

Consanguineità, malattie genetiche e popolazioni migranti



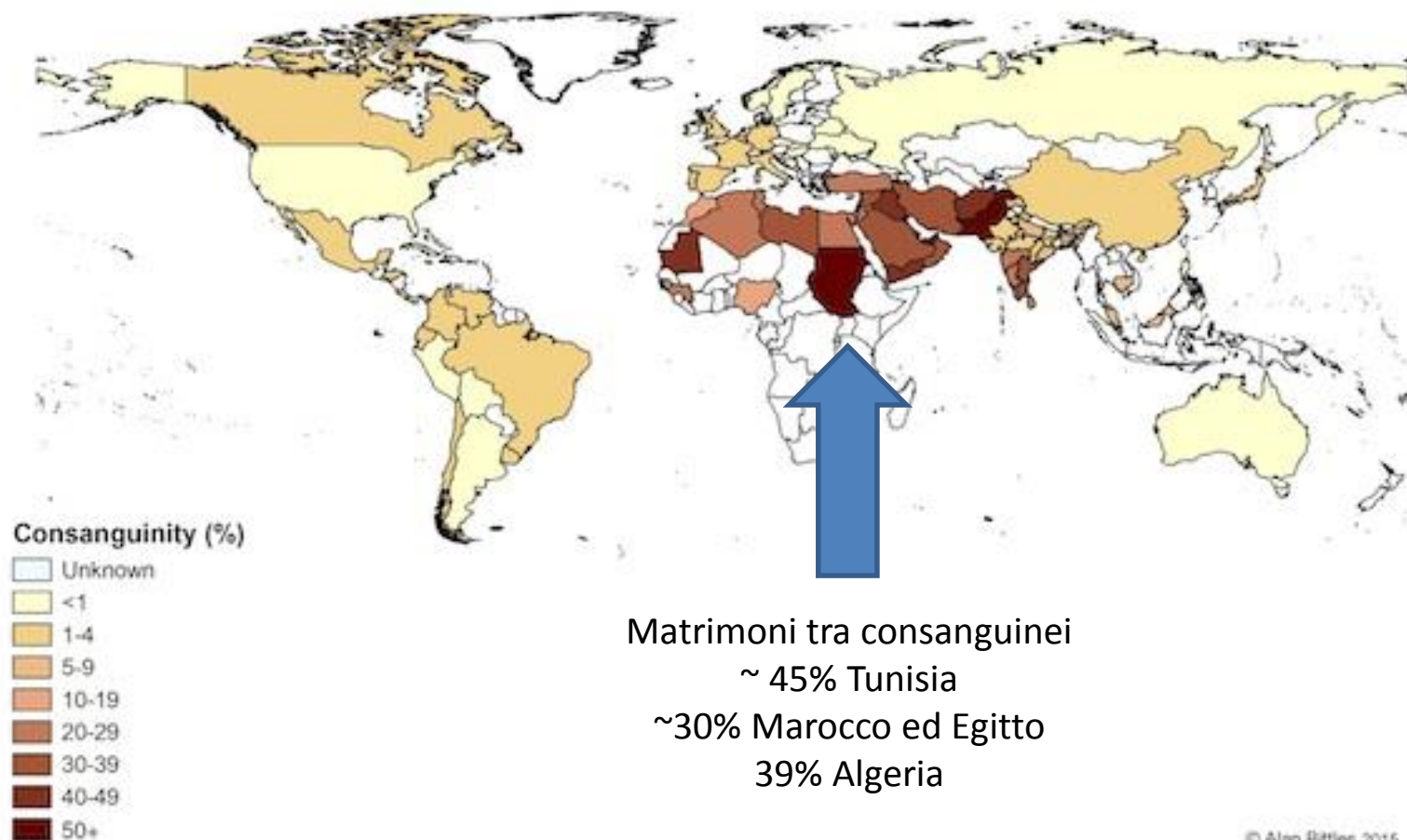
Annalisa Vetro, PhD

RTDa at Dept. Molecular Medicine

annalisa.vetro@unipv.it

Si stima che attualmente **il 20%** della popolazione mondiale viva in comunità che manifestano una preferenza per i matrimoni fra consanguinei e che almeno **l'8.5%** dei bambini abbia genitori consanguinei

L'attenzione sulla prevalenza e sulle implicazioni genetiche dei matrimoni tradizionali fra consanguinei è **umentata** recentemente anche in conseguenza dell'aumentato flusso di migranti nei paesi occidentali



Motivazioni a supporto delle unioni tra consanguinei

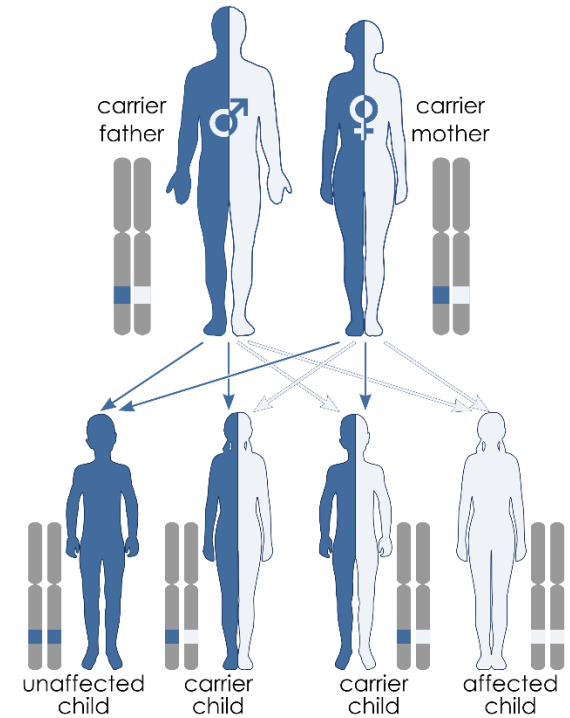
- Non-dispersione dei terreni e delle proprietà → **Le unioni fra consanguinei sono maggiori nelle aree rurali**
- Facilitazione negoziazioni “prematrimoniali”
- “Rafforzamento” della posizione femminile
- Rafforzamento legami familiari e sociali
- Maggiori garanzie di supporto per i membri “svantaggiati” della famiglia per ragioni di salute o economiche
- Mantenimento valori e cultura tradizionali

