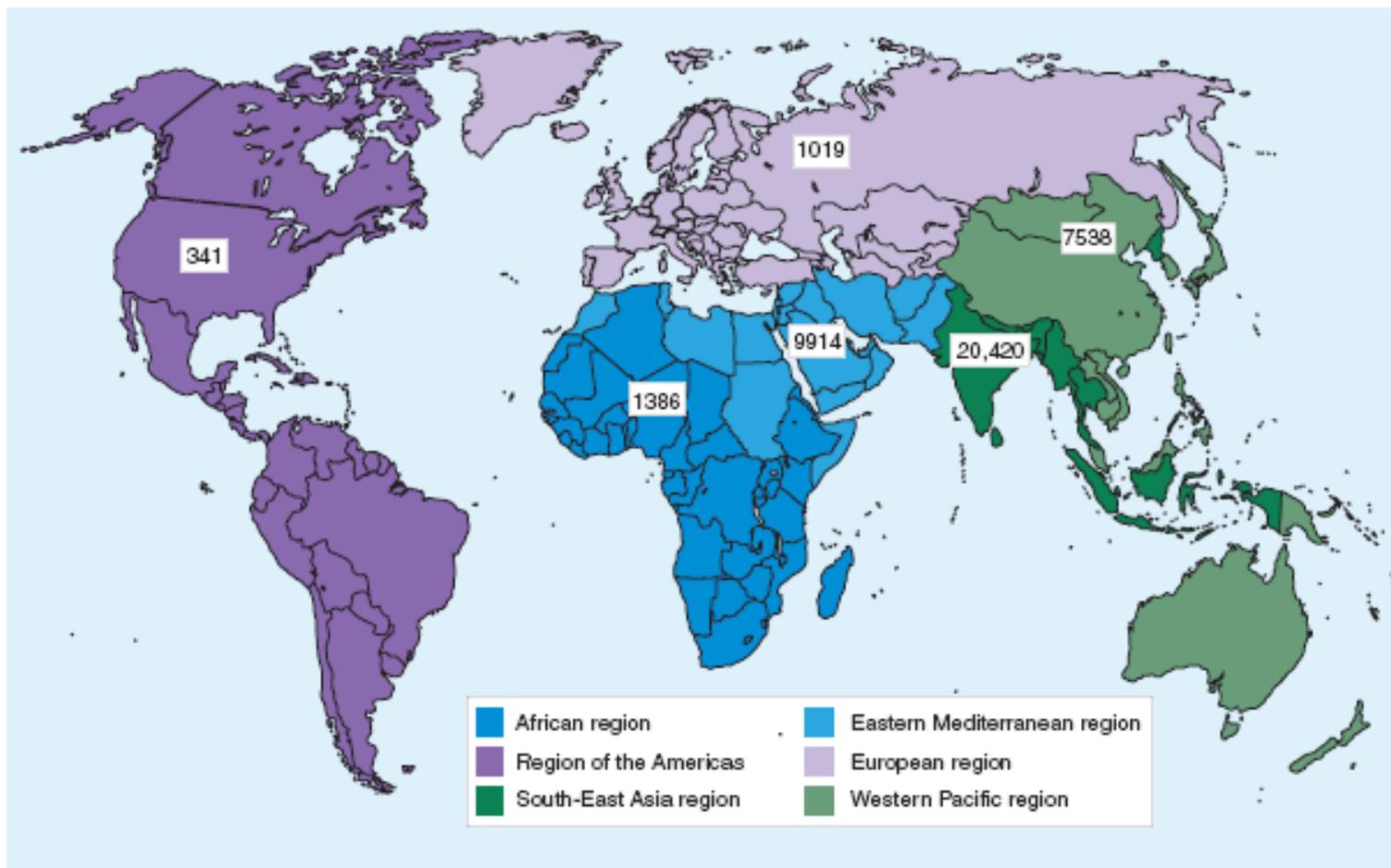
2017

## Stima delle nascite per anno di bambini affetti da emoglobinopatie

• <b>thalassemia major</b>	<b>22 989</b>
• <b>HbE thalassemia</b>	<b>19 128</b>
• <b>HbH disease</b>	<b>9 568</b>
• <b>Hb Bart hydrops (°/°)</b>	<b>5 183</b>
• <b>SS disease/aneim</b>	<b>217 331</b>
• <b>S thalassemia</b>	<b>11 074</b>
• <b>SC disease</b>	<b>54 736</b>
<hr/>	
total	<b>340.009</b>

■ SS indicates sickle cell anemia; SC, sickle cell;

# Stima annuale delle nascite di bambini affetti da $\beta$ talassemia



Molti di questi paesi stanno subendo una transizione epidemiologica grazie alla quale si è ridotta la mortalità infantile.

Il matrimonio tra consanguinei, praticato nel 25% dei paesi, è un altro fattore che mantiene alta la frequenza del disordine.

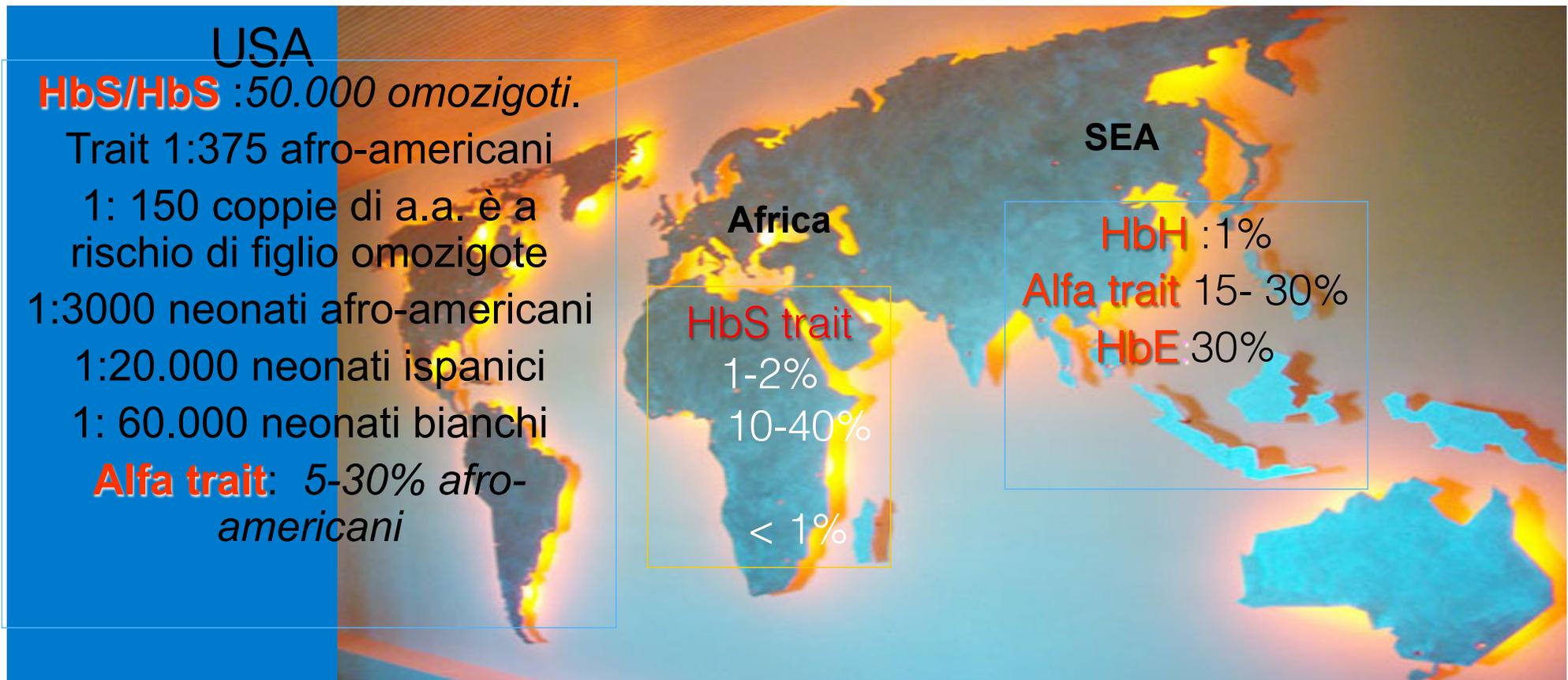
# Servizi attuali nei paesi asiatici per il controllo della Talassemia

