

Ematologia
a cura di R. Galanello

Le Emoglobinopatie alla luce dei flussi migratori

R. GALANELLO, S. CAMPUS, R. ORIGA

2^a Clinica Pediatrica, Struttura Complessa Microcitemie ed altre Malattie Ematologiche, Ospedale Regionale per le Microcitemie, ASL 8, Università di Cagliari

Riassunto

Negli ultimi anni si è assistito ad un graduale e significativo incremento dei casi di emoglobinopatie tra i bambini extracomunitari in Italia, fenomeno correlato al parallelo aumento della presenza di immigrati provenienti da zone ad alto rischio. Fenotipi severi o incompatibili con la vita, prima non presenti o rari nel nostro Paese (soprattutto sindromi falcemiche ed alfa-talassemie da estesa delezione) hanno aumentato la loro frequenza. Appare perciò quanto mai opportuna l'attuazione di una strategia preventiva, basata sulla divulgazione di informazioni esaurienti alla comunità e sullo screening volontario e gratuito dei portatori sani, con eventuale possibilità di accesso alla diagnosi prenatale nelle gravidanze a rischio. Il percorso diagnostico è però spesso complicato dalla necessità di caratterizzare mutazioni nuove o non consuete e dalla maggiore frequenza di composti genetici anche rari (es. HbE/HbS e HbS/HbO Arabia) che da una parte richiede il ricorso sempre più frequente al sequenziamento genico, dall'altra rende difficile una sicura correlazione fenotipo-genotipo. Oltre a comprendere aspetti tecnico-laboratoristici, la formazione del personale sanitario coinvolto deve essere rivolta a eliminare pregiudizi e luoghi comuni e a fornire strumenti cognitivi, interpretativi e operativi in grado di permettere la gestione di questa nuova realtà.

Summary

During the recent years a gradual and significant increase of the hemoglobinopathies has been observed in Italy because of the large number of immigrants from areas where globin gene mutations are prevalent. Serious or lethal phenotypes, previously rare or not present in Europe (e.g. sickle cell syndromes and alpha thalassemia) are becoming a significant problem. Thus, setting up prevention strategies including information,

voluntary screening, carrier detection, and prenatal diagnosis in pregnancies at risk is now mandatory. However, the diagnosis of new hemoglobinopathies is often complicated by the wide genetic variability (high frequency of rare or unique mutations and compound heterozygotes such as HbE/HbS and HbS/HbO Arabia) which requires the extensive use of DNA sequencing and makes difficult the genotype-phenotype correlation. Moreover, physicians should be aware of and sensitive to the educational, geographic, linguistic, and cultural barriers that interfere with achieving optimal health status and the knowledge of physicians about these disorders should be empowered.

Dagli anni '80 anche l'Italia, prima interessata solo marginalmente, ha iniziato ad essere meta di flussi migratori dal Terzo Mondo e dall'Europa dell'Est e si è trovata a confrontarsi con i molteplici aspetti associati al fenomeno immigrazione. Dal punto di vista sanitario, il profilo di salute degli immigrati è caratterizzato da condizioni di sofferenza dovuta a fragilità sociale, accoglienza inadeguata e accessibilità non diffusa. Nonostante ci siano stati apprezzabili miglioramenti nelle politiche sanitarie e nell'impegno contro le disuguaglianze nella salute negli ultimi dieci anni, ancora c'è molto da fare (IX Consensus sull'Immigrazione, VII Congresso Nazionale SIMM, 2006). Su questo mutato contesto sociale si inserisce il rinnovato interesse per le emoglobinopatie, di frequente riscontro fra gli immigrati.

Aspetti socio-demografici

Dal Dossier Statistico Immigrazioni 2005 della Caritas Italiana e da dati

del Ministero dell'Interno, 2.402.157 risultano essere gli stranieri che soggiornano legalmente in Italia (18% in più rispetto al 2004). Solo nell'ultimo anno ci sono stati 130.000 arrivi di cui 88.000 per ricongiungimenti familiari mentre ben 80.000 sono i nati, sempre nell'ultimo anno, da genitori entrambi di altra nazionalità (dati tratti dal sito internet www.istat.it e www.dossierimmigrazione.it).

La popolazione straniera residente, egualmente ripartita fra maschi e femmine (51% vs. 49%), è distribuita in maniera non omogenea nel territorio italiano localizzandosi per lo più nel nord Italia (63%) e al centro (24%). Secondo i dati ufficiali, l'Italia meridionale e insulare rende conto del restante 13%, ma è da sottolineare che qui la grande maggioranza degli immigrati arriva e permane temporaneamente prima di emigrare al nord. La percentuale sulla popolazione residente locale ha quasi raggiunto in alcune regioni la media europea che è oltre il 5% (Fig. 1).

Volendo definire meglio la provenienza dei flussi migratori, circa il 46% giunge dall'Europa (specialmente Europa dell'Est), il 26% dall'Africa, il 17% dall'Asia, il 10% dall'America e meno dell'1% dall'Oceania. La distribuzione, come si può notare, è differente nelle varie regioni d'Italia (Fig. 2).

Nella maggior parte dei casi gli immigrati si ritrovano a vivere in condizioni di disagio ed inferiorità che traggono origine spesso dalla loro condizione socio-culturale svantaggiata e dalla ristrettezza economica nella quale i più vivono. Le difficoltà relazionali-comunicative, indotte anche dalle diversità linguistiche, e la discriminazione da parte della so-

Fig. 1. Percentuale di immigrati residenti nelle città principali rispetto alla totalità della popolazione residente (dal Dossier Statistico Immigrazioni 2005 della Caritas Italiana e dati del Ministero dell'Interno).

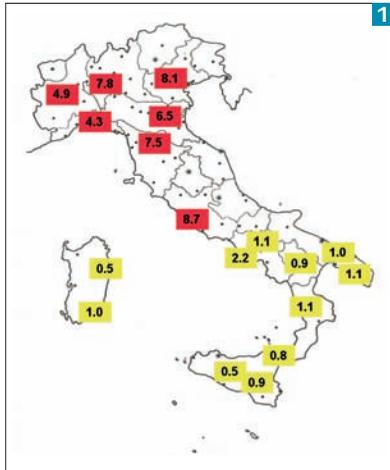


Fig. 2. Provenienza degli immigrati per macroaree (dal Dossier Statistico Immigrazioni 2005 della Caritas Italiana e dati del Ministero dell'Interno).



cietà rendono ancora più difficoltoso il processo di integrazione. È importante sottolineare che se gli immigrati provenienti dai Paesi poveri vivono in condizioni di isolamento economico, sociale e relazionale è anche a causa delle barriere giuridiche e burocratiche esistenti (vedi Aspetti normativi e Aspetti relazionali e culturali).