→ Il movimento verso aree urbane e l'indipendenza economica, così come un tasso di educazione più elevato, soprattutto delle donne, producono una riduzione dei matrimoni fra consanguinei

Genetic Implications

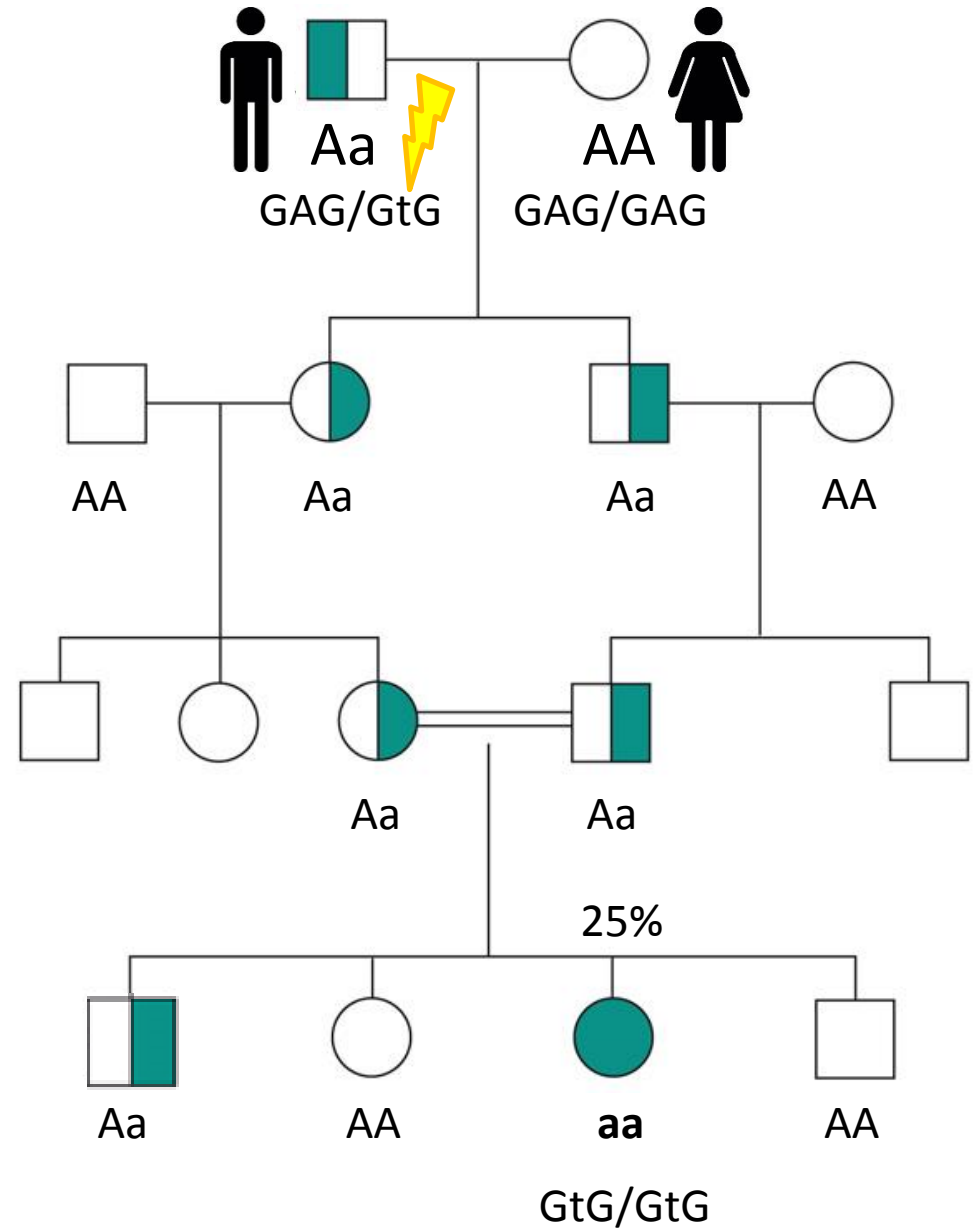
Le unioni fra consanguinei aumentano le possibilità che entrambi i membri della coppia siano portatori della stessa mutazione per una patologia recessiva

L'effetto è particolarmente evidente per patologie recessive rare, per le quali sarebbe improbabile, avere entrambi i partner portatori, a meno che questi non sia imparentati



..ATGGTGCATCTGACTCCT**GAG**GAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCT...