Country	Transfusion	Iron chelation					National programs
		DFO	L1	Exjade	BMT	PND	
Bangladesh	(+)	(+)	-	-	-	--	-
Cambodia	(+)	(+)	-	-	-	-	-
China: Guangxi	+	(+)	(+)		(+)	+	-
China: Hong Kong	+	+	+	(+)	+	+	+
China: Taiwan	+	+	+	(+)	+	+	+
India	(+)	(+)	(+)	-	(+)	(+)	-
Indonesia	(+)	(+)	(+)	-	-	(+)	-
Laos	(+)	(+)	-	-	-	-	-
Malaysia	+	+	+	(+)	+	+	+
Maldives	+	+	+	-	(+)	-	+
Myanmar	(+)	(+)	-	-	-	-	-
Philippines	+	(+)	-	(+)	-	-	-
Singapore	+	+	+	(+)	+	+	+
Sri Lanka	+	+	+	-	-	-	+
Thailand	+	+	+	(+)	+	+	+
Vietnam	(+)	(+)	(+)	-	(+)	-	-

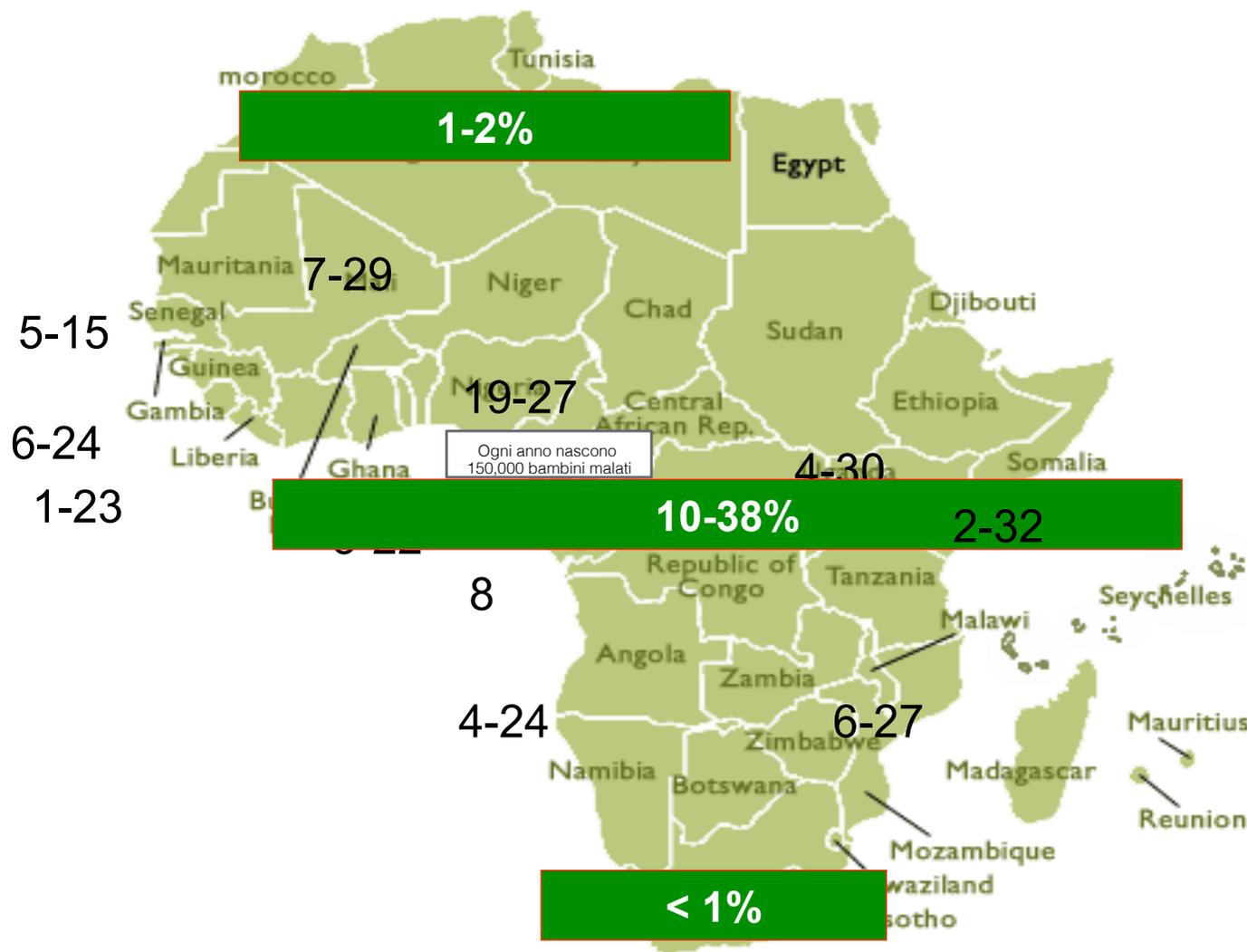
+ Denotes availability, (+) denotes services only available to those who can afford it, (-) denotes a complete lack of availability.

BMT = bone marrow transplantation; PND = prenatal diagnosis.

# Le dimensioni del problema



# Percentuale di portatori HbS in Africa ( valori in %)



La diffusione della malaria condiziona la diffusione delle emoglobinopatie.

La malaria è apparsa circa 10.000 anni orsono.  
Alcuni genotipi si sono dimostrati protettivi  
( $\alpha$ - $\beta$  talassemia,  $\beta^S$ ,  $\beta^C$ ).