In questo contesto si inserisce la frequenza con cui vanno incontro a particolari problemi sanitari. In primo luogo le malattie infettive prevenibili. Talvolta legate all'inadeguata copertura vaccinale raggiunta all'interno di "gruppi a rischio", queste trovano maggiore diffusione soprattutto a causa di precarie condizioni igienico-sanitarie. Per gli stessi motivi troviamo più spesso parassitosi e malattie cutanee favorite anche dalla contemporanea presenza di carenze nutrizionali multiple. Oltremodo elevate sono le lesioni da maltrattamento, gli infortuni sul lavoro e il disagio psico-sociale responsabile spesso di patologie neuropsichiatriche. La provenienza degli immigrati da aree in cui le emoglobinopatie

sono particolarmente frequenti ed eterogenee, fa sì che queste patologie rappresentino un altro rilevante problema sanitario.

Aspetti clinico-epidemiologici

Le emoglobinopatie sono caratterizzate da un'alterazione qualitativa e/o quantitativa della sintesi di una o più catene globiniche che costituiscono la molecola dell'emoglobina (Steinberg et al., 2001).

Come conseguenza di sostituzioni nucleotidiche le globine possono essere: strutturalmente normali ma quantitativamente ridotte (mutazioni talassemiche) o strutturalmente alterate per sostituzione o perdita di aminoacidi (varianti emoglobiniche). In alcuni casi le alterazioni qualitative e quantitative coesistono e si hanno perciò varianti strutturali con sintesi ridotta. Un esempio è rappresentato dalla HbE (cd 26 G→A Glu→Lys) che è particolarmente frequente nel Sud Est Asiatico (Weatherall e Clegg, 2001).

Fino ad oggi sono state descritte (ve-

di Globin Gene Server all'indirizzo www.globin.cse.psu.edu):

- 832 varianti emoglobiniche;
- 336 mutazioni talassemiche;
- 43 emoglobinopatie talassemiche.

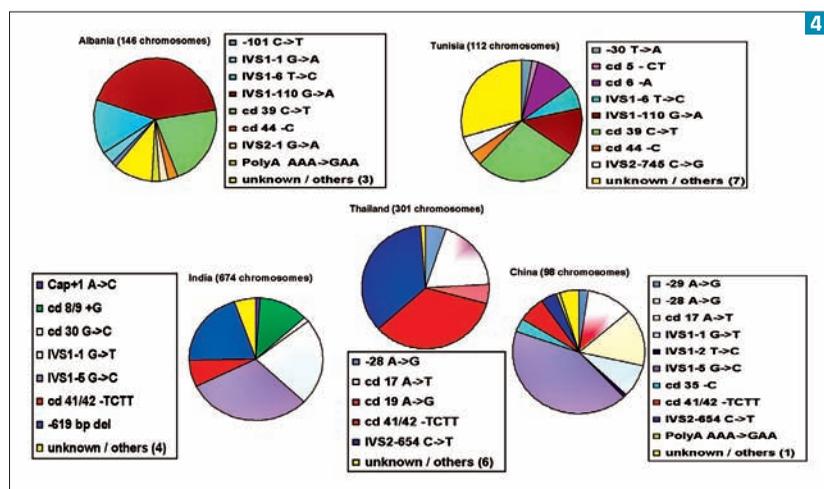
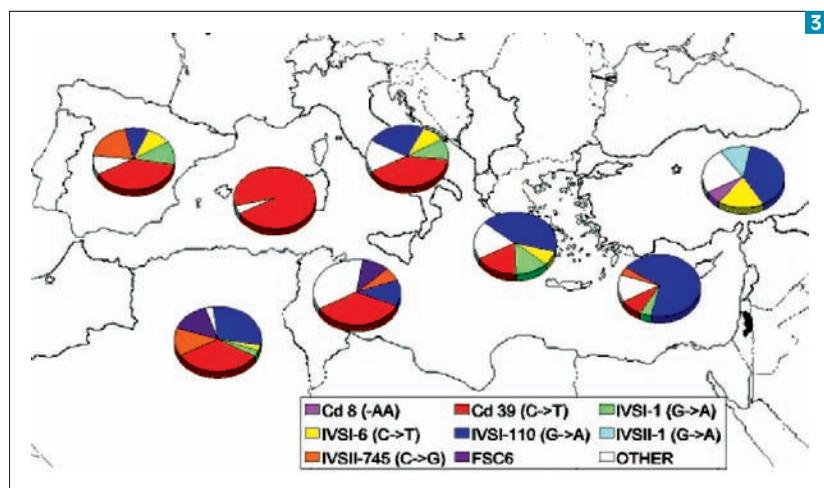
Queste mutazioni sono variamente rappresentate nel mondo con un'epidemiologia tipica di ogni zona (Angastiniotis et al., 1998).

Le beta-talassemie sono estremamente eterogenee da un punto di vista molecolare e sono dovute in genere a mutazioni puntiformi nel gene beta-globinico. Tre sono i quadri clinici risultanti da mutazioni beta-talassemiche: il portatore (cl clinicamente silente ed a livello ematologico caratterizzato da riduzione di MCV e MCH ed aumento della HbA₂), la talassemia major (grave anemia trasfusione-dipendente) e la talassemia intermedia (un'anemia grave-moderata non trasfusione-dipendente). Pur essendo state descritte oltre 200 mutazioni beta-talassemiche, una caratteristica della beta-talassemia è che in ogni popolazione esiste un numero limitato di mutazioni specifiche (Fig. 3).

Ad esempio in Italia le mutazioni cd 39 C→T, IVS1-110 G→A, IVS1-1 G→A e IVS1-6 C→T rappresentano circa il 90% di tutte le mutazioni beta-talassemiche. La conoscenza di queste mutazioni popolazione-specifiche semplifica notevolmente la diagnosi molecolare consentendo di utilizzare set di sonde molecolari specifiche per ogni popolazione. Per ogni etnia è quindi possibile identificare un particolare pannello di mutazioni che ricorre più frequentemente in quella popolazione (Fig. 4).