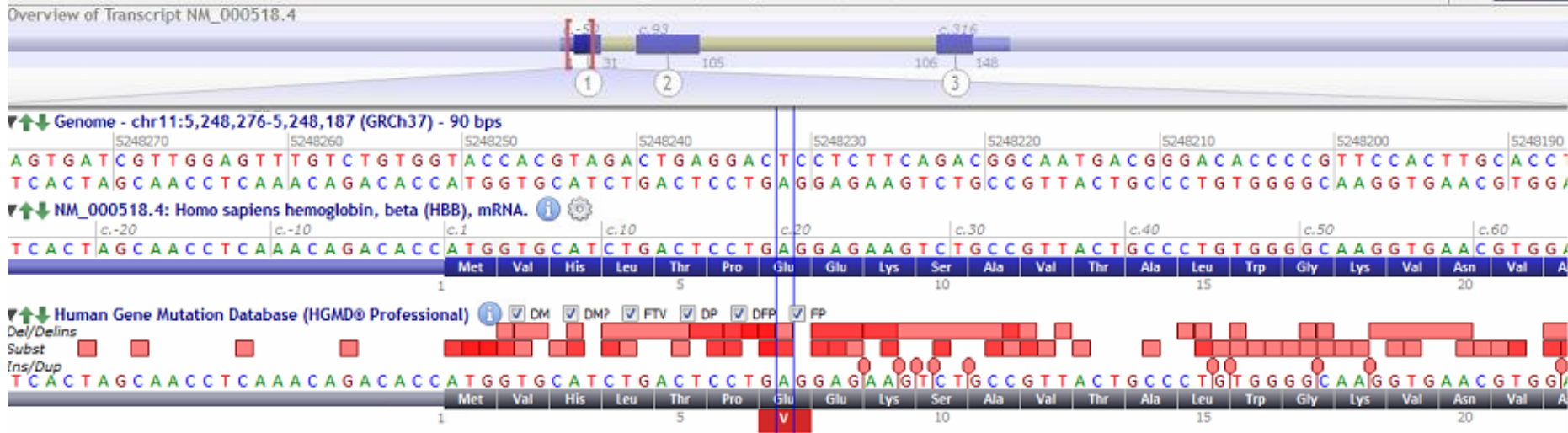
La probabilità che marito e moglie siano portatori (eterozigoti) della stessa mutazione genetica, trasmessa da un antenato comune, aumenta nelle unioni tra consanguinei



GAG = acido glutammico

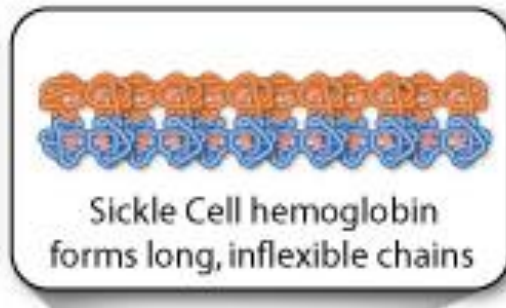
GtG = valina

HBB 11p15.4



Mutazioni di questo gene, allo stato recessivo sono responsabili della **beta-talassemia**

La specifica mutazione del codone 6 Glu>Val è responsabile dell'**anemia falciforme**



Quali sono i sintomi dell'anemia falciforme e della thalassemia?