Nonostante siano stati attuati programmi di eradicazione della malaria in tutto il mondo, il numero dei portatori di tali anomalie genetiche nel corso degli anni non è cambiato.

Modiano et al. Nature 2001

Ruolo selettivo/ evolutivo delle malattie infettive  
La diffusione della malaria condiziona la diffusione delle emoglobinopatie



Alcuni genotipi si sono dimostrati protettivi ( $\alpha$ - $\beta$  talassemia,  $\beta^S$ ,  $\beta^C$ ).

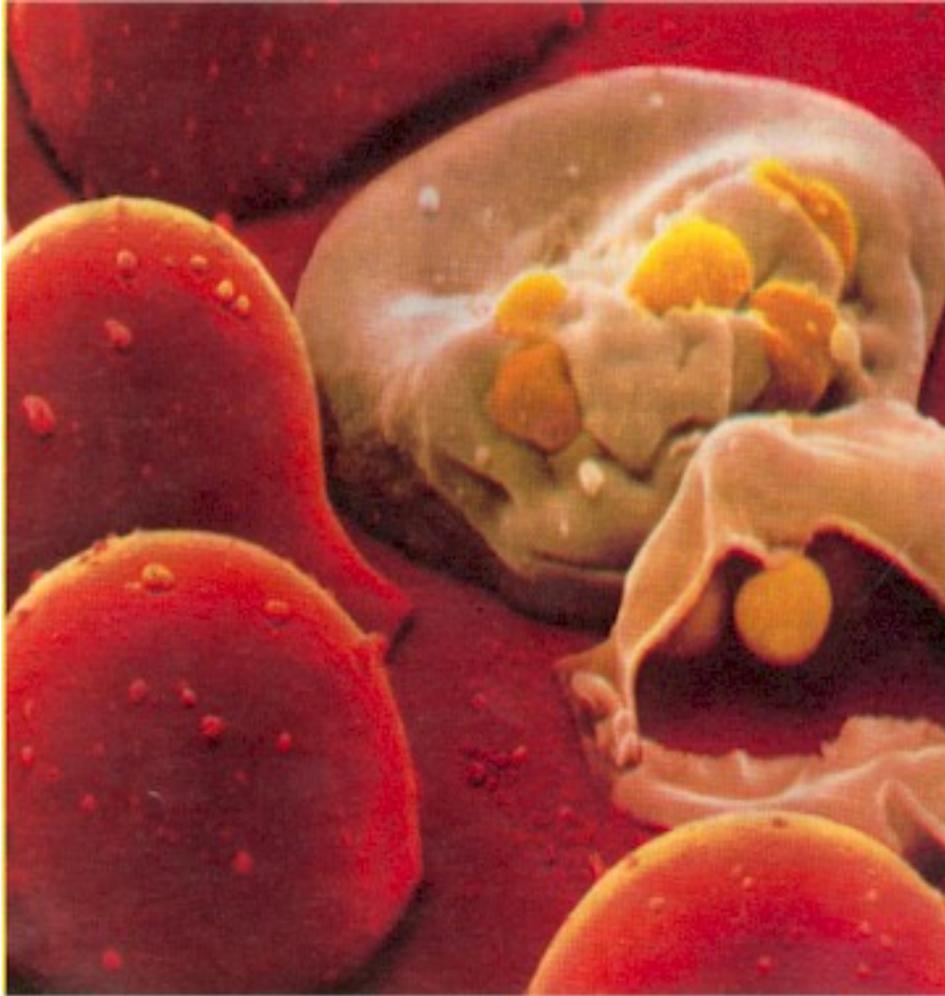
Nonostante siano stati attuati programmi di eradicazione della malaria in tutto il mondo, il numero dei portatori di tali anomalie genetiche nel corso degli anni non è cambiato.

Modiano et al. Nature 2001

Il *Pl. malariae* utilizza chinasi endocellulari per il suo sviluppo. Nella infezione malarica il globulo rosso muore per uno stato di ossidazione indotto dal parassita. Nelle emoglobinopatie il globulo rosso, molto sensibile alla ossidazione, muore prima liberando forme immature che non sopravvivono.

# Relazione tra parassita malarico e globulo rosso

- Le relazioni sono molto complesse



Varianti proteiche umane coinvolte nella suscettibilità a contrarre la malaria

$\alpha$ -globin;  $\beta$ -globin, Duffy chemokine receptor; G6PD; blood group O; erythrocyte band 3; HLA-b; HLA-DR; TNF; ICAM-1; spectrin; glycophorin A, B and C; CD36; NO synthase; PK; CR1

D. J. Weatherall Br J haematol 2008

# Distribuzione della malaria e della Talassemia

La malaria da *P. falciparum* continua ad essere la maggiore causa di morbilità e mortalità nell'Africa sub-sahariana. (OMS 2000)



La diffusione delle emoglobinopatie in zone malariche riflette la maggiore o minore resistenza al *P. Falciparum*.

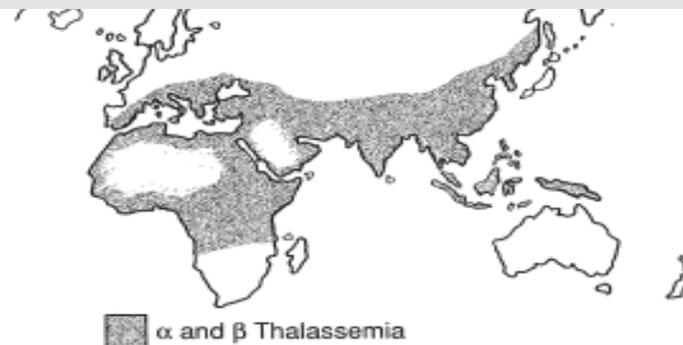


Fig 1. (A) Distribution of malaria in the Old World before major control programmes were established. (B) Distribution of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassaemia; Source: Weatherall and Clegg (2001a).



# La diffusione delle emoglobinopatie nel mondo: Oriente



# Le emoglobinopatie in Estremo Oriente





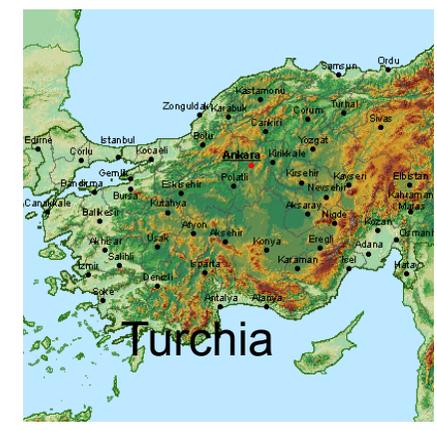
2017

# Prevalenza (%) di portatori di HbS sul totale nazionale in Europa.



-Circa 1,5 milioni di portatori in Europa.

- > 200.000 portatori di HbS tra Francia, Inghilterra e Turchia.
- In Irlanda nel 2001 erano 60 oggi > 3000 portatori di HbS.