Le α -talassemie sono il risultato nella maggior parte dei casi di delezioni più o meno estese dei geni globinici ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$). Si riconoscono quattro

Fig. 3. Principali mutazioni nel Bacino del Mediterraneo.



quadri clinici dovuti a delezione di uno ($-\alpha/\alpha$, portatore silente), due ($-\alpha/-\alpha$ oppure $--/\alpha\alpha$, portatore eterozigote α^+ o α^0), tre ($-\alpha/--$, malattia da HbH) o quattro ($--/--$, idrope fetale da Hb di Bart) geni che codificano per le catene α . Accanto alle forme da delezione, esistono più raramente α -talassemie da non delezione dovute a mutazioni puntiformi a carico dei geni α -globinici. Tra queste

va ricordata la sostituzione TAA \rightarrow CAA nel codon terminale del gene α_2 , che dà origine alla Hb Constant Spring, particolarmente frequente nelle popolazioni del Sud Est asiatico (Fucharoen et al., 1997).

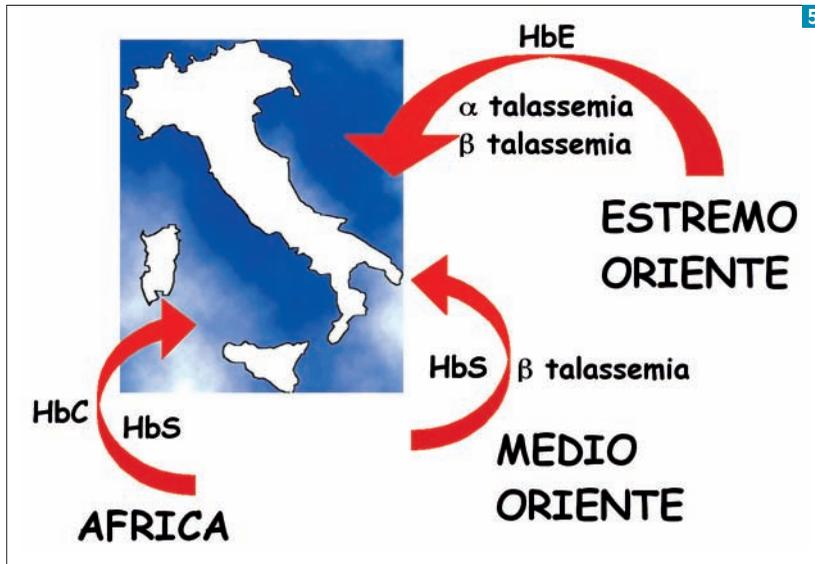
Lo stato di portatore di α -talassemia dal punto di vista ematologico si caratterizza per la presenza di riduzione di MCV ed MCH con HbA₂ e HbF normali. La malattia da HbH

è un'anemia emolitica microcitica ed ipocromica di gravità moderata, mentre l'idrope fetale da Hb di Bart è una forma molto severa di anemia, incompatibile con la vita extrauterina e che può determinare nella madre gravi quadri di gestosi gravidica.

Diffuse prevalentemente nei Paesi del Sud-Est asiatico, si ritrovano in misura minore nei Paesi mediterranei. Esiste tuttavia un'importante differenza nella frequenza dei genotipi nelle varie regioni. Infatti se nel Bacino del Mediterraneo è presente quasi esclusivamente la delezione di un singolo gene α globinico (aplotipo $-\alpha$), questo non è altrettanto vero nei Paesi del Sud Est asiatico dove la relativa frequenza della delezione in cis di entrambi i geni α (aplotipi $--_{SEA}$, $--_{FIL}$) rende possibile, in omozigosi, gravidanze a rischio di idrope fetale con Hb di Bart ($--/--$).

Negli immigrati tra le varianti emoglobiniche più importanti per frequenza e gravità troviamo l'HbS. La sostituzione dell'acido glutammico con la valina nella posizione 6 della catena β , induce, in presenza di ridotta tensione parziale di ossigeno (pO_2) a livello tissutale, una modificazione conformazionale dell'Hb che tende a polimerizzare sotto forma di fibre all'interno del globulo rosso. Le fibre provocano rigidità e trasformazione a falce delle emazie con occlusione dei capillari. Le sindromi falcemiche, che comprendono l'omozigosi per HbS e l'interazione HbS- β talassemia, sono delle condizioni cliniche gravi caratterizzate da crisi dolorose, spesso localizzate agli arti, necrosi asettica dell'osso, sequestri splenici e infarti polmonari con sviluppo di un quadro di ipertensione polmonare. L'anemia falciforme che è molto frequente nell'Africa centro orientale e Medio Oriente, in

Fig. 5. Flussi migratori ed emoglobinopatie.



Italia è presente perlopiù nelle isole (Schnog et al., 2004).

L'HbE, comune nel Sud Est asiatico dove raggiunge frequenze fino al 60%, è caratterizzata dalla sostituzione di lisina con acido glutammico nella posizione 26 della catena β . Questa mutazione in omozigosi è caratterizzata clinicamente da lieve anemia emolitica, mentre in interazione con la beta-talassemia dà luogo a quadri clinici variabili da talassemia intermedia a talassemia major (Premawardhena et al., 2005). L'HbC, variante strutturale comune nell'Africa del Nord e Sub-Sahariana, è dovuta invece alla sostituzione dell'acido glutammico con la lisina nella posizione 6 della catena β . L'emoglobina essendo meno solubile tende a cristallizzare dando luogo a lieve anemia emolitica in omozigosi.

Gli eterozigoti per HbE e HbC non presentano alcuna manifestazione clinica. I portatori di HbS invece vanno incontro più frequentemente

dei soggetti normali a complicanze quali: frequenti infezioni delle vie urinarie nel corso della gravidanza, alterazione nella capacità di concentrare le urine, ematuria.