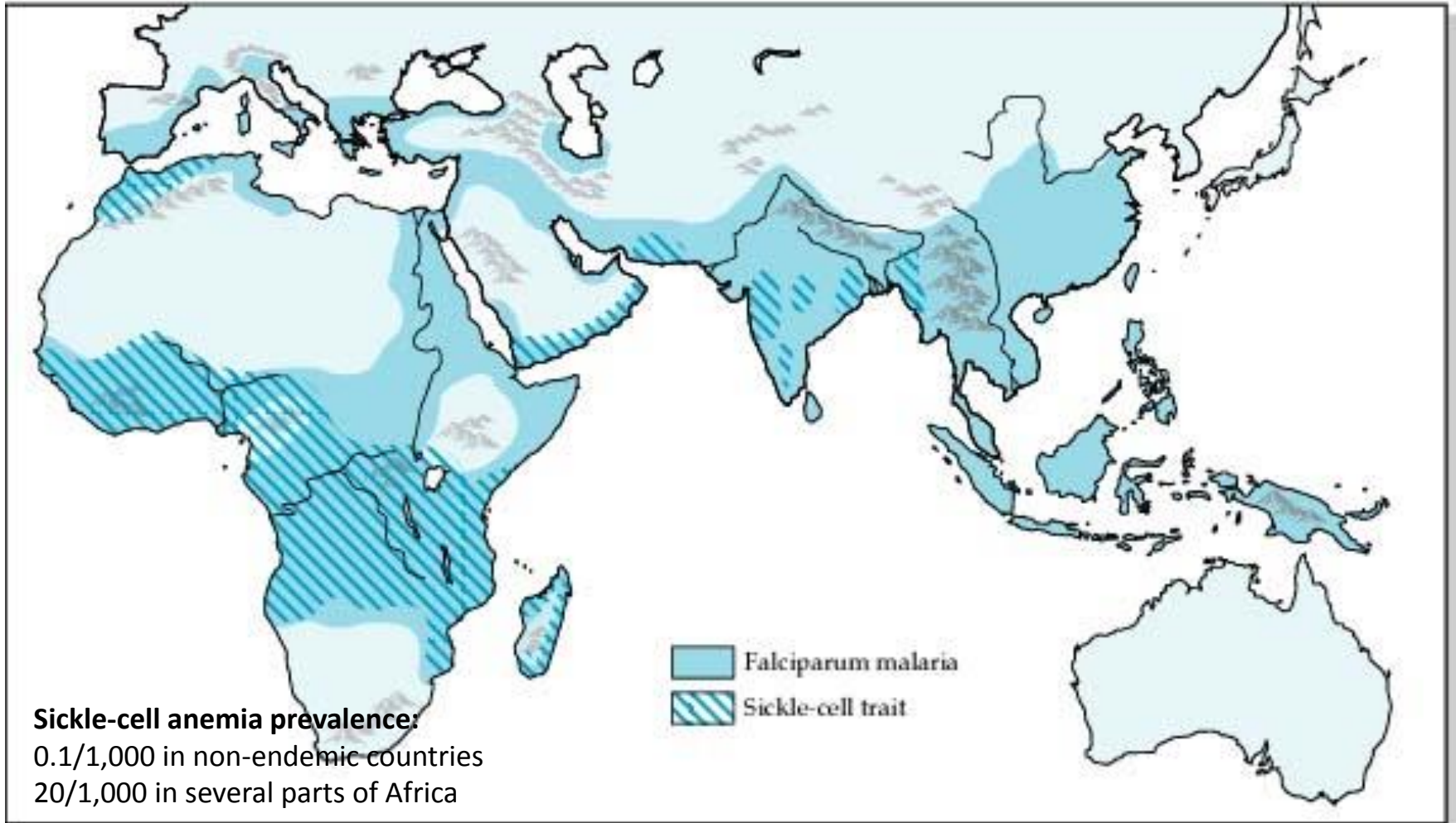
- **Anemia**, dovuta alla più facile emolisi dei globuli rossi malati, che muoiono in 10-20 giorni rispetto ai 120 giorni della norma. Il risultato è una carenza cronica di globuli rossi. Il paziente sperimenta affaticamento, **debolezza**, mancanza di fiato, **pallore**, **mal di testa**, difficoltà visive.
- **Crisi dolorose**, a insorgenza improvvisa e durata variabile. Sono dovute alle occlusioni causate dall'aggregazione di globuli malati che ostacolano il passaggio del sangue. Il **dolore** può essere avvertito a livello del **torace**, dell'**addome**, delle **articolazioni**. Le crisi sono abbastanza frequenti.
- **Splenomegalia/Epatomegalia, Ittero**
- **Infezioni**, si tratta di eventi frequenti perché la milza, organo coinvolto nelle difese immunitarie, viene danneggiata dai globuli malati.
- **Ritardo della crescita** per difficoltà ad alimentarsi e diarrea
- **Problemi della vista**
- **Edema alle mani e ai piedi**
- **Alterazioni scheletriche** (conseguenti ad alterazioni del midollo osseo)
- **Osteonecrosi**
- **Ischemie**

The hemoglobinopathies are the commonest, lifethreatening, monogenic disorders in the world (3–7%)

Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenges for hematologists in Europe

Irene Roberts, Mariane de Montalembert

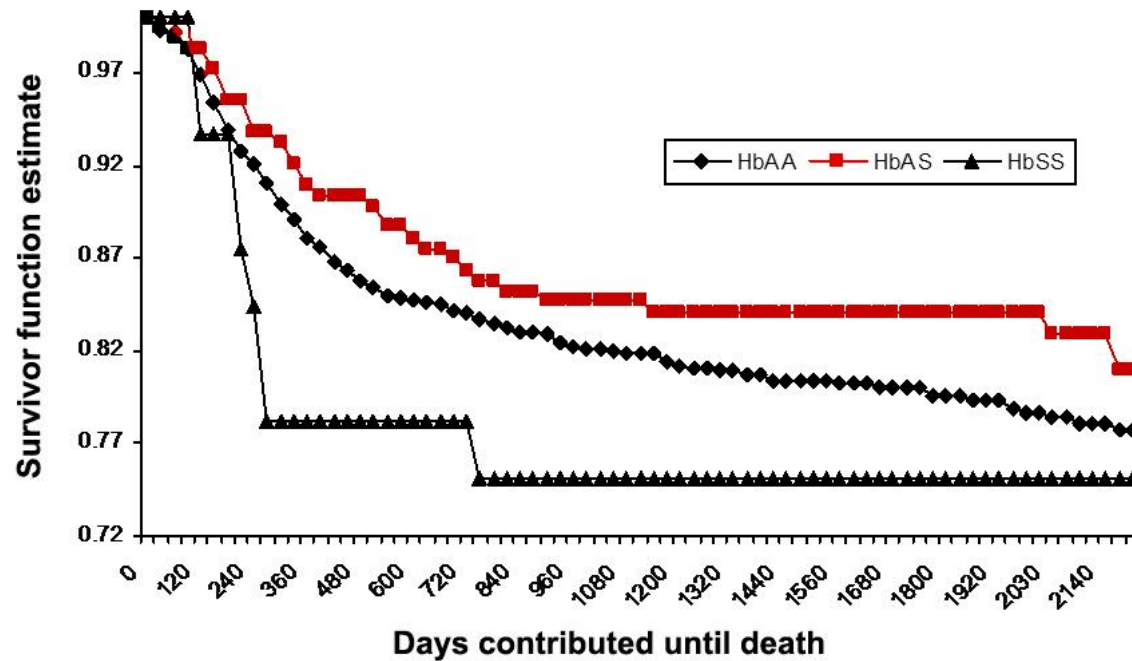
Department of Haematology, Imperial College London, UK (IR); Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Necker, Paris, France (MdM). E-mail: irene.roberts@imperial.ac.uk *Haematologica, 2007*