**HbS**  
0,22

<b>HbS</b>	<b>HbS</b>	<b>HbS</b>	marzo 2017
0,53	0,46	0,39	



2017

# Prevalenza (%) di portatori di HbS sul totale nazionale in Europa.

Netherlands



HbS	HbS	HbS
0,46	0,57	1

HbS
0,22



2017

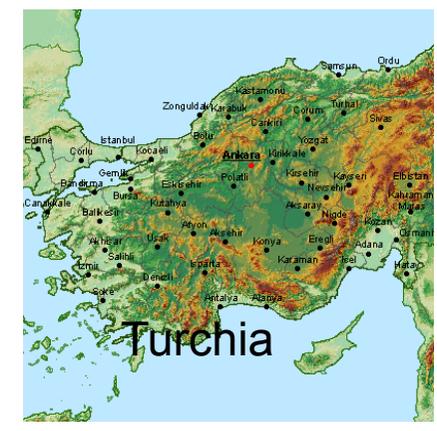
# Prevalenza (%) di portatori di Talassemia sul totale nazionale in Europa.



Tal
5

tal
0,31

tal
1,42



Tal
3,2

Tal
0,47

Tal
0,45

Tal
1,48

marzo 2017



2017

# Prevalenza (%) di portatori di Talassemia sul totale nazionale in Europa.

Netherlands