Fatta questa premessa è facile capire come la distribuzione geografica delle emoglobinopatie non sia statica ma risenta fortemente dei flussi migratori. Questa condizione comporta infatti un aumento del numero di mutazioni tipiche di una determinata regione rendendo ancora più variegato lo scenario nelle singole aree. In Italia ad esempio è sempre maggiore il numero di soggetti eterozigoti per mutazioni che non sono tipiche della popolazione locale ma sono state introdotte dalle relativamente recenti immigrazioni. A titolo di esempio ricordiamo l'HbC, l'HbS, l'HbE, ed alcune mutazioni talassemiche a carico di geni α o β (-_{SEA}, --_{Fil}, Hb Constant Spring, IVS1-5 G→C, IVS2-654 C→T (Fig. 5).

Queste considerazioni assumono maggior rilievo se si considera che

la maggior parte degli stranieri giunge in Italia in età fertile. Dal Dossier Statistico Immigrazioni 2006 della Caritas Italiana e da dati del Ministero dell'Interno risulta come i soggetti di età compresa fra i 15 e i 44 anni rappresentino infatti ben il 70% della popolazione straniera residente (solo il 47,5% degli italiani, invece, si colloca in quella fascia).

Diagnostica

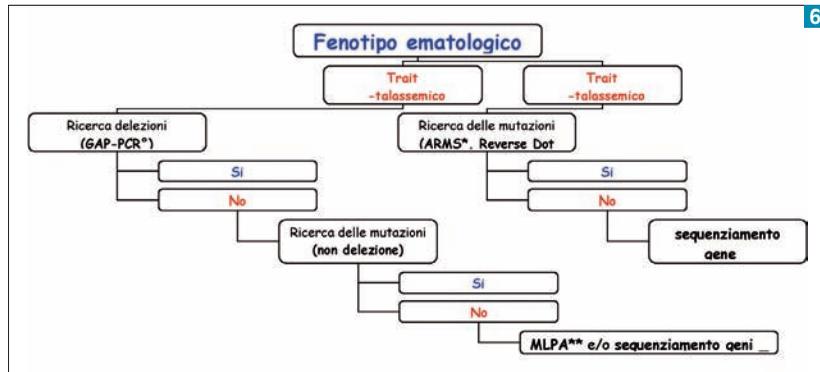
Un'efficace prevenzione delle emoglobinopatie si basa sull'identificazione di tutti i portatori all'interno di una popolazione a rischio. Questo processo è di facile attuazione in regioni, come la Sicilia e la Sardegna, Piemonte, Lazio, Lombardia e Delta del Po, nelle quali le emoglobinopatie hanno grande diffusione ed esistono già ben definiti interventi preventivi.

Attualmente l'identificazione dei portatori di beta-talassemia viene eseguita mediante *screening* ematologico che prevede la valutazione del volume corpuscolare medio (MCV), del contenuto medio di emoglobina (MCH) e della sua analisi qualitativa e quantitativa con HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Il riscontro di riduzione di MCV (< 79 fl) e di MCH (< 27 pg) e l'aumento dell'HbA₂ (> 3,5%) caratterizza i portatori tipici del *trait* β -talassemico (Cao et al., 1998; Galanello et al., 2003).

Nelle coppie a rischio, formate cioè da due portatori, si esegue la caratterizzazione molecolare con metodiche basate sulla reazione di amplificazione del DNA [ARMS (*Amplification Refractory Mutation System*), *Reverse Dot Blot*] per definire le mutazioni beta-talassemiche.

Fig. 6. Carta di flusso per la definizione dei genotipi talassemici.

° Gap-PCR = *Gap-Polymerase Chain Reaction*; * ARMS = *Amplification Refractory Mutation System*; ** MLPA = *Multiplex Ligation Probe dependent Amplification*



L'analisi molecolare è resa possibile dalla disponibilità di sonde complementari alle più comuni mutazioni che non rendono necessario, nella maggior parte dei casi, il sequenziamento del gene. La caratterizzazione della mutazione è essenziale nei casi in cui venga richiesta la diagnosi prenatale (DP), che può così essere eseguita in epoca precoce (~ 11° settimana). Nei Paesi che si affacciano nel Bacino del Mediterraneo, data la rarità della delezione in cis del gene α (aplotipo --^{MED}) nella popolazione autoctona, non esiste invece l'indicazione a eseguire lo *screening* dei portatori di alfa-talassemia. Il quadro clinico più rilevante, la malattia da HbH, per la sua moderata gravità non necessita di prevenzione e praticamente è nullo il rischio di idrope fetale (Origa et al., 2006). Invece la relativamente elevata frequenza degli aplotipi (--) al locus alfa (--^{SEA}, --^{Fl}) in alcune popolazioni del Sud-Est asiatico o dell'Hb *Constant Spring* rende oggi possibile anche in Italia la nascita di feti idropici. Questa condizione renderebbe necessario lo *screening* molecolare dei portatori di alfa-talassemia negli immigrati da regioni a rischio. A livello ematologico la presenza di alfa-talassemia

può essere sospettata nei soggetti con microcitosi, ipocromia, normali valori di HbA2 ed F, sideremia e transferrina normali. La definizione del genotipo al *locus* alfa si avvale di tecniche [come la GAP-PCR (*Gap-Polymerase Chain Reaction*)] che permettono l'identificazione di delezioni geniche più o meno estese (Galanello et al., 1998). Qualora queste non fossero presenti, si procede alla ricerca delle più comuni mutazioni puntiformi (forme da non delezione) prima di ricorrere al sequenziamento genico o a tecniche di biologia molecolare alternative come l'MPLA (*Multiplex Ligation Probe dependent Amplification*) (Old et al., 2005).

Le varianti emoglobiniche vengono evidenziate con le comuni tecniche elettroforetiche o con HPLC e successivamente caratterizzate con esami di secondo livello (test di falcizzazione per HbS, analisi molecolare dei geni globinici) (Galanello et al., 2003).

È facile capire come le mutate caratteristiche della popolazione residente (immigrati) impongano delle modifiche all'approccio diagnostico. Se sostanzialmente resterà invariato lo *screening* ematologico che mira all'identificazione dei portatori di beta-talassemia diverso sarà l'approc-

cio molecolare. Le mutazioni ricorrenti fra i diversi gruppi di immigrati rendono necessario l'utilizzo di set di sonde popolazione-specifiche che ne consentano così l'identificazione. In assenza di queste si dovrà ricorrere direttamente al sequenziamento del gene. La strategia diagnostica da adottare è riportata in Figura 6.