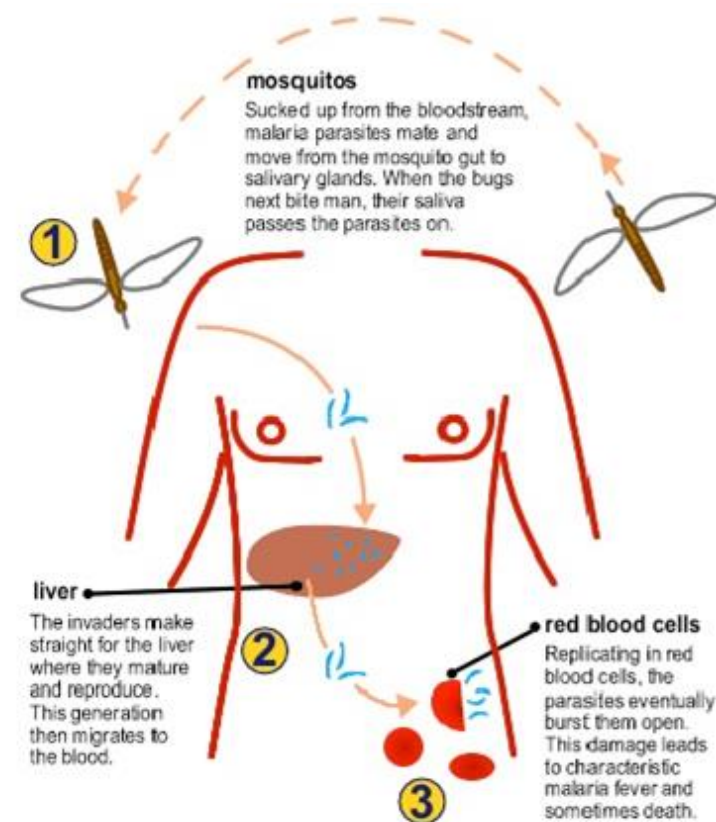
Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenges for hematologists in Europe

Irene Roberts, Mariane de Montalembert

Department of Haematology, Imperial College London, UK (IR); Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Necker, Paris, France (MdM). E-mail: irene.roberts@imperial.ac.uk Haematologica, 2007



Sickle-cell anemia prevalence:
0.1/1,000 in non-endemic countries
20/1,000 in several parts of Africa



L'aumento di persone provenienti dal Nord Africa e dal Sud Est asiatico che vivono nel nostro paese ha cambiato la geografia delle emoglobinopatie in Italia (<http://www.site-italia.org/>)

Registro regione Veneto 2000-2005 (RRRD)

135 nuovi pazienti pediatrici con anemia falciforme
98% sono migranti (nati all'estero o in Italia; 90% Africani)
Colombatti et al, 2008

Aumento degli stranieri tra i nuovi casi di anemia falciforme da 6.3% (1994) a 18% (2003) → **aumento casi omozigoti HbS/HbS**

Russo-Mancuso et al, 2003

Prevalence:

0.1/1,000 in non-endemic countries

20/1,000 in several parts of Africa

In fact, 19-27% of the African population bears the sickle cell gene.

In Italy: 2-13% in the Sicilian population.

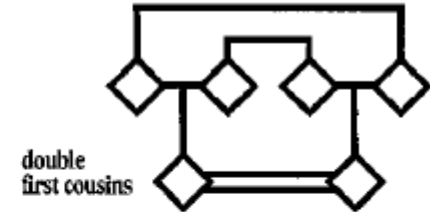


Mento et al. 2015

probability that their offspring will inherit identical copies of one or more detrimental recessive genes

B. Second degree relatives:

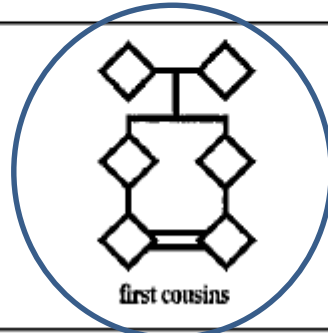
Proportion of genes in common: $1/4$
 F : $1/8$



C. Third degree relatives:

Proportion of genes in common: $1/8$
 F : $1/16$

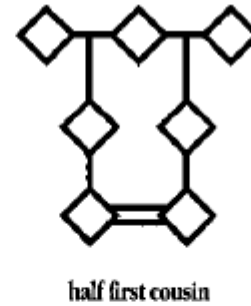
$1/8$ del
genoma in
comune



La loro prole
avrà il 6.25%
del genoma in
omozigosi

D. Fourth degree relatives:

Proportion of genes in common: $1/16$
 F : $1/32$

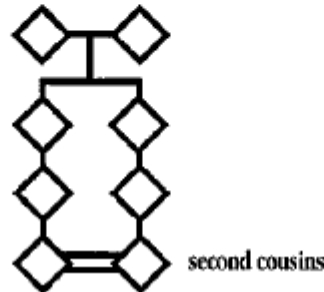


Coppie di cugini primi hanno un rischio aumentato del 1.7-2.8%, rispetto alla popolazione generale (**2-3% baseline risk**), di avere un figlio affetto da anomalie congenite/disordini genetici.

E. Fifth degree relatives:

Proportion of genes in common: $1/32$
 F : $1/64$

**F (the coefficient of inbreeding) is the probability that an individual has inherited both alleles of a pair from an identical ancestor, or the proportion of alleles for which the individual is homozygous.*



Inoltre, la mortalità perinatale nei figli di primi cugini è $\approx 3.5\%$ più alta rispetto ai figli di non consanguinei.