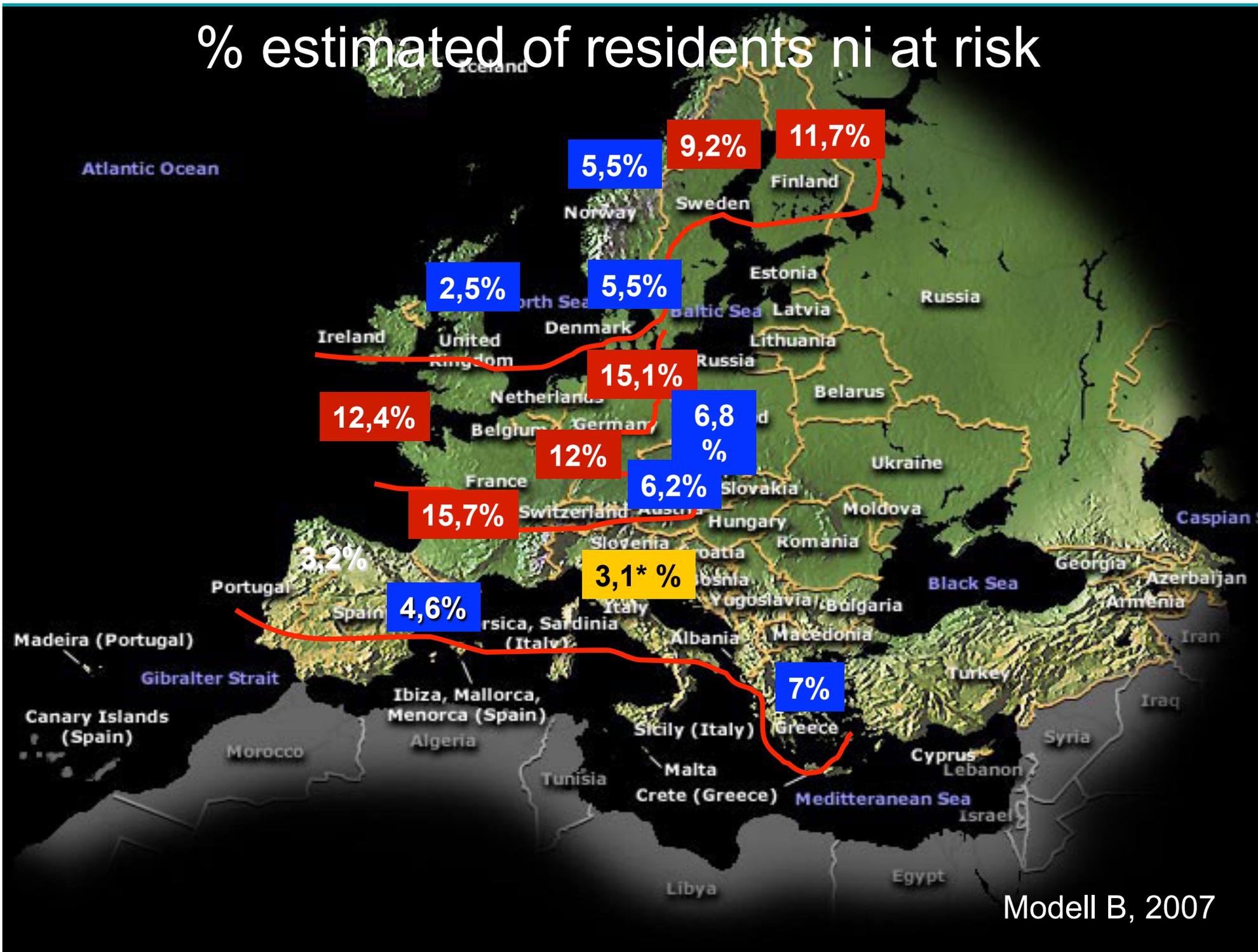


Tal	Tal	Tal
0,41	0,34	15

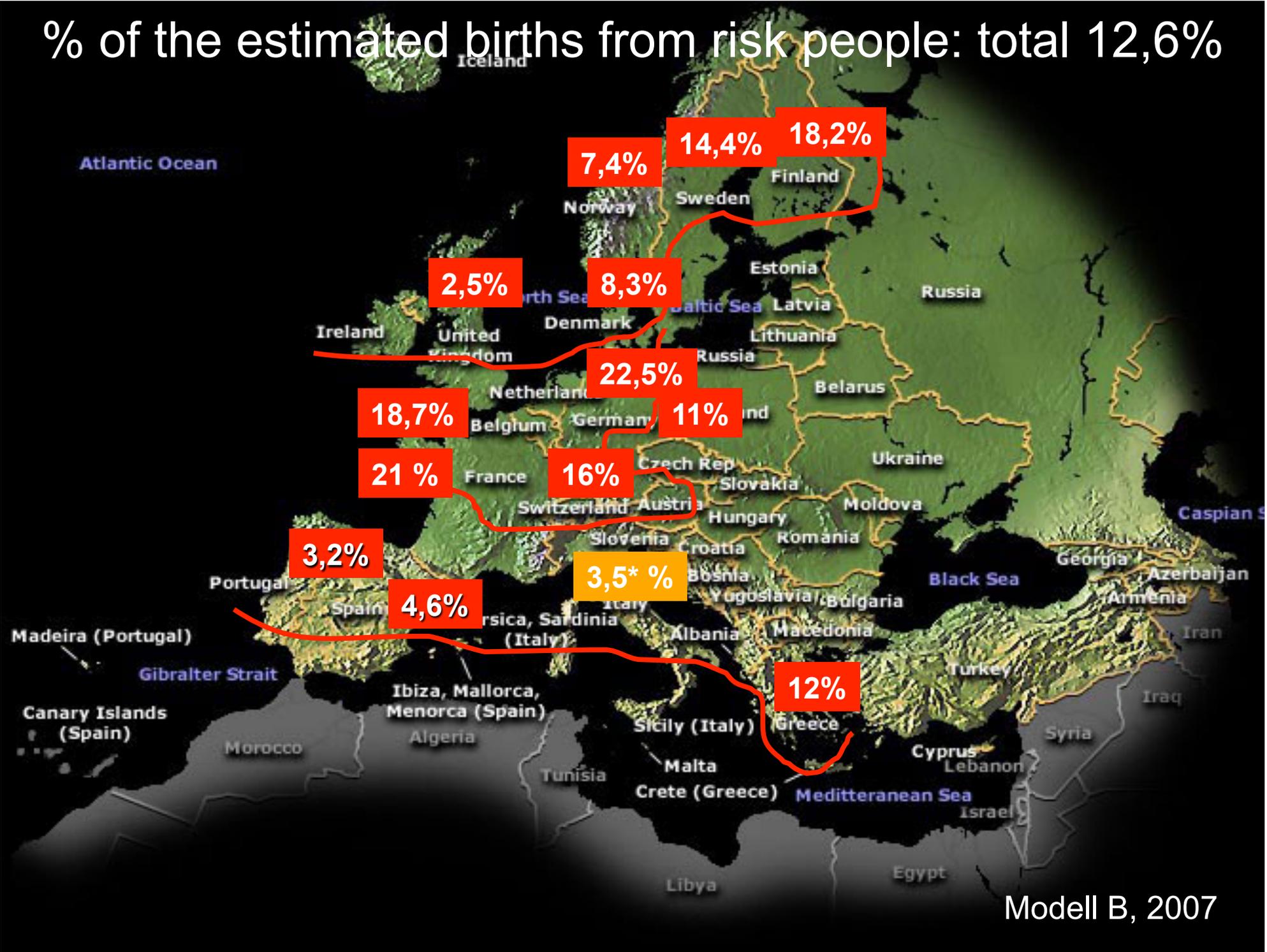


Tal	Tal	Tal	Tal
3	0,28	3	1

# % estimated of residents ni at risk



# % of the estimated births from risk people: total 12,6%



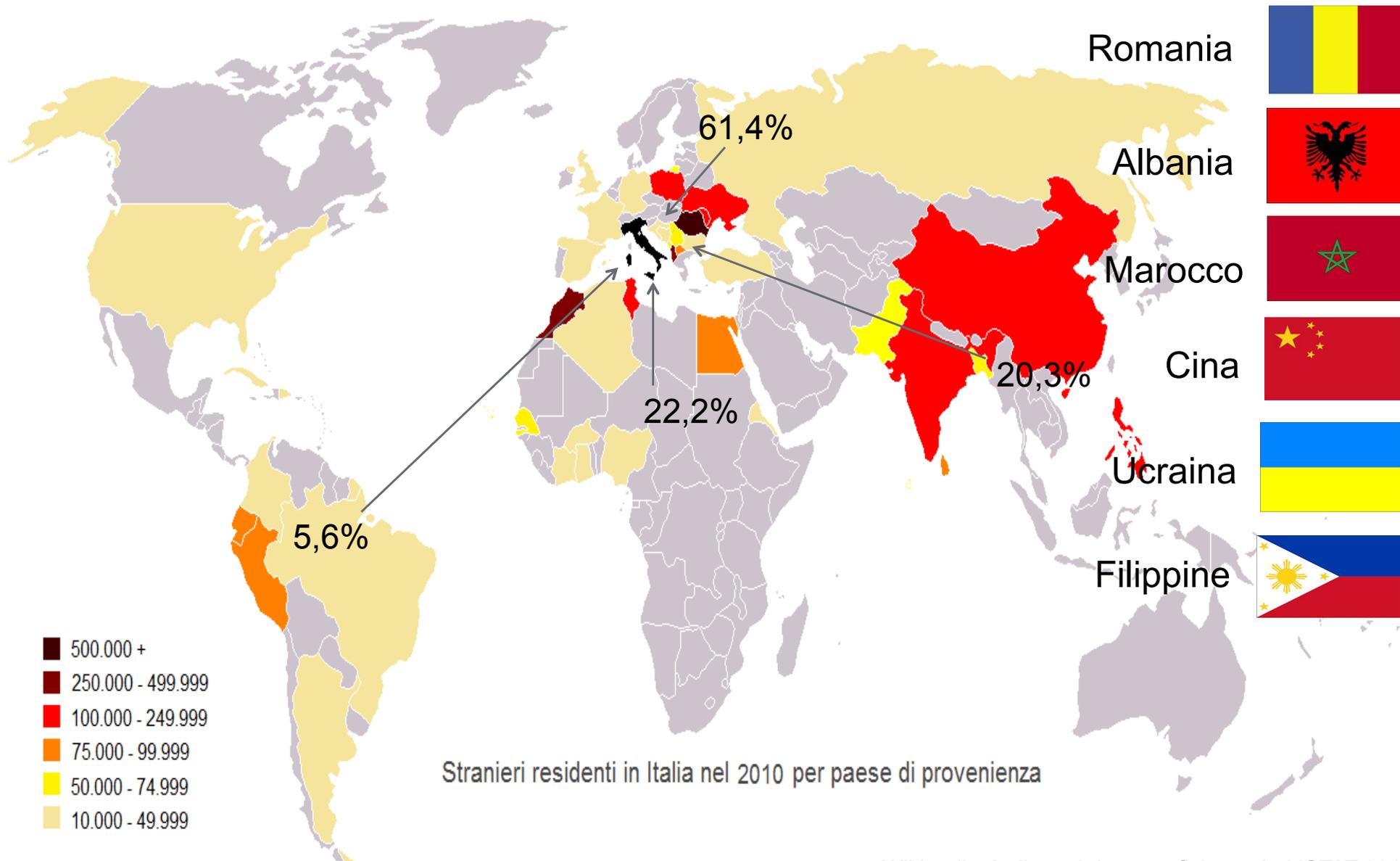


2017

Gli immigrati in Italia

# Stranieri residenti in Italia al

## 2010: 3.583.000





# In Italia gli immigrati afferiscono alle Regioni del Nord e Centro



## Regioni a più alto numero di immigrati soggiornanti:

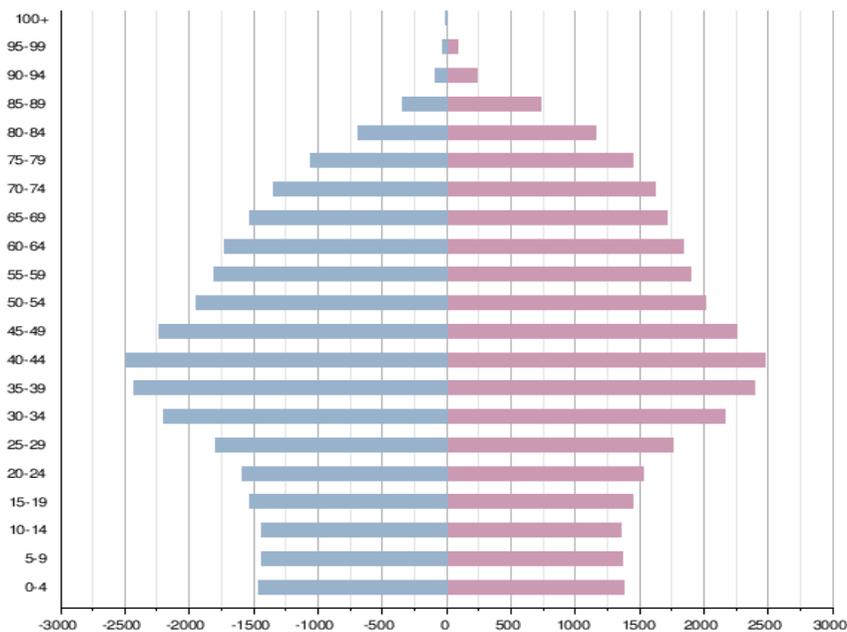