Un aspetto importante è legato al fatto che gli immigrati sono prevalenti in regioni del Nord e Centro Italia dove le emoglobinopatie non sono frequenti e c'è minore esperienza nella loro prevenzione. Si rende perciò necessaria la predisposizione di programmi di formazione del personale di laboratorio nel campo delle emoglobinopatie.

Comune è anche la nascita di bambini affetti da genitori stranieri non informati. Questo è il risultato sia delle barriere linguistiche, che limitano fortemente la comprensione, sia dell'accessibilità alle strutture sanitarie a cui si aggiunge l'impreparazione del personale ad agire in modo competente in un contesto multietnico.

Altri problemi che dovranno essere affrontati alla luce del nuovo contesto sociale riguardano l'identificazione del momento ottimale per lo *screening* (prematrimoniale o antenatale) e l'utenza a cui questo deve essere esteso (tutta la popolazione o gruppi selezionati). La scelta è influenzata da diversi fattori come la frequenza delle emoglobinopatie, l'eterogeneità genetica, le risorse disponibili, nonché fattori sociali, culturali e religiosi. Conoscere la frequenza e l'eterogeneità delle emoglobinopatie in una popolazione "a rischio" è un prerequisito critico nella pianificazione di un'adeguata strategia di individuazione dei portatori e nella selezione delle più utili metodiche di laboratorio.

Terapia

La difficoltà di attuazione di strategie preventive legata sia alla carenza di informazione sia a peculiarità religioso-culturali e il conseguente aumento dei pazienti con emoglobinopatie avrà verosimilmente delle ripercussioni anche nel campo della terapia. È da attendersi infatti un progressivo incremento delle necessità di sangue, cui, almeno per il momento non corrisponde un incremento dei donatori e delle donazioni, e possibili modifiche nella richiesta di emocomponenti in funzione della distribuzione geografica dei vari emogruppi.

Il presidio terapeutico fondamentale nel trattamento della talassemia e delle forme più gravi di emoglobinopatia è infatti costituito dalla trasfusione di sangue. Obiettivo della terapia trasfusionale è quello di correggere l'anemia per prevenire l'insorgenza della cardiomiopatia congestizia assicurando al paziente una crescita e uno sviluppo regolari e una buona qualità di vita. Bloccando poi l'eccessiva attività del midollo osseo, le trasfusioni riducono le alterazioni scheletriche e contrastano l'eccessivo ingrandimento della milza. Conseguenza delle ripetute trasfusioni è l'emosiderosi. Il ferro in eccesso, infatti, non può essere eliminato fisiologicamente dall'organismo, e essendo altamente reattivo, è capace di generare radicali liberi che possono danneggiare le membrane lipidiche, determinando morte cellulare e fibrosi. Il fegato può accumulare grandi quantità di questo metallo senza manifestare segni clinici di danno per lungo tempo, mentre organi particolarmente suscettibili all'azione dannosa del ferro sono le

ghiandole endocrine (ipofisi, tiroide, paratiroide e pancreas) e il cuore. Al fine di rimuovere in modo efficace il ferro in eccesso, i pazienti vengono sottoposti ad una regolare terapia chelante, tradizionalmente con l'utilizzo per via parenterale lenta della desferrioxamina e, attualmente, anche con l'impiego dei chelanti orali deferiprone e deferasirox (Cohen et al., 2004). L'uso regolare dei chelanti ha significativamente migliorato la prognosi dei pazienti talassemici prevenendo e riducendo la gravità delle complicanze e prolungando notevolmente la sopravvivenza (Borgna-Pignatti et al., 2004). Notevoli progressi si sono avuti nella valutazione del sovraccarico di ferro nel fegato e nel cuore con l'introduzione di metodiche non invasive, quali lo SQUID (*Superconducting QUantum Interference Device*) e la risonanza magnetica nucleare che consentono anche un accurato monitoraggio della terapia ferrochelante (Cohen et al., 2004).

Nonostante i progressi della terapia convenzionale, l'unica possibilità di cura dalla talassemia è attualmente rappresentata dal trapianto di midollo osseo allogenico che, quando il donatore sia un familiare HLA identico, permette una sopravvivenza libera da malattia in oltre il 90% dei pazienti in funzione dell'età e dell'assenza di fattori di rischio quali storia di ferrochelazione inadeguata o irregolare, epatomegalia e presenza di fibrosi portale all'istologia epatica. Comunque, la probabilità di trovare un donatore HLA identico nella famiglia è inferiore al 30%. In tutti gli altri casi il trapianto di midollo viene effettuato da donatore volontario compatibile, con risultati sempre più promettenti, come anche nel caso di trapianto da cordone che

offre il vantaggio dell'immediata disponibilità, dell'assenza di rischio per il donatore e del basso rischio di *graft vs. host disease* (Schrier e Angelucci, 2005).

Nell'anemia falciforme la terapia trasfusionale è indicata per il trattamento dell'anemia acuta, dovuta a sequestro splenico o ad iperemolisi, per la prevenzione e il trattamento delle crisi vaso-occlusive, e prima di interventi chirurgici per ridurre il livello di Hb S e conseguentemente i rischi dell'anestesia. In alcuni Centri viene utilizzata la exsangui-notrasfusione per la prevenzione ed il trattamento di crisi vasocclusive particolarmente gravi, per prevenire la ricorrenza di eventi trombotici a carico del sistema nervoso centrale e nel terzo trimestre di gravidanza per ridurre il rischio di complicanze materne e la mortalità fetale (de Montalembert et al., 2006). La profilassi antibiotica ed i vaccini contro i germi capsulati riducono la mortalità, specie in epoca infantile, mentre il trattamento delle crisi dolorose comprende l'idratazione e l'uso di analgesici, compresi i narcotici. L'idrossiurea riduce le crisi dolorose e il rischio di complicanze così come la necessità delle trasfusioni (Steinberg et al., 1997). Inoltre, il trapianto di midollo osseo ha avuto successo in un certo numero di pazienti, sebbene l'incidenza di sequele neurologiche appaia aumentato (Schnog et al., 2004).

Da molti anni, un approccio alternativo nella ricerca di una cura per la talassemia e per l'anemia a cellule falciformi è quello teso ad individuare una terapia farmacologica capace di incrementare la concentrazione di emoglobina fetale (Lal e Vichinsky, 2004). Numerosi progressi sono stati anche effettuati nello sviluppo di

vettori e di metodi di trasduzione per la correzione del difetto genico dell'emoglobina con la terapia genica somatica, e l'individuazione di un sistema sicuro, stabile e ad alta efficienza, utile a livello clinico, non sembra essere lontano (Sadelain et al., 2006).