Bittles AH, Black ML 2010

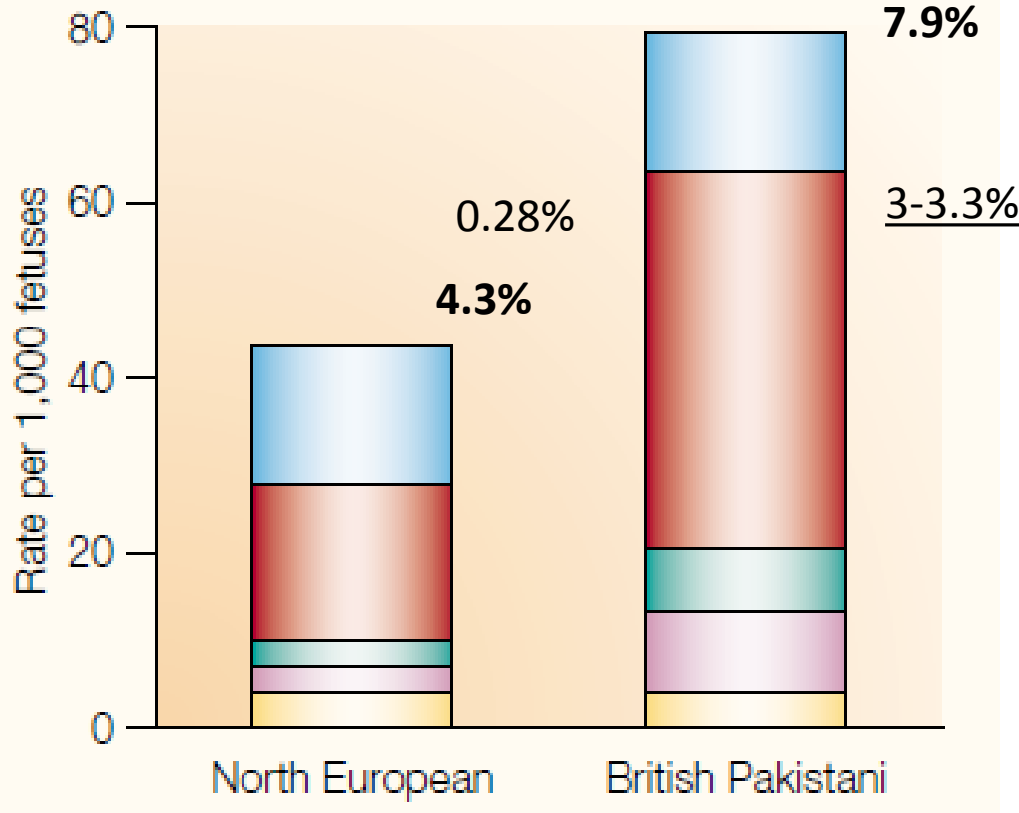
Genetic Implications

The *Birmingham birth study* (Bundey, S. & Aslam, H. 1993)

Coppie di consanguinei

0.4%

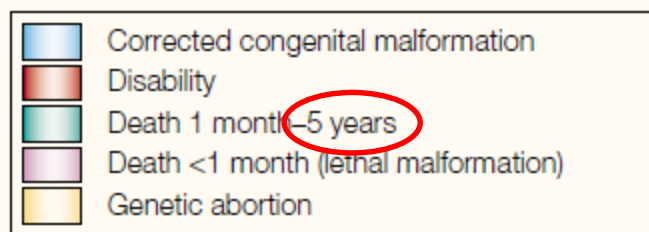
69%



Prevalenza di difetti congeniti/disordini genetici

Accertata/possibile base genetica ad eredità recessiva

3-3.3%



29 settembre 2015

Cosa succede nella nostra routine...

Buongiorno,
sapete dirmi qualcosa in tempi molto brevi su questa bambina?

Nome: xxxxxxxxxx

nata il xx/06/2012

morta il xx/09/2012

800 grammi a 32 settimane (IUGR, prematurità). sospetto di patologia mitocondriale.

è in corso un esame autoptico.

mi chiedevo se vi fosse anche qualche dato genetico della coppia, **consanguinei...**

la mamma è piombata ora **con gravidanza a termine e grave IUGR** (1700 g a 37 w).

se non l'abbiamo già fatto andrebbe discusso **rapidamente** il caso con i neonatologi perché temo che a giorni nascerà questo bambino da gestire. contattatemi pure sul cellulare.

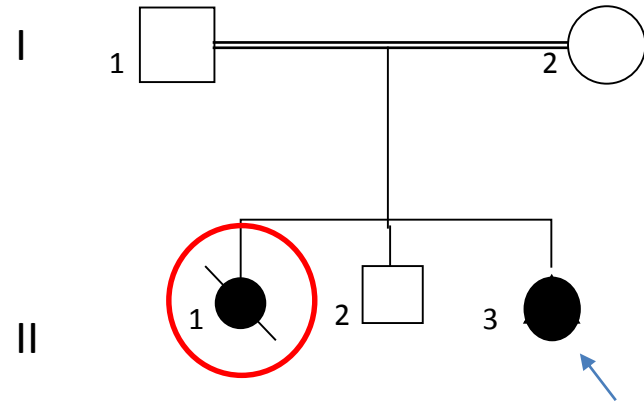
Grazie.