- Lombardia 23,2%
- Lazio 11,8%
- Veneto 11,3%
- Emilia Romagna 10,9%
- Piemonte 8,9%
- Liguria 8%



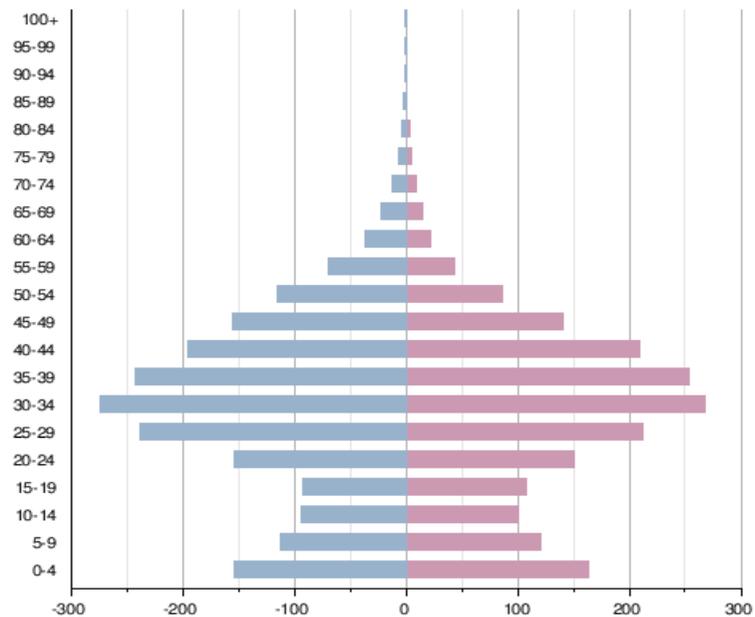
2017

### Popolazione totale censita

### Stranieri residenti censiti



Fonte istat 2010 - Elaborazione grafica di Wikipedia



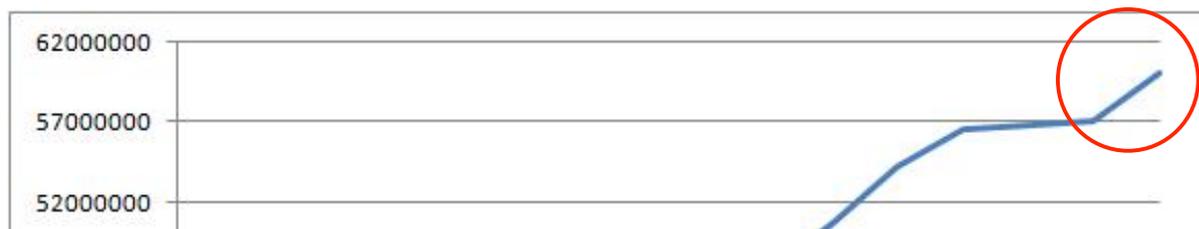
Fonte istat 2009 - Elaborazione grafica di Wikipedia

Valori in migliaia

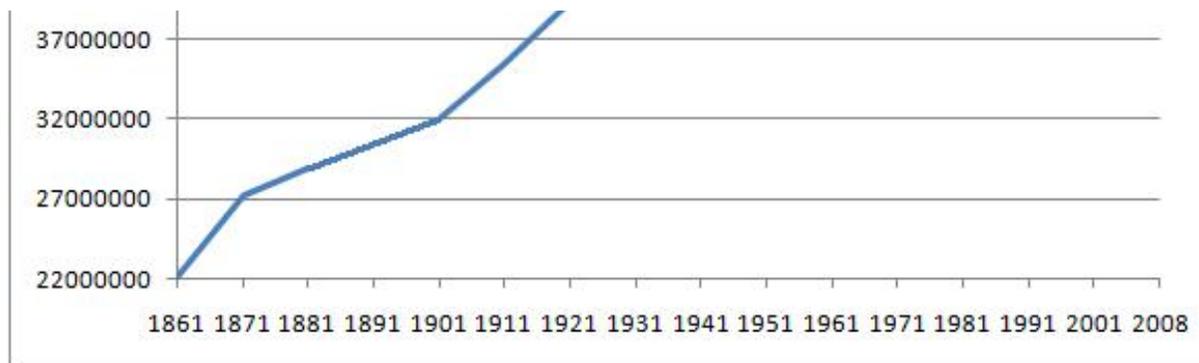
In Italia aumenta la popolazione anziana, la popolazione straniera è giovane e in età fertile.