Aspetti normativi

La legge n. 40/1998, poi confluita nel D.Lgs. 286 del luglio 1998, dal titolo: "Testo unico delle disposizioni concernenti la disciplina dell'immigrazione e norme sulla condizione dello straniero", il successivo Regolamento di attuazione (DPR n. 394/99) e i "Documenti programmatici relativi alla politica dell'immigrazione e degli stranieri nel territorio dello Stato ...", predisposti dal Governo, hanno enfatizzato l'importanza dell'accessibilità, da parte degli stranieri, ai servizi sanitari (ed in particolare a quelli pubblici), come elemento chiave per una loro progressiva integrazione.

Tali documenti hanno riconosciuto al fenomeno migratorio una valenza strutturale e non legata all'emergenza e proposto la politica di integrazione perseguita dallo Stato Italiano come un tentativo di "mettere gli stranieri nella condizione di vivere 'normalmente' ...", cercando di risolvere quelle condizioni penalizzanti rispetto ai cittadini italiani in condizioni economiche e sociali comparabili, di cui l'accesso ai servizi sanitari è espressione primaria. L'articolo 34 del Testo Unico, dal titolo "Assistenza per gli stranieri iscritti al Servizio sanitario nazionale", contiene le norme per gli immigrati "regolarmente soggiornanti" sul nostro territorio affermando la piena

uguaglianza di diritti e di doveri attinenti l'assistenza sanitaria con i cittadini italiani, perseguita secondo modalità che garantiscano la parità di trattamento.

L'articolo 35, dal titolo "Assistenza sanitaria per gli stranieri non iscritti al Servizio Sanitario Nazionale", estende "ai cittadini stranieri presenti sul territorio nazionale, non in regola con le norme relative all'ingresso ed al soggiorno ..., le cure ambulatoriali ed ospedaliere urgenti o comunque essenziali, ancorché continuative, per malattia ed infortunio" e "i programmi di medicina preventiva a salvaguardia della salute individuale e collettiva".

Relativamente all'organizzazione dell'offerta assistenziale, il Regolamento di attuazione prevede (art. 43, comma 8) che "le regioni individuano le modalità più opportune per garantire che le cure essenziali e continuative previste all'articolo 35, comma 3, del testo unico, possano essere erogate ..." con la conseguente applicazione delle disposizioni nazionali in modo non omogeneo sul territorio, creando così una situazione nella quale un'identica condizione giuridica incontra un ventaglio di risposte [IX Consensus sull'Immigrazione, VII Congresso Nazionale SIMM (2006)] (Tab. I).

Aspetti relazionali e culturali

Garantire un diritto significa renderlo leggibile e fruibile e nella pratica lo sviluppo di una medicina attenta alle complesse problematiche delle persone con il rispetto delle diverse dignità e culture è ancora lontano. Lo stato di salute degli immigrati

e delle minoranze etniche è spesso peggiore di quello della media della popolazione, per la condizione socio-culturale svantaggiata e talvolta per esperienze traumatiche di migrazione e per la mancanza di un adeguato sostegno sociale nei Paesi di arrivo. Il primo fattore che condiziona l'uso dei servizi sanitari da parte degli immigrati è la carenza di informazione relativa all'accesso e al funzionamento dei servizi ospedalieri ed ambulatoriali disponibili. Spesso inoltre i servizi offerti non riescono ad offrire un'assistenza sanitaria adeguata per le barriere linguistiche, la diversità culturale, l'impreparazione dei professionisti e delle organizzazioni ad agire in modo competente in un contesto multietnico. Gli stessi operatori socio-sanitari italiani, infatti, spesso non conoscono le norme e mancano di formazione interculturale e dei supporti professionali necessari ad affrontare un'utenza culturalmente differenziata. Anche la malattia, come la cultura, è diversamente percepita dalle diverse persone che la vivono e non esiste salute al di fuori del contesto culturale.

Nella programmazione di un percorso di prevenzione delle emoglobinopatie negli immigrati, quindi, è fondamentale considerare che l'immigrato generalmente non mette in atto strategie preventive ma si rivolge ai servizi in caso d'emergenza o di malattia conclamata, quando cioè non può farne a meno. Accanto alla necessità di superare le difficoltà linguistiche, inoltre, non si può prescindere dalla peculiarità culturale e religiosa e dal conoscere come è vissuta nelle diverse realtà la contraccezione, la gravidanza (nella maggior parte dei casi l'approccio della donna immigrata in gravidan-

Tab. I. Prospetto delle normative regionali, con specifica attenzione alle indicazioni di programmazione e progettualità specifica sulla salute degli stranieri – aggiornata al maggio 2005.

Regioni	Legge regionale del 1988		Piano sanitario regionale		Altri atti specifici 1999/2005	
	Riferimento	Politica sanitaria attiva	Anni di validità	Programmazione specifica	Informativa	Progettualità
Abruzzo	n. 46/04	X	1999-2001	O	X	–
Basilicata	n. 21/96	X	1997-1999	–	–	–
Calabria	n. 17/90	O	2004-2006	O	–	–
Campania	n. 33/94	X	2002-2004	X	X	X
Emilia Rom	n. 5/04	X	1999-2001	X	X	X
Friuli Venezia Giulia	n. 5/05	X	2000-2002	X	X	X
Lazio	n. 17/90	X	2002-2004	X	X	X
Liguria	n. 7/90	X	2003-2005	X	X	X
Lombardia	n. 38/88	X	2002-2004	X	X	X
Marche	n. 2/98	X	2003-2006	X	X	X
Molise	–	–	1997-1999	–	–	–
Piemonte	n. 64/89	X	1997-1999	X	X	X
Puglia	n. 26/00	–	2002-2004	X	X	–
Sardegna	n. 46/90	X	2006-2008	O	–	–
Sicilia	n. 55/80	–	2000-2002	O	X	–
Toscana	n. 22/90	X	2005-2007	X	X	X
P.A. Trento	L.P. n. 13/90	X	2000-2002	X	X	–
P.A. Bolzano	–	–	2000-2002	–	X	X
Umbria	n. 18/90	X	2003-2005	X	X	X
Valle d’Aosta	n. 51/95	–	2002-2004	X	X	X
Veneto	n. 9/90	X	2003-2005	X	X	X