Casi di difficile inquadramento clinico

Famiglia egiziana, genitori primi cugini

- Severo IUGR (ritardo crescita)
- Sospetta ipoplasia torace
- Storia familiare positiva per «possibile patologia genetica»



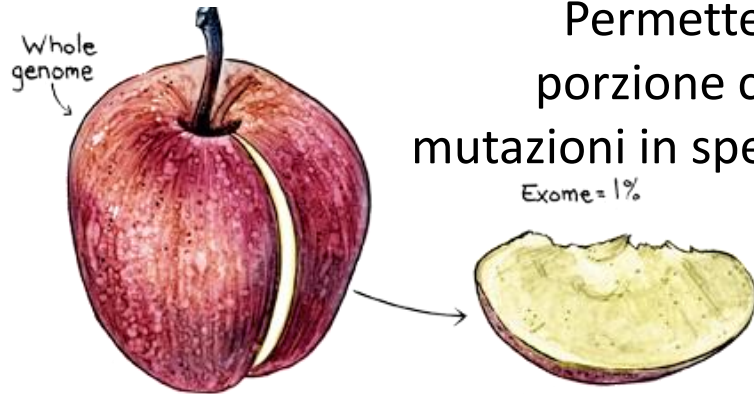
Precedente figlia della coppia:

- Severo IUGR
- Splenomegalia, Fibrosi epatica
- Anomalie padiglioni auricolari, dismorfismi
- Diarrea
- Infezioni intestinali e polmonari
- Morta all'età di 2 mesi
- Autopsia: accumulo ferro nei tessuti (fegato, pancreas, miocardio, surrene e tiroide)

→ emocromatosi neonatale? GRACILE syndrome? Zellweger syndrome??
Mitochondrial disorder?

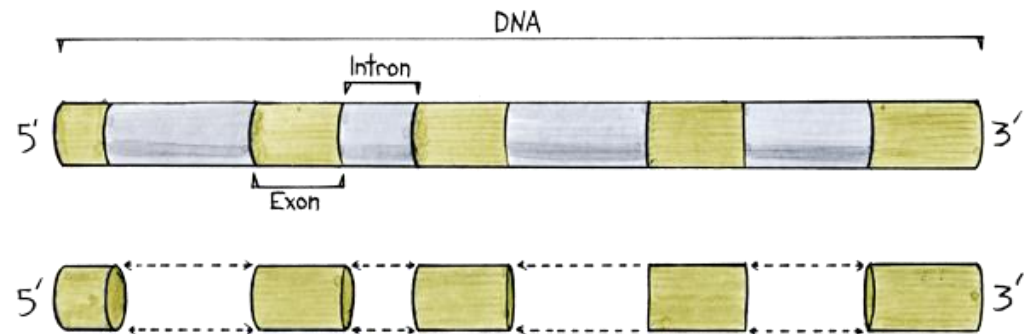
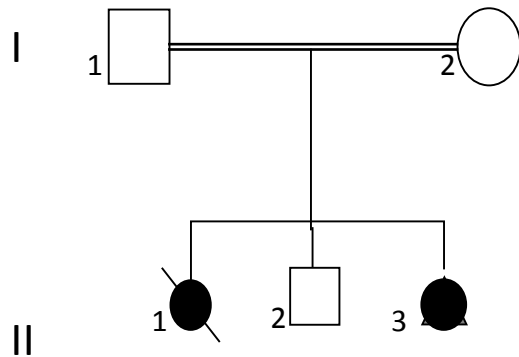


Sequenziamento Esoma



Permette di analizzare contemporaneamente tutta la porzione codificante del genoma (ca. 1-2%) e ricercare mutazioni in specifici geni o mutazioni che “segrehino” con la malattia all’interno della famiglia