# Nell'ultimo decennio la ripresa delle nascite è dovuta all'effetto delle immigrazioni.



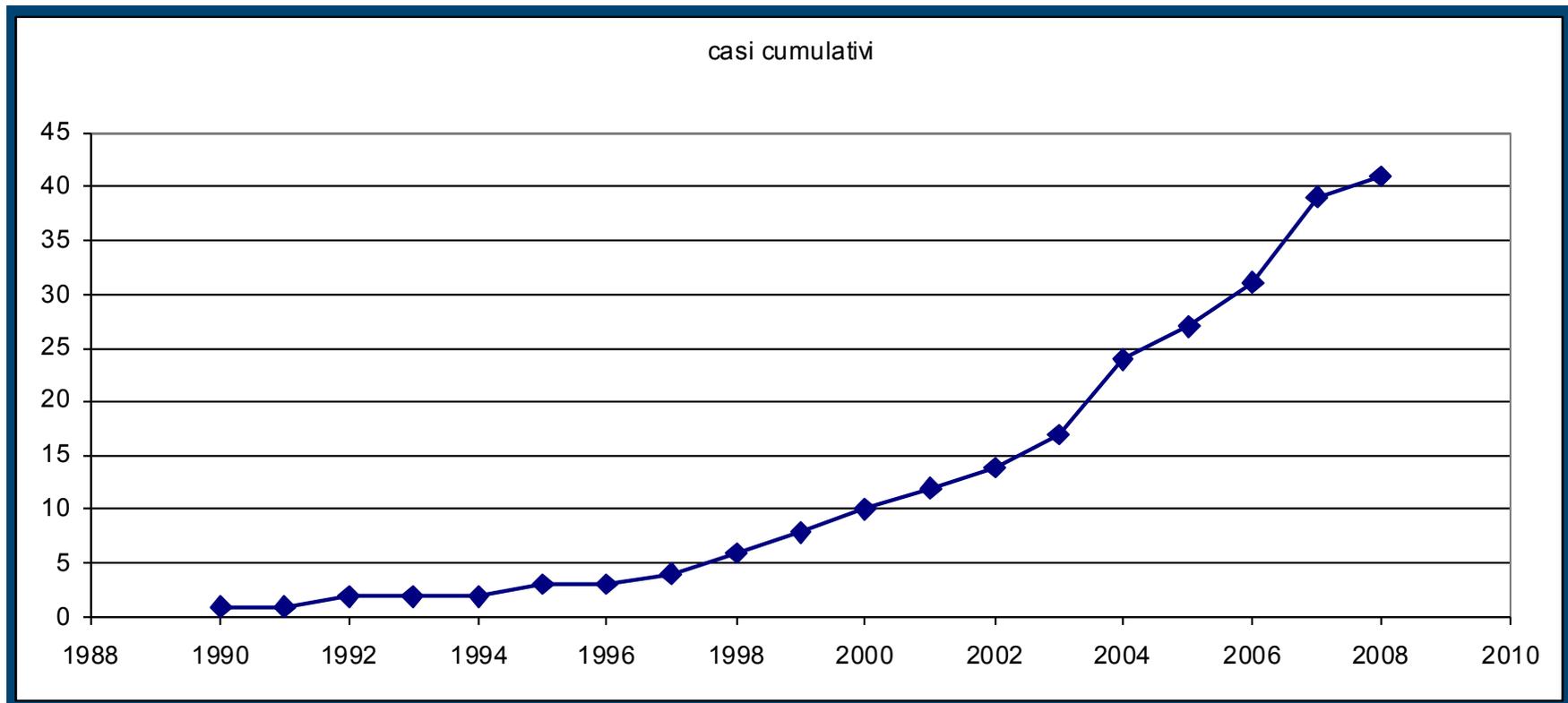
In particolare, gli stranieri nati in [Italia](#) nel [2010](#) rappresentano il 14% del totale delle nascite. Dati demografici Istat 2010