O = cenni; X = tema affrontato; – = tema non affrontato

Fonte: Osservatorio iolistiche regionali immigrazione e salute Caritas di Roma

za con la struttura sanitaria è dopo il primo trimestre), la famiglia. Per quanto riguarda la diagnosi prena-

tale, per esempio, nella tradizione islamica maggioritaria si considera che l’anima viene infusa nell’em-

brione al compimento del 4° mese di gravidanza e per la maggioranza sunnita questa è la regola da segui-

re a proposito di aborto. A questa interpretazione fa eccezione quella di una minoranza, legata soprattutto alla tradizione sciita: essa ritiene che l'embrione riceva l'anima da Dio già al 40° giorno della sua vita. Anche entro questi periodi, comunque, l'aborto viene ritenuto possibile solo nel caso in cui il feto abbia un quadro malformativo o una malattia congenita che potrebbe compromettere la vita del neonato. Per un corretto approccio preventivo, diagnostico e terapeutico alle emoglobinopatie negli immigrati, è necessario quindi adottare quelle stesse risposte atte a tutelare il diritto alla salute degli immigrati globalmente considerato.

L'attenzione ai bisogni di persone di origini diverse e la necessità che siano riequilibrati le disparità che impediscono l'accesso e l'utilizzo equo dei servizi sono alla base di un progetto che ha come obiettivo la creazione di servizi sanitari "culturalmente competenti" quali i *Migrant-friendly Hospitals* (MFH) e la rete degli Ospedali per la Promozione della Salute (*Health Promoting Hospitals*) dell'OMS (The Amsterdam declaration, 2004). I servizi "culturalmente competenti" si propongono di migliorare l'accesso ai servizi mediante la produzione di materiale informativo e la predisposizione di segnaletica multilingue, superare le barriere linguistiche e culturali mediante la realizzazione di un servizio strutturato e coordinato di mediazione interculturale, potenziare l'informazione, l'educazione e l'*empowerment* del paziente e rafforzare le "competenze culturali" del personale sanitario riducendo in questo modo la dissonanza culturale e di qui la malattia.

Conclusioni

L'Italia è, dopo la Germania, la Spagna e la Francia, il Paese europeo ad avere il maggior numero di immigrati. La maggior parte di questi proviene dall'Africa, dall'America Latina ed dall'Asia sud-orientale (oltreché dall'Europa dell'Est), zone endemiche per malattie infettive quali tubercolosi, HIV, epatiti virali, malattie veneree, malaria e parassitosi, ma anche per malattie ereditarie come le emoglobinopatie. In particolare, dei 300 milioni di portatori di difetti emoglobinici, la maggior parte vive nel Sud Est asiatico e il 95% delle nascite di bambini affetti da talassemia avviene in India, Asia e Medio Oriente. Il fatto che ad emigrare siano soprattutto persone giovani e che i dati più recenti mostrino un aumento dell'immigrazione di donne e bambini insieme al numero crescente di nuovi nati figli di genitori stranieri è alla base non solo della sempre maggiore frequenza dei disordini ereditari della sintesi globinica, ma anche della presenza di aspetti e problematiche nuove dal punto di vista diagnostico, preventivo e della assistenza in genere.

La prevalenza delle emoglobinopatie infatti varia considerevolmente in rapporto alla posizione geografica e al gruppo etnico e i flussi migratori rendono il quadro di distribuzione variegato, creando fenotipi sempre più complessi per l'associazione di diverse mutazioni. Vieni quindi superato il concetto di relativa omogeneità delle mutazioni in Italia e, accanto alla forma classica di beta talassemia major, sono destinate a divenire comuni anche le forme gravi di α -talassemia (Hb

H, Hb H-Constant Spring) e la E- β -talassemia, mentre, per quanto riguarda le altre emoglobinopatie, i difetti emoglobinici già presenti nella popolazione italiana come l'Hb S, l'Hb C, L'Hb D Los Angeles divenuti ora più frequenti, si affiancano a rari o nuovi difetti emoglobinici. La necessità di caratterizzare mutazioni nuove o non consuete e la maggiore frequenza di composti genetici complicano il percorso diagnostico che non può essere effettuato nei laboratori d'analisi generali e pone nuove sfide agli operatori dei Centri di riferimento che devono ricorrere con sempre maggiore frequenza al sequenziamento genico. Nel *counseling*, in caso di composti eterozigoti o di omozigosi per le nuove varianti la conoscenza della maggiore o minore rilevanza dei difetti emoglobinici nei Paesi di origine degli immigrati può non essere sufficiente per una sicura correlazione genotipo-fenotipo. Fenotipi severi o incompatibili con la vita, prima non presenti o rarissimi nel nostro Paese (forme gravi di malattia da emoglobina H, idrope fetale) devono essere considerati. Accanto agli aspetti tecnico-laboratoristici, la diagnosi prenatale delle emoglobinopatie degli immigrati non può prescindere dalla conoscenza e dal rispetto di aspetti etici e culturali dei soggetti coinvolti. Percorsi di integrazione culturale nel rispetto delle tradizioni e delle etnie di origine e la conoscenza delle specifiche necessità sanitarie delle persone immigrate rappresentano la base senza la quale non è possibile attuare delle strategie per la promozione e per la tutela della salute dell'intera società.

Box riassuntivo

Cosa sapevamo prima

- Le emoglobinopatie sono caratterizzate da un'alterazione qualitativa e/o quantitativa della sintesi delle catene globiniche.
- L'epidemiologia delle mutazioni che danno origine alle emoglobinopatie è diversa per ogni etnia considerata.
- Tra le varianti emoglobiniche più rilevanti per frequenza e gravità, l'Hb S è caratteristica dell'Africa centrale e del Medio Oriente, l'Hb E è comune nel Sud Est Asiatico e l'Hb C nell'Africa del Nord e Sud-Sahariana.
- Nell'ambito delle mutazioni alfa-talassemiche, nel Bacino del Mediterraneo è presente quasi esclusivamente la delezione di un singolo gene alfa-globinico.
- L'identificazione dei portatori di beta-talassemia viene eseguita mediante *screening* ematologico e, nelle coppie a rischio, con la caratterizzazione molecolare utilizzando sonde complementari alle più comuni mutazioni.