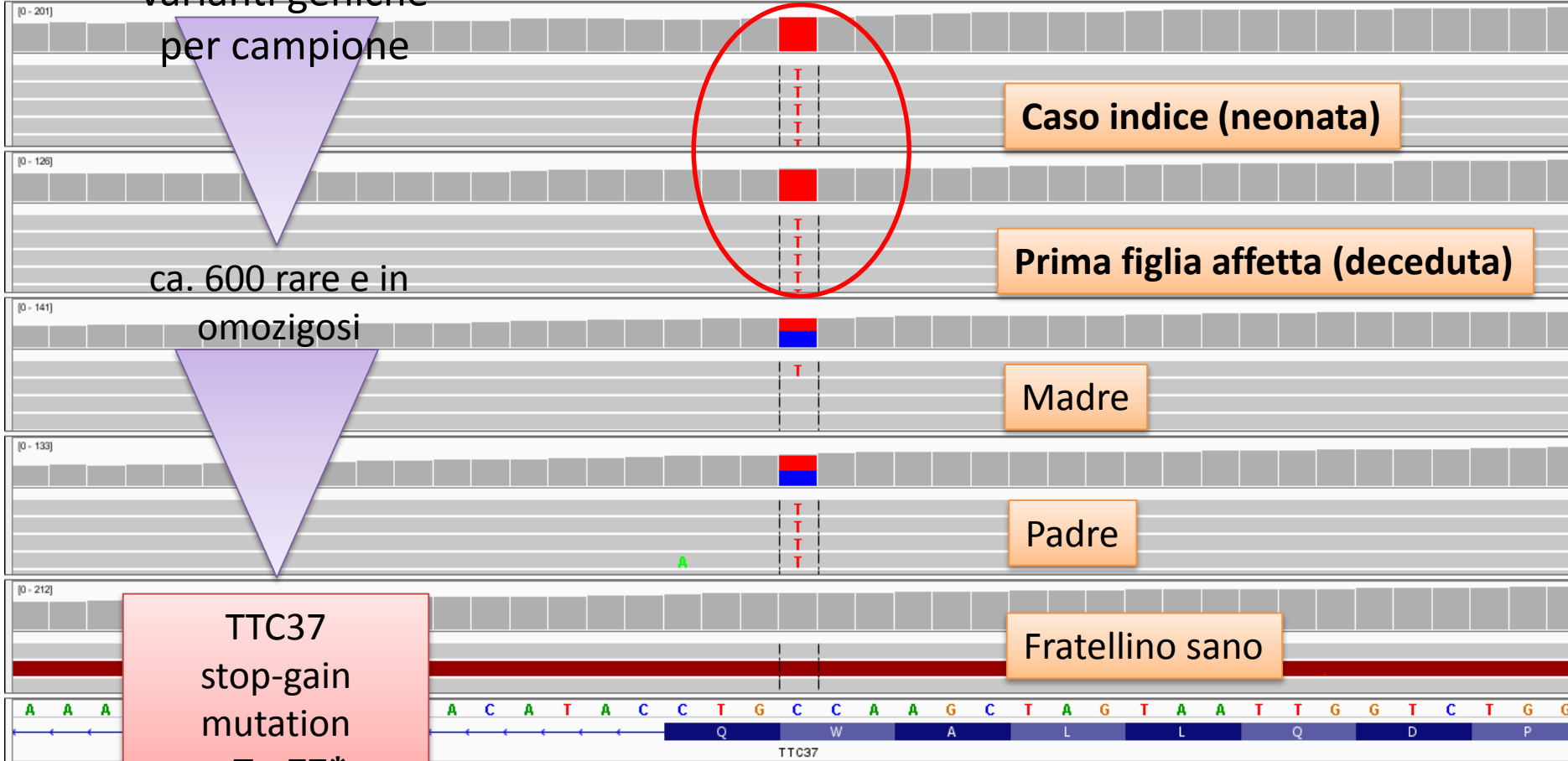
Strategia particolarmente efficace per patologie con molti geni coinvolti (eterogeneità genetica) o per le quali è difficile una diagnosi su base strettamente clinica (presentazione atipica, diagnosi prenatale, etc)



>15.000
varianti geniche
per campione

ca. 600 rare e in
omozigosi

TTC37
stop-gain
mutation
p.Trp77*



...CATACCTG**C**CAAGCTAGTAATT...

...CATACCTG**T**CAAGCTAGTAATT...

... CATACCTG**T**CAAGCTAGTAATT ...

...CATACCTG**T**CAAGCTAGTAATT...

Mutazioni recessive di *TTC37* (e di *SKIV2L*)
Sono responsabili della **Sindrome Trico-Epato-Enterica**

OMIM: #222470

Trichohepatoenteric Syndrome (THES) is a rare autosomal recessive disorder characterized by **intrauterine growth restriction, intractable diarrhea** in infancy requiring total parenteral nutrition, trichorrhexis nodosa-like hair morphology, **hepatopathy**, facial dysmorphism, and **immunodeficiency**

Liver disease affects about half of patients with extensive fibrosis or cirrhosis

Caratteristiche cliniche non specifiche:

IUGR

Ritardo di crescita

Anomalie non specifiche dei capelli

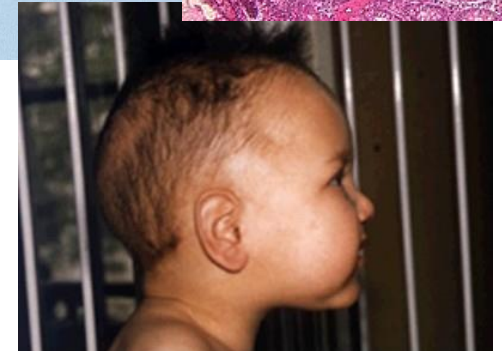
Diarrea

Epatopatia progressiva

→ diagnosi prenatale impossibile; diagnosi neonatale difficile

Nel nostro caso fenotipo più severo per stop codon → letale

Gene responsabile identificato solo recentemente (2010)!



Negli ultimi 15 anni il numero di stranieri immigrati e regolarmente residenti in Italia è costantemente cresciuto fino a superare i 5 milioni di unità, pari a oltre l'8% dell'intera popolazione (Istat)

Qual è la conseguenza?

Ci troviamo a fronteggiare con sempre maggior frequenza delle **patologie rare** per le quali non è sempre disponibile un immediato approccio terapeutico, soprattutto in mancanza di una diagnosi molecolare



“In populations that are highly endogamous, genetic counseling and screening should be offered with consideration of the genetic disorders that occur with higher frequency in that specific population”

Bennet et al, 2002

A ‘family orientated’ approach is suggested for communities in which consanguineous marriage is customary:
the diagnosis of an affected child in a branch of the extended family, signifies that the extended family **is at high genetic risk**

Modell and Darr, 2002

URGENT

Creare un **registro** dei casi che accedono alla consulenza genetica/analisi genetica (risolti e “irrisolti”)

Sensibilizzare i clinici al tema (difficoltà nell’offrire il counselling più appropriato)

Creare un **gruppo multidisciplinare** che supporti anche dal punto psicologico le famiglie con figli affetti da una patologia genetica anche successivamente alla comunicazione della diagnosi - Ricreare nel paese ricevente la comunità che viene a mancare rispetto al paese di origine



Grazie