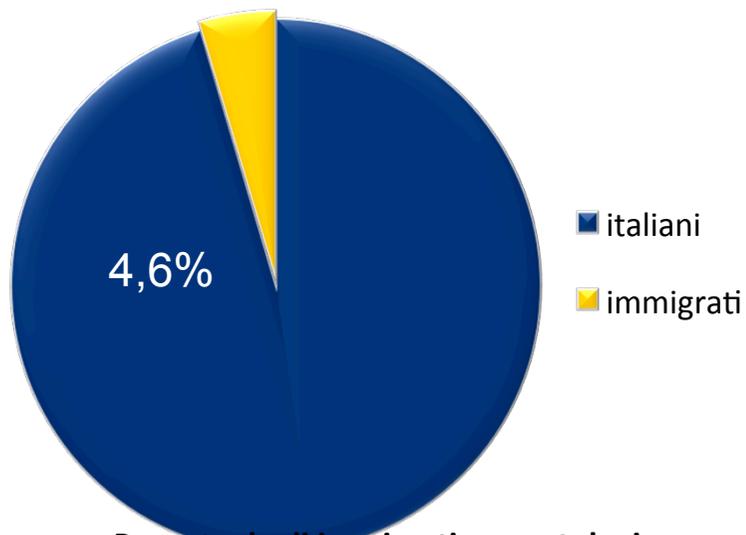
2017

# Nuovi casi di SCD pediatrici a Modena

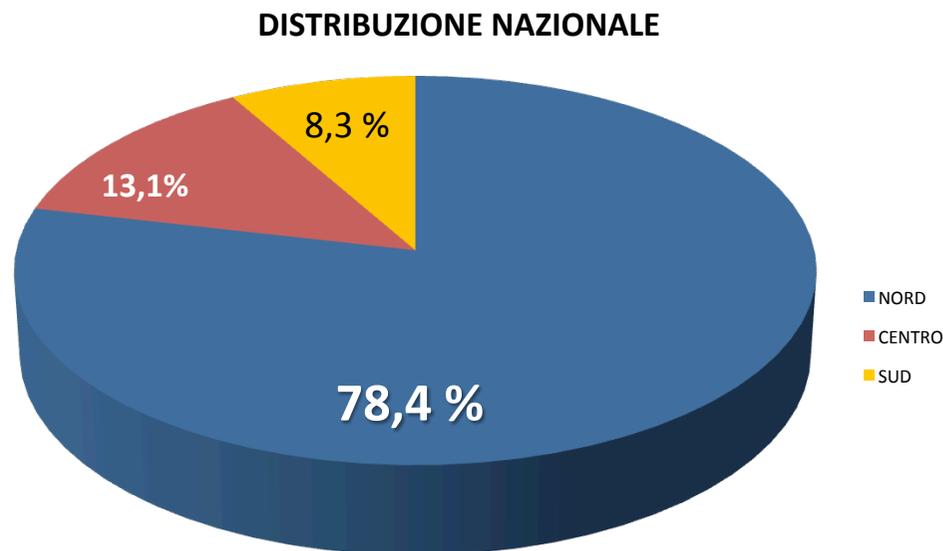




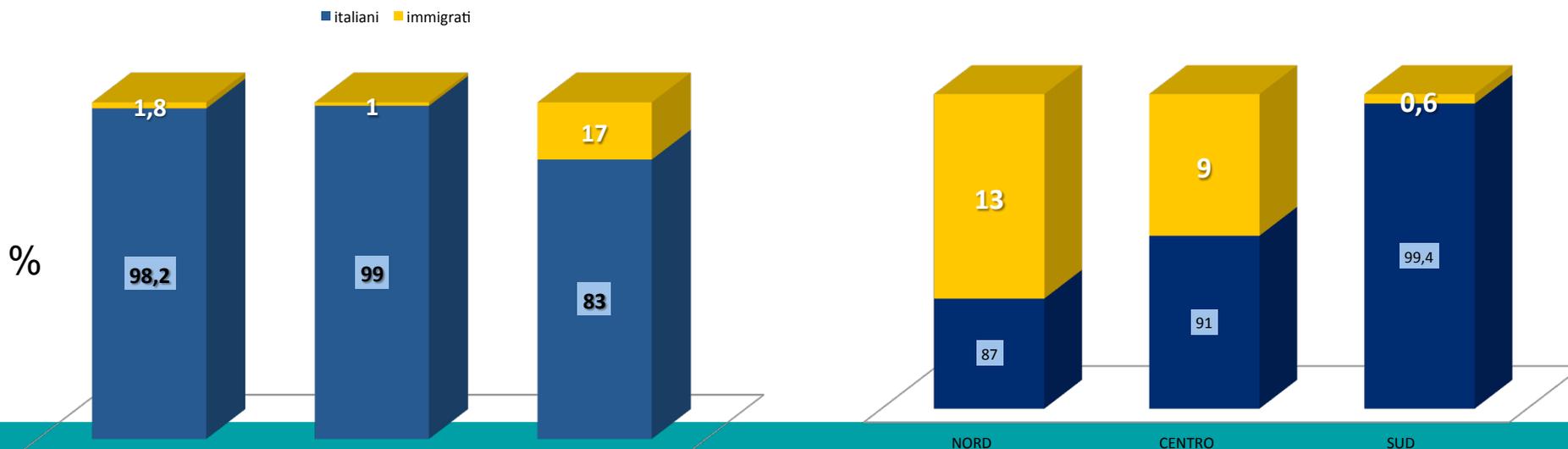
# 2017 Gli immigrati con emoglobinopatie censiti sono 334 pazienti pari al 4,6% di tutti i pazienti



Pecentuale di immigrati per patologia sul totale nazionale



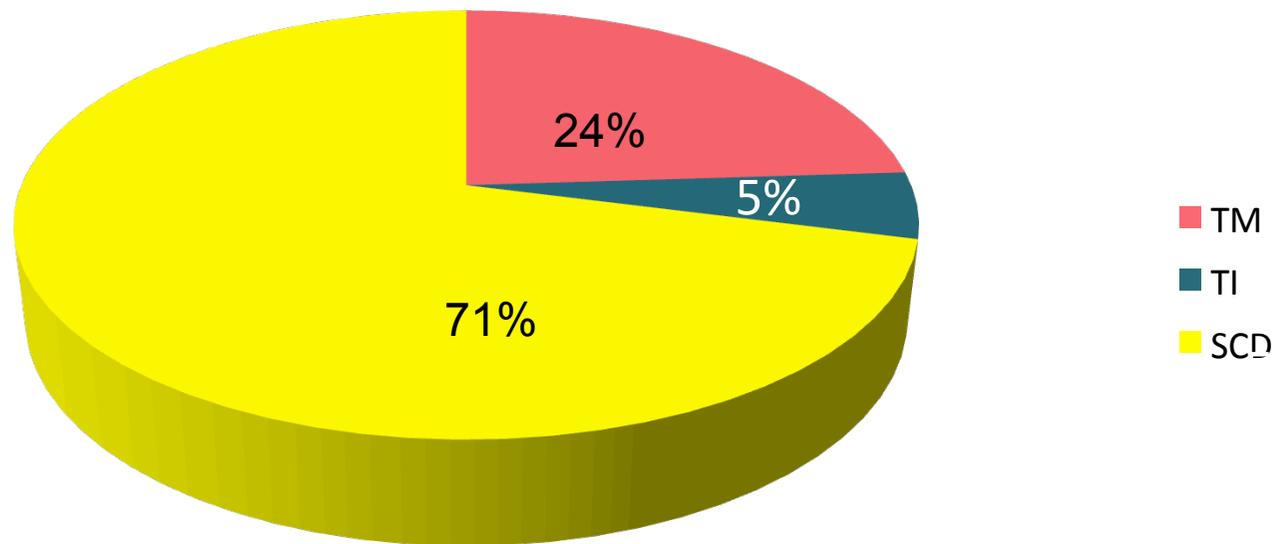
Distribuzione percentuale di immigrati sul totale di macroarea





# 334 PAZIENTI IMMIGRATI

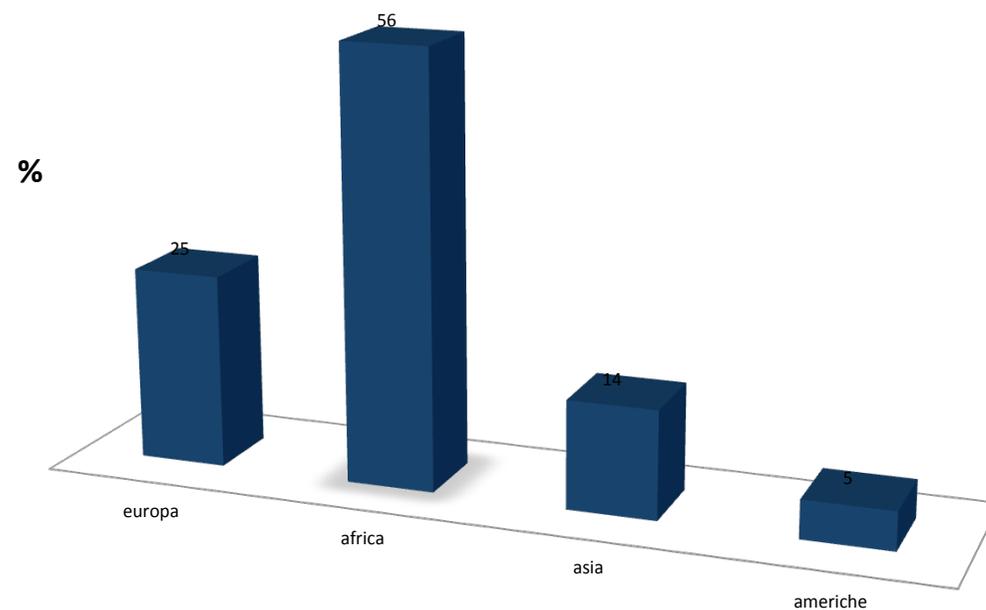
Distribuzione per patologia





2017

## Provenienza degli immigrati emoglobinopatici in Italia



Indagine eseguita su 299 pazienti  
**PROGETTO EMATOLOGIA – ROMAGNA**

Ravenna, 25 marzo 2017



L'immigrato generalmente non mette in atto strategie preventive verosimilmente per condizioni culturali ed economiche e si rivolge ai servizi socio-sanitari solo in **caso d'urgenza o di malattia conclamata**, quando cioè non può farne a meno.



# CONCLUSIONI

- L'alta frequenza dei disordini della emoglobina riflette la relativa resistenza dei portatori verso il *P.falciparum*.(1) *Weatherall DJ. Br J Haematol 2008*
- I cambiamenti demografici mondiali stanno modificando lo stato di salute dei popoli.
- Già oggi alcuni ematologi stanno affrontando questa nuova realtà specie per malattie genetiche per lo più sconosciute alla maggioranza.
- Le emoglobinopatie rappresentano la principale forma di immigrazione ematologica.
- In alcune nazioni ( Francia, Inghilterra) le emoglobinopatie hanno superato le più frequenti malattie genetiche ( emofilia, fibrosi cistica).



2017

Grazie per la vostra  
attenzione