Cosa sappiamo adesso

- La distribuzione geografica delle emoglobinopatie risente fortemente dei flussi migratori.
- In Italia è sempre maggiore il numero di eterozigoti per mutazioni nuove o inusuali e di composti eterozigoti.
- La presenza di portatori di delezione in cis di 2 geni alfa-globinici rende possibili gravidanze a rischio di idrope fetale.
- In assenza di sonde popolazione-specifiche per i vari gruppi di immigrati è spesso necessario ricorrere al sequenziamento genico.
- Le strategie preventive non possono esulare dall'informazione delle comunità di immigrati e dal superamento di barriere linguistiche e culturali.

... e per la pratica clinica

- La possibilità di un'emoglobinopatia deve essere sempre presa in considerazione in un bambino extracomunitario proveniente da aree ad alto rischio.
- La diagnosi di emoglobinopatia dovrebbe essere effettuata in Laboratori specializzati.
- Percorsi di integrazione culturale sono alla base delle strategie preventive e assistenziali per le persone immigrate.

Bibliografia

Angastiniotis M, Modell B. *Global Epidemiology of Haemoglobin Disorders*. Ann N Y Acad Sci 1998;850:251-69.

Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. *Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine*. Haematologica 2004;89:1187-93.

** *Studio multicentrico che analizza la prevalenza delle complicanze e la curva di sopravvivenza dei talassemici italiani*.

Cao A, Galanello R, Rosatelli M.C. *Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies*. In: Baillieres Clinical Haematol 1998;11:215-38.

** *Descrive gli aspetti tecnici dello screening delle emoglobinopatie e diagnosi prenatale*.

Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. *Thalassemia*. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2004;1:14-34.

** *Interessante articolo incentrato sui nuovi aspetti della talassemia in campo epidemiologico, clinico e di diagnosi e terapia dell'accumulo di ferro*.

Fucharoen S, Winichagoon P. *Hemoglobinopathies in Southeast Asia: Molecular Biology and clinical medicine*. Hemoglobin 1997;21:299-319.

Galanello R, Sollaino C, Paglietti E, et al. *Alpha-thalassemia carrier identification by DNA analysis in the screening for thalassemia*. Am J Hematol 1998;59:273-8.

Galanello R, Eleftheriou A, Traeger-Synodinos J, Old J, Petrou M, Angastiniotis M. *Prevention of Thalassaemias and other Haemoglobin Disorders*. Thalassaemia International Federation 2003;Vol. 1.

** *Testo molto utile per chi debba occuparsi di prevenzione: informazioni sulla strategia della prevenzione e sulla epidemiologia delle emoglobinopatie*.

Lal A, Vichinsky E. *The role of fetal hemoglobin-enhancing agents in thalassemia*. Semin Hematol 2004;41(Suppl 6):17-22.

de Montalembert M, Girot R, Galacteros F. *Sickle cell disease in France in 2006: results and challenges*. Arch Pediatr 2006;13:1191-4.

Morrone A. *Salute e società multiculturale*. Cortina 1996.

** *Libro che fa luce sulla realtà dell'immigrazione in Italia, frutto degli studi effettuati su oltre cinquantamila immigrati dal Servizio di medicina per immigrati extracomunitari creato dal dottor Aldo Morrone presso l'Istituto scientifico San Gallicano e dalla Caritas di Roma*.

Old J, Traeger-Synodinos J, Galanello R, et al. *Prevention of thalassemias and other haemoglobin disorders*. Thalassaemia International Federation 2005;Vol. 2.

** *Descrivere in maniera esauriente tutte le metodiche utilizzate nello screening e diagnosi prenatale delle emoglobinopatie.*

Origa R, Sollaino MC, Giagu N, et al. *Clinical and molecular analysis of haemoglobin H disease in Sardinia: haematological, obstetric and cardiac aspects in patients with different genotypes*. Br J Haematol 2007;136:126-32.

** *Descrivere in dettaglio vari aspetti clinici della malattia da emoglobina H in Sardegna.*

Premavardhena A, De Silver S, Arambepola M, et al. *Hemoglobin E- beta- thalassaemia: progress report from the International Study Group*. Ann N Y Acad Sci 2005;1054:33-9.

Sadelain M, Boulad F, Galanello R, et al. *Therapeutic Options for Patients with Severe beta-Thalassaemia: The Need for Globin Gene*

Therapy. Hum Gene Ther. 2006;11 (Epub ahead of print).

** *Un lavoro che fa il punto sullo stato attuale della terapia genica della talassemia.*

Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL. *Disorders of Hemoglobin*. Cambridge 2001.

** *Libro indispensabile per chi si occupa di emoglobinopatie.*

Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, et al. *Sickle cell disease; a general overview*. Neth J Med 2004;62:364-74.

Schrier SL, Angelucci E. *New Strategies in the Treatment of the Thalassemias*. Annu Rev Med 2005;56:157-71.

** *Articolo incentrato sulle complicanze delle talassemie e sulle nuove opzioni terapeutiche, con particolare riguardo al trapianto di midollo osseo.*

Steinberg MH, Lu ZH, Barton FB, Terrin ML, Charache S, Dover GJ. *Fetal haemoglobin in*

sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea. Multicenter Study of Hydroxyurea. Blood 1997;89:1078-88.

"The Amsterdam declaration". Final conference of the European project Migrant-Friendly Hospitals, Amsterdam, The Netherlands, December 9-11, 2004.

** *Importante documento di raccomandazioni sul tema dell'orientamento degli ospedali verso le problematiche poste dalle differenze etno-culturali.*

Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassaemia syndromes*. Oxford: Blackwell Science 2001.

www.globin.cse.psu.edu

** *Sito internet aggiornato nel quale trovare le varianti emoglobiniche finora descritte.*

www.istat.it e www.dossierimmigrazione.it

** *Siti internet dai quali è stato possibile estrarre dati per l'inquadramento socio-demografico della popolazione residente in Italia alla luce dei flussi migratori.*

Corrispondenza

prof. R. Galanello
via Jenner s/n
09121 Cagliari, Italy
Tel. +39 070 6095508
E-mail: renzo.galanello@mcweb.unica.it

